



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93967 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61P 15/06 (2006.01)
G06Q 90/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВІРОГІДНОСТІ ВИНИКНЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ВАГІТНИХ З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ

1

(21) а201001429

(22) 11.02.2010

(24) 25.03.2011

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) МІЛЄВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ВАЛЕРІЙОВИЧ,
ТУМАНОВА ЛАРИСА ЄВГЕНІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТ-
РІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"

(56) UA 5055 U, 15.02.2005

UA 72644 C2, 15.03.2005

UA 77195 C2, 15.11.2006

UA 23634 U, 11.06.2007

UA 4620 U, 17.01.2005

KG 0475, 01.10.2001

RU 2281504, 10.08.2006

RU 2335236, 10.10.2008

Долбина А.Ю. Полиморфизм генетических марке-
ров, особенности течения беременности и исход
родов после лечения женского бесплодия: Авто-
реферат дисс.. канд мед.наук. - Иркутск, 2007,
Знайдено в Інтернеті 24.01.2011

Дифференциальная профилактика невынашива-
ния беременности у женщин с трубно-
перитонеальным бесплодием в анамнезе.
Т.В.Панова, Т.С.Качалина. // Гинекология. 2005. -
Т.7,№1. Знайдено в Інтернеті 24.01.2011.
[http://old.consilium-](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/index.shtml)
[medicum.com/media/gynecology/index.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/index.shtml)

Течение и исход беременности у женщин с бесп-
лодием в анамнезе.О.Н. Аржанова и др.// Про-
блемы репродукции. - 1999,№3. - С.54-58

Современные методы диагностики и лечения, фа-
кторы риска трубно-перитонеального бесплодия.
Квашенко В.Л., Попова М.В. и др. // Жіночий лікар.
- 2007. -№4. - С.28. Знайдено в Інтернеті
24.01.2011

(57) Спосіб прогнозування вірогідності виникнення
загрози переривання вагітності у вагітних з трубно-
перитонеальною безплідністю в анамнезі, який
здійснюють шляхом оцінки:

перенесених операцій на органах малого таза,
місця проживання, тривалості менструації, пере-
несених інфекцій, що передаються статевим
шляхом, кількості артифіційних абортів, лікування
з приводу інфекцій, що передаються статевим
шляхом, тривалості хронічного запального проце-

2

су геніталій, загострення хронічного запального
процесу геніталій, віку, перенесених інфекційних
захворювань, рівня ІЛ8 в сироватці крові,
збирання анамнезу у вагітної з трубно-
перитонеальною безплідністю в анамнезі
і врахування індексів факторів ризику,
по отриманих цифрових даних вираховують:
 $f1 = -1,639 - 0,0347 \cdot X_1 + 0,197 \cdot X_2 + 0,208 \cdot X_3 +$
 $+ 0,109 \cdot X_4 + 0,29976 \cdot X_5 + 0,089 \cdot X_6 + 0,274 \cdot X_7 +$
 $+ 0,093 \cdot X_8 + 0,002 \cdot X_9 + 0,138 \cdot X_{10} + 0,086 \cdot X_{11};$
 $f2 = -0,55 - 0,0173 \cdot X_1 + 0,113 \cdot X_2 + 0,091 \cdot X_3 +$
 $+ 0,076 \cdot X_4 + 0,192 \cdot X_5 + 0,0449 \cdot X_6 + 0,063 \cdot X_7 +$
 $+ 0,039 \cdot X_8 + 0,042 \cdot X_9 + 0,047 \cdot X_{10} + 0,034 \cdot X_{11};$
де $f1$ - дискримінантна функція, яка визначає віро-
гідність виникнення загрози переривання вагітнос-
ті,

$f2$ - функція, яка заперечує неможливість виник-
нення загрози переривання вагітності,
у разі, якщо $f1 > f2$ - прогнозують можливість вини-
кнення загрози переривання вагітності,
а при $f2 > f1$ - таку можливість вважають малоймо-
вірною;

при цьому:

-1,639 та -0,55 - відповідні постійні члени цих фун-
кцій;

X - числові показники перемінних,

де X_1 - перенесені операції на органах малого та-
за,

X_2 - місце проживання,

X_3 - тривалості менструації,

X_4 - перенесені інфекції, що передаються статевим
шляхом,

X_5 - кількість артифіційних абортів,

X_6 - лікування з приводу інфекцій, що передаються
статевим шляхом,

X_7 - тривалість хронічного запального процесу
геніталій,

X_8 - загострення хронічного запального процесу
геніталій,

X_9 - вік пацієнтки,

X_{10} - перенесені інфекційні захворювання,

X_{11} - рівень ІЛ8 в сироватці крові,

на основі кривої залежності частоти виникнення
загрози переривання вагітності від величини $f1$
визначають три ступені ймовірності прогнозу:

(13) C2

(11) 93967

(19) UA

при $f_1 > 1$ ймовірність розвитку загрози переривання вагітності вважають високою,

при $f_1 = 0,4 - 1$ - середньою,
а при $f_1 < 0,4$ - низькою.

Винахід належить до області медицини, а саме акушерства та гінекології і може бути використаний для прогнозування вірогідності виникнення загрози переривання вагітності у вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі.

Однією із причин демографічної ситуації, яка склалася на Україні, є безплідність в шлюбі, що призводить до зниження соціальної активності, збільшує кількість розлучень, сприяє розвитку комплексу психологічної неповноцінності (Вовк І.Б., 1997; Кулаков В.И., 2006).

За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, безплідним вважається шлюб, в якому вагітність відсутня за регулярного статевого життя і відсутності контрацепції протягом 1 року [Пшеничникова, 1991, 1994; Carey, 2002; Rivlin, 2000; Greer, 2000; Bourgeois, 1997]. В світі за статистичними даними, безплідням страждає кожна п'ята подружня пара, у Російській Федерації ця патологія зустрічається не менше ніж в 15-17 % шлюбів [Кулаков, 2000; 2002], в Україні біля 1 млн. подружніх пар є безплідними [Жимса].

З рівня техніки відомі публікації: Современные методы диагностики и лечения, факторы риска трубно-перитонеального бесплодия. Квашенко В.Л., Попова М.В. и др. // Жіночий лікар. - 2007. - №4. - С.28. Долбина А.Ю. Полиморфизм генетических маркеров, особенности течения беременности и исход родов после лечения женского бесплодия //Моделирование и прогнозирование исхода беременности в зависимости от метода лечения бесплодия методом дискриминантного анализа: Автореферат дисс. канд мед.наук. - Иркутск, 2007.

Розрахунок та обчислення виконано за допомогою ліцензійного програмного комплексу Microsoft Excel та пакета Statistica 8.0.

В основу винаходу покладено задачу створення способу прогнозування вірогідності виникнення загрози переривання вагітності у вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі за сукупністю факторів: перенесених операцій на органах малого таза, місця проживання, тривалості менструального циклу, перенесених інфекційних захворювань, абортів до вагітності, лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом, тривалість запального процесу внутрішніх статевих органів, загострення запального процесу внутрішніх статевих органів, вік більше 30 років, інфекцій внутрішніх статевих органів до вагітності, концентрації IL6 в сироватці крові. Прогноз такого ускладнення перебігу вагітності як загроза переривання у вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі дає змогу знизити відсоток невиношування вагітності, ускладнень вагітності і пологів та дозволить скоротити кількість койко-днів при лікуванні загрози переривання у вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі, що буде сприяти покращенню демографічних показників.

Поставлена задача способу прогнозування вірогідності виникнення загрози переривання вагітності у вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі вирішується шляхом оцінки наявності у вагітної перенесених операцій на органах малого таза, місця проживання, тривалості менструації, перенесених інфекцій, що передаються статевим шляхом, кількості артифіційних абортів, лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом, тривалості хронічного запального процесу геніталій, загострення хронічного запального процесу геніталій, віку, перенесених інфекційних захворювань, рівня IL8 в сироватці крові. Отримані цифрові дані підставляють у формули:

$$f_1 = -1,639 - 0,0347 \cdot X_1 + 0,197 \cdot X_2 + 0,208 \cdot X_3 + 0,109 \cdot X_4 + 0,29976 \cdot X_5 + 0,089 \cdot X_6 + 0,274 \cdot X_7 + 0,093 \cdot X_8 + 0,002 \cdot X_9 + 0,138 \cdot X_{10} + 0,086 \cdot X_{11};$$

$$f_2 = -0,55 - 0,0173 \cdot X_1 + 0,113 \cdot X_2 + 0,091 \cdot X_3 + 0,076 \cdot X_4 + 0,192 \cdot X_5 + 0,0449 \cdot X_6 + 0,063 \cdot X_7 + 0,039 \cdot X_8 + 0,042 \cdot X_9 + 0,047 \cdot X_{10} + 0,034 \cdot X_{11};$$

де f - дискримінантна функція, яка визначає вірогідність виникнення загрози переривання вагітності, f_2 - заперечує неможливість виникнення загрози переривання вагітності. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозували можливість виникнення загрози переривання вагітності, а при $f_2 > f_1$ - таку можливість вважали малою ймовірною; -1,639 та -0,55 - відповідні постійні члени цих функцій; числові показники перемінних x - відповідні коефіцієнти.

X_1 - перенесені операції на органах малого таза, X_2 - місце проживання, X_3 - тривалості менструації, X_4 - перенесені інфекції, що передаються статевим шляхом, X_5 - кількість артифіційних абортів, X_6 - лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом, X_7 - тривалість хронічного запального процесу геніталій, X_8 - загострення хронічного запального процесу геніталій, X_9 - вік пацієнтки, X_{10} - перенесені інфекційні захворювання, X_{11} - рівень IL8 в сироватці крові.

Для визначення ступеня ризику виникнення цього патологічного стану розраховували величину F_1 за формулою:

$$F_1 = \frac{1}{e^{k_1} + e^{k_2}}.$$

Величини e^{k_1} та e^{k_2} визначали за допомогою показників функції e^k по таблицях А.К. Митропольського, де k_1 - різниця між величинами дискримінантних функцій f_1 і f_2 , $k_2=0$.

На основі кривої залежності частоти виникнення загрози переривання вагітності від величини f_1 визначено 3 ступені ймовірності прогнозу. При $f_1 > 1$ ймовірність розвитку гіперменструального синдрому вважали високою, при $f_1 = 0,4 - 1$ - середньою, а при $f_1 < 0,4$ - низькою.

Причинно-наслідковий зв'язок полягає в тому що впродовж багатьох останніх років серед причин жіночої безплідності незмінне перше місце займає трубно-перитонеальна форма, частота якої коли-

вається від 28 до 56 %. Трубно-перитонеальна безплідність (ТПБ), як правило, є наслідком запальних захворювань внутрішніх статевих органів (запалення маткових труб, яєчників, очеревини малого таза), оперативних втручань на органах малого таза і черевної порожнини, а також спайкового процесу в результаті поширених форм зовнішнього генітального ендометріозу. Тому ми виявили найбільш вагомими, саме для даного контингенту пацієнток, критерії, які відіграють найважливішу роль в прогнозуванні вірогідності виникнення загрози переривання вагітності у вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі.

Чутливість способу прогнозування загрози переривання вагітності в дослідній ретроспективній вибірці склала 95,29 %, що дозволяє говорити про високу інформативність розробленого методу. Використання методу поетапного дискримінантного аналізу дозволило розробити систему прогнозування ймовірності виникнення загрози переривання вагітності та розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів.

Запропонований спосіб вирішується наступним чином: Збираємо анамнез у вагітної з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі і за таблицею факторів ризику вираховуємо індекси.

Таблиця

Фактори ризику виникнення загрози переривання вагітності у жінок з ТПБ в анамнезі

Фактори ризику		Індекс
X ₁	Перенесені операції на органах малого таза:	
	не було операцій	0
	з приводу СПКЯ	1
	пластика маткових труб	2
	ендометріоз	3
	позаматкова вагітність	4
	інше (поєднання)	5
X ₂	Місце проживання:	
	село	1
	місто	2
X ₃	Тривалість менструації:	
	3-6 днів	1
	нерівномірна	2
	1-2 дні	3
	відсутня	4
	більше 7 днів	5
X ₄	Перенесені ІПСШ внутрішніх статевих органів:	
	не було	0
	кандидоз	1
	вагіноз	2
	Гарднерельоз	3
	коко-бацилярна флора	4
	уреаплазмоз	5
	мікоплазмоз	6
	хламідіоз	7
	герпес звичайний I, II типу	8
	цитомегаловірус	9
	поєднання кількох інфекцій	10

X ₅	Кількість артифіційних абортів:	
	не було	1
	один	2
	два	3
	більше трьох	4
X ₆	Лікування з приводу ІПСШ:	
	проведено в повному об'ємі (ІПСШ до вагітності не виявлялись)	1
	проведено не в повному об'ємі	2
	не проводилось	3
X ₇	Тривалість хронічного запального процесу геніталій:	
	не було	0
	до 1 року	1
	2-3 роки	2
	більше 3 років	3
X ₈	Загострення хронічного запального процесу геніталій:	
	не було	1
	1 раз на рік	2
	2 рази на рік	3
X ₉	Вік пацієнтки:	
	до 20 років	1
	21-29 років	2
	30-35 років	3
	36-40 років	4
	старше 40 років	5
X ₁₀	Перенесені інфекційні захворювання:	
	не було	0
	хвороба Боткіна	1
	скарлатина	2
	краснуха	3
	вітряна віспа	4
	паротит	5
	часті ОРВІ	6
	інші	7
	поєднання кількох	8
X ₁₁	Рівень IL-8	
	25-45 пкг/мл	1
	46-55 пкг/мл	2
	вище 56 пкг/мл	3

Отримані цифрові дані підставляють у формули:

$$f_1 = -1,639 - 0,0347 \cdot X_1 + 0,197 \cdot X_2 + 0,208 \cdot X_3 + 0,109 \cdot X_4 + 0,29976 \cdot X_5 + 0,089 \cdot X_6 + 0,274 \cdot X_7 + 0,093 \cdot X_8 + 0,002 \cdot X_9 + 0,138 \cdot X_{10} + 0,086 \cdot X_{11};$$

$$f_2 = -0,55 - 0,0173 \cdot X_1 + 0,113 \cdot X_2 + 0,091 \cdot X_3 + 0,076 \cdot X_4 + 0,192 \cdot X_5 + 0,0449 \cdot X_6 + 0,063 \cdot X_7 + 0,039 \cdot X_8 + 0,042 \cdot X_9 + 0,047 \cdot X_{10} + 0,034 \cdot X_{11};$$

де f - дискримінантна функція, яка визначає вірогідність виникнення загрози переривання вагітності, f_2 - заперечує неможливість виникнення загрози переривання вагітності. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозували можливість виникнення загрози переривання вагітності, а при $f_2 > f_1$ - таку можливість вважали малою ймовірною; -1,639 та -0,55 - відповідні постійні члени цих функцій; числові показники перемінних x - відповідні коефіцієнти.

X_1 - перенесені операції на органах малого таза, X_2 - місце проживання, X_3 - тривалості менст-

руації, X_4 - перенесені інфекції, що передаються статевим шляхом, X_5 - кількість артифіційних абортів, X_6 - лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом, X_7 - тривалість хронічного запального процесу геніталій, X_8 - загострення хронічного запального процесу геніталій, X_9 - вік пацієнтки, X_{10} - перенесені інфекційні захворювання, X_{11} - рівень IL8 в сироватці крові.

Для визначення ступеня ризику виникнення цього патологічного стану розраховували величину F_1 за формулою:

$$F_1 = \frac{1}{e^{k_1} + e^{k_2}}.$$

Величини e^{k_1} та e^{k_2} визначали за допомогою показників функції e^k по таблицям А.К.Митропольського, де k_1 - різниця між величинами дискримінантних функцій f_1 і f_2 , $k_2=0$.

На основі кривої залежності частоти виникнення загрози переривання вагітності від величини f_1 визначено 3 ступені ймовірності прогнозу. При $f_1 > 1$ ймовірність розвитку загрози переривання вагітності вважали високою, при $f_1 = 0,4-1$ - середньою, а при $f_1 < 0,4$ - низькою.

Таким чином проаналізувавши вихідні дані ми зможемо віднести пацієнтку до тої чи іншої групи, і розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для уникнення розвитку загрози переривання вагітності, що в свою чергу значно зменшить показники перинатальних втрат.

Наводимо приклади використання математичної моделі для прогнозування загрози переривання вагітності.

Приклад 1.

Хвора Л., вагітність III, 9 тижнів вагітності, загроза переривання вагітності ОГА (безплідність трубно-перитонеальна), хронічна герпетична інфекція, вагініт (іст. хвороби № 716). Причина загрози переривання вагітності - перенесена операція на органах малого таза - позаматкова вагітність ($X_1=4$). Проживає в місті ($X_2=2$). Тривалість менструації більше 7 днів ($X_3=5$). До настання вагітності перенесла хламідіоз, гепрес II типу ($X_4=10$). В анамнезі - артифіційний аборт ($X_5=2$). Лікування з приводу ІПСШ не проводилось ($X_6=3$). Хронічний запальний процес внутрішніх статевих органів відзначає протягом 4 років ($X_7=3$). Зазвичай загострення хронічного процесу геніталій було 2 рази на рік ($X_8=3$). Вік пацієнтки 32 роки ($X_9=3$). В дитинстві перенесла краснуху ($X_{10}=3$). IL в крові 58,4 пкг/мл ($X_{11} = 3$).

За вищезгаданими формулами обчислюємо:

$$f_1 = -1,639 - 0,0347 \cdot 4 + 0,197 \cdot 2 + 0,208 \cdot 5 + 0,109 \cdot 10 + 0,29976 \cdot 2 + 0,089 \cdot 3 + 0,274 \cdot 3 + 0,093 \cdot 3 + 0,002 \cdot 3 + 0,138 \cdot 3 + 0,086 \cdot 3 = 3,39172$$

$$f_2 = -0,55 - 0,0173 \cdot 4 + 0,113 \cdot 2 + 0,091 \cdot 5 + 0,076 \cdot 10 + 0,192 \cdot 2 + 0,0449 \cdot 3 + 0,063 \cdot 3 + 0,039 \cdot 3 + 0,042 \cdot 3 + 0,047 \cdot 3 + 0,034 \cdot 3 = 2,0155$$

Оскільки $f_1 > f_2$, то виникнення загрози переривання вагітності прогнозувалось з високим ступенем ймовірності. З приводу загрози переривання пацієнтка була госпіталізована у відділення акушерської обсервації, де призначена відповідна терапія. Стан жінки покращився.

Приклад 2.

Хвора М., вагітність 1, 10 тижнів вагітності, ОГА (безплідність трубно-перитонеальна), (іст. хвороби № 134). Операцій на органах малого таза не було ($X_1 = 0$). Проживає у селі ($X_2 = 1$). Тривалість менструації 2 дні ($X_3 = 3$). Із перенесених ІПСШ відмічає вагіноз ($X_4 = 2$). Артифіційних абортів не було ($X_5 = 1$).

Лікування з приводу ІПСШ проведено в повному об'ємі ($X_6 = 1$). Тривалість запального процесу геніталій - до 1 року ($X_7 = 1$). Загострення хронічного запального процесу геніталій не було ($X_8=1$). Вік пацієнтки 22 роки ($X_9 = 2$). В дитинстві не хворіла ($X_{10} = 0$). Рівень IL-8 - 31 пкг/мл ($X_{11} = 1$).

За вищезгаданими формулами обчислюємо:

$$f_1 = -1,639 - 0,0347 \cdot 0 + 0,197 \cdot 1 + 0,208 \cdot 3 + 0,109 \cdot 2 + 0,29976 \cdot 1 + 0,089 \cdot 1 + 0,274 \cdot 1 + 0,093 \cdot 1 + 0,002 \cdot 2 + 0,138 \cdot 0 + 0,086 \cdot 1 = 0,24576$$

$$f_2 = -0,55 - 0,0173 \cdot 0 + 0,113 \cdot 1 + 0,091 \cdot 3 + 0,076 \cdot 2 + 0,192 \cdot 1 + 0,0449 \cdot 1 + 0,063 \cdot 1 + 0,039 \cdot 1 + 0,042 \cdot 2 + 0,047 \cdot 0 + 0,034 \cdot 1 = 0,4449$$

Оскільки $f_1 < f_2$, то виникнення загрози переривання вагітності не прогнозувалось. Через 30 тижнів вагітна була прийнята на роди у відділення акушерської патології. Загрози переривання вагітності не було.

Таким чином, розроблений алгоритм та математична модель прогнозування загрози переривання вагітності є досить ефективним і дає можливість виділити жінок підвищеного ризику по виникненню цього патологічного стану та залежно від ступеня ймовірності прогнозу формувати групи середнього та високого ризику з наступним завчасним проведенням індивідуалізованих профілактичних заходів та курсів превентивної терапії.