



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016100759, 11.01.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.01.2016Дата регистрации:  
28.07.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.01.2016

(45) Опубликовано: 28.07.2017 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, ГБОУ ВПО  
Читинская государственная медицинская  
академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна (RU),  
Анохова Людмила Ильинична (RU),  
Тарбаева Долгорма Александровна (RU),  
Фролова Наталия Ивановна (RU),  
Белозерцева Евгения Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования Читинская  
государственная медицинская академия  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU2486519 C1 27.06.2013. RU  
2565405 C1 20.10.2015. US 2012021442 A1  
26.01.2012. НАМЖИЛОВА Л.С. и др. "новые  
возможности прогнозирования очень ранних  
преждевременных родов". Сибирский  
медицинский журнал (Иркутск), 2015, 3, с.60-  
63. MENON R. et al. "Multilocus interaction  
at maternal tumor necrosis factor-alpha, tumor  
necrosis factor receptors, (см. прод.)

## (54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и гинекологии, и касается прогнозирования преждевременных родов. Для этого выделяют геномную ДНК, определяют полиморфизм генов интерлейкинов IL1b T>C31 и TNFa - G>A308 и рассчитывают прогностический коэффициент Y по формуле  $Y = \exp(2,54+0,19 \cdot X1+12,28 \cdot X2+0,07 \cdot X3+0,63 \cdot X4+2,43 \cdot X5+1,97 \cdot X6) / (1 + \exp(-2,54+0,19 \cdot X1+12,28 \cdot X2+0,07 \cdot X3+0,63 \cdot X4+2,43 \cdot X5+1,97 \cdot X6))$ , где Y - вероятность развития преждевременных родов; X1 - полиморфизм гена интерлейкина IL1b T>C31 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1

- мутантная гомозигота); X2 - полиморфизм гена интерлейкина TNFa - G>A308 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота); X3 - возраст пациентки (в годах); X4 - вредные привычки (курение) (0 - нет; 1 - есть); X5 - наличие выкидышей и преждевременных родов (0 - нет; 1 - есть); X6 - наличие аборт (0 - нет; 1 - есть). При значении прогностического коэффициента  $Y > 0,5$  прогнозируют преждевременные роды. Способ обеспечивает точность прогноза более 84% за счет учета индивидуальных анамнестических и генетических данных пациенток. 4 пр.

(56) (продолжение):

interleukin-6 and interleukin-6 receptor gens predict spontaneous preterm labor in european-american women". Am J Obstet Gynecol 2006 Jun;194(6):1616-24, реферат, найдено 25.05.2017 из PubMed PMID:16731080.

R U 2 6 2 6 5 1 0 C 1

R U 2 6 2 6 5 1 0 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2016100759**, 11.01.2016(24) Effective date for property rights:  
**11.01.2016**Registration date:  
**28.07.2017**

Priority:

(22) Date of filing: **11.01.2016**(45) Date of publication: **28.07.2017** Bull. № 22

Mail address:

**672090, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, GBOU VPO  
Chitinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya  
akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Belokrinitskaya Tatyana Evgenevna (RU),  
Anokhova Lyudmila Ilinichna (RU),  
Tarbaeva Dolgorma Aleksandrovna (RU),  
Frolova Nataliya Ivanovna (RU),  
Belozertseva Evgeniya Petrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatelnoe  
uchrezhdenie vysshego professionalnogo  
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya  
meditsinskaya akademiya Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**(54) **METHOD FOR PRETERM DELIVERY PREDICTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: genomic DNA is extracted, polymorphism of interleukin genes IL1b T>C31 and TNFa - G>A308 is determined and the prognostic coefficient Y is calculated according to the formula  $Y = \frac{\exp(2.54 + 0.19 \cdot X1 + 12.28 \cdot X2 + 0.07 \cdot X3 + 0.63 \cdot X4 + 2.43 \cdot X5 + 1.97 \cdot X6)}{1 + \exp(-2.54 + 0.19 \cdot X1 + 12.28 \cdot X2 + 0.07 \cdot X3 + 0.63 \cdot X4 + 2.43 \cdot X5 + 1.97 \cdot X6)}$ , where Y is the probability of premature delivery development, X1 is polymorphism of the interleukin gene IL1b T>C31 (0 is normal homozygote or heterozygote, 1 is mutant homozygote); X2 is polymorphism of the interleukin

gene TNFa - G>A308 (0 is normal homozygote or heterozygote, 1 is mutant homozygote), X3 is the patient's age (years), X4 is bad habits (smoking) (0 - no, 1 - yes); X5 is presence of miscarriages and premature delivery (0 - no, 1 - yes); X6 is presence of abortions (0 - no, 1 - yes). With the prognostic factor value of  $Y > 0.5$ , premature birth is predicted.

EFFECT: method provides prediction accuracy of more than 84 percent by taking into account individual anamnestic and genetic data of patients.

4 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к акушерству и гинекологии, и может быть использовано для прогнозирования преждевременных родов в преконцепционном периоде и у беременных с различными сроками беременности.

Согласно литературным данным, частота преждевременных родов составляет 6-10% и, несмотря на достижения в решении проблем репродуктивного здоровья, не имеют тенденции к снижению [13, 15].

Среди первобеременных преждевременные роды наблюдаются в 50% [1, 12]. Данная ситуация приводит к тому, что показатели перинатальной заболеваемости и смертности остаются высокими. На долю недоношенных приходится 60-70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения, слуха, тяжелых хронических заболеваний [1, 12, 14].

Случаи мертворождений при преждевременных родах происходят в 8-13 раз чаще, чем при своевременных [1]. Поэтому задача поиска маркеров преждевременных родов является актуальной, а приоритет отдается прогнозированию риска развития осложнений на ранних стадиях беременности или в преконцепционном периоде.

Известен способ прогнозирования исходов беременности [9]. Суть данного способа состоит в том, что методом двумерного ультразвукового сканирования определяют сторону локализации плаценты, затем производят забор крови у пациентки и подсчитывают процентное содержание лимфоцитов. При наличии левостороннего расположения плаценты и содержания лимфоцитов в формуле крови 20% и менее прогнозируют осложненное течение беременности фетоплацентарной недостаточностью, хронической гипоксией плода и угрожающими преждевременными родами.

Недостатками способа являются его трудоемкость за счет проведения аппаратного исследования, ограничение контингента пациенток для возможности раннего прогнозирования (УЗИ проводят не ранее 11-14 недель), недостаточная прогностическая точность, т.к. процентное число лимфоцитов может меняться из-за ряда факторов (при реактивном, опухолевом моноцитозе, вирусных, грибковых, протозойных и др. инфекциях, в период реконвалесценции после острых инфекций) [4].

Известен способ прогнозирования исхода беременности при угрозе невынашивания поздних сроков [10]. Производят забор периферической крови у исследуемой пациентки, определяют относительное содержание СД62(+) нейтрофилов и при его значении, равном или менее 65%, прогнозируют преждевременные роды в сроки 22-33 недели.

Недостатки способа: не позволяет прогнозировать исход беременности при неосложненном течении, ограничен гестационным сроком применения метода (только в 22-33 недели).

Известен способ прогнозирования преждевременных родов у пациенток с первичным привычным невынашиванием [11].

Способ осуществляют следующим образом: при изучении анамнеза уточняют репродуктивный дебют, сведения акушерского анамнеза. Оценивают наличие признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. С помощью УЗИ в сроке 20-24 недели беременности проводят определение структуры плаценты, плацентометрию, измеряют количество околоплодных вод. Затем проводят фетометрию: определяют бипариетальный и лобно-затылочный размеры головы плода, средний диаметр живота, длину бедренной, плечевой и большой берцовой костей, а также массу плода. На основании полученных данных вычисляют прогностический индекс F по формуле

$$F=0,631 \times X1 + 0,692 \times X2 + 0,857 \times X3 - 1,538 \times X4 - 2,182 \times X5 - 0,465 \times X6 - 0,465;$$

где

X1 - синдром замершей беременности в анамнезе (в случае наличия - 1, иначе - 0);

X2 - признаки НДСТ у матерей (в случае наличия маркеров НДСТ - 1, иначе - 0);  
 X3 - наличие плацентарной недостаточности (ПН) (в случае наличия - 1, иначе - 0);  
 X4 - наличие ЗВУР плода (в случае наличия - 1, иначе - 0);  
 X5 - преэклампсия тяжелой степени (в случае наличия - 1, иначе - 0);

5 X6 - хроническая внутриматочная инфекция (ХВМИ), санированная при беременности (в случае наличия - 1, иначе - 0).

При F менее 0 высока вероятность преждевременных родов у женщин с первичным привычным невынашиванием.

10 Недостатки способа: сложность способа за счет использования аппаратных методов исследования, не может быть применим в группе пациенток с неосложненным течением беременности, ограничен сроками гестации в 20-24 недели.

Известен способ прогнозирования риска развития гестоза на основе определения генетических маркеров [8].

15 Способ включает выделение геномной ДНК обследуемой женщины, проведение ПЦР-исследования участков генов MTHFR и PAI-1 путем смешивания компонентов и добавления олигопраймеров с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и визуализацией электрофореграммы в полиакриламидном геле.

20 Для амплификации с целью исследования участка гена MTHFR используют прямой праймер CCAGTCCCTGTGGTCTCTTCAT и обратный праймер AGGGAGCTTATGGGCTCTCCT, с целью исследования участка гена PAI-1 используют прямой праймер CAGAGAGAGTCTGGCCACGT и обратный праймер CGTGATGTCTAGGTTTTGTCTGTCTAGG. При выявлении генотипов MTHFR 677 T/T и/или PAI-1-675 4G/4G прогнозируют риск развития гестоза.

25 Однако способ недостаточно точен, т.к. полиморфизм гена MTHFR не является специфичным для развития осложнений беременности. Полиморфизм 677Т гена MTHFR связан, по крайней мере, с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, нервными и онкологическими болезнями, а также с заболеваниями органов пищеварения.

30 Известен способ оценки наследственной предрасположенности к развитию привычного невынашивания беременности, взятый в качестве прототипа [7]. Способ включает одновременное ДНК-тестирование образцов крови на носительство полиморфизма C677T гена MTHFR и полиморфизма R353Q гена FVII, составление заключения о риске развития привычного невынашивания на основании 35 полуколичественного метода оценки частоты встречаемости каждой аллели изучаемых полиморфизмов генов у пациенток с клиническими признаками угрозы прерывания беременности и неблагоприятным акушерским анамнезом (два и более выкидыша). Прогноз рассчитывают суммированием полученного результата для каждого генотипа и оценивают как: (+) - «благоприятный», (0) - «нейтральный», (-) - «неблагоприятный», 40 (-- ) - «выраженно неблагоприятный».

Недостатками прототипа является его недостаточная точность, т.к. при прогнозировании учитывают только один из факторов развития заболевания - генетический. Кроме этого, способ не может быть применим в случаях неосложненного течения беременности двумя и более абортусами, не может быть использован при 45 отсутствии в анамнезе родов живым доношенным плодом.

Для повышения точности прогноза и расширения функциональных возможностей способа прогнозирования преждевременных родов у пациентки в преконцепционном периоде или у беременной, из анамнеза выясняют возраст, присутствие вредных

привычек, наличие и исход ранее имеющихся беременностей, выделяют из крови геномную ДНК, определяют полиморфизм генов интерлейкинов IL1b T>C31 и TNFa - G>A308 и рассчитывают прогностический коэффициент по формуле

$$Y = \exp(2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6) / (1 + \exp(-2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6)) =$$

где

Y - прогностический коэффициент

X1 - полиморфизм гена интерлейкина IL1b T>C31 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота)

X2 - полиморфизм гена интерлейкина TNFa - G>A308 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота)

X3 - возраст пациентки (в годах)

X4 - вредные привычки (курение) (0 - нет; 1 - есть)

X5 - наличие выкидышей и преждевременных родов (0 - нет; 1 - есть)

X6 - наличие аборт (0 - нет; 1 - есть).

При значении прогностического коэффициента Y>0,5 прогнозируют преждевременные роды.

Способ осуществляют следующим образом.

При обращении к врачу пациентки в прекоцепционном периоде или беременной вне зависимости от срока гестации, из анамнеза выясняют возраст, вредные привычки (курение), наличие и исход ранее имеющихся беременностей (наличие выкидышей и преждевременных родов, наличие аборт). Затем проводят определение полиморфизма генов интерлейкинов IL1b T>C31 и TNFa - G>A308. Для генотипирования использовали образцы тотальной ДНК цельной венозной крови, выделенной с помощью набора «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва). Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции на ПЦР-термоциклере MJ Mini (BioRad, США). Разделение продуктов амплификации производили в нативном 8% полиакриламидном геле с использованием камеры для вертикального электрофореза («Хеликон», г. Москва) и подвергали рестрикции соответствующими эндонуклеазами (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск). Полиморфизм генов определяли по наличию продукта ПЦР-амплификации в реакции, специфично амплифицирующей полиморфные варианты генов IL1b T>C31 и TNFa - G>A308.

После этого рассчитывают прогностический коэффициент по формуле

$$Y = \exp(2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6) / (1 + \exp(-2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6)) =$$

где

Y - прогностический коэффициент

X1 - полиморфизм гена интерлейкина IL1b T>C31 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота)

X2 - полиморфизм гена интерлейкина TNFa - G>A308 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота)

X3 - возраст пациентки (в годах)

X4 - вредные привычки (курение) (0 - нет; 1 - есть)

X5 - наличие выкидышей и преждевременных родов (0 - нет; 1 - есть)

X6 - наличие аборт (0 - нет; 1 - есть).

При значении прогностического коэффициента Y>0,5 прогнозируют преждевременные роды.

Выбор критериев прогнозирования преждевременных родов проведен на основании

анализа факторов риска развития осложнений беременности.

К основным факторам риска следует отнести: наличие вредных привычек (курение, алкоголь, наркотики), возраст моложе 18 или старше 35 лет, интервал между беременностями менее 6 месяцев, экстрагенитальные заболевания, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (в том числе количество родов, наличие в прошлом аборт, выкидышей, преждевременных родов), инфекции и пороков развития мочеполовых путей, социально-экономический уровень жизни и др. [1].

Также известны многочисленные данные, свидетельствующие о роли иммунной системы, в частности провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, TNF, ИЛ-6) в индукции преждевременных родов [3].

Согласно исследованиям последних лет, важная роль в развитии осложнений беременности отводится наследственным факторам, а именно полиморфизму генов цитокинов [5, 6].

Учитывая полиэтиологичность патологии, каждый из названных факторов в отдельности или их сочетание может привести к развитию преждевременных родов.

Значимость и прогностическую ценность факторов определяли с помощью построения математической логистической регрессионной модели [16].

Вклад факторов, вошедших в логистическую регрессионную модель, составляет 74,5%. Положительная предсказуемая ценность 84,8%.

Таким образом, выявление ассоциации той или иной патологии с определенным генотипом полиморфизма гена интерлейкина IL1b T>C31 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота); или определенный генотип полиморфизма гена интерлейкина TNFa - G>A308 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота) в сочетании факторами риска (возраст, вредные привычки, наличие искусственных абортов, выкидышей и преждевременных родов в анамнезе), может позволить определить индивидуальный прогноз для конкретной пациентки, осуществить адекватный подход к курации и выбору терапии, снизить частоту преждевременных родов, улучшить показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Предлагаемый способ прогнозирования преждевременных родов прост в исполнении, является современным, объективным, долгосрочным, пока у пациентки будут иметь место репродуктивные планы, может использоваться в прекоцепционном периоде и у беременных.

Способ прогнозирования преждевременных родов иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1.

Пациентка К.Д.А., 32 года. Диагноз: Беременность 32-33 недели. Отягощенный акушерский анамнез. Привычное первичное невынашивание беременности. Носитель вируса простого герпеса. Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма. ЗРП I ст. Миопия средней степени. В настоящее время не курит. Четвертая беременность, предстоят первые роды. В анамнезе 2 поздних самопроизвольных выкидыша, с выскабливанием стенок матки. Одни преждевременные роды в 30 недель, ребенок жив, инвалид с детства.

Проведено обследование по заявленному способу. Результаты генетического исследования полиморфизма генов интерлейкинов T>C31 IL1b и G>A308 TNFa обнаружили наличие генотипа (-AA308) гена TNFa и нормальное гомозиготное (-31TT) носительство гена IL1b. Далее рассчитывают прогностический коэффициент по формуле

$$Y = \exp(2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6) / (1 + \exp(-2,54 +$$

$$0,19*X1+12,28*X2+0,07*X3+0,63*X4+2,43*X5+1,97*X6)=\exp(2,54+0,19*0+12,28*1+0,07*32+0,63*0+2,43*1+1,97*0)/(1+\exp(-2,54+0,19*0+12,28*1+0,07*32+0,63*0+2,43*1+1,97*0))=0,98,$$

где

5 Y - прогностический коэффициент

X1 - полиморфизм гена интерлейкина IL1b T>C31 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота)

X2 - полиморфизм гена интерлейкина TNFa - G>A308 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота)

10 X3 - возраст пациентки (в годах)

X4 - вредные привычки (курение) (0 - нет; 1 - есть)

X5 - наличие выкидышей и преждевременных родов (0 - нет; 1 - есть)

X6 - наличие абортов (0 - нет; 1 - есть).

15 Прогноз течения беременности неблагоприятный (Y=0,98, т.е. Y>0.5). Данную беременную отнесли в группу высокого риска преждевременных родов. Рекомендовано вынашивать беременность под наблюдением врача женской консультации.

Дальнейшее динамическое наблюдение за беременной осуществлялось в условиях дневного стационара. Получала дюфастон по 10 мг 2 раза в день. При регулярном посещении врача женской консультации пациентка жалоб не предъявляла. Тонус матки 20 нормальный. Записи кардиотокограммы (КТГ) свидетельствовали об удовлетворительном состоянии плода.

По поводу схваткообразных болей в животе пациентка госпитализирована в акушерский стационар в 34 недели беременности. При влагалищном исследовании определены структурные изменения шейки матки, свидетельствующие о первом периоде 25 преждевременных родов. Продолжительность родов 6 часов 24 минуты. Родилась живая недоношенная, с признаками ЗРП, девочка, массой 1988 г., с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Пример 2.

30 Пациентка М.Е.Н., 17 лет, первородящая. Диагноз: Беременность 30 недель. Носитель цитомегаловирусной инфекции, латентное течение. Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма. ЗРП I ст. Хронический панкреатит, ст. ремиссии. Степень риска 12 баллов. Первая беременность, предстоят первые роды. Из анамнеза: курит с 13-летнего возраста, выкуривает по 1 пачке сигарет в день. По УЗИ 35 предполагаемая масса плода 1250 г. Околоплодных вод нормальное количество. Плацента уменьшенных размеров. Плод с признаками ЗРП I ст.

Результаты генетического исследования полиморфизма генов интерлейкинов IL1b T>C31 и TNFa G>A308 обнаружили наличие гетерозиготного генотипа (-31TC) гена IL1b и мутантного генотипа (-AA308) гена TNFa.

40 Рассчитан прогностический коэффициент по заявляемому способу (Y=0,99, т.е. Y>0.5). Прогноз течения беременности неблагоприятный, прогнозируются преждевременные роды. Рекомендовано ограничение физических нагрузок, ношение бандажа, наблюдение беременной в условиях женской консультации.

По поводу преждевременного излития околоплодных вод и самостоятельно 45 развившейся родовой деятельностью госпитализирована в акушерский стационар в 33 недели гестации. Продолжительность родов 11 часов 25 минут. Родился живой недоношенный мальчик, массой 1630 г., с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

## Пример 3.

Пациентка П.В.Е., 27 лет. Повторнобеременная, первородящая. Беременность планированная, желанная. Состоит на «Д»-учете у терапевта по поводу вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу. Течение настоящей беременности осложнилось на сроке 8 недель угрозой выкидыша, проводимое лечение в условиях стационара, с положительным эффектом. В 16-17 недель перенесла острую респираторно-вирусную инфекцию с повышением температуры тела до субфебрильных цифр. В 30-31 неделю по поводу угрожающих преждевременных родов госпитализирована в акушерский стационар, где выполнено обследование и профилактическое лечение.

Проведено обследование по заявленному способу. Результаты генетического исследования полиморфизма генов интерлейкинов T>C31 IL1b и G>A308 TNFa обнаружили наличие мутантного генотипа (-CC31) гена IL1b и гетерозиготный генотип (-308GA) гена TNFa. Прогноз течения беременности благоприятный (Y=397, т.е. Y<0,5); т.е. прогнозируются роды в срок.

Беременность закончилась своевременными родами в 38-39 недель. Родился доношенный мальчик, массой 3450 г, ростом 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

## Пример 4.

Пациентка М.Е.Р., 29 лет, перед планированием первой беременности приняла решение выполнить генетическое исследование полиморфизма генов интерлейкинов. Выбор обследования продиктован тем, что ее мама рожала всех детей преждевременно, причину которых не знает. Из анамнеза выяснено, что родилась от вторых преждевременных родов. В детстве была часто болеющим ребенком. Половая жизнь с 17 лет, вне брака. Было два половых партнера. От беременности не предохранялась и не беременела. Вредных привычек нет. В настоящее время в браке, планирует беременность. Соматически здорова. Правильного телосложения, с дефицитом массы тела (вегетарианка).

Результаты генетического исследования полиморфизма генов интерлейкинов T>C31 IL1b и G>A308 TNFa обнаружили наличие генотипа (-CC31) гена IL1b и (-AA308) гена TNFa. Прогноз течения беременности неблагоприятный (Y=1, т.е. Y>0,5); т.е. есть риск наступления преждевременных родов. Рекомендовано в прегравидарной стадии и при наступлении беременности наблюдение у врача, специализированного по невынашиванию. Выполнена прегравидарная подготовка. Спонтанно наступившая беременность протекала до 29-30 недели без особенностей. Принимала дюфастон по 10 мг 2 раза в день до 20 недели беременности. При выполнении 3-его скринингового УЗИ и цервикометрии диагностировано размягчение и укорочение шейки матки до 2,5 см. В условиях дневного стационара введен разгружающий акушерский пессарий. Рекомендовано ограничение физических нагрузок, ношение бандажа. Дальнейшее наблюдение индивидуальное, пребывание в условиях дневного стационара. Беременность пролонгирована до срока жизнеспособного плода. Роды в 36 недель. Родился мальчик, массой 2780 г., ростом 46 см, с признаками незрелости, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Предложенный способ раннего прогнозирования преждевременных родов апробирован у 158 пациенток, проходивших обследование в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр».

Литература

1. Акушерство: национальное руководство. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015. - 1008 с.
2. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / А.Л. Фролов [и др.] // Российский Вестник акушера-гинеколога. - 2014. - №4. - С. 24-28.
- 5 3. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: Фолиант, 2008. - 552 с.
4. Луговская, С.А. Лабораторная гематология / С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь, В.В. Долгов. - М. - Тверь: ООО изд-во «Триада». - 2014. 218 с.
5. Маленькая молекула и большая болезнь / А.С. Рудой [и др.] // Вестник Российской  
10 военно-медицинской академии. - 2009. - №3(27). - С. 166-172.
6. Машкина, Е.В. Полиморфизм генов цитокинов в тканях плаценты при невынашивании беременности / Е.В. Машкина, К.А. Коваленко, Н.В. Фомина [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013. - №1. - С. 580-584.
7. Пат. №2330071 C1 RU. Применение ДНК-диагностики на наличие полиморфизма  
15 R353Q в гене фактора VII свертывания крови для оценки предрасположенности к развитию привычного невынашивания беременности и способ оценки предрасположенности к этому заболеванию путем анализа сочетания полиморфизмов С677Т гена MTHFR и R353Q гена фактора VII / Л.М. Самоходская, В.А. Ткачук, В.Н. Бочков, Е.М. Демидова, Л.А. Никитина, О.Н. Садекова; заявитель Л.М. Самоходская  
20 [и др.]; патентообладатель ООО «Университетская медицина»; заявка от 21.12.2006; опубликован 27.07.2008, Бюл. №21.
8. Пат. №2431842, RU. Способ прогнозирования риска развития гестоза на основе генетических маркеров / А.С.Глотов, Е.С. Вашукова, Д.Р. Бикмуллина, М.С. Зайнулина, В.С. Баранов, Э.К. Айламазян; заявитель А.С Глотов, [и др.]; патентообладатель  
25 Учреждение Российской академии медицинских наук научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН (НИИАГ им Д.О. Отта СЗО РАМН); заявка 2010127026/15 от 29.06.2010; опубликован 20.10.2011. Бюл. №29.
9. Пат. №2268466, RU. Способ прогнозирования исходов беременности / А.В. Орлов,  
30 Т.Л. Боташева, Е.В. Железнякова, Т.Б. Имиева, О.Т. Мелконян; патентообладатель Ростовский НИИ акушерства и педиатрии МЗ РФ; заявка 2004120085/15 от 01.07.2004; опубликован 20.01.2006, Бюл. №2.
10. Пат. №2475752, RU. Способ прогнозирования исхода беременности при угрозе невынашивания поздних сроков / И.А Панова, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина, А.В.  
35 Павлов; заявители И.А Панова [и др.]; патентообладатель Федеральное ГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова «Министерства здравоохранения и социального развития РФ»; заявка 2011139011/15 26.09.2011; опубликован 20.02.2013. Бюл. №5.
11. Пат. №2485896 RU Способ прогнозирования преждевременных родов у пациенток  
40 с первичным привычным невынашиванием / Е.А. Винокурова, Н.В. Башмакова, А.Д. Мазуров; заявители Е.А. Винокурова, Н.В. Башмакова, А.Д. Мазуров; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ "НИИ ОММ"  
45 Минздравсоцразвития России); заявка 2012104306/13 от 07.02.2012; опубликован 27.06.2013, Бюл. №18.
12. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол) / Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, О.С. Филиппов. - М., 2013. - 20 с.

13. Радзинский В.Е. / Акушерская агрессия. - М.: Изд-во журнала Status presens, 2013. - 688 с.

14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Синельникова, П.А. Кирющенко. - М.: МИА, 2010. - 536 с.

5 15. Сухих Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. - 2012. - №1. - С. 128-136.

16. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.

10

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования преждевременных родов, включающий выделение ДНК и генотипирование образцов периферической крови, отличающийся тем, что предварительно из анамнеза выясняют возраст пациентки, наличие вредных привычек, беременностей, закончившихся абортами, выкидышами, преждевременными родами, определяют генотипы гена интерлейкина IL1b T>C31 и гена интерлейкина TNFa - G>A308, рассчитывают прогностический коэффициент Y по формуле

15

$$Y = \exp(2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6) /$$

20

$$(1 + \exp(-2,54 + 0,19 * X1 + 12,28 * X2 + 0,07 * X3 + 0,63 * X4 + 2,43 * X5 + 1,97 * X6))$$

где Y - прогностический коэффициент;

X1 - полиморфизм гена интерлейкина IL1b T>C31 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота);

25

X2 - полиморфизм гена интерлейкина TNFa - G>A308 (0 - нормальная гомозигота или гетерозигота, 1 - мутантная гомозигота);

X3 - возраст пациентки (в годах);

X4 - вредные привычки (курение) (0 - нет; 1 - есть);

X5 - наличие выкидышей и преждевременных родов (0 - нет; 1 - есть);

X6 - наличие абортов (0 - нет; 1 - есть),

30

и при величине прогностического коэффициента  $Y > 0,5$  прогнозируют преждевременные роды.

35

40

45