



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52080

(13) A

(51) B6 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НПГ-ГЕСТОЗУ У ВАГІТНИХ

1

2

(21) 2002021231

(22) 14 02 2002

(24) 16 12 2002

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р.

(72) Лоскутова Тетяна Олександрівна, Потапов
Валентин Олександрович, Воронін Корнелій Ва-
лентинович, Пономаренко Ігор Анатолійович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб прогнозування НПГ-гестозу у вагітних,
що включає визначення рівня кальцію в добовій
сечі та коефіцієнту розвитку ризику, який
відрізняється тим, що додатково в добовій сечі, а
також в крові визначають рівень магнію та кальцію,

після обчислення коефіцієнту розвитку ризику про-
гнозують незначний ризик виникнення захворю-
вання, якщо він дорівнює 0,0-8,2 ум од.,
підвищений ризик, якщо він дорівнює 8,2-10,5
ум од., та високий ризик, якщо він сягає 10,5 ум од.
й більше, при цьому коефіцієнт розвитку ризику
визначають за математичної умови

$$K = (Mg_c \cdot Mg_n) + (Ca_n \cdot Ca_c),$$

де K - коефіцієнт розвитку ризику НПГ-гестозу,

Ca_c - значення концентрації кальцію у сечі,Ca_n - значення концентрації кальцію у плазмі,Mg_c - значення концентрації магнію у сечі,Mg_n - значення концентрації магнію у плазмі

Винахід відноситься до медицини, зокрема до
визначення, вимірів та реєстрації в діагностичних
ціплях, і може бути використаним в акушерстві -
гинекології.

Набряки, протеїнурія, гіпертензія (НПГ) гестозу
уявляють один з найбільш загрозливих чинників
ускладнення вагітності, пологів і післяпологового
періоду. У 12-13% жінок, що перенесли це захво-
рювання, формується хронічна патологія нирок.
При важкій формі гестозу, у 32% пацієнток із лег-
ким гестозом порушується ферментативна функ-
ція печінки, у 52% вагітних з гестозом середнього
ступеню важкості та у 76% з них, що ст.-раджають
на його важку форму виникає гіпертонічна хворо-
ба, ендокринні порушення тощо.

Від того, ефективність терапії при НПГ-
гестозах залежить від вчасної діагностики та про-
гнозування розвитку його ускладнень [1,2], особ-
ливо, від засобів доклінічної діагностики для вагіт-
них групи високого ризику, бо забезпечують най-
раціональнішу тактику ведення вагітності, врахо-
вують можливість використання своєчасних про-
філактико-лікувальних заходів.

Відомо понад 100 клінічних, біохімічних, функ-
ціональних, біофізичних тестів для прогнозування
НПГ-гестозу. Деякі з них використовуються з 12-16
тижня вагітності, а решта є нефункційноздатною,
відбиває, здебільшого гетерогенність популяцій-
них досліджень.

Найбільш цінними характеристиками відомих
методик є «чутливість» і «специфічність», що ма-
ють вплив на вірогідність кінцевого діагностичного
результату. Чутливість уявляє співвідношення
числа позитивних результатів до загальної кілько-
сті хворих, а специфічність - співвідношення числа
негативних результатів до кількості хворих без
даного захворювання.

Відомо, що N.E. Fallis і H.G. Langford встано-
вили причетність підвищення артеріального тиску
(АТ) на ранніх термінах вагітності до токсемії у
першовагітних жінок з III триместру [3]. З цього
приводу J.M. Moutquin з співавторами обстежили
понад 1000 вагітних, яким з 9-12 тижня вагітності
вимірювали АТ. Надалі було визначено, що вагітні,
у яких у пізньому періоді розвивався НПГ-гестоз,
мали більш високий середній систолічний та діас-
толічний тиск у I триместрі, у порівнянні з вагіт-
ними, у котрих не було відзначено ознак гіпертензії
[4].

За E.M. Page та R. Cristianson відзначено, що
при перевищенні діастолічним АТ 90 мм рт.ст.
чутливість, по відношенню до розвитку НПГ-
гестозу, коливається між 8 і 82% (63% у середньо-
му), а специфічність складає близько 87%, а коли
діастолічний АТ сягає 85 мм рт.ст. - чутливість
збільшується у середньому до 67%, а специфіч-
ність дорівнює 79% [5].

Це інформує про те, що зростання АТ у I і II

(13) A

(11) 52080

(19) UA

триместрах відбиває прояви гіпертензивних ускладнень вагітності

Але прогнозування НПГ-гестозу по зміні значення АТ у другому триместрі є вельми не надійним, бо характеризується помітним зниженням показників між 14 та 22 неділями вагітності

Відомий також спосіб прогнозування НПГ-гестозу для першовагітних, що містить інфузію анготензину-ІІ у дозі 8 мкг/кг/хвил, протягом 60-90 хв і визначення реакції на нього [6]

Першовагітш з розвинутих НПГ-гестозом мали підвищену чутливість до анготензину-ІІ на 28-32 тижні вагітності, а використання анготензину-ІІ в запропоновані дози дозволили дещо збільшити чутливість та специфічність, наприклад до 75 та 87%, відповідно

Але, відносно тривала інфузія анготензину-ІІ (60-90 хвилин), складнощі її точного розрахунку стримують його використання, як скринінгового тесту в рутинній пренатальній діагностиці

Відомий спосіб діагностики є найбільш доцільним до ідентифікації груп жінок на високий чи низький ризик розвитку НПГ-гестозу [6]

Найбільш близьким об'єктом по кількості істотних ознак до винаходу, що заявляється, є спосіб прогнозування НПГ-гестозу у вагітних, що містить дослідження рівня кальцію в добовій сечі, а також креатиніну, та визначення коефіцієнту розвитку ризику [15]

Тест «кальцій/креатинін» забезпечував чутливість на рівні не гірше 70%, а специфічність біля 95 %, що декілька вище попередніх результатів

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб прогнозування НПГ-гестозу у жінок, який шляхом дослідження стану бар'єрних функцій клітинних мембран, функціонування каналів і м'язів судин забезпечує подальше підвищення чутливості та специфічності при використанні

Поставлена задача вирішується тим, що способі прогнозування НПГ-гестозу у вагітних що включає визначення рівня кальцію в добовій сечі та коефіцієнту розвитку ризику згідно з винаходом, додатково в добовій сечі, а також в крові, визначають рівні магнію та кальцію, після обчислення коефіцієнту розвитку ризику прогнозують незначний ризик виникнення захворювання, якщо він дорівнює 0,0-8,2, підвищений ризик, якщо він дорівнює 8,2-10,5, та високий ризик, якщо він сягає 10,5 ум од і більше, при цьому коефіцієнт розвитку ризику визначають за математичної умови

$$K = (Mg_c / Mg_n) + (Ca_n / Ca_c)$$

де K - коефіцієнт розвитку ризику НПГ-гестозу

Ca_c - значення концентрації кальцію у сечі,

Ca_n - значення концентрації кальцію у плазмі,

Mg_c - значення концентрації магнію у сечі,

Mg_n - значення концентрації магнію у плазмі

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності істотних ознак з очікуваним технічним результатом полягає в тому, що багаточисельні етіологічні фактори розвитку пізнього гестозу ведуть до порушення бар'єрної функції клітинних мембран, зміни функціонування каналів іонів кальцію, магнію й багатьох інших, а масивний потік іонів кальцію веде до енергетичного голоду та спазму м'язів судин. Тож, порушення співвідношення магнію та кальцію, яке

виникає при вагітності, відбиває одну з причин генералізованого спазму судин, що складає основу патогенезу пізнього гестозу [1,2,3]

Використання запропонованих аргументів суттєво покращує результати прогнозування, завдяки підвищенню чутливості й точності прогнозу

Для визначення концентрацій шуканих агентів у біологічних середовищах було проведено 200 досліджень. Для дослідження магнію і загального кальцію в плазмі крові використали кров з кубової вени в обсязі 5 мл, яку розміщували у стерильну пробірку. Надалі, її центрифугували зі швидкістю 1500об/хв протягом 10 хв для відділення плазми від формених елементів

Для визначення магнію і кальцію в сечі, з добового обсягу останньої відбирали 5мл і проводили перерахунок мікроелементів, що входили до вмісту, з урахуванням добового обсягу сечі. Дослідження виконувались на біохімічному аналізаторі «Клінічна система - 700» фірми «Beckman» (США). Для визначення рівня кальцію використовувались реагенти фірми «Сотгау». Нормальні значення концентрації кальцію в плазмі сягали 2,1-2,6ммоль/л, у сечі - 2,5-6,2ммоль/доб. Визначення вмісту магнію проводили реагентами фірми «Ашпап». Нормальні значення магнію в плазмі 0,8-1,0ммоль/л, у сечі - 2,0-6,2ммоль /доб

Для досягнення означеного технічного результату заявником були застосовані співвідношення рівнів магнію в добовій сечі й плазмі та співвідношення рівнів кальцію в плазмі та добовій сечі

Отже, по біскоріальному показнику зв'язку «В» визначено, що результати визначення співвідношення рівня магнію в добовій сечі до рівня магнію в плазмі та співвідношення рівня кальцію в плазмі до рівня кальцію в добовій сечі мають сильний зв'язок з виникненням НПГ-гестозу для результатів зниження концентрації магнію у крові (В=0,85), та інтенсивної його втрати із сечею (В=0,43), для зміщення рівня кальцію в плазмі (В=0,35), для результатів зміни рівня кальцію в добовій сечі (В=0,49), всі коефіцієнти вірогідні

Суть винаходу ілюструється графічними матеріалами, на яких надані взаємозв'язок рівня магнію в плазмі крові та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 1, взаємозв'язок рівня магнію в добовій сечі та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 2, взаємозв'язок рівня кальцію в плазмі крові та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 3, взаємозв'язок рівня кальцію в добовій сечі та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 4, взаємозв'язок співвідношення рівня магнію в добовій сечі до рівня магнію в плазмі та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 5, взаємозв'язок співвідношення рівня кальцію в плазмі до рівня кальцію в добовій сечі та ускладнення вагітності НПГ-гестозом - фіг 6

Для експериментальної перевірки досягнутого технічного результату, на базі лабораторії «Біомек» обласної клінічної лікарні ім. ІІ Мечнікова проведено експериментальні дослідження

У якості первинний матеріал використовували результати клініко-лабораторного обстеження 20 вагітних, а також історії їх пологів 10 були здорові, а 10 мали пізній гестоз

Вхідні параметри були по суті параметричними, а виходи вагітності - непараметричними даними. Внаслідок цього, для оцінки зв'язку між чинниками ризику і виходами використовувались непараметричні критерії зв'язку. Для оцінки зв'язку між якісними критеріями, кожний з яких може приймати тільки 2 значення (так або ні), та кількісними критеріями застосовувався бісекоральний коефіцієнт кореляції, що обчислювався за формулою

$$r_{tc} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_x} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{N(N-1)}}$$

Де \bar{x}_1 та \bar{x}_2 - середні арифметичні дані з окремих значень альтернативних груп з обсягами n_1, n_2 , $N = (n_1 + n_2)$ - загальне число спостережень, S_x - середнє квадратичне відхилення по всій вибірці

Значення бісекорального коефіцієнту кореляції визначалася з використанням критерію Стюдента

$$t_r = \frac{r_{tc} \cdot \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2_{tc}}}$$

Нульова гіпотеза про те, що генеральний показник коефіцієнту кореляції дорівнює нулю, відхилялась, якщо перевищував або дорівнював критичному значенню t_{st} для прийнятого рівня значимості $\alpha=0,95$ й числа ступенів свободи $k=n-2$ [7]

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 дію факторів, що не можуть бути оцінені)

Для прогнозування НПГ-гестозу у вагітних за результатами магній-кальцієвого співвідношення у біологічних середовищах виконують наступне

Визначали взаємозв'язок рівня магнію, кальцію в крові, магнію та кальцію в добовій сечі, співвідношення рівня магнію в добовій сечі до рівня магнію в плазмі та співвідношення рівня кальцію в плазмі до рівня кальцію в добовій сечі з виникненням НПГ-гестозу

Для визначення впливу змін рівня магнію та кальцію в крові та добовій сечі дослідну групу ранжирували по їх значенням та визначали частоти виникнення НПГ-гестозу для кожного значення

При визначенні впливу змін рівня магнію в крові у більшості пацієнтів його рівень коливався в межах від 0,44 до 0,71 ммоль/л. Вірогідність розвитку НПГ-гестозу у залежності від цього рівня надана на фіг 1

Значення рівня магнію у добовій сечі коливалися від 3,2 до 7,5 ммоль/л сут. Вірогідність розвитку НПГ у залежності від змін рівня магнію у добовій сечі надана на фіг 2

Рівень кальцію в крові коливався від 2,1 до 2,3

ммоль/л. Вірогідність розвитку НПГ надана на фіг 3. Значення рівня кальцію у добовій сечі коливалось від 3,48 до 5,04 ммоль/л. Вірогідність розвитку НПГ-гестозу надана на фіг 4

Співвідношення рівня магнію в добовій сечі до рівня магнію в плазмі коливалась в діапазоні від 5,2 до 17,2. Вірогідність розвитку пізнього гестозу надана на фіг 4. Співвідношення рівня кальцію в плазмі до рівня кальцію в добовій сечі мало значення від 0,34 до 1,27. Вірогідність розвитку пізнього гестозу надана на фіг 5

Як свідчать фіг 2-6, зміни біохімічних показників мають суттєвий вплив на виникнення НПГ-гестозу. При цьому найменша вірогідність розвитку НПГ-гестозу відмічається у вагітних, показники наближаються до норми. При їх збільшенні або зменшенні ризик розвитку НПГ-гестозу збільшується

Для кількісної оцінки ступеню впливу, біохімічних показників на вірогідність виникнення НПГ-гестозу за заявником розраховані бісекоральні коефіцієнти кореляції між значеннями співвідношення рівня магнію в добовій сечі до рівня магнію в плазмі, співвідношення рівня кальцію в плазмі до рівня кальцію в добовій сечі та частотами розвитку НПГ у вагітних за таким співвідношеннями. Коефіцієнти кореляції дорівнювали 0,68 та 0,53 відповідно. Всі коефіцієнти вірогідні на рівні $p < 0,05$

Тож, ризик розвитку НПГ-гестозу можливо оцінити за допомогою запропонованої математичної моделі

$$K = (Mg_c \cdot Mg_n) + (Ca_n \cdot Ca_c)$$

де K - коефіцієнт розвитку ризику НПГ-гестозу

Ca_c - значення концентрації кальцію у сечі,

Ca_n - значення концентрації кальцію у плазмі,

Mg_c - значення концентрації магнію у сечі,

Mg_n - значення концентрації магнію у плазмі

Нові клініко-лабораторні здобутки щодо визначення критичного значення коефіцієнта розвитку ризику НПГ-гестозу, та його прогностичного значення підлягали експериментальній перевірці та обговорювалися з провідними фахівцями

Коефіцієнт кореляції між значенням коефіцієнту ризику та ризиком розвитку гестозу має значення 0,774. Залежність реальних частот розвитку гестозу при ранжируванні досліджених груп, з значенням обчисленого індексу проілюстровано на фіг 7. Межі ранжирування були обрані таким чином, щоб у кожній градації перебувала достатня кількість випадків

Проаналізувавши зростання частоти розвитку гестозу вагітних зі зростанням цього коефіцієнту, було встановлено рівним 8,2 його критичне значення для ризику розвитку гестозу, що перевищує 40%. При цьому чутливість методу дорівнює 82%

Градації ризику розвитку НПГ-гестозу за пропозицією заявника мають наступні значення: $K=0,00-8,20$ (ризик незначний, до 40%), $K=8,20-10,50$ (ризик підвищений, 40-80%), $K>10,5$ (ризик високий > 80%)

Запропонований спосіб прогнозування НПГ-гестозу забезпечує чутливість 82% та специфічність - 75%, що інформує про наявність в ньому загальної цінності

Приклад 1

Першовагітаа К. Діагноз вагітність 28 тижнів. Визначений рівень загального кальцію в плазмі - 1,7 ммоль/л, (норма = 2,1-2,6 ммоль/л), у сечі - 2,3 ммоль/л*доб (норма = 2,5-6,2 ммоль/доб). Визначений вміст магнію в плазмі 0,6 ммоль/л (норма = 0,8-1,0 ммоль/л), у сечі - 5,6 ммоль/л*доб (норма = 2,0-6,2 ммоль/доб).

Визначили коефіцієнт ризику $K = (Mg_c \cdot Mg_n) + (Ca_n \cdot Ca_c)$

$$K = 5,6/0,6 + 1,7/2,3 = 9,33 + 0,74 = 10,07$$

Висновок: ризик виникнення НПГ - підвищений.

Приклад 2

Першовагітна А. Діагноз вагітність 27 тижнів. Визначений рівень загального кальцію в плазмі - 2,5 ммоль/л, (норма = 2,1-2,6 ммоль/л), у сечі - 3,7 ммоль/л*доб (норма = 2,5-6,2 ммоль/доб). Визначений вміст магнію в плазмі 0,56 ммоль/л (норма = 0,8-1,0 ммоль/л), у сечі - 9,10 ммоль/л*доб (норма = 2,0-6,2 ммоль/доб).

Визначили коефіцієнт ризику $K = (Mg_c \cdot Mg_n) + (Ca_n \cdot Ca_c)$

$$K = 9,10/0,56 + 2,5/3,7 = 16,25 + 0,68 = 16,93$$

Висновок: ризик виникнення НПГ - високий.

Приклад 3. Першовагітна Ш. Діагноз вагітність 28 тижнів. Визначений рівень загального кальцію в плазмі - 2,48 ммоль/л, (норма = 2,1-2,6 ммоль/л), у сечі - 5,2 ммоль/л*доб (норма = 2,5-6,2 ммоль/доб).

Визначений вміст магнію в плазмі 0,71 ммоль/л (норма = 0,8-1,0 ммоль/л), у сечі - 4,13 ммоль/л*доб (норма = 2,0-6,2 ммоль/доб).

Визначили коефіцієнт ризику $K = (Mg_c \cdot Mg_n) + (Ca_n \cdot Ca_c)$

$$K = 4,13/0,71 + 2,48/5,2 = 5,8 + 0,48 = 6,28$$

Висновок: ризик виникнення НПГ - низький.

Джерела інформації:

1. Михайленко Е.Т., Василенко Л.В., Зимина И.Л. Прогнозирование вероятности развития гестозов // Акуш. и гинеко. - 1991 - №6 - С. 10-13.

2. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акуш. и гинеко. - 1998 - №5 - С. 6-9.

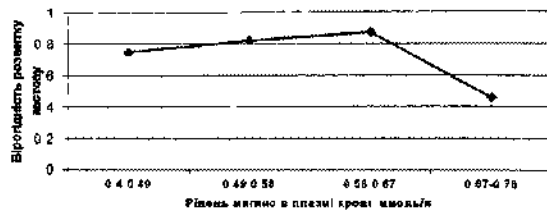
3. Fallis N.E., Langford H.G. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1963 - Vol. 87, no. 1 - P. 123-125.

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

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

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

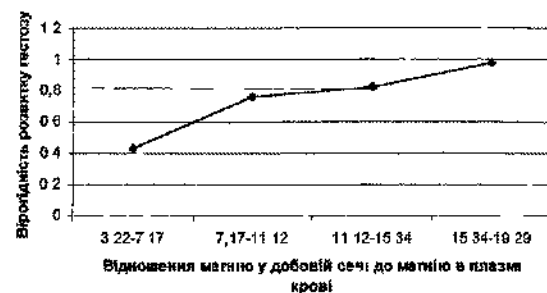
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учеб. пособие для биол. спец. вузов - 4-е издание переработанное и дополненное // М. «Высшая школа», 1990 - 352 с. ил.



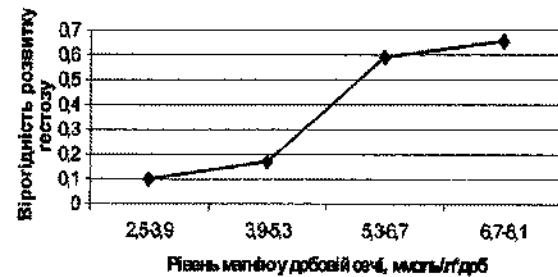
Фіг. 1



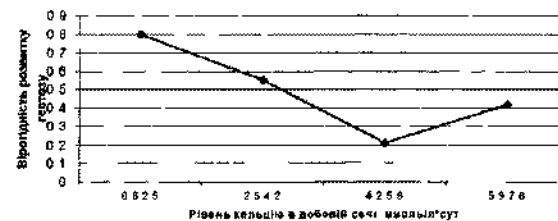
Фіг. 3



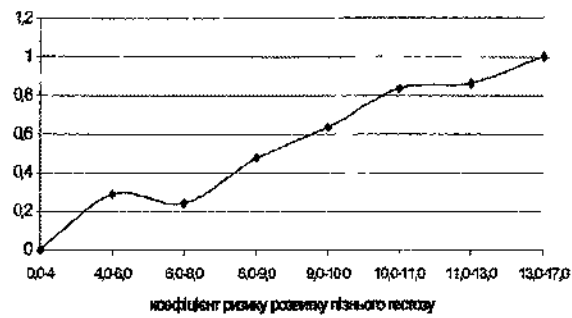
Фіг. 5



Фіг. 2



Фіг. 4



Фіз. 7.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71