



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104158** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2015 07740</p> <p>(22) Дата подання заявки: 03.08.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1</p>	<p>(72) Винахідник(и): Жуков Виктор Іванович (UA), Висоцька Олена Володимирівна (UA), Порван Андрій Павлович (UA), Коровай Сергій Вікторович (UA), Пойменова Анна Олександрівна (UA), Чижик Олена Ігорівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ, пр. Леніна, 14, м. Харків, 61166 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПІЗНІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ

(57) Реферат:

Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних включає визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові. Проводять додаткове визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові, а також розраховують значення дискримінантної функції. На основі значення дискримінантної функції визначають належність пацієнта до відповідної групи за допомогою побудованих розподілів значень дискримінантної функції.

UA 104158 U

Спосіб належить до медицини, а саме до акушерства і гінекології, й може бути використаний під час оцінювання передчасних пологів наприкінці вагітності, при встановленні на облік до жіночої консультації зі звичайним невиношуванням вагітності.

5 Передчасні пологи є однією з головних причин перинатальної захворюваності та смертності (Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды - тактика ведения с учетом сроков гестации. //Журнал акушерства и женских болезней. - 2002. - Т.П, вып. 2. - с. 13.). Застосування зберігаючої терапії дозволяє значною мірою зменшити кількість передчасних пологів. Проте до цих пір не розроблені чіткі прогностичні критерії результату вагітності при наявності клінічних ознак загрозливих передчасних пологів. Розробка таких прогностичних

10 критеріїв дозволила б зменшити ризик розвитку патології матері та плоду. Відомий спосіб діагностики загрози переривання вагітності у вагітних без клінічних ознак даної патології на момент обстеження, але з подальшим розвитком клінічної картини щодо підвищення на 75 % хемілюмінесценції сироватки крові в присутності сульфату заліза і тетра-трет-бутилтетрафенілпорфіну відносно норми (Бурлев В.А., Ломыга А.А., Сидельникова В.М.,

15 Вьюгин А.И. Способ диагностики угрозы прерывания беременности. А.с № 1553060.). Недоліками даного способу є: неспецифічність даного методу; зміна показників хемілюмінесценції залежно від часу експозиції; застосування даного способу припускає використання дорогого обладнання та реактивів.

Також є відомим спосіб прогнозування кінця вагітності при погрожуючих передчасних пологах (патент РФ № 2437097, МПК G01N33/49 (2006.01), опубл. 20.12.2011), який включає в себе визначення імуноферментним аналізом (ІФА) у сироватці венозної крові вагітних з клінічними симптомами погрожуючих передчасних пологів в термін з 34 тижня гестації до початку терапії, направленої на збереження плоду, вміст поліпептиду TGF-β і при його значенні, що дорівнює або менше за 2000 пг/мл, прогнозують передчасні пологи.

25 Найбільш близьким є спосіб прогнозування результату вагітності при загрозливих передчасних пологах (RU 2272574, МПК А61В10, G01 N33/84), який полягає в тому, що в периферійній венозній крові вагітних з клінічними симптомами загрозливих передчасних пологів в терміні 28-37 тижнів гестації визначається кількісний показник нітрат-іонів магнію до призначення і після проведення курсу стандартної зберігаючої терапії. При збільшенні показників нітратів при повторному дослідженні на 10 % і більше прогнозують передчасні пологи з точністю 89,5 %.

Головним недоліком даного способу є мала його ефективність.

Технічною задачею корисної моделі, що пропонується, є підвищення ефективності визначення передчасних пологів на пізньому терміні вагітності у жінок без клінічних проявів передчасних пологів за рахунок покращення точності діагностики, яка досягається отриманням найбільш інформативних, прогностично значущих, показників, що надає можливість своєчасно

40 обрати оптимальну тактику лікування та догляду за жінками з погрозою невиношування. Постає задача вирішується тим, що у способі прогнозування кінця вагітності при загрозливих передчасних пологах, що включає в себе визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові, згідно з корисною моделлю, проводять додаткове визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові, а також розраховують значення дискримінантної функції виду:

$$DF(X) = -0,238 \cdot X1 - 0,023 \cdot X2 - 0,089 \cdot X3 + 0,053 \cdot X4 + 39,436 \cdot X5 - 0,005 \cdot X6 - 25,396,$$

45 де X1 - сечовина (Urea, mmol/l),
X2 - креатинін (Creatinine, mmol/l),
X3 - загальний білок (Total_protein, g/l),
X4 - залізо (IRON, mmol/l),
X5 - нітрат-іони магнію (Magnesium XL, mmol/l),
X6 - лактатдегідрогеназа (LDH, u/l),

50 на основі значення дискримінантної функції визначають належність пацієнта до відповідної групи за допомогою побудованих розподілів значень дискримінантної функції.

Таблиця 1 - канонічні коефіцієнти дискримінантної функції для істотних ознак при визначенні кінця вагітності у пацієнтів з передчасними пологами.

Таблиця 2 - характеристика дискримінантних можливостей функцій.

55 Таблиця 3 - визначення значущості дискримінантних функцій методом λ-статистики Уїлкса.

Таблиця 4 - фактична та прогнозовані групи, значення дискримінантних функцій пацієнтів.

Таблиця 5 - оцінка точності прогнозування кінця вагітності у пацієнтів з передчасними пологами.

Креслення - розподіл значень дискримінантної функції для груп "пацієнти з нормально виношеною вагітністю" та "пацієнти зі зривом вагітності на терміні більшим за 24 тиждень", де по осі X розташовані значення дискримінантної функції, а за віссю У - частота розповсюдження.

Розглянемо більш докладно запропонований спосіб.

5 Оцінити значущість кожної ознаки, їх сумарний вплив на розвиток передчасних пологів та зробити вірогідний прогноз захворювання шляхом клінічного спостереження дуже складно. Це можливо зробити тільки на підставі математичних методів. Саме статистичні методи моделювання основних життєвих функцій у нормі й патології дозволяють виявити суттєві зв'язки та взаємовідносини, встановити суть патологічного процесу, вірно оцінити прогноз

10 захворювання і розробити на цій підставі ефективні лікувально-профілактичні заходи.
Для об'єктивізації визначення пізніх передчасних пологів у вагітних застосували метод дискримінантних функцій. Даний метод математичного аналізу має ряд переваг: враховує варіабельність параметрів, розглядає сукупність усіх клінічних та параклінічних ознак, узятих зі своїми коефіцієнтами, які вказують питому вагу впливу кожної ознаки на формування тяжкості

15 хвороби.
З математичної точки зору усі пацієнти розглядались як сукупність об'єктів із змінними 58 кількісними характеристиками: АСТ, АЛТ, загальний білірубін, сечовина, креатинін, креатинфосфокіназа, загальний білок, холестерин, залізо, нітрат-іони магнію, кальцій, фосфор, тригліцериди, алкаліній, лактатдегідрогеназа, вітаміни А, D, E, K, C, B1, B2, B3, B6, B9, B12, мелатонін, кальцитокін, паратирин, окситоцин, кортизол, дофамін, адреналін, NH₃, NO₂, NO₃, S-нітрозотіол, серотонін, норадреналін, каталаза, дієнові кон'югати, малон діальдегіду, глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмін, глутатіонпероксидаза, відновлений глутатіон, тіолове група, оксипролін зв'язаний і вільний, глікозаміноглікан-пептидний комплекс, колагенолітична активність сироватці крові, ендотелій, гіалуронова

20 кислота, еластаза, тропонін, m-альбуміни, C-реактивний білок.
На підставі цих характеристик визначалася група (1 - пацієнти з нормально виношеною вагітністю, 2 - пацієнти зі зривом вагітності на терміні більшим за 24 тиждень), до якої належить об'єкт. Це дозволить нам для нових об'єктів з тієї же сукупності прогнозувати групу, до якої вони належать.

30 Для визначення кінця вагітності у пацієнтів з передчасними пологами були досліджені данні 36 пацієнтів, що були поділені на дві групи: 1 група - дані пацієнтів, що нормально виносили дитину (21 людина); 2 група - дані пацієнтів зі зривом вагітності на терміні більшим за 24 тиждень (47 обстежених). Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження. Надалі усі ознаки були закодовані та поставлені у відповідність 58-мірному вектору, що враховує відсутність, наявність, спрямованість та величину кожної ознаки. У 58-мірному просторі при

35 діагностиці 2-х станів одержали 3 області: точки, які властиві тільки для пацієнтів, що нормально виносили дитину, тільки для пацієнтів зі зривом вагітності на терміні більшим за 24 тиждень та перехідна ділянка.
Розрахунок методом дискримінантних функцій значень діагностичних коефіцієнтів дозволив

40 виявити 7 істотних для визначення кінця вагітності у пацієнтів з передчасними пологами (табл. 1).

Таким чином, розвиток пізніх передчасних пологів у вагітних може бути описаний наступною дискримінантною функцією:

$$DF(X) = -0,238 \cdot X_1 - 0,023 \cdot X_2 - 0,089 \cdot X_3 + 0,053 \cdot X_4 + 39,436 \cdot X_5 - 0,005 \cdot X_6 - 25,396.$$

45 Оцінка міри оптимального розподілу на групи, корисність дискримінантних функцій та кількість функцій, що мають реальний зміст при визначенні відмінностей між групами, можуть бути оцінені за допомогою коефіцієнтів канонічної кореляції (табл. 2).

Оцінка значущості дискримінантних функцій також була перевірена λ -статистикою Уїлкса (табл. 3). Судячи зі значення коефіцієнта, рівного 0,179 та $P < 0,0001$ розходження між групами

50 значуще.
Інформація про фактичну й прогнозовану групи для кожного об'єкта представлена у табл. 4, де також наведені розраховані значення дискримінантних функцій.

Пояснення до таблиці 4: "Фактична група" - група, до якої належить пацієнт за результатами клінічних та параклінічних даних.

55 У стовпці "Перша ймовірна група" зазначена група, що має найбільшу, розраховану на підставі значень дискримінантної функції, прогнозовану ймовірність включення даного пацієнта. У стовпці "Друга ймовірна група" - група, що має другу за величиною ймовірність (після прогнозованої) за результатами дискримінантного аналізу. $p(G=g|D=d)$ ймовірність спостережуваного значення дискримінантної функції (D), якщо задано належність об'єкта до

60 групи (G). Якщо ми припустимо, що кожний об'єкт повинен належати до однієї з груп, то можна

обчислити ймовірність належності для кожної з груп. Ймовірність того, що об'єкт X є членом класу G дорівнює:

$$p = \frac{1}{\sum_{g=1}^G e^{(f_{gx} - f_{\max})}}$$

де f_{gx} - значення дискримінантної функції для об'єкта X у класі g;

- 5 f_{\max} - значення дискримінантної функції для об'єкта X у класі, відстань до якого мінімальна. Якщо обидві ймовірності малі, то класифікувати об'єкт при даному способі розбивки неможливо.

10 Так наприклад, згідно з дискримінантним аналізом, ймовірність того, що 52-й пацієнт належить до першої групи дорівнює 0,999, а ймовірність його належності до другої групи дорівнює 0,001. Порівняння ймовірностей дає змогу з достатньою вірогідністю віднести пацієнта до першої групи.

15 У колонці "Квадрат відстані Махаланобіса до центроїда" наводиться квадрат відстані Махаланобіса до середньої величини групи значень дискримінантної функції. Суть даного показника полягає в наступному. Розраховані значення дискримінантних функцій розглядаються як точки у деякому просторі. Для кожної групи існує центр групування. Відстань від кожного об'єкта, який необхідно класифікувати, до центра класу характеризується квадратом відстані Махаланобіса. Об'єкт зараховують до групи, відстань до центра якої найменша.

20 У колонках "Значення дискримінантної функції" приводяться величини, що отримані при підстановці значень змінних пацієнта у рівняння дискримінантної функції.

Для пацієнтів, що позначені "****", фактична та прогнозована групи не збіглися. Усього таких об'єктів виявлено 3 з 68 пацієнтів, що досліджувались - це складає 4,4 %. Таким чином, у 65 з 68 пацієнтів (95,6 %) прогноз щодо зриву вагітності на пізньому терміні, який встановлений на підставі розрахунку дискримінантної функції, зроблено вірно.

25 Точність прогнозування, згідно з побудованою моделлю, оцінена на підставі порівняння збігу прогнозованої та фактичної груп та представлена у табл. 5. Аналіз отриманих даних показав, що усі пацієнти першої групи (n=21) були визначені безпомилково. 3 пацієнтів другої групи (n=47) 3 пацієнта були помилково віднесені до першої групи. Таким чином, розроблена математична модель коректно класифікує 95,6 % усіх випадків.

30 Корисність математичної моделі була перевірена на практиці у Харківському міському перинатальному центрі. Наведемо декілька прикладів.

35 Приклад 1. Пацієнтка 26067, 25 років, вагітність перша, бажана. В анамнезі два медичних абортів без наслідків, хронічний пієлонефрит. Перебіг вагітності ускладнився в термін 22 тижня. Була направлена до стаціонару. В термін 22 тижні було проведено обстеження за заявленим способом: вміст Urea-5,60 mmol/l, Creatinine-98,80 mmol/l, Total_protein-82,50 g/l, IRON-10,20 mmol/l, MagnesiumXL-0,92 mmol/l, LDH-267,00 u/l.

40 Було розраховане значення дискримінантної функції за формулою: $DF(X)=-0.856$. За розподілом значень дискримінантної функції (креслення) визначаємо належність пацієнтки до групи "Зрив вагітності прогнозується", тобто - пацієнти зі зривом вагітності на терміні більшим за 24 тиждень.

45 Проводилася терапія, що направлена на збереження плоду. На момент виписування ознаки переривання вагітності були відсутні. В термін 33 тижня була знову госпіталізована. Діагноз перший період передчасних пологів. Хронічний пієлонефрит вне загострення. Була почата терапія, що направлена на збереження плоду, без ефекту. Був народжений живий хлопчик масою 2400 г, зріст 46 см. Новонароджений був переведений до відділення догляду за недоношеними немовлятами. Прогноз за заявленим способом справдився.

50 Приклад 2. Пацієнтка 34041, 26 років, вагітність перша, бажана. В анамнезі один медичних абортів без наслідків. Перебіг вагітності ускладнився в термін 12 тижнів. Проводилося стаціонарне лікування, з ефектом. В термін 12 тижнів було проведено обстеження за заявленим способом: вміст Urea-1,90 mmol/l, Creatinine-48,00 mmol/l, Total_protein-66,40 g/l, IRON-40,40 mmol/l, MagnesiumXL-0,92 mmol/l, LDH-347,60 u/l.

Було розраховане значення дискримінантної функції за формулою: $DF(X)=3,823$. За розподілом значень дискримінантної функції (креслення) визначаємо належність пацієнтки до групи "Зрив вагітності не прогнозується", тобто - пацієнти, що нормально виносили дитину.

55 Проводилася терапія, що направлена на збереження плоду. На момент виписування ознаки переривання вагітності були відсутні. Вагітність закінчилася своєчасними пологами на 39 тижні гестації. Була народжена жива дівчинка масою 3100 г, зріст 51 см.

Прогноз за заявленим способом справдився.

Таким чином, запропонований спосіб підвищує якість діагностики визначення пізніх передчасних пологів у вагітних за рахунок використання прогностично значущих показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин.

5

Таблиця 1

Показник	Одиниці вимірювань	Змінна	Дискримінантна функція
			I
Urea	mmol/l	X ₁	-0,237
Creatinine	mmol/l	X ₂	-0,023
Total protein	g/l	X ₃	-0,089
IRON	mmol/l	X ₄	0,053
MagnesiumXL	mmol/l	X ₅	39,436
LDH	LI/l	X ₆	-0,005
Константа			-25,396

Таблиця 2

Функція	Власні значення	% дисперсії	Сукупний %	Канонічна кореляція
1	4,586	100,0	100,0	0,906

Таблиця 3

Тест функції	Лямбда Уїлкса	χ- квадрат	Степені вільності, df	Значущість
1	0,179	106,651	6	0,0001

Таблиця 4

№ п/п	Фактична група	Прогнозовані групи						
		Перша імовірна група	P (G=g D=d)	Квадрат відстані Махаланобіса до центроїду	Друга імовірна група	P (G=g D=d)	Квадрат відстані Махаланобіса до центроїду	Значення дискримінантної функції
1	2	2	1,000	0,027	1	0,000	19,770	-1,213
2	2	2	1,000	0,159	1	0,000	17,723	-0,977
3	2	2	1,000	8,312	1	0,000	56,134	-4,259
4	2	2	1,000	0,912	1	0,000	30,959	-2,331
5	2	2	1,000	0,000	1	0,000	21,227	-1,374
6	2	2	1,000	0,699	1	0,000	29,653	-2,212
7	2	2	1,000	0,022	1	0,000	19,904	-1,228
8	2	2	1,000	2,843	1	0,000	39,631	-3,062
9	2	2	1,000	0,163	1	0,000	25,133	-1,780
10	2	2	1,000	0,378	1	0,000	15,957	-0,761
11	2	2	1,000	0,000	1	0,000	21,162	-1,367
12	2	2	1,000	0,242	1	0,000	26,023	-1,868
13	2	2	1,000	1,248	1	0,000	32,789	-2,493
14	2	2	1,000	0,015	1	0,000	22,377	-1,497

Продовження табл. 4

№ п/п	Фактична група	Прогнозовані групи						
		Перша імовірна група	P (G=g D=d)	Квадрат відстані Махаланобіса до центроїду	Друга імовірна група	P (G=g D=d)	Квадрат відстані Махаланобіса до центроїду	Значення дискримінантної функції
15	2	2	0,999	0,539	1	0,001	15,018	-0,642
16	2	2	1,000	0,633	1	0,000	29,212	-2,171

17	2	2	1,000	0,151	1	0,000	17,809	-0,987
18	2	2	1,000	0,160	1	0,000	17,719	-0,976
19	2	2	1,000	2,060	1	0,000	36,536	-2,811
20	2	2	1,000	3,060	1	0,000	40,429	-3,125
21	2	2	1,000	0,025	1	0,000	19,819	-1,218
22	2	2	1,000	0,032	1	0,000	22,921	-1,554
23	2	2	1,000	0,271	1	0,000	16,720	-0,856
24	2	2	1,000	0,098	1	0,000	18,460	-1,063
25	2	2	1,000	0,000	1	0,000	21,048	-1,354
26	2	2	0,969	2,426	1	0,031	9,313	0,182
27	2	2	0,990	1,726	1	0,010	10,859	-0,062
28	2	2	1,000	0,362	1	0,000	16,060	-0,774
29	2	1**	0,599	4,919	2	0,401	5,718	1,015
30	2	2	0,999	0,462	1	0,001	15,441	-0,696
31	2	2	0,685	4,561	1	0,315	6,119	0,760
32	2	1**	0,705	4,477	2	0,295	6,217	1,117
33	2	2	0,988	1,835	1	0,012	10,591	-0,021
34	2	2	1,000	0,477	1	0,000	28,087	-2,066
35	2	2	1,000	2,627	1	0,000	38,811	-2,997
36	2	2	1,000	0,494	1	0,000	28,221	-2,079
37	2	2	1,000	0,064	1	0,000	23,643	-1,629
38	2	2	1,000	0,396	1	0,000	27,444	-2,005
39	2	2	1,000	0,308	1	0,000	26,669	-1,931
40	2	2	1,000	0,234	1	0,000	25,934	-1,859
41	2	2	1,000	0,022	1	0,000	22,649	-1,526
42	2	1**	0,573	5,022	2	0,427	5,609	0,992
43	2	2	1,000	0,993	1	0,000	31,426	-2,373
44	2	2	0,999	0,744	1	0,001	14,038	-0,513
45	2	2	1,000	0,229	1	0,000	25,886	-1,855
46	2	2	1,000	0,029	1	0,000	22,830	-1,545
47	2	2	1,000	0,060	1	0,000	23,572	-1,622
48	1	1	1,000	0,264	2	0,000	26,247	3,747
49	1	1	1,000	0,275	2	0,000	16,688	2,709
50	1	1	1,000	0,512	2	0,000	28,350	3,949
51	1	1	1,000	0,289	2	0,000	26,494	3,771
52	1	1	0,999	0,798	2	0,001	13,807	2,340
53	1	1	1,000	0,000	2	0,000	21,381	3,248
54	1	1	1,000	0,039	2	0,000	23,103	3,431
55	1	1	1,000	0,017	2	0,000	20,067	3,104
56	1	1	1,000	0,000	2	0,000	21,361	3,246
57	1	1	1,000	2,738	2	0,000	39,236	4,888
58	1	1	1,000	0,487	2	0,000	28,165	3,931
59	1	1	1,000	0,163	2	0,000	25,126	3,637
60	1	1	0,999	0,790	2	0,001	13,843	2,345
61	1	1	1,000	0,124	2	0,000	18,121	2,881
62	1	1	1,000	0,283	2	0,000	16,626	2,702
63	1	1	1,000	0,129	2	0,000	24,685	3,592
64	1	1	1,000	0,036	2	0,000	19,537	3,044
65	1	1	1,000	0,001	2	0,000	21,007	3,207
66	1	1	1,000	0,427	2	0,000	15,649	2,580
67	1	1	1,000	0,245	2	0,000	16,929	2,739
68	1	1	1,000	0,008	2	0,000	22,080	3,323

Таблиця 5

		Тяжкість хворих на КРК	Прогнозована належність до групи		Усього
			Група 1	Група 2	
Першочергова належність	Кількість	Група 1	21	0	21
		Група 2	3	44	47
	%	Група 1	100,0	0,0	100,0
		Група 2	6,4	93,6	100,0

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних, що включає в себе визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові, який **відрізняється** тим, що проводять додаткове визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові, а також розраховують значення дискримінантної функції виду:

10

$$DF(X) = -0,238 \cdot X1 - 0,023 \cdot X2 - 0,089 \cdot X3 + 0,053 \cdot X4 + 39,436 \cdot X5 - 0,005 \cdot X6 - 25,396,$$

де X1 - сечовина (Urea, mmol/l),

X2 - креатинін (Creatinine, mmol/l),

X3 - загальний білок (Total_protein, g/l),

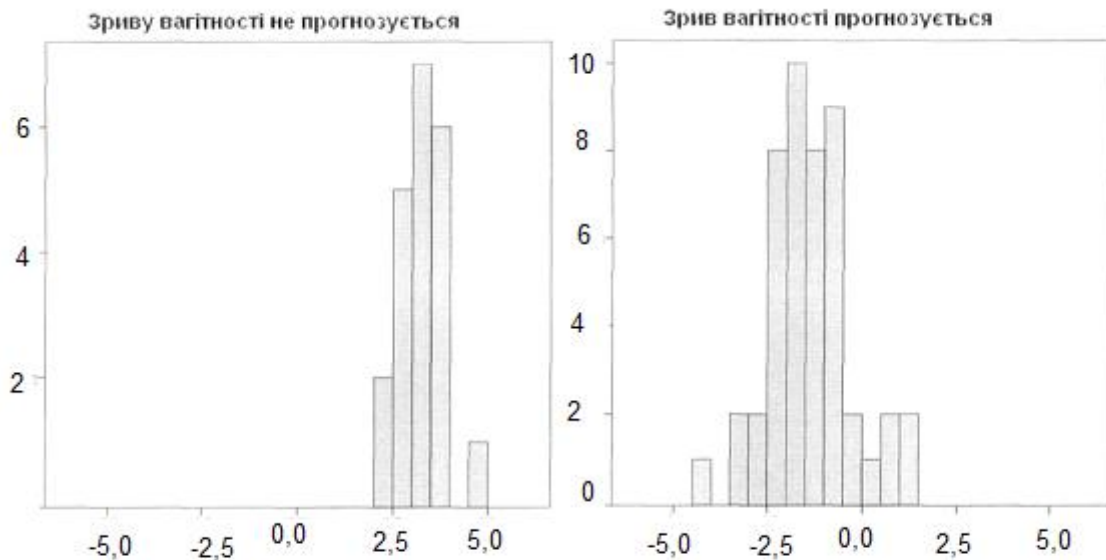
15

X4 - залізо (IRON, mmol/l),

X5 - нітрат-іони магнію (Magnesium XL, mmol/l),

X6 - лактатдегідрогеназа (LDH, u/l),

на основі значення дискримінантної функції визначають належність пацієнта до відповідної групи за допомогою побудованих розподілів значень дискримінантної функції.



Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601