



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62335 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61P 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК

1

2

(21) u201101066

(22) 31.01.2011

(24) 25.08.2011

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ТУРОВА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, МАРКЕВИЧ ВІТАЛІЙ ЕДУАРДОВИЧ, ЛОГВИН АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб прогнозування затримки внутрішньоутробного розвитку плода на різних термінах вагітності у жінок шляхом проведення клініко-лабораторного дослідження крові у жінок групи ризику, який **відрізняється** тим, що при проведенні клініко-лабораторного дослідження крові визначають вміст мікроелементів, а саме цинку, заліза та свинцю у сироватці крові вагітних жінок, для чого використовують метод атомно-абсорбційної маспектрофотометрії, де для кожного елемента випромінюється відповідна довжина хвилі за рахунок просвічування джерелом світла шару атомної пари, в стан якої переходить дослі-

джувана проба під дією полум'яного атомізатора, далі процес переходу атомів основного незбудженого рівня на більш високі збуджені рівні фіксують за допомогою монохроматора і передають на фотоприймач отриманий електросигнал реєструють і результат висвічують на дисплеї, потім здійснюють статистичну обробку результатів аналізу методом варіаційної статистики із наступним прогнозуванням затримки внутрішньоутробного розвитку плода методом регресійного аналізу, для чого використовують алгоритм покрокового включення регресорів, згідно з яким діагностують прогностичну ознаку стосовно вмісту цинку, заліза та свинцю у сироватці крові матерів, оцінюють значення залежної змінної, використовуючи рівняння регресії з цією прогностичною ознакою і по результату, що отримують від різниці між фактичним значенням залежної змінної від тієї, що прогнозується, судять про можливість внутрішньоутробного розвитку плода.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме – до педіатрії, неонатології, акушерства та гінекології.

Одним із методів запобігання затримці внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) є прогнозування та формування груп підвищеного ризику з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Відомий спосіб прогнозування розвитку гестозу на ранніх термінах вагітності, що включає дослідження констант гомеостазу вагітних жінок першої половини гестації. У вагітної жінки досліджують систему ендотеліоцитів, підраховуючи в крові кількість циркулюючих вільних ендотеліоцитів, виявляють показник гемостазу - фактор Віллебранда - та визначають діагностичний показник P по формулі $P = 0,018 K1 + 0,044 K2$, де $K1$ - фактор Віллебранда, %, $K2$ - число вільних ендотеліоцитів ($\times 10^4$ /л), і при значенні P більше 0 прогнозують розвиток гестозу, а при P менше 0 прогнозують фізіологічний плин вагітності [RU № 2154823 C1, Мкл G01N33/49, G01N33/48, 2000].

Недоліками цього способу є відсутність диференціації отриманих результатів по ступеню впливу на розвиток патології. Відсутність залежності отриманого результату від терміну вагітності. Спосіб не дозволяє визначити конкретні можливі заходи, які забезпечать фізіологічний розвиток плода та вагітності.

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі по суті та результату, що досягається, є вибраний за прототип спосіб прогнозування синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) на другому терміні вагітності, ускладненого гестозом.

У жінок групи ризику із розвитку ЗВУР проводять клініко-лабораторне дослідження гемостазіограми, визначають кількість тромбоцитів, активований парціальний тромбoplastинний час, рівень фібриногену. Для цього в чисту суху пробірку зранку натщесерце забирають кров у кількості 5 мл із ліктьової вени силіконованою голкою самопливом. Можливо лише короткочасне використання джгута. Кров змішують з 3,8 % цитрату натрію в співвідношенні 9:1. Кількість та розмір тромбоцитів визна-

(13) U

(11) 62335

(19) UA

чають як мікроскопічним методом (підрахунок тромбоцитів у камері Горева), так і за допомогою автоматичних лічильників. Активованій парціальній тромбoplastинний час (АПТЧ) визначають шляхом аналізу згортання рекальцифорованої плазми в умовах стандартної активації згортання фосфоліпідів (кефаліном) і контактом із сторонньою поверхнею. Вміст фібриногену у цитратній плазмі визначають гравіметричним методом Р. А. Рутберга [RU № 2221253 С2, МКП-ГО1N33/86, 2004].

Недоліком відомого способу є працездатність моделі лише в третьому триместрі, що робить неможливим прогнозування ЗВУР на ранніх термінах вагітності. Зв'язок параметрів матері та плода відсутній. Це може призвести до значної похибки під час прогнозування та неможливості перевірити розрахункові дані за допомогою ультразвукового сканування.

Задачею корисної моделі є створення методики прогнозування ЗВУР плода на різних термінах вагітності, що дозволить своєчасно проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою зниження перинатальної захворюваності та смертності.

Поставлена задача вирішується тим, що відповідно до корисної моделі у вагітних жінок із групи ризику ЗВУР, досліджують вміст мікроелементів (цинку, заліза та свинцю) у сироватці крові на різних термінах вагітності.

Спосіб здійснюється таким чином.

Кров для досліджень беруть шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце. Збрану кров вносять до центрифугової пробірки, яку витримують у термостаті при температурі 37 °С протягом 30 хвилин. Відбирають сироватку крові і зберігають в низькотемпературному холодильнику при $t = -20$ °С протягом 20-30 днів.

Для визначення вмісту мікроелементів до 1 мл сироватки додають по 1 мл соляної та азотної кислоти і доводять бідистильованою водою до певного об'єму.

Вміст мікроелементів визначають методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Цей метод базується на явищі поглинання світла вільними атомами хімічних елементів, для кожного з яких властива певна довжина хвилі випромінювання, при якому відбувається атомне поглинання. Досліджувана проба під дією полум'яного атомізатора переходить в стан атомної пари. Шар атомної пари внаслідок просвічування джерелом світла випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. При цьому відбувається перехід атомів основного незбудженого рівня на більш високі збуджені рівні. Цей процес фіксується монохроматором і передається на фотоприймач. Отриманий електричний сигнал реєструється і результат висвічується на дисплеї.

Висока чутливість методу дозволяє застосовувати його для визначення низького вмісту елементів без попереднього концентрування з єдиною серією стандартів.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснюють за допомогою програми Statistica 6.0., та "Excel" Використовують методи варіаційної ста-

тистики, придатні для медико-біологічних досліджень.

Прогнозування ЗВУР проводять методом регресійного аналізу на основі оцінки маси тіла плода як найбільш чутливого критерію даного патологічного синдрому. Із усіх лабораторно-інструментальних показників використовували 3 параметри як потенційні регресори, а саме: вміст цинку, заліза та свинцю у сироватці крові матерів, оскільки саме вони найбільш корелюють із ступенем вираженості даного синдрому і змінами маси тіла плода та новонародженого.

Враховуючи досить високу інтерколінеарність регресорів в біологічних моделях, в роботі використовувався алгоритм покрокового включення регресорів, суть якого полягає в тому, що при кожному наступному кроці до регресійного рівняння включається та прогностична ознака, яка має найбільший по модулю парціальний коефіцієнт кореляції. Далі, з використанням рівняння регресії з цією прогностичною ознакою, оцінюють значення залежної змінної. Після цього із фактичних значень залежної змінної віднімаються значення, які прогноуються за цим регресійним рівнянням. Потім оцінюють парціальні коефіцієнти кореляції отриманих залишків та прогностичних ознак, які ще не увійшли до рівняння. На кожному з усіх наступних етапів одна прогностична ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як неінформативна.

Спосіб конкретного виконання прогнозування ЗВУР.

Модель будувалась на даних обстеження 30 жінок, що народили дітей зі ЗВУР, а також їх новонароджених. Перевірка створеної моделі проводилась на даних обстеження додаткової групи - 30 новонароджених дітей зі ЗВУР. Було визначено співвідношення вмісту цинку в сироватці крові матері і новонародженої дитини зі ЗВУР на момент народження, що склало 1,29. Це дозволяє визначити вміст цинку в крові дитини при узятті аналізу в крові матері. Також є літературні дані, що характеризують збільшення маси тіла плода залежно від гестаційного віку. Тому ми можемо прогнозувати, на якому тижні вагітності і який вміст цинку повинен бути у біосередовищах плода, а також його масу на час народження і протягом першого місяця життя.

З метою поглибленого вивчення адекватності моделі проведено детальний аналіз залишків регресійного рівняння. Даний аналіз показав їх нормальний розподіл та відсутність значних викидів. Це вказує на правильну структуру побудованої моделі.

Для перевірки працездатності моделі розроблена програма на мові програмування Delphi інтерфейс. За її допомогою спрогнозовано вірогідність розвитку ЗВУР на додатковій групі вагітних та їх новонароджених (n=30). Дана програма дозволяє розраховувати масу тіла дитини, маючи дані вмісту цинку, заліза та свинцю в сироватці крові матері з урахуванням терміну вагітності.

Для цього у віконця даних вводимо значення 3 незалежних змінних, натискаємо ОК і програма

автоматично видає прогнозовану масу плода і межі її коливання.

В основу роботи програми закладені рівняння множинної регресії, які мають такий загальний вигляд:

$$m = A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 \text{ де } m - \text{ маса дитини, г,}$$

A_1, A_2, A_3 - коефіцієнти, а X_1, X_2, X_3 - вміст Zn, Fe, Pb в крові матері, мкмоль/л.

Нижче наведені коефіцієнти в рівняннях регресії на різних термінах вагітності. Аналіз проведений за допомогою пакета «Аналіз даних» програмного продукту Microsoft Excel.

16 тиждень

	народження	7 доба	13 доба	25 доба
A1	8628,784	-8359,73	-9777,38	-13197
A2	-6594,8	8214,76	9537,01	12621,71
A3	0	0,	0	0

24 тиждень

	народження	7 доба	13 доба	25 доба
A1	7618,948	-1770,38	-2273,18	-3875,7
A2	-4053,03	1583,823	1934,318	2954,462
A3	0	0	0	0

30 тиждень

	народження	7 доба	13 доба	25 доба
A1	0	0	0	0
A2	259,8581	290,2236	318,4026	355,2882
A3	0	0	0	0

35 тиждень

	народження	7 доба	13 доба	25 доба
A1	0	0	0	0
A2	178,7169	199,3354	218,6893	244,0244
A3	0	0	0	0

40 тиждень (народження)

	7 доба	13 доба	25 доба	
A1	124,9558	169,1491	158,2139	
A2	34,77612	8,857339	44,05476	
A3	2590,634	2623,416	2688,081	

Слід зазначити, що можливості статистичного пакета «Statistika» та зручний інтерфейс, розроблений для користувача, дозволили нам успішно вирішити проблему прогнозування.

Необхідно звернути увагу на те, що модель функціонує тільки в межах значень регресорів, які застосовувались при її побудові:

$$10,81 < X_1 < 14,69$$

$$10,55 < X_2 < 14,61$$

$$0,075 < X_3 < 0,18.$$

Розроблена математична модель дозволила з високою чутливістю та специфічністю прогнозувати ЗВУР плода та новонародженого. Відсотки псе-

вдопозитивних та псевдонегативних результатів низькі. Прогностична цінність негативного результату (13 %) нижча в порівнянні з прогностичною цінністю позитивного результату (84 %).

Виконання способу прогнозування з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє в процесі внутрішньоутробного розвитку плода корегувати його антропометричні параметри, які прогноуються на момент народження, що дозволить своєчасно проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою зниження перинатальної захворюваності та смертності.