



УКРАЇНА

(19) UA (11) 28373 (13) U

(51) МПК (2006)

A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕСТАЦІЙНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ У ВАГІТНОЇ НА ТЛІ БЕЗ СИМПТОМНОЇ БАКТЕРІУРІЇ

1

2

(21) u200707420

(22) 02.07.2007

(24) 10.12.2007

(72) БЕРЕЗНИЦЬКА ГАННА ГРИГОРІВНА, UA,
ВОРОНІН КОРНЕЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ, UA(73) БЕРЕЗНИЦЬКА ГАННА ГРИГОРІВНА, UA,
ВОРОНІН КОРНЕЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ, UA

(56)

(57) Спосіб прогнозування гестаційного піелонефриту у вагітної на тлі безсимптомної бактеріурії, що включає загальноклінічне обстеження, виміри параметрів, які корелюють з розвитком піелонефриту, систематизацію, математичну обробку параметрів і формування висновку, який відрізняється тим, що додатково при загальноклінічному обстеженні досліджують антилізоцимну та антиінтерферонову активності, виявляють супутню ниркову патологію, враховують тривалість санації сечовивідних шляхів, максимальну швидкість кровотоку в нирковій вені, визначають наявність або відсутність рецидивуючої бактеріурії, порушення мікробіоценозу товстого кишечника й вагіни, параметри кожного з предикторів кодуєть за допомогою балів класифікаційного реєстру, при цьому показнику антилізоцимної активності надають 0, 1, 2 або 3 бали, якщо концентрація лізоциму в сечі становить 0, 3, 3-5 або понад 5 мкл/мл, відповідно, показнику антиінтерференової активності - 0, 1 або 2 бали, якщо рівень інтерферону сягає 0, 2 або 2-4 од., відповідно, при виявленні супутньої ниркової патології стан оцінюють у 1, 2, 3 або 4 бали, якщо визначають симптоми дистопії нирки, нефроптозу, сечокистлого діатезу, гідронефрозу, відповідно, або у 0 балів за їх відсутністю, наявність або відсутність

рецидивуючої бактеріурії - у 1 або 0 балів, відповідно, порушення мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни - у 1, 2 або 3 бали, пропорційно до I, II або III ступеня їх інтенсивності, або у 0 балів за відсутністю порушень, показники тривалості санації сечовивідних шляхів і максимальної швидкості кровотоку в нирковій вені відбивають у фізичних одиницях їх вимірювання, при математичній обробці параметрів розраховують лінійні дискримінантні функції, окремо для варіантів перебігу вагітності без піелонефриту та з піелонефритом, а при формуванні висновку зіставляють розраховані значення лінійних дискримінантних функцій з відповідними значеннями констант кваліфікаційного реєстру та встановлюють характер розвитку гестаційного піелонефриту на тлі безсимптомної бактеріурії по переважному зближенню значення лінійної дискримінантної функції з відповідним значенням константи, при цьому значення лінійних дискримінантних функцій для кожного з варіантів перебігу вагітності обчислюють з урахуванням їх математичної моделі:

$$ЛДФ_i = b_{0i} + b_{1i} \cdot x_1 + b_{2i} \cdot x_2 + \dots + b_{ki} \cdot x_k$$
 де

ЛДФ_i - лінійна дискримінантна функція для групи вагітних без піелонефриту та групи вагітних з піелонефритом;

b_{0i} - константи, характерні для групи вагітних без піелонефриту та групи вагітних з піелонефритом;

b_{1i}, b_{2i}, ... b_{ki} - прогностичні індекси, характерні для групи вагітних без піелонефриту та групи вагітних з піелонефритом;

x₁, x₂, ... x_k - значення предикторів прогнозу, бали або фізичні одиниці вимірювання.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до визначення, вимірів і реєстрації з діагностичною ціллю, та може бути використаною в акушерстві та гінекології.

Відомий спосіб діагностики піелонефриту, що включає відбір проби сечі, дослідження в ній комплексу ферментів оксидоредуктази та

діагностування серозної стадії піелонефриту, якщо концентрації ЛДГ, СДГ і ГЛ-6-ФДГ в сечі сягають менше 1,67, 1,58 і 21,10 мкмоль/г, відповідно, або гнійної стадії, якщо рівні ЛДГ, СДГ і ГЛ-6-ФДГ складають більше 1,70; 1,60; 22,20 мкмоль/г, відповідно [1]. Спосіб характеризується простотою й оперативністю. Але корисність аналогу істотно

(13) U

(11) 28373

(19) UA

знецінюється, з причини низької об'єктивності кінцевого результату, і залишається незатребуваною. Це зумовлене відсутністю патогенетичних предикторів прогнозу гестаційного пієлонефриту, наприклад, мікробіоценозу товстого кишечника, вагіни та персистентних характеристик уропатогенів.

Найбільш близьким до дійсної корисної моделі за кількістю суттєвих ознак є спосіб прогнозування пієлонефриту, що включає загальноклінічне обстеження, виміри параметрів, які корелюють з розвитком пієлонефриту, їх систематизацію, математичну обробку та формування висновку на основі обчислених даних. За умов найближчого аналога при загальноклінічному обстеженні з'ясовують наявність захворювань нирок у найближчих родичів, лізного материнського гестозу, вогнищ хронічної інфекції й інфекційних захворювань, статевий статут, стан антигенів A10, B5, B7, B8, B12, B35, B40, тип реакції ацетилювання, деякі ознаки дерматогліфіки й пору року. Систематизацію досліджуваних параметрів установлюють за ознаками усуваємості та неусуваємості пієлонефриту. Для математичної обробки даних залучають формули Байеса, які відбивають зміну апіорної ймовірності наявного захворювання по кожному симптому [2]. Але відомій методиці теж бракує показників мікробіоценозу товстого кишечника та персистентних характеристик уропатогенів, що поряд з певною специфічністю властивостей, зв'язаною здебільше з прогнозуванням дитячого пієлонефриту, знижує її прогностичну цінність, з-поміж низької об'єктивності.

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не встановлені.

До основи корисної моделі поставлено задачу розробити такий спосіб прогнозування гестаційного пієлонефриту у вагітної на тлі безсимптомної бактеріурії застосування якого дозволило б шляхом злучення показників мікробіоценозу товстого кишечника, вагіни й персистентних характеристик уропатогенів підвищити об'єктивність кінцевого результату.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб прогнозування гестаційного пієлонефриту у вагітних з безсимптомною бактеріурією, що включає загальноклінічне обстеження, виміри параметрів, які корелюють з розвитком пієлонефриту, систематизацію, математичну обробку параметрів і формування висновку, у відповідності з корисною моделлю, додатково при загальноклінічному обстеженні досліджують антилізоцимну та антиінтерферонову активності, виявляють супутню ниркову патологію, враховують тривалість санації сечовивідних шляхів, максимальну швидкість кровотоку в нирковій вені, визначають наявність або відсутність рецидивуючої бактеріурії, порушення мікробіоценозу товстого кишечника й вагіни, параметри кожного з предикторів кодуєть за допомогою балів класифікаційного реєстру, при цьому показники антилізоцимної активності надають 0, 1, 2 або 3 бали, якщо концентрація лізоциму в сечі становить 0,3, 3-5 або понад

5мкл/мл, відповідно, показники антиінтерферонові активності - 0,1 або 2 бали, якщо рівень інтерферону сягає 0, 2 або 2-4од, відповідно, при виявленні супутньої ниркової патології стан оцінюють у 1, 2, 3 або 4 бали, якщо визначають симптоми дистопії нирки, нефроптозу, сечокислого діатезу, гідронефрозу, відповідно, або у 0 балів за їх відсутністю, наявність або відсутність рецидивуючої бактеріурії - у 1 або 0 балів, відповідно, порушення мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни - у 1, 2 або 3 бали, пропорційно до I, II або III ступеня їх інтенсивності, або у 0 балів за відсутністю порушень, показники тривалості санації сечовивідних шляхів і максимальної швидкості кровотоку в нирковій вені відбивають у фізичних одиницях їх вимірювання, при математичній обробці параметрів розраховують лінійні дискримінантні функції, окремо для варіантів перебігу вагітності без пієлонефриту та з пієлонефритом, а при формуванні висновку зіставляють розраховані значення лінійних дискримінантних функцій з відповідними значеннями констант кваліфікаційного реєстру та встановлюють характер розвитку гестаційного пієлонефриту на тлі безсимптомної бактеріурії по переважному зближенню значення лінійної дискримінантної функції з відповідним значенням константи, при цьому значення лінійних дискримінантних функцій для кожного з варіантів перебігу вагітності обчислюють з урахуванням їх математичної моделі:

$$ЛД\Phi_i = b_{0i} + b_{1i} \cdot x_1 + b_{2i} \cdot x_2 + \dots + b_{ki} \cdot x_k,$$

де

ЛД Φ_i - лінійна дискримінантна функція, для групи вагітних без пієлонефриту та групи вагітних з пієлонефритом;

b_{0i} - константи, характерні для групи вагітних без пієлонефриту та групи вагітних з пієлонефритом;

$b_{1i}, b_{2i}, \dots, b_{ki}$ - прогностичні індекси, характерні для групи вагітних без пієлонефриту та групи вагітних з пієлонефритом;

x_1, x_2, \dots, x_k - значення предикторів прогнозу, бали або фізичні одиниці вимірювання;

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмітних ознак з вищезазначеним технічним результатом зв'язується з тим, що додаткове дослідження антилізоцимної та антиінтерферонові активності (АЛА, АІА) сприяє визначенню факторів персистенції уропатогенів, які зумовлюють тривале знаходження мікроорганізму в сечовивідних шляхах, перешкоджаючи відтворенню бактеріцидної функції лізоциму та інтерферону макроорганізму. Оцінка супутньої ниркової патології надає прогностичну значущість, як фактор ризику виникнення пієлонефриту, який досить часто супроводжується порушеннями уродинаміки. Урахування параметру тривалості санації сечовивідних шляхів враховує термін повної елімінації збудника із сечовивідних шляхів під впливом антибіотикорезистентності уропатогену, продукції факторів персистенції, наявності супутньої нефрологічної патології, цукрового

діабету, імуносупресії у вагітної. Максимальна швидкість кровотоку в нирковій вені відображає венозний кровообіг у нирці, який змінюється на тлі підвищеного тиску, гідронефрозу, юкстамедулярного шунтування, обструкції сечовивідних шляхів та виникає раніш, ніж решта порушень геодинаміки в нирці. Оцінка порушення мікробіоценозів кишечника й вагіни, що виникає під час вагітності або внаслідок антибактеріальної терапії, за наявності супутньої патології шлунково-кишкового тракту, цукрового діабету, лікування кортикостероїдами тощо, надає спроможу урахувати активність потенційних збудників гестаційного пієлонефриту, що накопичуються в порожнині товстої кишки і володіють патологічними ознаками. Оцінка рецидивуючої бактеріурії дозволяє враховувати повторні епізоди активності збудників, зумовлені неадекватністю попереднього лікування, зміну останніх і визначити наявність факторів вірулентності та персистенції. Залучення вищезазначених предикторів до прогнозування дозволяє використати їх як критерії формування висновків щодо виникнення гестаційного пієлонефриту у вагітних з безсимптомною бактеріурією, наприклад, за фактами порушення мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни, який поглиблюється під час антибактеріальної терапії, рецидивуючого характеру бактеріурії, продукції уропатогенами комплексу факторів персистенції для АПА > 3 мкл/мл, АІА > 2 од, тривалості санації сечовивідних шляхів > 5 днів, підвищення індексу резистентності ниркової артерії > 0,65, підвищення максимальної швидкості кровотоку в нирковій вені > 0,25 см³/с тощо. Використання показників мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни та переистентних характеристик уропатогенів, бактеріурії, ниркового кровотоку, факторів вірулентності виділеної мікрофлори, разом з пропорційною градацією, відповідно до конкретного стану вагітної, підвищує об'єктивність та прогностичну цінність кінцевого результату, що набуває значущість в профілактиці гестаційного пієлонефриту на тлі безсимптомної бактеріурії високого ризику.

Відомості, які підтверджують можливість відтворення запропонованого способу з досягненням заявленого технічного результату полягають в наступному.

Для здійснення способу залучають класифікаційний реєстр, що містить значення закономірних прогностичних індексів (b_{11} - b_{1k}), констант (b_{10}) і шкалу кількісно-інтервального розподілу предикторів у вигляді балів, для варіантів вагітності як з ознаками, так і без ознак пієлонефриту. Класифікаційний реєстр також включає номенклатуру предикторів прогнозу (x_1 - x_k): АПА, АІА, супутньої ниркової патології, тривалості санації сечовивідних шляхів, максимальної швидкості кровотоку в нирковій вені, рецидивуючої бактеріурії, мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни, а також графу для внесення параметрів обстеження конкретної вагітної. Для формування прогностичного висновку

використовують математичну модель для обчислення ЛДФ_i та калькулятор.

Сутність способу прогнозування гестаційного пієлонефриту у вагітних з безсимптомною бактеріурією полягає в тім, що при загальноклінічному обстеженні досліджують антилізоцимну та антиінтерферонову активності, виявляють супутню ниркову патологію, враховують тривалість санації сечовивідних шляхів, максимальну швидкість кровотоку в нирковій вені, визначають наявність або відсутність рецидивуючої бактеріурії, порушення мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни. Параметри кожного з предикторів кодують за допомогою балів класифікаційного реєстру. Показники антилізоцимної активності надають 0, 1, 2 або 3 бали, якщо концентрація лізоциму в сечі становить 0,3, 3-5 або понад 5 мкл/мл, відповідно. Показники антиінтерференової активності надають 0, 1 або 2 бали, якщо рівень інтерферону сягає 0,2 або 2-4 од, відповідно. При виявленні супутньої ниркової патології стан оцінюють у 1, 2, 3 або 4 бали, якщо визначають симптоми дістопії нирки, нефроптозу, сечокислого діатезу, гідронефрозу, відповідно, або в 0 балів за їх відсутністю. Наявність чи відсутність рецидивуючої бактеріурії оцінюють у 1 чи 0 балів, відповідно. Порушення мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни оцінюють у 1, 2 або 3 бали, пропорційно до I, II або III ступеня їх інтенсивності, або у 0 балів за відсутністю порушень. Показники тривалості санації сечовивідних шляхів і максимальної швидкості кровотоку в нирковій вені відбивають у фізичних одиницях вимірювання. При математичній обробці параметрів розраховують лінійні дискримінантні функції, в окремоті для варіантів перебігу вагітності без пієлонефриту та з пієлонефритом. При остаточному формуванні висновку зіставляють розраховані значення лінійних дискримінантних функцій з відповідними значеннями констант кваліфікаційного реєстру та встановлюють характер розвитку гестаційного пієлонефриту на тлі безсимптомної бактеріурії по переважному зближенню значення лінійної дискримінантної функції з відповідним значенням константи, при цьому значення лінійних дискримінантних функцій для кожного з варіантів перебігу вагітності обчислюють з урахуванням їх узагальненої математичної моделі:

$$\text{ЛДФ}_i = b_{0i} + b_{1i} \cdot x_1 + b_{2i} \cdot x_2 + \dots + b_{ki} \cdot x_k,$$

де

ЛДФ_i - лінійна дискримінанта функція, для групи вагітних без пієлонефриту та групи вагітних з пієлонефритом;

b_{0i} - константи, характерні для групи вагітних без пієлонефриту та групи вагітних з пієлонефритом;

$b_{1i}, b_{2i} \dots b_{ki}$ - прогностичні індекси, характерні для групи вагітних без пієлонефриту та групи вагітних з пієлонефритом;

$x_1, x_2 \dots x_k$ - значення предикторів прогнозу, бали або фізичні одиниці їх вимірювання.

Надалі розраховані значення ЛДФ_i, зіставляють зі значеннями відповідних констант b_{0i} і кваліфікують розвиток гестаційного пієлонефриту

за принципом переважного зближення функцій. Порівняння розрахованих значень ЛДФ₁ і ЛДФ₂ дозволяє віднести вагітну до тієї групи, для якої розраховане значення цієї є максимально близьким.

Приклад.

Для прогнозування гестаційного пієлонефриту на тлі безсимптомної бактеріурії залучали класифікаційний реєстр прогностичних індексів, констант для вагітних з ознаками й без ознак пієлонефриту та значення предикторів прогнозу (додається).

Після досліджень АПА, АІА, виявлення супутньої ниркової патології, визначення тривалості санації сечовивідних шляхів, максимальної швидкості кровотоку ниркової вени, ознак рецидивуючої бактеріурії і дослідження мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни, графі форми класифікаційного реєстру заповнювали значеннями предикторів. Градація реєстру дозволяла перекодовувати значення предикторів прогнозу в бали для наступного обчислення ЛДФ₁ та формування прогностичних висновків. За цих умов показнику АПА було привласнено 2 бали, оскільки концентрація лізоциму становила 3,5мкл/мл, показнику АІА надано 2 бали, оскільки концентрація інтерферону становила 2,5од, показнику супутньої ниркової патології - 4 бали, за наявності симптомів гідронефрозу, показнику рецидивуючої бактеріурії - 1 бал, за відсутністю симптомів, показнику порушення мікробіоценозів товстого кишечника й вагіни - 2 бали, відповідно до II ступені його інтенсивності. Показник тривалості санації сечовивідних шляхів становив 6 діб, максимальна швидкість кровотоку в нирковій вені - 0,28см³ за сек. Використовуючи результати кодування та градації предикторів (x₁-x₇), прогностичні індекси (b₁₁-b_{1k}) та значення констант (b₁₀), відповідно для вагітних з ознаками й без ознак пієлонефриту, за допомогою калькулятора розраховували значення лінійних дискримінантних функцій (ЛДФ₁):

$$\text{ЛДФ}_1 = b_{10} + b_{11} \cdot x_1 + b_{12} \cdot x_2 + \dots + b_{1k} \cdot x_k = (-116,270) + (-2,194) \cdot 2 + 0,544 \cdot 2 + (-8,154) \cdot 4 + 15,194 \cdot 6 + 691,645 \cdot 0,28 + (-25,262) \cdot 1 + (-2,194) \cdot 2 = 111,765$$

$$\text{ЛДФ}_2 = b_{02} + b_{12} \cdot x_1 + b_{22} \cdot x_2 + \dots + b_{k2} \cdot x_k = (-192,610) + (-5,420) \cdot 2 + 6,238 \cdot 2 + (-9,854) \cdot 4 + 19,730 \cdot 6 + 854,513 \cdot 0,28 + (-30,670) \cdot 1 + (-5,420) \cdot 2 = 107,424$$

Потім прогнозували позитивний характер розвитку гестаційного пієлонефриту на тлі безсимптомної бактеріурії, оскільки значення ЛДФ₁ (+111,765) було зближеним зі значенням b₀₁ (-116,270), ніж значення ЛДФ₂ (+107,424) зі значенням константи b₀₂ (-192,610).

Тож, урахування показників мікробіоценозу товстого кишечника й вагіни, рівня продукції факторів вірулентності уропатогенами, ниркового кровотоку й тривалості санації сечовивідних шляхів, як достовірних предикторів гестаційного пієлонефриту, набуває значущості при складанні планів диспансерних наглядів за вагітними з безсимптомною бактеріурією.

Зіставлення результатів клінічного ведення вагітних з гестаційним пієлонефритом на тлі безсимптомної бактеріурії підтвердили досягнення вищезазначеного технічного результату у 96-98% випадків (p>0,96-0,98), завдяки інформативності кола зазучених предикторів й узагальненої моделі лінійної дискримінантної функції, при цьому чутливість методу сягала 96%, специфічність - 98% і позитивність прогностичної значущості - 94,6%, що відповідає критерію «промислової придатності».

Таким чином, характеристика дійсного об'єкта, що зазначена у незалежному пункті формули, зазначає відмінність його від об'єктів аналогічного призначення і є достатньою для його кваліфікації корисною моделлю.

Форма класифікаційного реєстру до П

№п/п (i)	Найменування та градація предикторів (x ₁ -x ₇)	
1	Антилізоцимна активність (АПА): 0 - немає 1 - до 3 мкл/мл 2 - від 3 до 5 мкл/мл 3 - від 5 мкл/мл й вище	
2	Антиінтерферонова активність (АІА): 0 - немає 1 - до 2 од 2 - від 2 од й вище	
3	Супутня ниркова патологія: 0 - немає 1 - дистонія нирки 2 - нефроптоз 3 - сечокислий діатез 4 - гідронефроз	
4	Тривалість санації сечовивідних шляхів, діб	6
5	Макс. швидкість кровотоку в нирковій вені, см ³ /с	0
6	Рецидивуюча бактеріурія: 0 - немає 1 - є	
7	Порушення мікробіоценозу товстого кишечника й вагіни: 0 - немає 1 - I ступень 2 - II ступень 3 - III ступень	
	Константи (b ₁₀)	

Примітка: ☒ - градація предиктора для конкретної вагітності

Джерела інформації:

1. Способ диагностики стадии острого пиелонефрита: Заяв. 94017963 России, МПК G01N33/48 / Коган М.И., Микашинович З.И., Павлов С.В., Стась И.Ю., Коган М.И., Микашинович З.И., Павлов С.В. (Россия). - №94017963/14; зая-вл. 17.05.94; опубл. 20.06.06.

2. В.Г.Майданик, И.А.Митюреева. Прогностическое значение факторов, предрасполагающих к возникновению пиелонефрита // Врач. дело. 1995. -№5-6. -С.105-109.