



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005121180/14, 06.07.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.07.2005

(45) Опубликовано: 27.03.2007 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: БЕЛОКОНЬ Н.А. и др. Врожденные
пороки сердца., М., 1990, с.32-35. RU
99111384 А, 20.02.2001. NIEWIADOMSKA-
JAROSIK K. et al. [Intrauterine growth
retardation-cardiologic diagnosis].: Ginekol
Pol. 2003 Dec; 74 (12): 1531-5. KOVALCHIN
J.P. et al. The impact of fetal
echocardiography.: Pediatr Cardiol. 2004 May-
Jun; 25 (3): 299-306.

Адрес для переписки:

153731, г.Иваново, ул. Победы, 20, ФГУ
"Ивановский НИИ материнства и детства им.
В.Н. Городкова", патентный отдел

(72) Автор(ы):

Посисеева Любовь Валентиновна (RU),
Назаров Сергей Борисович (RU),
Кузьменко Галина Николаевна (RU),
Горожанина Татьяна Зиновьевна (RU),
Назарова Алла Олеговна (RU),
Павлова Нина Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение
"Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н. Городкова
Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию" (RU)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ МАЛЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА У ПЛОДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в
частности к акушерству. Способ обеспечивает
раннюю и более точную диагностику. Проводят
обследование беременной женщины, при этом в
периферической крови женщины определяют
концентрацию металлопротеиназы-3, С-
реактивного белка, антител к кардиолипину класса
IgG, креатинфосфокиназы, рассчитывают

дискриминантную функцию (Y) по формуле: $Y = 3,088 - 0,14996 \times A - 1,55513 \times B - 0,0087 \times D$, где А -
показатель МПП-3 (ng/mL); В - показатель С-
реактивный белок (mg/dL); С - показатель антитела
к кардиолипину класса IgG (GPL U/ml); D -
показатель КФК (U/l) и при значении $Y < 0$
диагностируют малые аномалии развития сердца у
плода. 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005121180/14, 06.07.2005**(24) Effective date for property rights: **06.07.2005**(45) Date of publication: **27.03.2007 Bull. 9**

Mail address:

**153731, g.Ivanovo, ul. Pobedy, 20, FGU
"Ivanovskij NII materinstva i detstva im.
V.N. Gorodkova", patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Posiseeva Ljubov' Valentinovna (RU),
Nazarov Sergej Borisovich (RU),
Kuz'menko Galina Nikolaevna (RU),
Gorozhanina Tat'jana Zinov'evna (RU),
Nazarova Alla Olegovna (RU),
Pavlova Nina Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Ivanovskij nauchno-issledovatel'skij
institut materinstva i detstva imeni V.N.
Gorodkova Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniu i sotsial'nomu razvitiju" (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING INCONSIDERABLE ABNORMALITIES OF FETAL CARDIAC DEVELOPMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, obstetrics.

SUBSTANCE: it is necessary to inspect a pregnant woman, moreover, in her peripheral blood one should detect the concentration of metalloproteinase-3 (MP-3), C-reactive protein, antibodies to cardiolipin of IgG type, creatine phosphokinase (CPK) and calculate discriminant function (Y) according to the following formula: $Y=3.088-0.14996xA-1.55513xB-0.0087xD$, where A -

the value of MP-3 (ng/mL); B - the value of C-reactive protein (mg/dL); C - the value of antibody to cardiolipin of IgG type (GPL U/ml); D - the value of CPK (U/l) and at $Y<0$ one should diagnose inconsiderable abnormalities of fetal cardiac development.

EFFECT: higher accuracy and earlier terms of diagnostics.

3 ex, 1 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству, и может быть использовано для диагностики малых аномалий развития сердца у плода.

Актуальность Патология сердечно-сосудистой системы у новорожденных является одной из актуальных проблем перинатологии, частота ее не имеет тенденции к снижению и составляет по данным разных авторов от 17 до 36% (1, 2). В последнее время уделяют большое внимание проблеме малых аномалий развития сердца (МАРС) (3, 4). К малым аномалиям развития сердца следует относить анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, являющиеся морфологической основой функциональных изменений сердечной деятельности (5, 6). МАРС могут являться причиной нарушений сердечного ритма, синдрома внезапной смерти, существенно влиять на внутрисердечную гемодинамику (7). Для избежания субъективизма и последующей гипердиагностики МАРС, необходима их объективизация посредством количественной оценки. Одним из современных методов диагностики является трансторакальная ЭхоКГ, но она выявляет патологию сердца лишь в 45% случаев. Недостаточная информативность инструментальных методов диагностики МАРС диктует необходимость поиска новых способов диагностики, с целью своевременной профилактики возможных функциональных осложнений со стороны сердца.

Известен способ диагностики МАРС при помощи трансвагинального ультразвукового исследования (Шарыкин А.С. Современные возможности пренатальной диагностики пороков сердца. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - №6. - С.9-15).

Недостатки способа:

1) затруднена диагностика МАРС (погранично узкая аорта, пролапсы клапанов) в первой половине беременности, так как развитию существенного градиента давления в местах сужения выходных отделов желудочков и крупных сосудов препятствуют внутрисердечные физиологические шунты;

2) недостаточно высокая чувствительность (частота выявленных пороков и аномалий составляет не более 41-64%);

3) нежелательность проведения исследования беременным с выраженной угрозой прерывания беременности, с цервикосеркляжем, центральным предлежанием плаценты;

4) необходим определенный уровень технического оснащения, высококвалифицированный специалист.

Наиболее близким по техническому решению является способ диагностики малых аномалий развития сердца плода у беременных при помощи доплерэхокардиографии (Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. - М., 1990. - С.32-35).

Указанный способ избран нами в качестве ближайшего аналога (прототипа), однако он имеет ряд существенных недостатков:

1) систематическое ультразвуковое акушерское обследование осуществляется далеко не во всех регионах;

2) при положении плода спинкой кпереди тень позвоночника затрудняет визуализацию сердца;

3) на поздних сроках беременности крупные размеры плода ограничивают его подвижность в полости матки, что затрудняет изменение положения плода и визуализацию сердца во время исследования;

4) субъективизм оценки, гипердиагностика;

5) невозможность ранней диагностики до 14-18 недель, так как имеющиеся физиологические внутрисердечные шунты препятствуют градиенту давления в местах выходных отделов желудочков;

6) необходимость наличия опытного специалиста.

Указанные недостатки предлагается устранить в заявляемом способе.

Техническим решением заявляемого способа является диагностика МАРС плода, в том числе и ранняя путем определения уровня показателей металлопротеиназы-3 (МПП-3), С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, креатинфосфокиназы (КФК) в венозной крови у беременных с последующим расчетом дискриминантной функции (Y), при

значениях которой меньше нуля диагностируют МАРС с точностью 83,3%.

Способ осуществляется следующим образом.

У беременной женщины забирают из вены 2 мл венозной крови для исследования в 1 пробирку.

5 Затем кровь центрифугируют в течение 15 минут при скорости вращения 1500 об/мин. МПП-3 определяют иммуноферментным способом набором фирмы R & Systems на приборе типа EL 808 автоматический 8-канальный ридер фирмы BIO-TEK Instruments INC, результат читается в единицах ng/mL. Далее производится исследование С-реактивного белка высокочувствительным методом по стандартной методике количественным
10 иммунохемилюминесцентным способом на приборе Immulite фирмы DPC (USA), результат читается в единицах mg/dL. Антитела к кардиолипину класса IgG определяют иммуноферментным методом набором фирмы Orgentec Diagnostike GmbH, результат читается в единицах GPL U/ml. КФК определяют набором Uniate 3 фирмы Roche результат читается в единицах U/l. Затем рассчитывают дискриминантную функцию (Y) по формуле:

15 $Y = 3,3088 - 0,14996 \times A - 1,55513 \times B - 0,08019 \times C - 0,0087 \times D$, где

A - показатель МПП-3 (ng/mL);

B - показатель С-реактивный белок (mg/dL);

C - показатель антитела к кардиолипину класса IgG (GPL U/ml);

D - показатель КФК (U/l).

20 При значении $Y < 0$ диагностируют малые аномалии развития сердца у плода.

Новизна заявляемого способа заключается в том, что впервые проводится диагностика МАРС у плода на любом сроке беременности, начиная с момента формирования сердечно-сосудистой системы (с 9 недель гестации), с помощью определения уровня МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG и КФК в крови у беременных
25 женщин. Впервые прослежена взаимосвязь изучаемых показателей при МАРС.

Известно, что МПП-3 катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, коллаген. МПП-3 также может влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. Субстратом для МПП-3 являются коллагены, протеогликан-связанный белок, эластин, являющиеся структурным
30 компонентом соединительной ткани. Считают, что МПП-3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования.

С-реактивный белок является маркером повреждения сосудов. Он является общепризнанным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и маркером воспаления (8). Нами впервые исследуется как фактор, участвующий в формировании
35 аномального развития сердца у плода.

Антитела к кардиолипину класса IgG являются фактором, вызывающим гиперкоагуляцию, повреждение эндотелия и возникновение тромбозов. Уровень антител к кардиолипину класса IgG связан с формированием сердечной патологии. Описаны поражения сердечно-сосудистой системы плода в виде блокады проводящих путей,
40 водянки плода (9).

КФК является цитозольным ферментом, который связан с миофибриллами и контролирует обратимую реакцию фосфорилирования креатинина, ее уровни изменяются при заболеваниях сердца, нарушении функции сосудов плаценты. Ее активность
45 изменяется при нарушениях обменных процессов в сердце и плаценте, так как ее содержание в этих тканях наибольшее (8).

Нами впервые установлено, что увеличение уровня МПП-3 сочетается с повышением содержания в крови антител к кардиолипину класса IgG, С-реактивного белка и КФК у беременных женщин, имеющих плод с малыми аномалиями развития сердца.

Отличительные признаки способа:

50 Определение в периферической венозной крови беременных женщин концентрации МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, КФК с последующим расчетом дискриминантной функции (Y) по формуле:

$Y = 3,3088 - 0,14996 \times A - 1,55513 \times B - 0,08019 \times C - 0,0087 \times D$, где

А - показатель МПП-3 (ng/mL);
 В - показатель С-реактивный белок (mg/dL);
 С - показатель антитела к кардиолипину класса IgG (GPL U/ml);
 D - показатель КФК (U/l).

5 При значении $Y < 0$ диагностируют наличие малых аномалий развития сердца у плода. Сущность заявляемого способа поясняется следующими примерами.

Пример 1. Женщина А. поступила в отделение патологии беременных Ивановского НИИ материнства и детства с диагнозом: беременность 34 недели. Гестоз легкой степени (водянка). Синдром удлинненного интервала QT. Синкопальная экстрасистолия. Женщине
 10 была выполнена доплерэхокардиография плода, выявлено наличие МАРС - дополнительная поперечная трабекула у верхушки левого желудочка. По заявляемому способу определено в венозной крови содержание МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, КФК.

Расчет по формуле:

15 $Y = 3,3088 - 0,14996 \times 12,408(\text{ng/mL}) - 1,55513 \times 0,091(\text{mg/dL}) - 0,08019 \times 22(\text{GPLU/ml}) - 0,0087 \times 29(\text{U/l})$,

где 12,408, 0,091, 22, 29 - количественные характеристики заявляемых параметров - МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, КФК.

$Y = -0,7099$, меньше нуля, что соответствует заявляемому способу на диагностику МАРС.

20 В сроке беременности 38 недель родился ребенок мужского пола, вес 2950 г, рост 55 см, оценка по Апгар 7-8 баллов. На вторые сутки ребенку выполнена трансторакальная эхокардиография, наличие МАРС подтвердилось. Диагноз по заявляемому способу подтвердился.

Пример 2. Женщина З. поступила в отделение патологии беременных Ивановского НИИ материнства и детства с диагнозом: беременность 25 недель. Угрожающий выкидыш. Диффузное увеличение щитовидной железы I степени, эутиреоз. Фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Многоводие. Женщине
 25 выполнена доплерэхокардиография плода, МАРС не найдено. По заявляемому способу определено в венозной крови содержание МПП-3, С-реактивного белка, антител к
 30 кардиолипину класса IgG, КФК.

Расчет по формуле:

$Y = 3,3088 - 0,14996 \times 2,285(\text{ng/mL}) - 1,55513 \times 0,137(\text{mg/dL}) - 0,08019 \times 6(\text{GPLU/ml}) - 0,0087 \times 59(\text{U/l})$,

35 где 2,285, 0,137, 6, 59 - количественные характеристики заявляемых параметров - МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, КФК.

$Y = 1,758649$, больше нуля, что свидетельствует об отсутствии МАРС у плода. В сроке беременности 38 недель родился ребенок мужского пола, вес 3500 г, рост 54 см, оценка по Апгар 8-9 баллов. На вторые сутки ребенку выполнена трансторакальная
 40 эхокардиография, наличие МАРС не подтвердилось. Диагноз по заявляемому способу подтвердился.

Пример 3. Женщина К. поступила в отделение патологии беременных Ивановского НИИ материнства и детства с диагнозом: беременность 18 недель. Угрожающий выкидыш. Фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Многоводие. Женщине выполнена доплерэхокардиография плода, МАРС не найдено. По
 45 заявляемому способу определено в венозной крови содержание МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину IgG, КФК.

Расчет по формуле:

$Y = 3,3088 - 0,14996 \times 7,769(\text{ng/mL}) - 1,55513 \times 0,634(\text{mg/dL}) - 0,08019 \times 12,001(\text{GPLU/ml}) - 0,0087 \times 99(\text{U/l})$,

50 где 7,769, 0,634, 12,001, 99, - количественные характеристики заявляемых параметров - МПП-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, КФК.

$Y = -0,66585$, меньше нуля, что соответствует заявляемому способу на диагностику МАРС. В сроке беременности 40 недель родился ребенок женского пола, вес 3400 г, рост

52 см, оценка по Апгар 8-9 баллов. На вторые сутки ребенку выполнена трансторакальная эхокардиография, наличие МАРС подтвердилось. Диагноз по заявляемому способу подтвердился.

Преимущества способа.

- 5 1. Возможность диагностики малых аномалий развития сердца с момента формирования сердечно-сосудистой системы плода (с 9 недель беременности).
2. Возможность комплексной биохимической оценки аномалий развития сердца, что наиболее достоверно.
3. Позволяет осуществить своевременную коррекцию функциональных изменений
- 10 сердца в период новорожденности, благодаря ранней диагностике МАРС плода после рождения.
4. Состояние плода оценивается по изменениям биохимических параметров матери.
5. Предлагаемый способ имеет высокую точность - 83,3%, чувствительность 79,3%, специфичность 89,5%. Результаты исследования представлены в таблице 1.

15

Таблица 1	
Показатель	Количество обследованных
Всего обследовано новорожденных	48
Истинно положительный результат	23
Истинно отрицательный результат	17
20 Ложно положительный результат	2
Ложно отрицательный результат	6
Точность заявляемого способа	83,3%
Специфичность заявляемого способа	89,5%
Чувствительность заявляемого способа	79,3%

25 Список литературы

1. Меньшикова Л.И., Макарова В.И., Сурова О.В. и др. Значение малых аномалий развития сердца в формировании патологии сердечно-сосудистой системы у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - Т.46, №5. - С.39-42.
2. Школьников М.А., Леонтьева И.В. Современная структура сердечно-сосудистых
- 30 заболеваний у детей, лечение и профилактика. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1997. - Т.42, №6. - С.14-20.
3. Зелинская Д.И. Педиатрическая служба России: перспективы развития. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - Т.44, №2. - С.4-7.
4. Кадурина Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными
- 35 клиническими вариантами наследственных болезней соединительной ткани. //Вестник аритмологии. - 2000. - №18. - С.87.
5. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. //Кардиология. - 2000. - №9. - С.78-90.
6. Turner W. Heart with moderator band in left ventricle // J. Anat. Physiol. -
- 40 1993. - Vol.27. - P.19-22.
7. Домницкая Т.М., Сидоренко Б.А. // Кардиология. - 1997. - №10. - С.45-47.
8. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. - М., 1997. - С.52.
9. Макацария А.Д., Бицадзе О.В., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В. Антифосфолипидный
- 45 синдром в акушерской практике. - М., 2001. - С.344.

Формула изобретения

Способ диагностики малых аномалий развития сердца у плода путем обследования беременной женщины, отличающийся тем, что в периферической крови женщины

50 определяют концентрацию металлопротеиназы-3, С-реактивного белка, антител к кардиолипину класса IgG, креатинфосфокиназы, рассчитывают дискриминантную функцию (Y) по формуле $Y = 3,088 - 0,14996 \times A - 1,55513 \times B - 0,0087 \times D$, где A - показатель МПП-3 (ng/mL); B - показатель С-реактивный белок (mg/dL); C - показатель антитела к

кардиолипину класса IgG (GPL U/ml); D - показатель КФК (U/l), и при значении $Y < 0$ диагностируют малые аномалии развития сердца у плода.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50