

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НПГ-ГЕСТОЗУ У ЖІНОК З ГЕСТАЦІЙНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

(21) 99084749

(22) 20.08.1999

(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Пономаренко Ігор Анатолійович, Потапов
Валентин Олександрович, Воронін Корнелій
Валентинович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб прогнозування НПГ-гестозу у жінок з
гестаційним пієлонефритом, включаючий доплеро-
метрію кровообігу маткових і артерій пуповини
та визначення коефіцієнту ризику розвитку НПГ-
гестозу, який відрізняється тим, що додатково
здійснюють доплерометрію ниркового кровообігу,
а коефіцієнт ризику НПГ-гестозу визначають за до-
помогою математичної моделі:

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

де К - коефіцієнт ризику НПГ;

СДС_{НА} - середнє СДС ниркових артерій (правої та
лівої);СДС_{НАн} - нормальне СДС ниркових артерій;СДС_{МА} - середнє СДС маткових артерій (правої та
лівої);СДС_{МАН} - нормальне СДС маткових артерій;СДС_{АП} - середнє СДС артерій пуповини (правої та
лівої);СДС_{АПн} - нормальне СДС артерій пуповинита при відповідності значення коефіцієнту 0,00-
0,14 прогнозують незначний ризик, 0,14-0,30 - під-
вищений ризик, 0,30 та вище - високий ризик ви-
никнення НПГ-гестозу.Винахід відноситься до медицини, а саме до
діагностики, і може бути використаним в акушерст-
ві та гінекології.НПГ-гестоз (набряки, протеїнурія, гіпертензія
- гестоз) є одним з найбільш загрозливих усклад-
нень вагітності, пологів і післяпологового періоду,
займаючи значне місце в структурі материнської
та перинатальної патології та смертності. У те-
перішній час НПГ-гестоз виникає у 6-12% здорових
вагітних та у 20 - 40% вагітних, які мають екстра-
генітальну патологію. Поряд із цим, встановлено,
що й при сприятливому перебігу вагітності та по-
логів у багатьох жінок з НПГ-гестозом відстежува-
лись остаточні ураження органів і систем матері та
плоду. Можливість боротьби з даним ускладнен-
ням у більшості випадків залежить від розробки
нових і удосконалення існуючих способів ранньої
діагностики захворювання, профілактики та ефек-
тивності лікування в критичні терміни, тобто в пе-
ріод переходу від норми до патології.Існує понад 100 клінічних, біохімічних, функ-
ціональних, біофізичних тестів для прогнозування
НПГ-гестозу, деякі з них використовуються з 12-16тижнів вагітності, а решта - є нефункційноздатною
та відбиває здебільшого гетерогенність популяцій-
них досліджень, які можливо порівняти по «чутли-
вості» та «специфічності», що характеризують їх, і
є значущими критеріями вірогідності отримання
кінцевого діагностичного результату.Чутливість уявляє співвідношення числа по-
зитивних результатів до загальної кількості хво-
рих, а специфічність - співвідношення числа не-
гативних результатів до кількості хворих без да-
ного захворювання.N.E. Fallis і H.G. Langford показали, що для
першовагітних жінок з «токсемією» у III триместрі
притаманно підвищення артеріального тиску (АТ) з
ранніх термінів вагітності [12]. J.M. Moutquin з спі-
вавторами [14] здійснив обстеження біля 1000 ва-
гітних, яким регулярно з 9-12 неділі вагітності ви-
мірювали АТ, було встановлено, що вагітні, у яких
у пізньому періоді розвивався НПГ-гестоз, мали
більш високий середній систолічний та діастоліч-
ний тиск у I триместрі, у порівнянні з вагітними, у
котрих не було відзначено ознак гіпертензії. В пра-
ці E.M. Page, R. Christianson відзначено, що при

діастолічному АТ (артеріальному тиску) > 90 мм рт ст чутливість по відношенню до розвитку НПГ-гестозу коливається між 8 і 82 % (у середньому 63 %), а специфічність складає приблизно 87 %, при діастолічному АТ біля 85 мм рт ст - чутливість збільшується у середньому до 67%, а специфічність дорівнює 79% [15]

Як свідчать роботи вказаних авторів, зростання АТ у I і II триместрах мало важливе значення в прогнозуванні гіпертензивних ускладнень вагітності. Але прогнозування НПГ-гестозу по зміні значення АТ у другому триместрі ненадійно бо характеризується помітним зниженням показників між 14 та 22 неділями вагітності [7]

Деяке підвищення значень чутливості та специфічності досягнуто за способом прогнозування, що передбачав визначення реакції на ангіотензин-II. Наприклад, N F Gant з співавторами встановив, що першовагітні, у яких розвинувся НПГ-гестоз мали підвищену чутливість до ангіотензину-II у 28-32 тижні вагітності. Так, при дозі 8 мкг/кг/хвил, тест мав чутливість 75 % та специфічність 87 % [13]. Але відносно тривала інфузія ангіотензину-II (60-90 хвилин), технічні складнощі розрахунка дози, інформують про те, що даний метод не може бути рекомендованим, як скринінговий тест в рутинній пренатальній діагностиці. Цей спосіб діагностики може бути корисним лише в дослідженнях, що стосуються ідентифікації груп жінок з високим або низьким ризиком розвитку НПГ-гестозу [10]

M H Rodriques з співавторами запропонував досліджувати сечу на наявність мікроальбуміну та визначати співвідношення кальцію до креатиніну. При цьому ПТ розвивався у 83 % жінок з високою мікроальбумінемією (11 мкг/мл) та малим значенням співвідношення кальцій/креатинін (біля 0,04 і менше) [16]. Тест «кальцій/креатинін» мав чутливість 70 %, специфічність - 95 %, що декілька краще за попередні результати. Проте, багатьма вченими було доказано, що позитивної кореляції між гіпокальціємією та розвитком НПГ-гестозу не існує [17]

За аналогією заявником були вивчені діагностичні дані, що отримувалися за контролем силовоточної сечової кислоти, фібрoneктину, як плазменного глікопротеїну, та деяких біохімічних показників крові тощо. Визначена чутливість по двом першим тестам складала 42 і 87 %, а специфічність близько 81 і 93 %, відповідно [10,11]

Поглиблення аналізу останніх результатів показало, що використання запропонованих спо-

собів є недоцільним. По-перше, вони характеризуються ще не зовсім вірогідними показниками, по-друге, - трудосмістю, нестабільністю результатів, по-третє, - підлягають вживанню лише на ступені першовагітності а діагностичні заходи, що пов'язані з аналізом біохімічних показників крові супроводжуються травматичністю, у зв'язку з заборою крові на аналіз

Заявник вважає, що загальною причиною отримання не досить значного технічного результату у відомих способах тестування, є низькі рівні значень чутливості та специфічності

Найбільш приближеним до технічної суттєвості об'єкта, про який йдеться, й результату, що досягається, по максимальній кількості суттєвих прикмет є спосіб прогнозування НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом, включаючий доплерометрію швидкості кровообігу у маткових артеріях і артеріях пуповини та визначення коефіцієнту ризику розвитку НПГ-гестозу [9]

Допплерометрія на сучасному рівні розвитку техніки є найбільш прогресуючим діагностичним засобом і набула розповсюдження завдяки високій точності та вірогідності отримання діагностичних показників, їх стабільності, характеризується простотою, оперативністю, надійністю даних, атравматичністю здійснення, може бути використаною для здійснення скринінгових тестів в рутинній пренатальній діагностиці за відсутності недоліків, що притаманні вище розглянутим методам, тощо

Але доплерометрія лише маткових артерій і артерій пуповини недостатньо точно визначає виникнення НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом і надає низьку чутливість при високій специфічності оціночних критеріїв, що стримує підвищення точності прогнозу

В основу вдосконалення відомого способу прогнозування НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом поставлена задача шляхом підвищення чутливості та специфічності підвищити точність прогнозу

Означений технічний результат при здійсненні винаходу досягається тим, що у відомому способі прогнозування НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом, включаючому доплерометрію кровообігу маткових артерій, артерій пуповини та визначення коефіцієнту ризику розвитку НПГ-гестозу, особливість полягає в тому, що додатково здійснюють доплерометрію ниркового кровообігу, а коефіцієнт ризику розвитку НПГ-гестозу визначають за допомогою математичної моделі

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

де K - коефіцієнт ризику НПГ,

СДС_{НА} - середнє СДС ниркових артерій (правої та лівої),

СДС_{НАн} - нормальне СДС ниркових артерій,

СДС_{МА} - середнє СДС маткових артерій (правої та лівої),

СДС_{МАН} - нормальне СДС маткових артерій,

СДС_{АП} - середнє СДС артерій пуповини (правої та лівої),

СДС_{АПн} - нормальне СДС артерій пуповини,

та при відповідності значення коефіцієнту 0,00-0,14 прогнозують незначний ризик, 0,14-0,30 - підвищений ризик, 0,30 та вище - високий ризик виникнення НПГ-гестозу

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності заявлених відзнак з зазначеним вище технічним результатом полягає у тому, що показники доплерометрії ниркового кровообігу забезпечують високу чутливість, але низьку специфічність, а показники маткового та пуповинного кровообігу, як вже

підкреслено, - низьку чутливість та високу специфічність. Використання показників цих груп дає суттєве покращення результатів прогнозування у відношенні обох параметрів, а саме, підвищує точність прогнозу.

Для досягнення означеного технічного результату заявник використав ультразвуковий апарат складного сканування "Combizon-250" (Австрія) обладнаний дуплексним імпульсним доплерівським блоком "Doppler-300" також є можливість використання аналогічної ультразвукової апаратури. Кількісний і якісний аналіз доплерівських спектрів здійснювався за рекомендаціями Л. Б. Маркіна та співавторів, 1993 [1]. При цьому заявником були застосовані 3 основних показники систоло-діастолічне співвідношення (СДС) ниркових, маткових та пуповинних артерій, як такі, що мають найсильніший зв'язок з розвитком НПГ-гестозу (таблиця 1).

По-перше (по тетрахоричному показнику зв'язку (T)) визначено, що результати комплексної доплерометрії ниркових, маткових артерій та артерій пуповини мають сильний зв'язок з виникненням НПГ-гестозу. Для результатів зміни пульсаційного індексу ПІ (T=0,47), для зміни індексу резистентності ІР (T=0,42), для зміни СДС (T=0,49), для зниження мінімальної швидкості (T=0,30), для зниження об'ємної швидкості (T=0,30), для підвищення СДС в маткових артеріях (T=0,89), для підвищення СДС в артеріях пуповини (T=0,73), всі коефіцієнти вірогідні. Отже, сукупність заявлених відзнак є істотною, бо має причинно-наслідковий зв'язок з технічним результатом, що заявляється.

Додатковими перевагами винаходу, що пропонується, над відомими об'єктами аналогічного функціонального призначення є зменшення витрат коштів і часу на проведення комплексного доплерометричного дослідження кровообігу в ниркових, маткових артеріях та артеріях пуповини, на стандартні клініко-лабораторні дослідження при гестаційному пієлонефриті.

Відомості, що підтверджують можливість досягнення означеного технічного результату, наводяться у наступному.

Суттєвість винаходу ілюструється оцінкою карткою розвитку ускладнень перебігу вагітності і пологів при пієлонефриті у вагітних - фіг. 1, графічними матеріалами на яких надані взаємозв'язок СДС ниркових артерій та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг. 2, взаємозв'язок СДС маткових артерій та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг. 3, взаємозв'язок СДС артерій пуповини та ускладнення вагітності - фіг. 4, взаємозв'язок коефіцієнту ризику та реальними частотами розвитку НПГ-гестозом - фіг. 5.

Для експериментальної перевірки технічного результату, що заявляється, у якості первинного матеріалу використовувались результати клініко-лабораторного обстеження 145 вагітних, а також історії їх пологів 107 підконтрольних осіб мали пієлонефрит під час вагітності, а 38 були здоровими.

Із-за великої кількості первинного матеріалу і складності обчислення даних прогнозування проводилось з використанням ЕОМ за допомогою програми, написаної для цієї задачі на Visual Basic з використанням можливостей Microsoft Excel 97. Програма має декілька складових частин

блок накопичування первинного матеріалу (навчаюча виборка), блок аналізу ваг симптомів, та блок прогнозування. Вона реалізована з використанням стандартного інтерфейсу Windows 95 і виводить результати прогнозування на монітор або принтер.

Для дослідження і формалізації перебігу та виходів вагітності та пологів у жінок, здорових або хворих на пієлонефрит, була розроблена картка, що містить основні анамnestичні, клінічні дані, а також дані додаткового дослідження (фіг. 1). В якості чинників ризику оцінювалося 70 анамnestичних клінічних показників, а також дані доплерометричного дослідження. Так як статистична картка призначена переважно для широкого використання в клінічній практиці для зручності практичних лікарів більшість параметрів була надана у вигляді варіантів відповіді на певні питання.

Таким чином, всі вхідні параметри були по суті непараметричними. З іншого боку, виходи вагітності теж є непараметричними даними (окрім оцінки стану плоду за шкалою Апгар). Внаслідок цього, для оцінки зв'язку між чинниками ризику і виходами використовувались непараметричні критерії зв'язку. Вплив чинників ризику на гіпоксію плоду і, внаслідок цього - на стан новонародженого, що визначається за шкалою Апгар, оцінювався по середнім значенням балу оцінки новонароджених за цією шкалою серед клінічних випадків з наявністю даного чинника ризику та без нього.

Для виявлення прогностичної значимості факторів ризику та симптомів гестаційного пієлонефриту використовувались непараметричні критерії зв'язку коефіцієнти асоціації (r_A) і спряженості (K).

Для оцінки зв'язку між якісними критеріями, кожний з яких може приймати тільки 2 значення (так або ні), застосовувався коефіцієнт асоціації (r_A), або тетрахоричний показник зв'язку, що обчислювався за формулою

$$r_A = \frac{a \cdot d - b \cdot c}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}} \quad (1)$$

де a, b, c, d - відповідно кількість випадків типу "++", "+-", "-+", "--".

Значення коефіцієнту асоціації визначалася з використанням критерію χ^2 . Нульова гіпотеза про те, що генеральний показник коефіцієнту асоціації дорівнює нулю, відхилялась, якщо $\chi^2 = n r_A^2$ перевищував або дорівнював критичному значенню χ^2_{α} для прийнятого рівня значимості $\alpha=0,95$ й числа ступенів свободи p.

Для оцінки зв'язку між параметрами, що мають 3 та більше градацій, застосовувався коефіцієнт взаємної спряженості (поліхоричний показник зв'язку), у модифікації Чупрова А.А. [2].

Коефіцієнт взаємної спряженості (K) обчислювався за формулою

$$K = \sqrt{\frac{\varphi^2}{(n_x - 1)(n_y - 1)}}$$

де n_x , n_y - чисельність груп в рядках та стовбцях багатопольної таблиці (тобто кількість градацій, які приймає дана якісна величина),

φ^2 - величина, що обчислюється за формулою

$$\varphi^2 = \left(\frac{\sum_{i=1}^n \frac{f_{xy}^2}{\sum f_x \sum f_y} \right) - 1 \quad (2)$$

де f_{xy} - частоти в клітинах многопольної кореляційної таблиці,

$\sum f_x$ і $\sum f_y$ - сума частот по рядкам і стовбцям тієї ж таблиці

Оцінка значимості коефіцієнту спряженості (K), як і коефіцієнту асоціації (γ_A), здійснювалась за допомогою критерію χ^2 . Нульова гіпотеза вважалась спростованою, якщо $\chi^2_{\text{ф}} = N \varphi^2$ досягала критичного значення $\chi^2_{\text{кр}}$ для прийнятого рівня значимості $\alpha=0,95$ і числа ступенів свободи $N=(n \times 1) - 1$ [1]

Результати аналізу значимості факторів ризику та симптомів наведені у таблиці 1

Для характеристики ефективності прогнозування використовувались величини чутливості (відношення дійсно позитивних результатів до загальної кількості ускладнень), специфічності (відношення дійсно негативних результатів до загального числа вагітних без розвитку ускладнень), відсоток вірних прогнозів (співпадаючий прогноз та реальні ускладнення). Ефективним прогнозування вважалось, якщо чутливість та специфічність дорівнювала або перевищувала 70%, (вважаючи дію факторів, що не можуть бути оцінені)

Для прогнозування НПГ-гестозу за даними комплексної доплерометрії ниркового, маткового та пуповинного кровообігу виконувався ряд послідовних дій. Визначався взаємозв'язок доплерометричних індексів (СДС) з виникненням НПГ-гестозу. Так як нормальні значення результатів доплерометрії змінюються з терміном вагітності, то для оцінки їх впливу доцільно використовувати не самі значення цих індексів, а їх співвідношення до верхньої межі норми, при цьому слід вживати значення СДС ниркових артерій за даними Храмової Л.С. [6, 5], а значення СДС для маткових та пуповинних артерій - за даними Стрижаківа А.Н., Буніна А.Т., Медведєва М.В., [4], (таблиця 2)

Для визначення впливу змін доплерометричних індексів на вірогідність ускладнення вагітності НПГ-гестозу досліджуєма група ранжирувалась по значенням відношення цих індексів до їх норми з шагом 0,1 та визначалися частоти виникнення НПГ-гестозу для кожного значення цього відношення. При визначенні впливу змін СДС ниркових артерій у більшості пацієнтів його відношення до нормального значення коливалось в межах від 0,8 до 1,4. Вірогідність розвитку НПГ у залеж-

ності від цього відношення надано на фіг. 2. СДС маткових артерій коливалось сильніше, у більшості пацієнтів відношення до норми дорівнювало 0,7-1,7. Вірогідність розвитку НПГ у залежності від змін СДС маткових артерій представлено на фіг. 3. Відношення СДС артерій пуповини до його нормального значення знаходилося в межах 0,7-1,5. Вірогідність розвитку НПГ-гестозу надана на фіг. 4. Як свідчать фіг. 2-4, зміни доплерометричних індексів суттєво впливають на виникнення НПГ-гестозу. При цьому найменша вірогідність розвитку НПГ-гестозу відзначається у вагітних, значення індексів котрих наближається до норми. При їх збільшенні або зменшенні ризик розвитку НПГ-гестозу збільшується.

Слід відзначити, що для СДС ниркових та маткових артерій ризик розвитку НПГ-гестозу при підвищенні його вище норми зростає майже лінійно, а для артерій пуповини навіть незначне підвищення його вище норми (на 10%) визначає високий ризик розвитку НПГ-гестозу, що при подальшому підвищенні СДС вже не збільшується. Таким чином, залежність вірогідності розвитку НПГ-гестозу від змін доплерометричних показників має нелінійний вигляд. Але, якщо взяти замість відношення цих показників до норми модуль відхилення цих показників від норми, існує можливість наближення цієї залежності до лінійної.

Для кількісної оцінки ступеню впливу доплерометричних показників на вірогідність виникнення НПГ-гестозу заявником розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона між значеннями абсолютного процентного відхилення цих показників від норми та частотами розвитку НПГ у вагітних за таким відхиленням. Крайні значення відхилення, що мали декілька вагітних, не враховувалися. Коефіцієнти кореляції дорівнювали 0,89 для ниркових, 0,86 для маткових та 0,76 для пуповинних артерій, що вказує на сильний позитивний зв'язок змін доплерометричних індексів з вірогідністю розвитку НПГ та інформує про ефективне наближення цієї залежності до лінійної. Всі коефіцієнти вірогідні на рівні $p < 0,01$. Значення коефіцієнту для СДС артерій пуповини було меншим, що пов'язано з більш високим відхиленням кривої залежності від прямої (фіг. 4). На основі одержаних індексів розраховані коефіцієнти лінійної регресії, що дорівнюють 1,65 для СДС ниркових, 1,39 для СДС маткових та 0,51 для СДС пуповинних артерій. Таким чином, множення значення абсолютного відхилення доплерометричних показників до їх нормальних значень на ці коефіцієнти прямо пропорційне вірогідності розвитку гестозу у групі, що досліджувалася, а ризик розвитку НПГ-гестозу можливо оцінити за допомогою наступної математичної моделі:

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{на}}{СДС_{ннн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{ма}}{СДС_{ман}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{ап}}{СДС_{апн}} \right|$$

де K - коефіцієнт ризику виникнення НПГ,

$СДС_{на}$ - середнє СДС ниркових артерій (правої та лівої),

$СДС_{ннн}$ - нормальне СДС ниркових артерій,

$СДС_{ма}$ - середнє СДС маткових артерій (правої та лівої),

$СДС_{ман}$ - нормальне СДС маткових артерій,

$СДС_{ап}$ - середнє СДС артерій пуповини (правої та лівої),

СДС_{АПн} - нормальне СДС артерій пуповини

Для визначення критичного значення розробленого коефіцієнта, а також для перевірки його прогностичного значення експериментальні дані (доплерометричні обстеження 85 вагітних з визначенням коефіцієнту, ризику виникнення НПГ-гестозу і результати прогнозування) були обговорені з фахівцями. Коефіцієнт кореляції між значенням коефіцієнту ризику та ризиком розвитку гестозу склав 0,94. Залежність реальних частот розвитку гестозу при ранжируванні досліджуємої групи за значенням обчисленого індексу проілюстровано на фіг. 6. Межі ранжирування були обрані так, що у кожній градації знаходилося достатнє число випадків. Проаналізувавши зростання частоти розвитку гестозу вагітних зі зростанням цього коефіцієнту, було встановлено рівним 0,14 його критичне значення для ризику розвитку гестозу, що перевищує 40%. При цьому чутливість методу дорівнює 80%.

Градації ризику розвитку НПГ за пропозицією заявника мають наступні значення

значення коефіцієнту 0,00-0,14 - ризик незначний (до 40%),

значення коефіцієнту 0,14-0,30 - ризик підвищений (40-80%),

значення коефіцієнту 0,30 та вище - ризик високий (> 80 %)

Таким чином, чутливість даного методу дорівнює 80%, обчислена специфічність - 76%, вірогідність безпомилкового прогнозу в досліджуємі групі - 78%

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

$$K = 1,65 \cdot |1 - 2,165/2,2| + 1,39 \cdot |1 - 1,8/1,81| + 0,51 \cdot |1 - 3,15/3,2| = 0,0573$$

Висновок ризик виникнення НПГ-гестозу - незначний

Приклад 2 Першовагітна М. Діагноз вагітність 23 тижні, гестаційний пієлонефрит. Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники СДС правої маткової артерії - 1,90, СДС лівої маткової артерії - 1,92. Середнє значення дорівнює 1,91 (нормальне значення - 1,91).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох артеріях пуповини

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

$$K = 1,65 \cdot |1 - 2,65/2,2| + 1,39 \cdot |1 - 1,85/1,91| + 0,51 \cdot |1 - 3,4/3,5| = 0,33$$

Висновок ризик виникнення НПГ - високий

Приклад 3. Першовагітна У. Діагноз вагітність 22 тижні, гестаційний пієлонефрит

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники СДС правої маткової артерії - 2,00, СДС лівої маткової артерії - 1,97.

При порівнянні запропонованого об'єкта зі способом прогнозування, запропонованим D I Argüpli та співавторами, що містить обстеження вагітних групи ризику до розвитку пізнього токсикозу та визначення резистентності у матково-плацентарних судинах [9], виділяються більш значна чутливість (на 16,4%) та специфічність (на 8,2%), що інформує про наявність загальної цінності запропонованого способу. Слід відзначити, що зниження специфічності методу призводить до підвищення випадків гіперпрогнозування, що не має такого значення, як значне зниження гіпопрогнозування.

Приклад 1 Першовагітна Р. Діагноз вагітність 27 тижнів

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники СДС правої маткової артерії - 1,79, СДС лівої маткової артерії - 1,81. Середнє значення дорівнює 1,80 (нормальне значення - 1,81).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох артеріях пуповини. Допплерометричні показники СДС правої артерії пуповини - 3,1, СДС лівої артерії пуповини - 3,2. Середнє значення - 3,15 (нормальне значення - 3,20).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в ниркових артеріях. Допплерометричні показники права нирка СДС - 2,15, ліва нирка СДС - 2,18. Середнє значення - 2,165 (нормальне значення - 2,20).

Визначили коефіцієнт ризику

Допплерометричні показники СДС правої артерії пуповини - 3,40, СДС лівої артерії пуповини - 3,40. Середнє значення - 3,40 (нормальне значення - 3,50).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в ниркових артеріях. Допплерометричні показники права нирка СДС - 2,50, ліва нирка СДС - 2,8. Середнє значення - 2,65 (нормальне значення - 2,20).

Визначили коефіцієнт ризику

Середнє значення дорівнює 1,985 (нормальне значення - 1,95).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох артеріях пуповини. Допплерометричні показники СДС правої артерії пуповини - 3,70, СДС лівої артерії пуповини - 3,60. Середнє значення - 3,65 (нормальне значення - 3,70).

	акушерські пошти		
	касарний розтин		

Маса плоду	до 2500		
	2501-3000		
	3001-4000		
	4001-5000		
	Більше 5000		
Асфіксія плоду	ні		
	легка ступінь		
	важка ступінь		
Мертвонародження	так/ні		
Кровотеча з післяпорозовому ранньому періоді	так/ні		
Ручне обстеження пошиду, стіжок порожнини матки	так/ні		
Тривалість пологів	до 3-х годин		
	5-11 годин		
	понад 11 годин		

Перегід тазової вагітності

Токсикоз 1-ї половини вагітності	так/ні		
Нефрозатія	так/ні		
Прекламція, екламція	так/ні		
Додаток маси за вагітності	10		
	11		
	15		
	більше 15		

Аналіз додаткового обстеження

Аналіз крові			
Гемоглобін	100-125		
	менше 100		
Лейкоцити	до 10000		
	більше 10000		
СОЕ	30 мм/годин		
	більше 30 мм/годин		
Аналіз сечі			
Білок	ні		
	до 0,033		
	0,034-1,0		
	більше 1,0		
Лейкоцити	3-8		
	9-14		
	більше 14		
Приведення ваги	1015-1020		
	нижче 1015		

Кардіострумографія плоду (опіюючи посила за Г.М.Сиваченко)

Базальна ЧСС, уд/хви	<100 або >180		
	100-120 або 160-180		
	120-160		
Варіабельність ЧСС			
частота осциляцій за 1 хви	<3		
	від 3 до 6		
	>6		
амплітуда осциляцій за 1 хви	5 або сильнішими		
	від 5 до 9 або більше 25		
	від 6 до 25		
Зміна ЧСС			
акцелерація	відсутні		

	періодичні		
	спорадичні		
дисперсія	піднята, зварювальна		
	піднята, зварювальна		
	відсутні, рівні		
Аналіз сечі по Нечепоренко			
Лейкоцити	2000-4000		
	більше 4000		
Еритроцити	0-1000		
	більше 1000		
Мікробне число	до 100000		
	понад 100000		
Біохімічне дослідження крові			
Сечовина	норма		
	підвищено		
Білок	65-85		
	менше за 65		
Азот сечовини	норма		
	ріст		
Білірубін	8,5-20,6		
	підвищено		
Бактеріальна стерильність			
Флора	присутня		
	відсутня		
Проба Реберга			
Клубочкова фільтрація	85-120		
	менше за 85		
Канальцева реабсорбція	до 98%		
	менше за 98%		
Гормони плазми			
Паратгормон кальцієвий	норма		
	знижено		
Вітроліз	норма		
	знижено		
Дані доплерометрії ниркового кровообігу			
ПІ	1,03-1,15		
	вище 1,15		
ІР	0,5		
	вище 0,5		
СДС	2,1-2,2		
	вище 2,2		
Мін швидкість	32-36		
	нижче 32		
Об'ємна швидкість	500-1000		
	вище 1000		
	нижче 500		
Дані доплерометрії миттєвого кровообігу			
СТ			
16-19	2,8		
	вище 2,8		
20-22	1,95		
	вище 1,95		
23-25	1,91		
	вище 1,91		
26-28	1,83		
	вище 1,83		

29-31	1,78		
	ниже 1,78		
32-34	1,73		
	ниже 1,73		
35-37	1,68		
	ниже 1,68		
38-41	1,67		
	ниже 1,67		

Дані доплерографії кровотоку артерії ниркових

СТ			
16-19	4,4		
	ниже 4,4		
20-22	3,7		
	ниже 3,7		
23-25	3,4		
	ниже 3,4		
26-28	3,1		
	ниже 3,1		
29-31	2,8		
	ниже 2,8		
32-34	2,5		
	ниже 2,5		
35-37	2,4		
	ниже 2,4		
38-41	2,1		
	ниже 2,1		

Дані ультразвукової томографії нирок

Кількість нирок	1		
	2		
Обсяг	Більше 250 см ³		
	Менше 250 см ³		
Структурний індекс	>0,6		
	<0,6		
Наявність патологічних утворень	так/ні		

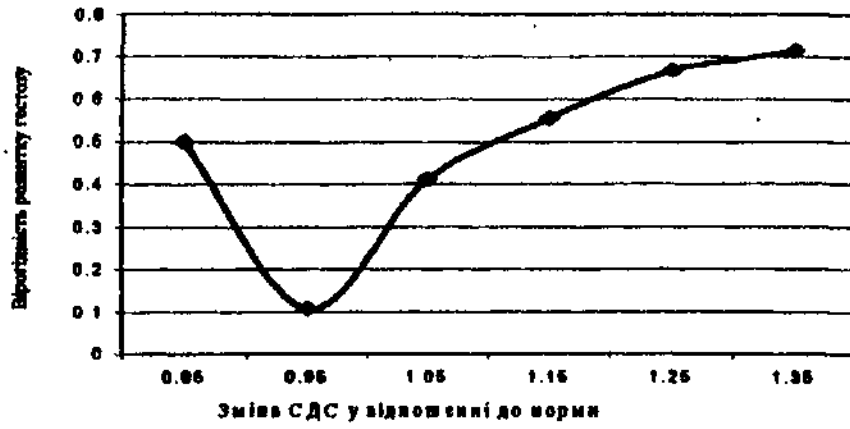
Дані ультразвукової томографії шкору

БІР	> норми		
	норми		
	< норми		
Ступінь	> норми		
	норми		
	< норми		
Пациєнта			
Наявність кіст	так/ні		
Наявність кальцифікатів	так/ні		
Вода	багато/мало/норми		
	мало/мало/норми		
	норми		
Вроджені пороки розвитку	так/ні		

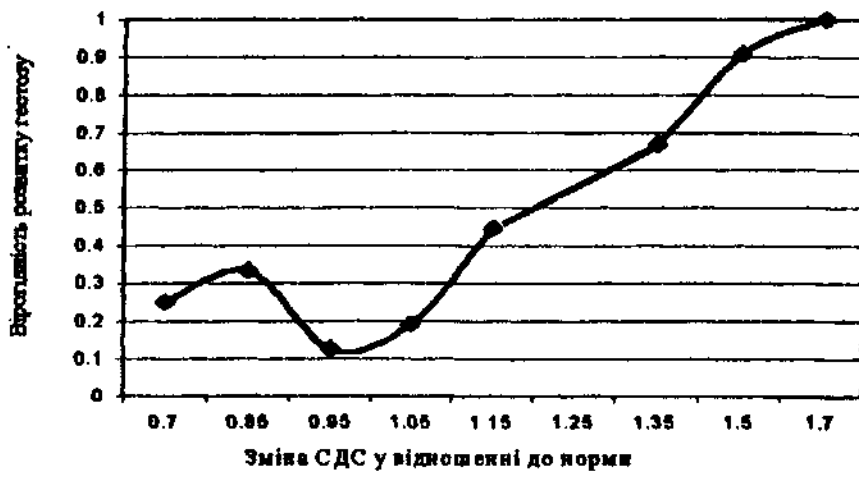
Висновок:

Лікар _____

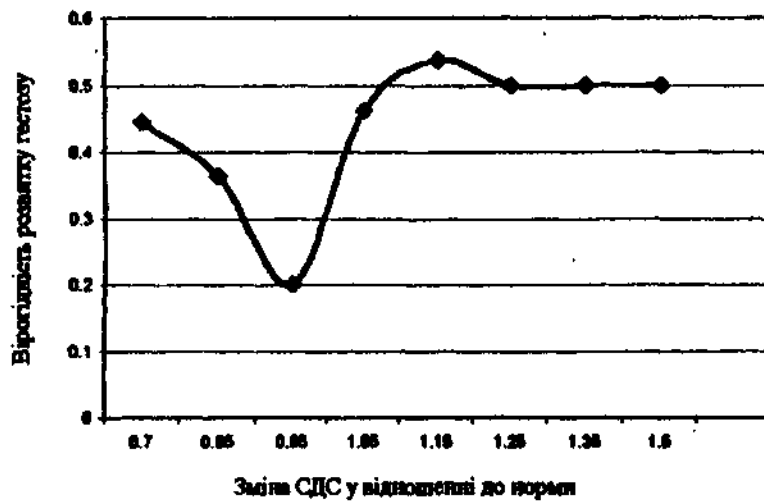
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

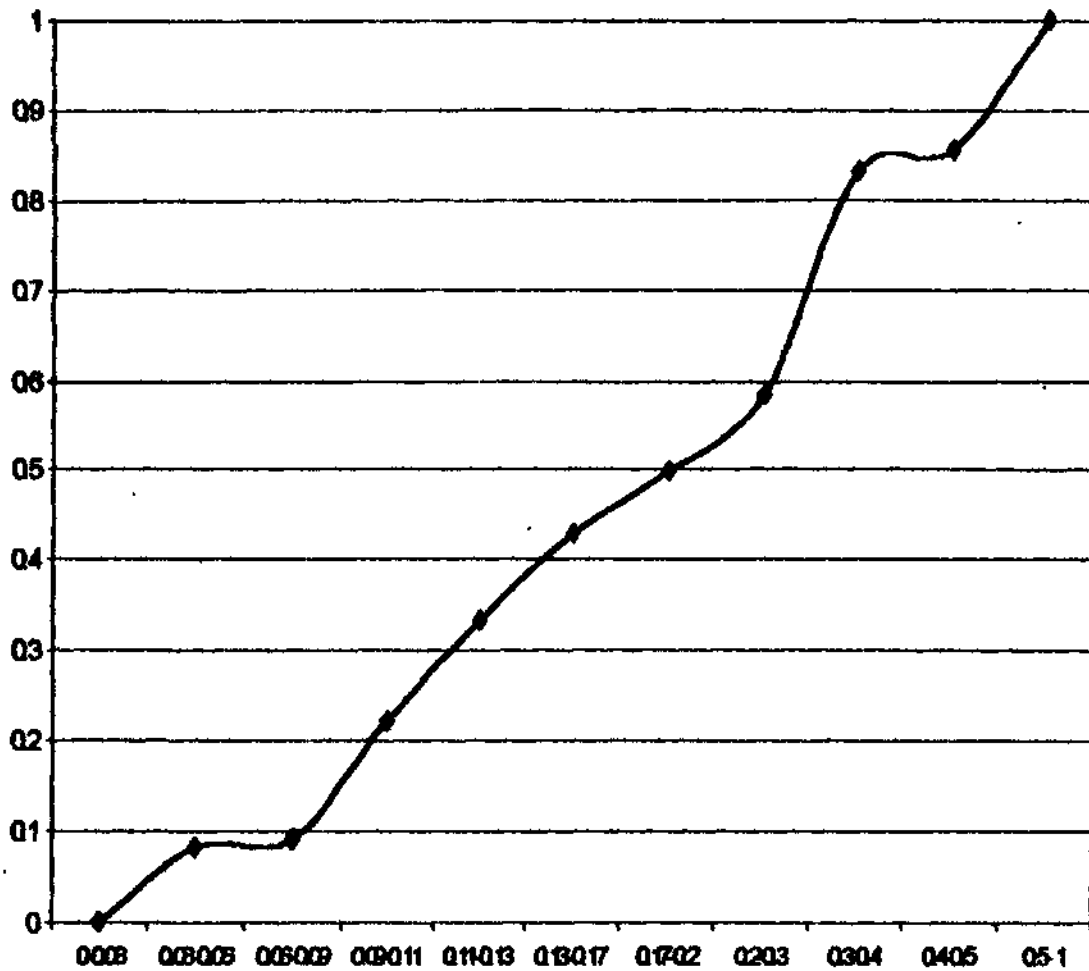


Fig. 5

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
 (03122) 3-72-89 (03122) 2-57-03

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НПГ-ГЕСТОЗУ У ЖІНОК З ГЕСТАЦІЙНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

(21) 99084749

(22) 20.08.1999

(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Пономаренко Ігор Анатолійович, Потапов
Валентин Олександрович, Воронін Корнелій
Валентинович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб прогнозування НПГ-гестозу у жінок з
гестаційним пієлонефритом, включаючий доплеро-
метрію кровообігу маткових і артерій пуповини
та визначення коефіцієнту ризику розвитку НПГ-
гестозу, який відрізняється тим, що додатково
здійснюють доплерометрію ниркового кровообігу,
а коефіцієнт ризику НПГ-гестозу визначають за до-
помогою математичної моделі:

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

де К - коефіцієнт ризику НПГ;

СДС_{НА} - середнє СДС ниркових артерій (правої та
лівої);СДС_{НАн} - нормальне СДС ниркових артерій;СДС_{МА} - середнє СДС маткових артерій (правої та
лівої);СДС_{МАН} - нормальне СДС маткових артерій.СДС_{АП} - середнє СДС артерій пуповини (правої та
лівої);СДС_{АПн} - нормальне СДС артерій пуповинита при відповідності значення коефіцієнту 0,00-
0,14 прогнозують незначний ризик, 0,14-0,30 - під-
вищений ризик, 0,30 та вище - високий ризик ви-
никнення НПГ-гестозу.Вінахід відноситься до медицини, а саме до
діагностики, і може бути використаним в акушерст-
ві та гінекології.НПГ-гестоз (набряки, протеїнурія, гіпертензія
- гестоз) є одним з найбільш загрозливих усклад-
нень вагітності, пологів і післяпологового періоду,
займаючи значне місце в структурі материнської
та перинатальної патології та смертності. У те-
перішній час НПГ-гестоз виникає у 6-12% здорових
вагітних та у 20 - 40% вагітних, які мають екстра-
генітальну патологію. Поряд із цим, встановлено,
що й при сприятливому перебігу вагітності та по-
логів у багатьох жінок з НПГ-гестозом відстежува-
лись остаточні ураження органів і систем матері та
плоду. Можливість боротьби з даним ускладнен-
ням у більшості випадків залежить від розробки
нових і удосконалення існуючих способів ранньої
діагностики захворювання, профілактики та ефек-
тивності лікування в критичні терміни, тобто в пе-
ріод переходу від норми до патології.Існує понад 100 клінічних, біохімічних, функ-
ціональних, біофізичних тестів для прогнозування
НПГ-гестозу, деякі з них використовуються з 12-16тижнів вагітності, а решта - є нефункційноздатною
та відбиває здебільшого гетерогенність популяцій-
них досліджень, які можливо порівняти по «чутли-
вості» та «специфічності», що характеризують їх, і
є значущими критеріями вірогідності отримання
кінцевого діагностичного результату.Чутливість уявляє співвідношення числа по-
зитивних результатів до загальної кількості хво-
рих, а специфічність - співвідношення числа не-
гативних результатів до кількості хворих без да-
ного захворювання.N.E. Fallis і H.G. Langford показали, що для
першовагітних жінок з «токсемією» у III триместрі
притаманно підвищення артеріального тиску (АТ) з
ранніх термінів вагітності [12]. J.M. Moutquin з спі-
вавторами [14] здійснив обстеження біля 1000 ва-
гітних, яким регулярно з 9-12 тижнів вагітності ви-
мірювали АТ, було встановлено, що вагітні, у яких
у пізньому періоді розвивався НПГ-гестоз, мали
більш високий середній систолічний та діастоліч-
ний тиск у I триместрі, у порівнянні з вагітними, у
котрих не було відзначено ознак гіпертензії. В пра-
ці E.M. Page, R. Christianson відзначено, що при

діастолічному АТ (артеріальному тиску) > 90 мм рт ст чутливість по відношенню до розвитку НПГ-гестозу коливається між 8 і 82 % (у середньому 63 %), а специфічність складає приблизно 87 %, при діастолічному АТ біля 85 мм рт ст - чутливість збільшується у середньому до 67%, а специфічність дорівнює 79% [15]

Як свідчать роботи вказаних авторів, зростання АТ у I і II триместрах мало важливе значення в прогнозуванні гіпертензивних ускладнень вагітності. Але прогнозування НПГ-гестозу по зміні значення АТ у другому триместрі ненадійно бо характеризується помітним зниженням показників між 14 та 22 неділями вагітності [7]

Деяке підвищення значень чутливості та специфічності досягнуто за способом прогнозування, що передбачав визначення реакції на ангіотензин-II. Наприклад, N F Gant з співавторами встановив, що першовагітні, у яких розвинувся НПГ-гестоз мали підвищену чутливість до ангіотензину-II у 28-32 тижні вагітності. Так, при дозі 8 мкг/кг/хвил, тест мав чутливість 75 % та специфічність 87 % [13]. Але відносно тривала інфузія ангіотензину-II (60-90 хвилин), технічні складнощі розрахунку дози, інформують про те, що даний метод не може бути рекомендованим, як скринінговий тест в рутинній пренатальній діагностиці. Цей спосіб діагностики може бути корисним лише в дослідженнях, що стосуються ідентифікації груп жінок з високим або низьким ризиком розвитку НПГ-гестозу [10]

M H Rodriques з співавторами запропонував досліджувати сечу на наявність мікроальбуміну та визначати співвідношення кальцію до креатиніну. При цьому ПТ розвивався у 83 % жінок з високою мікроальбумінею (11 мкг/мл) та малим значенням співвідношення кальцій/креатинін (біля 0,04 і менше) [16]. Тест «кальцій/креатинін» мав чутливість 70 %, специфічність - 95 %, що декілька краще за попередні результати. Проте, багатьма вченими було доказано, що позитивної кореляції між гіпокальціємією та розвитком НПГ-гестозу не існує [17]

За аналогією заявником були вивчені діагностичні дані, що отримувалися за контролем силовоточної сечової кислоти, фібронектину, як плазменного глікопротеїну, та деяких біохімічних показників крові тощо. Визначена чутливість по двом першим тестам складала 42 і 87 %, а специфічність близько 81 і 93 %, відповідно [10,11]

Поглиблення аналізу останніх результатів показало, що використання запропонованих спо-

собів є недоцільним. По-перше, вони характеризуються ще не зовсім вірогідними показниками, по-друге, - трудомісткістю, нестабільністю результатів, по третє, - підлягають вживанню лише на ступені першовагітності а діагностичні заходи, що пов'язані з аналізом біохімічних показників крові супроводжуються травматичністю, у зв'язку з заборою крові на аналіз

Заявник вважає, що загальною причиною отримання не досить значного технічного результату у відомих способах тестування, є низькі рівні значень чутливості та специфічності

Найбільш приближеним до технічної суттєвості об'єкта, про який йдеться, й результату, що досягається, по максимальній кількості суттєвих прикмет є спосіб прогнозування НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом включаючий доплерометрію швидкості кровообігу у маткових артеріях і артеріях пуповини та визначення коефіцієнту ризику розвитку НПГ-гестозу [9]

Допплерометрія на сучасному рівні розвитку техніки є найбільш прогресуючим діагностичним засобом і набула розповсюдження завдяки високій точності та вірогідності отримання діагностичних показників, їх стабільності, характеризується простотою, оперативністю, надійністю даних, атравматичністю здійснення, може бути використаною для здійснення скринінгових тестів в рутинній пренатальній діагностиці за відсутності недоліків, що притаманні вище розглянутим методам, тощо

Але доплерометрія лише маткових артерій і артерій пуповини недостатньо точно визначає виникнення НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом і надає низьку чутливість при високій специфічності оціночних критеріїв, що стримує підвищення точності прогнозу

В основу вдосконалення відомого способу прогнозування НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом поставлена задача шляхом піднесення чутливості та специфічності підвищити точність прогнозу

Означений технічний результат при здійсненні винаходу досягається тим, що у відомому способі прогнозування НПГ-гестозу у жінок з гестаційним пієлонефритом, включаючому доплерометрію кровообігу маткових артерій, артерій пуповини та визначення коефіцієнту ризику розвитку НПГ-гестозу, особливості полягає в тому, що додатково здійснюють доплерометрію ниркового кровообігу, а коефіцієнт ризику розвитку НПГ-гестозу визначають за допомогою математичної моделі

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

де К - коефіцієнт ризику НПГ,

СДС_{НА} - середнє СДС ниркових артерій (правої та лівої),

СДС_{НАн} - нормальне СДС ниркових артерій,

СДС_{МА} - середнє СДС маткових артерій (правої та лівої),

СДС_{МАН} - нормальне СДС маткових артерій,

СДС_{АП} - середнє СДС артерій пуповини (правої та лівої),

СДС_{АПн} - нормальне СДС артерій пуповини,

та при відповідності значення коефіцієнту 0,00-0,14 прогнозують незначний ризик, 0,14-0,30 - підвищений ризик, 0,30 та вище - високий ризик виникнення НПГ-гестозу

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності заявлених відзнак з зазначеним вище технічним результатом полягає у тому, що показники доплерометрії ниркового кровообігу забезпечують високу чутливість, але низьку специфічність, а показники маткового та пуповинного кровообігу, як вже

підкреслено, - низьку чутливість та високу специфічність Використання показників цих груп дає суттєве покращення результатів прогнозування у відношенні обох параметрів, а саме, підвищує точність прогнозу

Для досягнення означеного технічного результату заявник використав ультразвуковий апарат складного сканування "Combizon-250" (Австрія), обладнаний дуплексним імпульсним доплерівським блоком "Doppler-300", також є можливість використання аналогічної ультразвукової апаратури Кількісний і якісний аналіз доплерівських спектрограм здійснювався за рекомендаціями Л. Б. Маркіна та співавт. 1993 [1] При цьому заявником були застосовані 3 основних показника систоло-діастолічне співвідношення (СДС) ниркових, маткових та пуповинних артерій, як такі, що мають найсильніший зв'язок з розвитком НПГ-гестозу (таблиця 1)

По-перше (по тетрахоричному показнику зв'язку (T)) визначено, що результати комплексної доплерометрії ниркових, маткових артерій та артерій пуповини мають сильний зв'язок з виникненням НПГ-гестозу для результатів зміни пульсаційного індексу ПІ (T=0,47), для зміни індексу резистентності ІР (T=0,42), для зміни СДС (T=0,49), для зниження мінімальної швидкості (T=0,30), для зниження об'ємної швидкості (T=0,30), для підвищення СДС в маткових артеріях (T=0,89), для підвищення СДС в артеріях пуповини (T=0,73), всі коефіцієнти вірогідні. Отже, сукупність заявлених відзнак є істотною, бо має причинно-наслідковий зв'язок з технічним результатом, що заявляється

Додатковими перевагами винаходу, що пропонується, над відомими об'єктами аналогічного функціонального призначення є зменшення витрат коштів і часу на проведення комплексного доплерометричного дослідження кровообігу в ниркових, маткових артеріях та артеріях пуповини, на стандартні клініко-лабораторні дослідження при гестаційному пієлонефриті

Відомості, що підтверджують можливість досягнення означеного технічного результату, полягають у наступному

Суттєвість винаходу ілюструється оцінкою карткою розвитку ускладнень перебігу вагітності і пологів при пієлонефриті у вагітних - фіг 1, графічними матеріалами, на яких надані взаємозв'язок СДС ниркових артерій та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 2, взаємозв'язок СДС маткових артерій та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 3, взаємозв'язок СДС артерій пуповини та ускладнення вагітності - фіг 4, взаємозв'язок коефіцієнту ризику та реальними частотами розвитку НПГ-гестозом - фіг 5

Для експериментальної перевірки технічного результату, що заявляється, у якості первинного матеріалу використовувались результати клініко-лабораторного обстеження 145 вагітних, а також історії їх пологів 107 підконтрольних осіб мали пієлонефрит під час вагітності, а 38 були здоровими

Із-за великої кількості первинного матеріалу і складності обчислення даних прогнозування проводилось з використанням ЕОМ за допомогою програми, написаної для цієї задачі на Visual Basic з використанням можливостей Microsoft Excel 97 Програма має декілька складових частин

блок накопичування первинного матеріалу (навчаюча виборка), блок аналізу ваг симптомів, та блок прогнозування Вона реалізована з використанням стандартного інтерфейсу Windows 95 і виводить результати прогнозування на монітор або принтер

Для дослідження і формалізації перебігу та виходів вагітності та пологів у жінок, здорових або хворих на пієлонефрит, була розроблена картка, що містить основні анамnestичні, клінічні дані, а також дані додаткового дослідження (фіг 1) В якості чинників ризику оцінювалося 70 анамnestичних клінічних показників, а також дані доплерометричного дослідження Так як статистична картка призначена переважно для широкого використання в клінічній практиці, для зручності практичних лікарів більшість параметрів була надана у вигляді варіантів відповіді на певні питання

Таким чином, всі вхідні параметри були по суті непараметричними З іншого боку, виходи вагітності теж є непараметричними даними (окрім оцінки стану плоду за шкалою Апгар) Внаслідок цього, для оцінки зв'язку між чинниками ризику і виходами використовувались непараметричні критерії зв'язку Вплив чинників ризику на гіпоксію плоду і, внаслідок цього - на стан новонародженого, що визначається за шкалою Апгар, оцінювався по середнім значенням балу оцінки новонароджених за цією шкалою серед клінічних випадків з наявністю даного чинника ризику та без нього

Для виявлення прогностичної значеності факторів ризику та симптомів гестаційного пієлонефриту використовувались непараметричні критерії зв'язку коефіцієнти асоціації (r_A) і спряженості (K)

Для оцінки зв'язку між якісними критеріями, кожний з яких може приймати тільки 2 значення (так або ні), застосовувався коефіцієнт асоціації (r_A), або тетрахоричний показник зв'язку, що обчислювався за формулою

$$r_A = \frac{a \cdot d - b \cdot c}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}} \quad (1)$$

де a, b, c, d - відповідно кількість випадків типу "++", "+-", "-+", "--"

Значення коефіцієнту асоціації визначалася з використанням критерію χ^2 Нульова гіпотеза про те, що генеральний показник коефіцієнту асоціації дорівнює нулю, відхилялась, якщо $\chi^2 \geq n \cdot r_A^2$ перевищував або дорівнював критичному значенню χ^2_{α} для прийнятого рівня значимості $\alpha=0,95$ й числа ступенів свободи p

Для оцінки зв'язку між параметрами, що мають 3 та більше градацій, застосовувався коефіцієнт взаємної спряженості (поліхоричний показник зв'язку), у модифікації Чупрова А.А. [2]

Коефіцієнт взаємної спряженості (K) обчислювався за формулою

$$K = \sqrt{\frac{\varphi^2}{(n_x - 1)(n_y - 1)}}$$

де n_x , n_y - чисельність груп в рядках та стовбцях багатопольної таблиці (тобто кількість градацій, які приймає дана якісна величина),

φ^2 - величина, що обчислюється за формулою

$$\varphi^2 = \left(\frac{\sum_{i=1}^n \frac{f_{xy}^2}{\sum f_x \sum f_y} \right) - 1 \quad (2)$$

де f_{xy} - частоти в клітинах многопольної кореляційної таблиці,

$\sum f_x$ і $\sum f_y$ - сума частот по рядкам і стовбцям цієї ж таблиці

Оцінка значимості коефіцієнту спряженості (K), як і коефіцієнту асоціації (r_A), здійснювалась за допомогою критерію χ^2 . Нульова гіпотеза вважалась спростованою, якщо $\chi^2_{\text{ф}} = N \varphi^2$ досягала критичного значення χ^2_{α} для прийнятого рівня значимості $\alpha=0,95$ і числа ступенів свободи $N=(n \times x - 1) (n \times y - 1)$ [1]

Результати аналізу значимості факторів ризику та симптомів наведені у таблиці 1

Для характеристики ефективності прогнозування використовувались величини чутливість (відношення дійсно позитивних результатів до загальної кількості ускладнень), специфічність (відношення дійсно негативних результатів до загального числа вагітних без розвитку ускладнень), відсоток вірних прогнозів (співпадаючий прогноз та реальні ускладнення). Ефективним прогнозування вважалось, якщо чутливість та специфічність дорівнювала або перевищувала 70%, (вважаючи двоє факторів, що не можуть бути оцінені)

Для прогнозування НПГ-гестозу за даними комплексної доплерометрії ниркового, маткового та пуповинного кровообігу виконувався ряд послідовних дій. Визначався взаємозв'язок доплерометричних індексів (СДС) з виникненням НПГ-гестозу. Так як нормальні значення результатів доплерометрії змінюються з терміном вагітності, то для оцінки їх впливу доцільно використовувати не самі значення цих індексів, а їх співвідношення до верхньої межі норми, при цьому слід вживати значення СДС ниркових артерій за даними Храмової Л С [6, 5], а значення СДС для маткових та пуповинних артерій - за даними Стрижакова А Н, Буніна А Т, Медведєва М В, [4], (таблиця 2)

Для визначення впливу змін доплерометричних індексів на вірогідність ускладнення вагітності НПГ-гестозу досліджуєма група ранжирувалась по значенням відношення цих індексів до їх норми з шагом 0,1 та визначалися частоти виникнення НПГ-гестозу для кожного значення цього відношення. При визначенні впливу змін СДС ниркових артерій у більшості пацієнтів його відношення до нормального значення коливалось в межах від 0,8 до 1,4. Вірогідність розвитку НПГ у залеж-

ності від цього відношення надано на фіг 2. СДС маткових артерій коливалось сильніше, у більшості пацієнтів відношення до норми дорівнювало 0,7-1,7. Вірогідність розвитку НПГ у залежності від змін СДС маткових артерій представлено на фіг 3. Відношення СДС артерій пуповини до його нормального значення знаходилося в межах 0,7-1,5. Вірогідність розвитку НПГ-гестозу надана на фіг 4. Як свідчать фіг 2-4, зміни доплерометричних індексів суттєво впливають на виникнення НПГ-гестозу. При цьому найменша вірогідність розвитку НПГ-гестозу відмічається у вагітних, значення індексів котрих наближається до норми. При їх збільшенні або зменшенні ризик розвитку НПГ-гестозу збільшується.

Слід відзначити, що для СДС ниркових та маткових артерій ризик розвитку НПГ-гестозу при підвищенні його вище норми зростає майже лінійно, а для артерій пуповини навіть незначне підвищення його вище норми (на 10%) визначає високий ризик розвитку НПГ-гестозу, що при подальшому підвищенні СДС вже не збільшується. Таким чином, залежність вірогідності розвитку НПГ-гестозу від змін доплерометричних показників має нелінійний вигляд. Але, якщо взяти замість відношення цих показників до норми модуль відхилення цих показників від норми, існує можливість наближення цієї залежності до лінійної.

Для кількісної оцінки ступеню впливу доплерометричних показників на вірогідність виникнення НПГ-гестозу заявником розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона між значеннями абсолютного процентного відхилення цих показників від норми та частотами розвитку НПГ у вагітних за таким відхиленням. Крайні значення відхилення, що мали декілька вагітних, не враховувалися. Коефіцієнти кореляції дорівнювали 0,89 для ниркових, 0,86 для маткових та 0,76 для пуповинних артерій, що вказує на сильний позитивний зв'язок змін доплерометричних індексів з вірогідністю розвитку НПГ та інформує про ефективне наближення цієї залежності до лінійної. Всі коефіцієнти вірогідності на рівні $p < 0,01$. Значення коефіцієнту для СДС артерій пуповини було меншим, що пов'язано з більш високим відхиленням кривої залежності від прямої (фіг 4). На основі одержаних індексів розраховані коефіцієнти лінійної регресії, що дорівнюють 1,65 для СДС ниркових, 1,39 для СДС маткових та 0,51 для СДС пуповинних артерій. Таким чином, множення значення абсолютного відхилення доплерометричних показників до їх нормальних значень на ці коефіцієнти прямо пропорційне вірогідності розвитку гестозу у групі, що досліджувалася, а ризик розвитку НПГ-гестозу можливо оцінити за допомогою наступної математичної моделі:

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

де K - коефіцієнт ризику виникнення НПГ,

$СДС_{НА}$ - середнє СДС ниркових артерій (правої та лівої),

$СДС_{НАн}$ - нормальне СДС ниркових артерій,

$СДС_{МА}$ - середнє СДС маткових артерій (правої та лівої),

$СДС_{МАН}$ - нормальне СДС маткових артерій,

$СДС_{АП}$ - середнє СДС артерій пуповини (правої та лівої),

СДС_{АПН} - нормальне СДС артерій пуповини.

Для визначення критичного значення розробленого коефіцієнта, а також для перевірки його прогностичного значення експериментальні дані (доплерометричні обстеження 85 вагітних з визначенням коефіцієнту, ризику виникнення НПГ-гестозу і результати прогнозування) були обговорені з фахівцями. Коефіцієнт кореляції між значенням коефіцієнту ризику та ризиком розвитку гестозу склав 0,94. Залежність реальних частот розвитку гестозу при ранжируванні досліджуємої групи за значенням обчисленого індексу проілюстровано на фіг. 6 Межі ранжирування були обрані так, що у кожній градації знаходилося достатнє число випадків. Проаналізувавши зростання частоти розвитку гестозу вагітних зі зростанням цього коефіцієнту, було встановлено рівним 0,14 його критичне значення для ризику розвитку гестозу, що перевищує 40%. При цьому чутливість методу дорівнює 80%.

Градації ризику розвитку НПГ за пропозицією заявника мають наступні значення:

значення коефіцієнту 0,00-0,14 - ризик незначний (до 40%);

значення коефіцієнту 0,14-0,30 - ризик підвищений (40-80%);

значення коефіцієнту 0,30 та вище - ризик високий (> 80 %).

Таким чином, чутливість даного методу дорівнює 80%, обчислена специфічність - 76%, вірогідність безпомилкового прогнозу в досліджуємій групі - 78%.

При порівнянні запропонованого об'єкта зі способом прогнозування, запропонованим D.I. Arduini та співавторами, що містить обстеження вагітних групи ризику до розвитку пізнього токсикозу та визначення резистентності у матково-плацентарних судинах [9], виділяються більш значна чутливість (на 16,4%) та специфічність (на 8,2%), що інформує про наявність загальної цінності запропонованого способу. Слід відзначити, що зниження специфічності методу призводить до підвищення випадків гіперпрогнозування, що не має такого значення, як значне зниження гіпопрогнозування.

Приклад 1 Першовагітна Р. Діагноз: вагітність 27 тижнів

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники: СДС правої маткової артерії - 1,79, СДС лівої маткової артерії - 1,81. Середнє значення дорівнює 1,80 (нормальне значення - 1,81).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в обох артеріях пуповини. Допплерометричні показники: СДС правої артерії пуповини - 3,1, СДС лівої артерії пуповини - 3,2. Середнє значення - 3,15 (нормальне значення - 3,20).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в ниркових артеріях. Допплерометричні показники: права нирка СДС - 2,15; ліва нирка СДС - 2,18. Середнє значення - 2,165 (нормальне значення - 2,20).

Визначили коефіцієнт ризику:

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

$$K = 1,65 \cdot |1 - 2,165/2,2| + 1,39 \cdot |1 - 1,8/1,81| + 0,51 \cdot |1 - 3,15/3,2| = 0,0573$$

Висновок: ризик виникнення НПГ-гестозу - незначний

Приклад 2. Першовагітна М. Діагноз: вагітність 23 тижні, гестаційний пієлонефрит. Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровообігу в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники: СДС правої маткової артерії - 1,90; СДС лівої маткової артерії - 1,92. Середнє значення дорівнює 1,91 (нормальне значення - 1,91).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в обох артеріях пуповини.

Допплерометричні показники: СДС правої артерії пуповини - 3,40, СДС лівої артерії пуповини - 3,40. Середнє значення - 3,40 (нормальне значення - 3,50).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в ниркових артеріях. Допплерометричні показники: права нирка СДС - 2,50; ліва нирка - СДС - 2,8. Середнє значення - 2,65 (нормальне значення - 2,20).

Визначили коефіцієнт ризику:

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

$$K = 1,65 \cdot |1 - 2,65/2,2| + 1,39 \cdot |1 - 1,85/1,91| + 0,51 \cdot |1 - 3,4/3,5| = 0,33$$

Висновок: ризик виникнення НПГ - високий.

Приклад 3. Першовагітна У. Діагноз: вагітність 22 тижні, гестаційний пієлонефрит.

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники: СДС правої маткової артерії - 2,00, СДС лівої маткової артерії - 1,97.

Середнє значення дорівнює 1,985 (нормальне значення - 1,95).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в обох артеріях пуповини. Допплерометричні показники: СДС правої артерії пуповини - 3,70; СДС лівої артерії пуповини - 3,60. Середнє значення - 3,65 (нормальне значення - 3,70).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в ниркових артеріях. Допплерометричні показники: права нирка СДС - 2,80, лі-

ва нирка - СДС - 2,7. Середнє значення - 2,75 (нормальне значення - 2,20).

Визначили коефіцієнт ризику

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

$$K = 1,65 \cdot |1 - 2,75/2,2| + 1,39 \cdot |1 - 1,985/1,95| + 0,51 \cdot |1 - 3,65/3,7| = 0,443$$

Висновок: ризик виникнення НПГ-гестозу - високий.

Приклад 4. Першовагітна В. Діагноз: вагітність 30 тижнів, гестаційний пієлонефрит, двобічний гідронефроз.

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в обох маткових артеріях. Допплерометричні показники: СДС правої маткової артерії - 1,90, СДС лівої маткової артерії - 1,85. Середнє значення дорівнює 1,875 (нормальне значення - 1,78).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в обох артеріях пуповини. Допплерометричні показники: СДС правої артерії пуповини - 3,10, СДС лівої артерії пуповини - 3,20. Середнє значення - 3,15 (нормальне значення - 2,80).

Проведено доплерометричне обстеження швидкості кровотоку в ниркових артеріях. Допплерометричні показники: права нирка СДС - 2,90, ліва нирка - СДС - 2,70. Середнє значення - 2,80 (нормальне значення - 2,20).

Визначимо коефіцієнт ризику

$$K = 1,65 \times \left| 1 - \frac{СДС_{НА}}{СДС_{НАн}} \right| + 1,39 \times \left| 1 - \frac{СДС_{МА}}{СДС_{МАН}} \right| + 0,51 \times \left| 1 - \frac{СДС_{АП}}{СДС_{АПн}} \right|$$

$$K = 1,65 \cdot |1 - 2,8/2,2| + 1,39 \cdot |1 - 1,875/1,78| + 0,51 \cdot |1 - 3,15/2,8| = 0,588$$

Висновок: ризик виникнення НПГ-гестозу є високим.

Таким чином, комплексне доплерометричне дослідження кровотоку в ниркових та маткових артеріях та артеріях пуповини є неінвазивним, високоінформативним та швидким методом прогнозування виникнення НПГ-гестозу (чутливість - 80%, специфічність - 76%). Впровадження даного способу діагностики в клінічну практику допоможе запобігти виникненню НПГ-гестозу у вагітних з гестаційним пієлонефритом за допомогою сучасної медикаментозної терапії та знизити собівартість обстеження. Звичайно, вихід вагітності та полопу значною мірою залежить і від факторів, що не могли враховуватися наперед - кінцева вага плоду, положення його, ведення та перебіг пологів, механічна асфіксія. Враховуючи це, результати прогнозування здаються досить задовільними. На думку заявника, винахід надасть можливість оцінити ймовірність виникнення ускладнень гестаційного пієлонефриту з більшою точністю, що, певно, допоможе знизити материнську і перинатальну смертність.

Слід, викладені вище відомості свідчать про можливість здійснення способу з отриманням важливого технічного результату, що заявляється.

Джерела інформації

1. Біофізичний моніторинг плода / Л.Б. Маркін, Б.Н. Венцовський, К.В. Воронін та ін. - Львів: Світ, 1993. - 68 с.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учеб. пособие для биол. спец. вузов. - 4-е изд., перераб. и доп. // М. «Высшая школа», 1990. - 352 с. ил.
3. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. - Киев: Вища школа. Головное издательство, 1982. - 160 с.

4. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. - М. Медицина, 1990. - 239 с.

5. Стрижаков А.Н., Храмова Л.С. Роль динамической эхографии почек при неосложненном течении беременности // Акушерство и гинекология. - 1993. - №5. - С. 54-58.

6. Храмова Л.С. Особенности почечной гемодинамики у женщин при неосложненной беременности по данным доплерометрии // Акушерство и гинекология. - 1991. - №2. - С. 40-43.

7. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. - Л. Медицина, 1987. - 296 с.

8. Шехтман М.М., Ерохина Т.Б. Некоторые методы прогнозирования позднего токсикоза у беременных // Акушерство и гинекология. - 1996. - №6. - С. 3-6.

9. Arduini D., Rizzo G., Romanini C., Mancuso S. // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. - 1987. - Vol. 26, №4. - P. 335-341.

10. Conde-Agudelo A., Lede R., Belizan J. // Obstet. and Gynec. Survey. - 1994. - Vol. 49, №5. - P. 210-222.

11. Erksen J.O., Hansen P.K., Broks V. et al. // Acta obstet. Gynec. Scand. - 1987. - Vol. 66. - P. 25-28.

12. Fallis N.E., Langford H.G. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1963. - Vol. 87, №1. - P. 123-125.

13. Gant N.F., Dale G.L., Chand S. et al. // J. Clin. Invest. - 1973. - Vol. 52. - P. 2682-2687.

14. Moutquin J.M., Rainville C., Giroux L. et al. // Ibid. - 1985. - Vol. 151, №2. - P. 191-196.

15. Page E.M., Crnianson R. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1976. - Vol. 126, №7. - P. 821-828.

16. Rodriques M.H., Masaki D.I., Mestman J. et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1988. - Vol. 159, №6. - P. 1452-1455.

17. Roelofsen J.M.T., Berkey G.M. et al. // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. - 1988. - Vol. 27. - P. 227-229.

**Одільна картка ризику розвитку ускладнень
перебігу вагітності та пологів № _____**

".....".....199... вік матері №..... прізвище №.....
Ф.І.П. _____ Рік народження _____

Адреса _____

		Так	Ні
Період вагітності в якому йдеться обстеження	13-27 тижнів		
	28-32 тижнів		
	33-36 тижнів		
	37-41 тижнів		
	Післяпологовий контроль		

Анамнез

Вік	до 20		
	21-25		
	26-30		
	31-35		
	36-40		
	41 та вище		
Хвороба Боткіна	так/ні		
Ревастизм	так/ні		
Порок серця	так/ні		
Захворювання шлункової залози	так/ні		
Гіпертонічна хвороба	так/ні		
Цукровий діабет	так/ні		
Захворювання щитовидної залози	так/ні		
Пієлонефрит	так/ні		
Сечовий камені хвороба	так/ні		
Інші захворювання нирок, сечовивідних шляхів	так/ні		

Акушерський анамнез

Пологі	не було		
	одні		
	двоє		
	більше двох		
Самовільний аборт	так/ні		
Час, що минув після останньої вагітності	до 2-х років		
	2-4 роки		
	більше 4-х		
Особливості останньої вагітності, що закінчилась пологам	токсикоз 1-ї половини вагітності		
	токсикоз 2-ї половини вагітності		
	погроза перерви вагітності		
Загроза перерви вагітності	так/ні		

Особливості останніх пологів

Пологи	своєчасні		
	передчасні		
	затримані		
Слабкість пологової діяльності	так/ні		
Нефрозити в пологах	так/ні		
Прескисемія, скисемія	так/ні		
Кровидеча в пологах	так/ні		
Пологоварішки	своєчасні пологи		

	якуперські штиби		
	кесаревий розтин		

Маса плоду	до 2500		
	2501-3000		
	3001-4000		
	4001-5000		
	Більше 5000		
Асфіксія плоду	ні		
	важка ступінь		
	важка ступінь		
Мертвородження	так/ні		
Кровидігача з післяпологовому ранньому періоді	так/ні		
Ручне обстеження послиду, стішок порожнини матки	так/ні		
Тривалість пологів	до 3-х годин		
	5-11 годин		
	понад 11 годин		

Передбачення вагітності			
Токсикоз 1-ї половини вагітності	так/ні		
Нефропатія	так/ні		
Презервация, експлантация	так/ні		
Додаток маси за вагітність	10		
	11		
	15		
	більше 15		

Аналіз додаткового обстеження			
Аналіз крові			
Гемоглобін	100-125		
	менше 100		
Лейкоцити	до 10000		
	більше 10000		
СОЕ	30 мм/годин		
	більше 30 мм/годин		
Аналіз сечі			
Білок	ні		
	до 0,033		
	0,034-1,0		
	більше 1,0		
Лейкоцити	3-8		
	9-14		
	більше 14		
Присутність ваги	1015-1020		
	нижче 1015		

Кардіострумографія вроду (опіюючи шкала за Г.М.Савельєвою)			
Базальна ЧСС, уд/хв	<100 або >180		
	100-120 або 160-180		
	120-160		
Варіабельність ЧСС			
частота осциляцій за 1 хвилин	<3		
	від 3 до 6		
	>6		
амплітуда осциляцій за 1 хвилин	5 або синусоїдальна		
	від 5 до 9 або більше 25		
	від 6 до 25		
Зміна ЧСС			
акцелератор	відсутній		

	періодичні		
	спорадичні		
декапітарії	тісна привада, зарозуміла		
	тісна поротності, зарозуміла		
	відсутні, рідкі		

Аналіз сечі по Нечепоренко

Лейкоцити	2000-4000		
	більше 4000		
Еритроцити	0-1000		
	більше 1000		
Мікробне число	до 100000		
	понад 100000		

Біохімічне дослідження крові

Сечовина	норма		
	підвищення		
Білок	65-85		
	нижче за 65		
Азот сечовини	норма		
	ріст		
Білірубін	8,5-20,6		
	підвищення		

Виспів сечі на старість

Флора	присутня		
	відсутня		

Проба Реберга

Клубочкова фільтрація	85-120		
	нижче за 85		
Клубочкова реабсорбція	до 98%		
	нижче за 98%		

Гормони щитовидної залози

Тиреоїдний гормон	норма		
	нижчий		
Вістрин	норма		
	нижчий		

Дані доплерометрії ниркового кровообігу

ПІ	1,03-1,15		
	вище 1,15		
ІР	0,5		
	вище 0,5		
СДС	2,1-2,2		
	вище 2,2		
Мін швидкість	32-36		
	нижче 32		
Об'ємна швидкість	500-1000		
	вище 1000		
	нижче 500		

Дані доплерометрії маткового кровообігу

СТ			
16-19	2,8		
	вище 2,8		
20-22	1,95		
	вище 1,95		
23-25	1,91		
	вище 1,91		
26-28	1,83		
	вище 1,83		

29-31	1,78		
	якщо 1,78		
32-34	1,73		
	якщо 1,73		
35-37	1,68		
	якщо 1,68		
38-41	1,67		
	якщо 1,67		

Дані дуплексної кровотоку артерій пупка

СТ			
16-19	4,4		
	якщо 4,4		
20-22	3,7		
	якщо 3,7		
23-25	3,4		
	якщо 3,4		
26-28	3,1		
	якщо 3,1		
29-31	2,8		
	якщо 2,8		
32-34	2,5		
	якщо 2,5		
35-37	2,4		
	якщо 2,4		
38-41	2,1		
	якщо 2,1		

Дані ультразвукової томографії нирок

Кількість нирок	1		
	2		
Обсяг	Більше 250 см ³		
	Менше 250 см ³		
Структурний індекс	>0,6		
	<0,6		
Наявність патологічних утворень	так/ні		

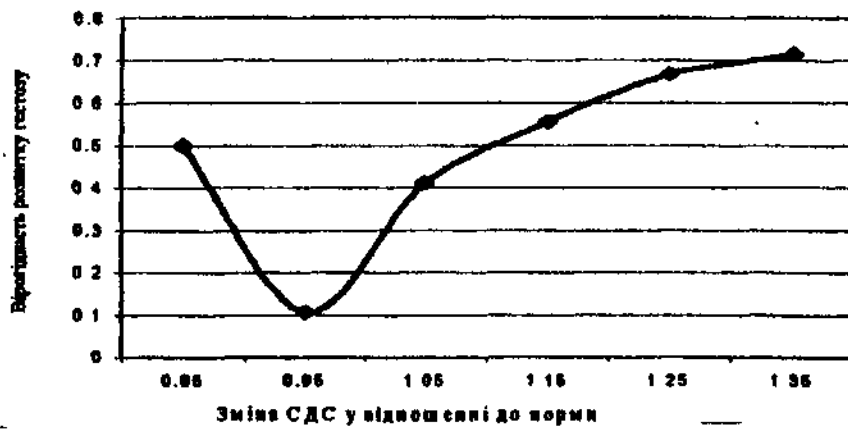
Дані ультразвукової томографії півдну

БГР	> норми		
	норми		
	< норми		
Статус	> норми		
	норми		
	< норми		
Пациєнт			
Наявність кіст	так/ні		
Наявність хазаринів	так/ні		
Води	бачити/одна		
	много/одна		
	норми		
Вроджені пороки розвитку	так/ні		

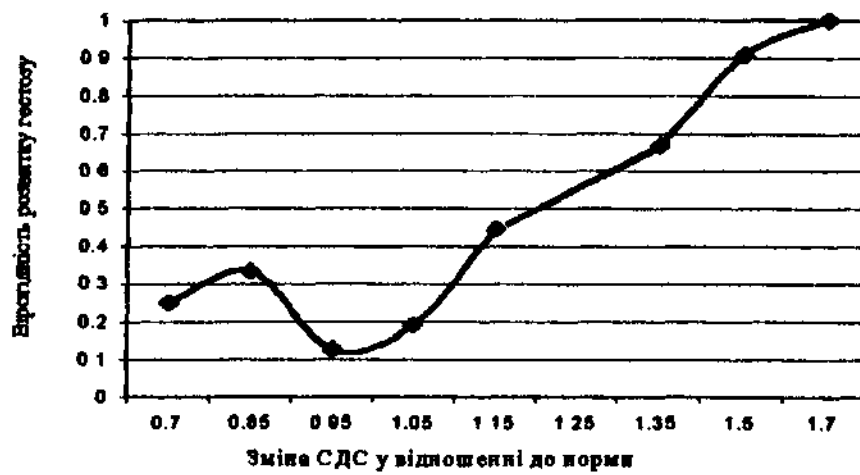
Висновки

Лікар

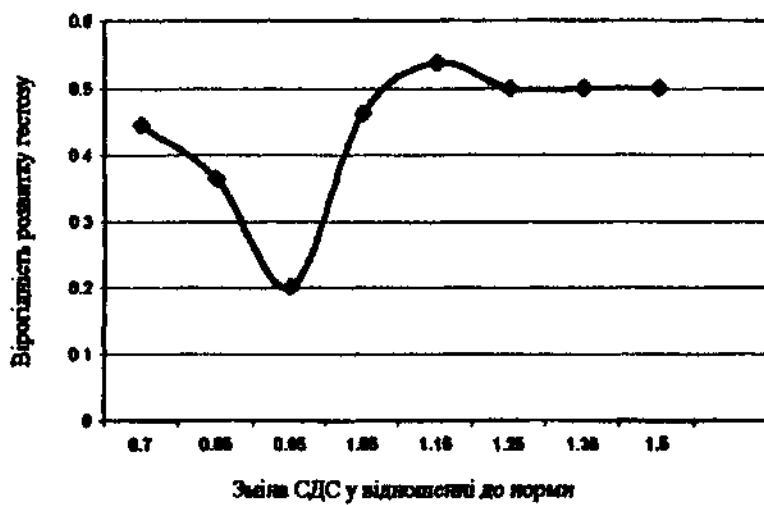
Фіг. 1



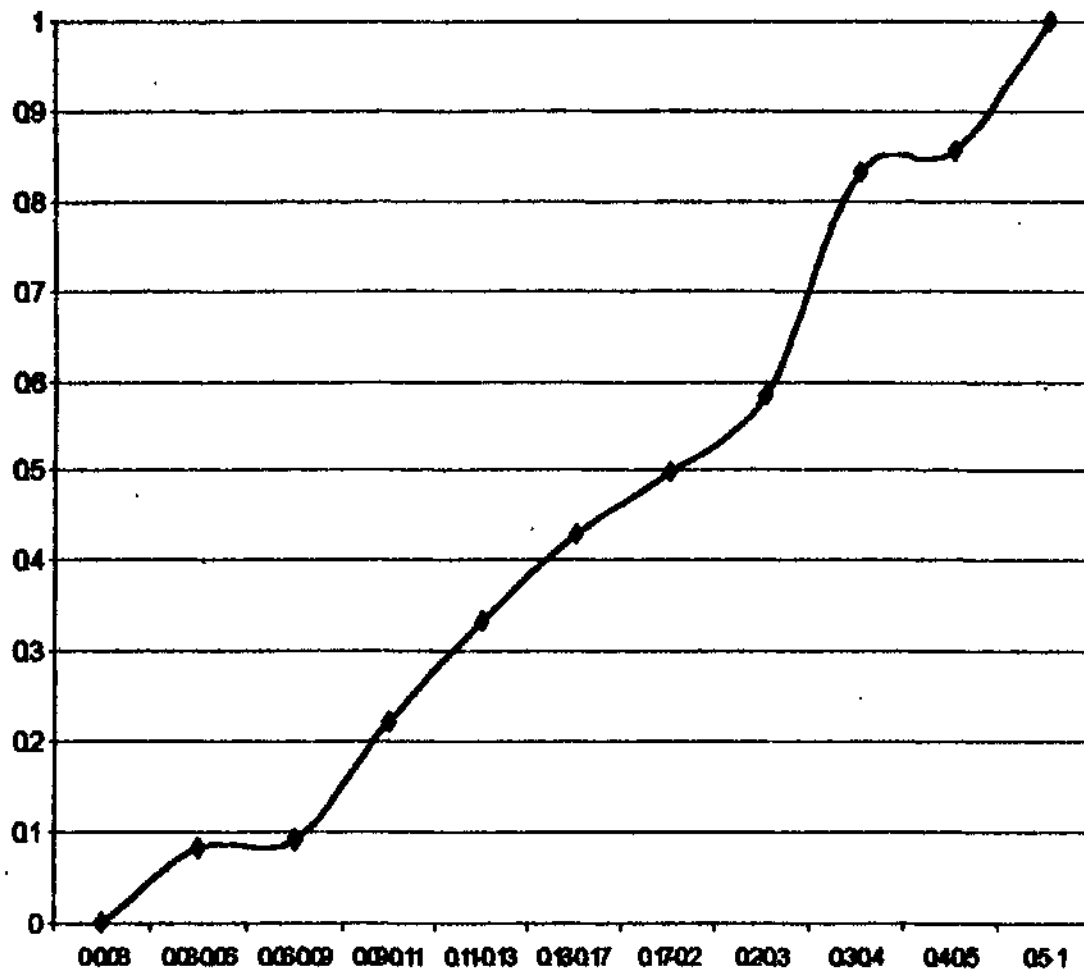
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
 (03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03