



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **141879** (13) **U**
(51) МПК

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2019 11327</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.11.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.04.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2020, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Булавенко Ольга Василівна (UA), Остап'юк Леся Романівна (UA), Рудь Віктор Олексійович (UA), Волошиновський Анатолій Степанович (UA), Малий Тарас Сергійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ЕНДОМЕТРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту включає проведення дослідження біологічного матеріалу. У породіль здійснюють дослідження сироватки крові методом флуоресцентної спектроскопії і визначають інтенсивність флуоресценції та показник довжини хвилі максимуму спектра флуоресценції сироватки крові. Проводять бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви та шийки матки і за багатофакторною математичною прогностичною моделлю, створеною методом логістичної регресії з використанням визначених тринадцяти достовірних ознак. Оцінюють ступінь ризику розвитку післяпологового ендометриту. При показнику вище 78 % прогнозують високий рівень ризику післяпологового ендометриту. При показнику нижче 78 % прогнозують низький рівень ризику післяпологового ендометриту.

UA 141879 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема акушерства та гінекології, і може бути використана для прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту у породіль та для його ранньої діагностики.

Відомий, як найближчий аналог, спосіб діагностики післяпологового ендометриту, як прояву післяпологових гнійно-запальних захворювань, на основі гістологічного дослідження ендометрія, при якому виявляють запальну лімфолейкоцитарну інфільтрацію після 9-ої доби післяпологового періоду. Отримати матеріал для цього дослідження можна при проведенні мануальної вакуум-аспірації порожнини матки [Рудь В.О., Шинкарук Ю.В., Шинкарук Л.В., Вознюк А.В. Ручна вакуум-аспірація у лікуванні післяпологових ускладнень. Таврический медико-биологический вестник. -2011. - Том 14. - № 3, ч. 1 (55). - С. 209-212]. Недоліками цього способу є його інформативність на етапі, коли захворювання вже розвинулося, а також відсутність можливості провести ранню діагностику захворювання до появи виражених клінічних проявів.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту, що дозволить проводити ранню діагностику післяпологових гнійно-запальних захворювань на основі дослідження спектрів флуоресценції сироватки крові.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту, за яким проводять дослідження біологічного матеріалу, згідно з корисною моделлю, у породіль здійснюють дослідження сироватки крові методом флуоресцентної спектроскопії і визначають інтенсивність флуоресценції та показник довжини хвилі максимуму спектру флуоресценції сироватки крові, проводять бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви та шийки матки і за багатофакторною математичною прогностичною моделлю, створеною методом логістичної регресії з використанням визначених тринадцяти достовірних ознак, оцінюють ступінь ризику розвитку післяпологового ендометриту: при показнику вище 78 % прогнозують високий рівень ризику післяпологового ендометриту, а при показнику нижче 78 % прогнозують низький рівень ризику післяпологового ендометриту.

У запропонованому способі на підставі досліджень визначають діагностичні критерії для визначення ризику розвитку післяпологового ендометриту, які є високочутливими та високоспецифічними для прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту і дозволяють провести його діагностику до появи виражених клінічних проявів. Запропоновані критерії більш точно і чітко дозволяють прогнозувати розвиток післяпологового ендометриту, проводити його ранню діагностику та ефективно лікування, запобігають формуванню ускладнень та сприяють збереженню репродуктивного здоров'я у породіль. Для розробки математичної моделі ймовірності виникнення післяпологового ендометриту нами застосовано метод логістичної регресії. Цей метод дозволяє спрогнозувати залежність ознаки, що досліджується (ймовірність виникнення післяпологового ендометриту) одночасно від декількох інших ознак, а також робити прогноз досліджуваної ознаки від різноманітних значень ознак, які включені у регресійну модель.

Критерії прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту визначали на основі спостереження 170 породіль (основна група) і 40 породіль із неускладненим перебігом післяпологового періоду (контрольна група) на базі Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2. Учасниці основної групи склали 3 підгрупи: підгрупа 1-75 породіль із післяпологовим ендометритом, підгрупа 2-65 породіль із післяпологовим ендометритом, лохіометрою та гематометрою, підгрупа 3-30 породіль із післяпологовим ендометритом та лактостазом.

Нами було відібрано 17 факторів, котрі передували розвитку післяпологового ендометриту (або виявлялися на ранніх термінах його розвитку) і могли обумовлювати схильність до розвитку цього ускладнення, а також мати прямий чи опосередкований зв'язок із гнійно-запальними захворюваннями та їх проявами.

Такими факторами були: оперативні втручання в анамнезі, екстрагенітальна та гінекологічна патологія, наявність гінекологічних операцій, ускладнений перебіг вагітності та пологів, наявність загрози переривання вагітності, TORCH-інфекції в анамнезі, наявність чи відсутність кольпіту, виявленого в результаті проведення бактеріоскопічного дослідження виділень з піхви та шийки матки, дистрес плоду, розриви статевих органів в пологах, інвазивні медичні втручання в пологах, зміни спектрально-флуоресцентних характеристик сироватки крові, аномалії пологової діяльності, тривалість пологів більше 12 годин, наявність безводного періоду більше 6 годин, наявність протеїнурії. Кількісний показник інтенсивності флуоресценції сироватки крові був замінений на якісний, що приймає значення "1" при наявності у пацієнтки порогового значення цього показника менше 0,845 відносних одиниць або "0" при його значенні більше 0,845 відносних одиниць.

Крім того, за віком жінки були поділені на 4 групи: до 18 років (група 0), 18-24 роки (група 1), 25-34 роки (група 2) та більше 35 років (група 3).

Для виокремлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на післяпологовий ендометрит, нами було використано покроковий метод логістичної регресії із прогресивною селекцією (Forward).

Імовірність виникнення післяпологового ендометриту (Q), залежно від вибраних нами факторів, обчислювалася за формулою 1:

$$Q = \frac{100\%}{1 + e^{-R}}, \quad (1)$$

де $e = 2,72...$ - основа натуральних логарифмів,

R - величина, обчислена за формулою 2:

$$R = K + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n, \quad (2)$$

де K - константа, що становить - 78,1471

n - кількість факторів, які включені до прогностичної моделі,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

X_i - значення факторів.

Теоретично Q може приймати значення від 0 % (неможлива подія) до 100 % (подія відбувається завжди). Значення коефіцієнтів β розраховуються програмою і є натуральними логарифмами співвідношення шансів відповідних змінних. Збільшення значення незалежної змінної на одиницю вимірювання підвищує шанси виникнення ускладнень у $\text{EXP}(\beta)$ разів.

Слід відзначити, що найбільш суттєвим є вплив на виникнення післяпологового ендометриту в загальній групі фактору зниження інтенсивності флуоресценції сироватки крові пацієнтки.

Рівняння оцінювали за показниками інформаційного критерію Акаїке (AIC), перевіркою відношенням правдоподібностей (likelihood ratio test) з використанням ксі-квадрат (χ^2) та показником детермінації Нагелькерке.

В подальшому, для оцінки математичної цінності моделі та обрахування оптимального порогу прийняття рішення ("cut-off" or "threshold") використовувався ROC аналіз.

Для цього аналізували ROC криву - графік, що відображає співвідношення між чутливістю та специфічністю. Визначали площу під кривою (AUC) - показник, що характеризує якість моделі, де 0,5 - непридатність методу (рівень вгадування), а 1-100 % показник співпадіння прогнозу на основі моделі. Для проведення статистичного аналізу було використано програмне забезпечення R-Studio v 1.1.442 з подальшим експортом результатів у електронні таблиці MS Excel.

У ході виконання роботи нами за методом логістичної регресії із 17 аналізованих чинників було виокремлено тринадцять достовірних і клінічно значимих чинників, які при поєднаній дії мають вплив на виникнення післяпологового ендометриту в основній групі, а саме: оперативне лікування (V1), екстрагенітальна патологія (V2), гінекологічні захворювання (V3), загроза переривання вагітності (V4), TORCH-інфекції (V5), кольпіт (V6), тривалість пологів більше 12 годин (V7), аномалії пологової діяльності (V8), показник довжини хвилі максимуму спектра флуоресценції сироватки крові (V9), інтенсивність флуоресценції менше 0,845 в.о. (V10), вік (V11), кількість ліжка днів (V12), наявність дистресу плода (V13).

Підставивши отримані коефіцієнти β у рівняння 2, можна прогнозувати ймовірність післяпологового ендометриту в основній групі, для чого потрібно отримане значення R

$$R = -78,1471 + 3,8457 * V1 + 2,3346 * V2 + 1,4007 * V3 + 2,6075 * V4 + 2,6978 * V5 + 4,9746 * V6 + 3,7835 * V7 + 0,2017 * V8 + 0,2012 * V9 + 6,4036 * V10 + 0,4201 * V11 + 0,1896 * V12 + 2,7279 * V13$$

У цьому рівнянні післяпологовий ліжкодень (незалежна змінна V12) та показник максимуму піку флуоресценції сироватки крові (незалежна змінна V9) є кількісними характеристиками, вік (незалежна змінна V11) - факторна ознака із чотирма рівнями від 0 до 3, де 0 - вік до 18 років, 1-18-24 роки, 2-25-34 роки і 3 - більше 34 років. Решта змінних - якісні дихотомічні змінні, які приймають значення "1" при наявності стану (наявність оперативного лікування в стаціонарі, екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань, загрози переривання вагітності, TORCH-інфекцій в анамнезі, кольпіту, тривалості пологів більше 12 годин, аномалій пологової діяльності, зниження інтенсивності флуоресценції сироватки крові менше 0,845 в.о. та наявності дистресу плода) або "0" при його відсутності.

Отримані результати дали можливість визначати ступінь ризику розвитку післяпологового ендометриту.

Спосіб визначення ступеня ризику розвитку післяпологового ендометриту здійснюють таким чином. У породіль в післяпологовому періоді проводять дослідження сироватки крові методом флуоресцентної спектроскопії та визначають інтенсивність флуоресценції та показник довжини хвилі максимуму спектру флуоресценції сироватки крові. Проводять бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви та шийки матки. За допомогою прогностичної моделі з використанням тринадцяти достовірних ознак визначають ступінь ризику розвитку післяпологового ендометриту: при показнику вище 78 % прогнозують високий рівень ризику післяпологового ендометриту, а при показнику нижче 78 % прогнозують низький рівень ризику післяпологового ендометриту.

Запропонований спосіб прогнозування розвитку післяпологового ендометриту ґрунтується на виявленні тринадцяти факторів ранньої діагностики цього захворювання, що дозволяє виявити породіль з високим ступенем ризику розвитку післяпологового ендометриту, проводити постійний контроль над їхнім станом, щоб своєчасно застосувати ефективне лікування для запобігання розвитку післяпологових ускладнень.

Клінічний приклад 1.

Пацієнтка Ж., 22 роки, госпіталізована у гінекологічне відділення № 2 Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2 зі скаргами на болі внизу живота, підвищення температури тіла до 38,8 °С, кров'янисті виділення з піхви. Тривалість перебування після пологів у стаціонарі становила 5 ліжок днів (V12), в породіллі мали місце аномалії пологової діяльності (V8), в анамнезі були гінекологічні захворювання (хронічний аднексит, кольпіт) (V3), екстрагенітальна патологія (сечокам'яна хвороба) (V2), оперативне лікування (VI), було виявлено зниження інтенсивності флуоресценції сироватки крові (V10) та зсув положення її максимуму в довгохвильову область до 343,1 нм (V9).

$$Q = \frac{78,1471 + 3,8457 * 1 + 2,5346 * 1 + 1,4007 * 1 + 2,6075 * 0 + 2,6978 * 0 + 4,9746 * 1 + 3,7835 * 0 + 0,2017 * 1 + 0,2012 * 343,1 + 6,4036 * 1 + 0,4201 * 1 + 0,1896 * 5 + 2,7279 * 0}{1 + e^{-11,6136}} = 99,991\%$$

Щоб визначити для цієї пацієнтки з такими характеристиками ймовірність потрапити до групи ризику післяпологового ендометриту, необхідно провести розрахунки:

$$Q = \frac{78,1471 + 3,8457 * 1 + 2,5346 * 1 + 1,4007 * 1 + 2,6075 * 0 + 2,6978 * 0 + 4,9746 * 1 + 3,7835 * 0 + 0,2017 * 1 + 0,2012 * 343,1 + 6,4036 * 1 + 0,4201 * 1 + 0,1896 * 5 + 2,7279 * 0}{1 + e^{-11,6136}} = 99,991\%$$

Ймовірність розвитку післяпологового ендометриту для пацієнтки Ж. складає 99,9991 %, що є високим ризиком його розвитку. Тому, якщо для даної породіллі своєчасно виявити високий ризик розвитку післяпологового ендометриту, то можна здійснювати профілактичні заходи та призначити ефективне превентивне лікування.

Клінічний приклад 2.

Пацієнтка К., 26 років, госпіталізована у гінекологічне відділення № 2 Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2 зі скаргами на болі внизу живота та кров'янисті виділення з піхви. Тривалість перебування після пологів у стаціонарі становила 4 ліжкодні (V12), в породіллі в пологах мали місце аномалії пологової діяльності (V8). В анамнезі не було гінекологічних захворювань, мала місце екстрагенітальна патологія (хронічний гастрит) (V2), вагітність перебігала без ускладнень, було виявлено зниження інтенсивності флуоресценції сироватки крові (V10), показник довжини хвилі максимуму спектра флуоресценції сироватки крові становив 336 нм (V9).

$$Q = \frac{78,1471 + 3,8457 * 0 + 2,5346 * 1 + 1,4007 * 0 + 2,6075 * 0 + 2,6978 * 0 + 4,9746 * 0 + 3,7835 * 0 + 0,2017 * 1 + 0,2012 * 336 + 6,4036 * 1 + 0,4201 * 2 + 0,1896 * 4 + 2,7279 * 0}{1 + e^{-0,1946}} = 54,8497\%$$

Щоб визначити для цієї пацієнтки з такими характеристиками ймовірність потрапити до групи ризику післяпологового ендометриту, необхідно провести розрахунки:

$$Q = \frac{78,1471 + 3,8457 * 0 + 2,5346 * 1 + 1,4007 * 0 + 2,6075 * 0 + 2,6978 * 0 + 4,9746 * 0 + 3,7835 * 0 + 0,2017 * 1 + 0,2012 * 336 + 6,4036 * 1 + 0,4201 * 2 + 0,1896 * 4 + 2,7279 * 0}{1 + e^{-0,1946}} = 54,8497\%$$

Ймовірність розвитку післяпологового ендометриту для пацієнтки К. складає 54,8497 %, що є низьким ризиком його розвитку.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку післяпологового ендометриту, за яким проводять дослідження біологічного матеріалу, який **відрізняється** тим, що у породіль здійснюють

5 дослідження сироватки крові методом флуоресцентної спектроскопії і визначають інтенсивність флуоресценції та показник довжини хвилі максимуму спектра флуоресценції сироватки крові, проводять бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви та шийки матки і за багатофакторною математичною прогностичною моделлю, створеною методом логістичної регресії з використанням визначених тринадцяти достовірних ознак, оцінюють ступінь ризику розвитку

10 післяпологового ендометриту і при показнику вище 78 % прогнозують високий рівень ризику післяпологового ендометриту, а при показнику нижче 78 % прогнозують низький рівень ризику післяпологового ендометриту.

15

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601