

## MEDICAL SCIENCES

### ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА ЖІНКИ

*Дука Ю.М.*

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
факультету післядипломної освіти,  
доцент*

### FORECASTING THE RISKS OF PREVIOUS PREVALENCE IN PREGNANCY WOMEN WITH THREATENING OF PREVENTION OF PREGNANCY DEATH FROM WEIGHT OF WOMEN'S BODY

*Duka Y.M.*

*State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Faculty of Postgraduate Education,  
Associate Professor*

#### АНОТАЦІЯ

Стаття присвячена питанням розробки математичної моделі прогнозування розвитку передчасних пологів у вагітних жінок залежно від їх маси тіла на підставі розширеного алгоритму діагностики системних порушень у цієї категорії вагітних жінок. На базі обстеження 175 вагітних жінок із різною масою тіла (120 жінок із надмірною вагою та ожирінням й 55 вагітних – із нормальною масою тіла) уточнено механізми розвитку акушерських ускладнень залежно від маси тіла з огляду на їх генетичну детермінованість, гормональний статус, обмінні та цитокінові особливості. Визначено основні генотипи-агресори розвитку гестаційних ускладнень та перинатальних втрат. Запропонований в процесі виконання роботи діагностичний алгоритм, дозволив побудувати адекватну, зручну для застосування в практичній медицині, прогностичну модель щодо оцінки імовірності виникнення передчасних пологів.

#### ABSTRACT

The article is devoted to the development of a mathematical model for predicting the development of premature births in pregnant women depending on their body weight based on an extended algorithm for diagnosing systemic disorders in this category of pregnant women. On the basis of inspection of 175 pregnant women with various body weight (120 women with the excess body weight and obesity, and also 55 pregnant women – with normal body weight) mechanisms of development of obstetric complications depending on body weight are specified. The main genotypes aggressors of development of gestational complications and perinatal losses are defined. The diagnostic algorithm proposed during the execution of the work, allowed to construct an adequate, convenient for use in practical medicine, a prognostic model for assessing the probability of occurrence of premature births.

**Ключові слова:** ожиріння, вагітність, тромбофілія, генетична детермінованість, цитокіновий статус, передчасні пологи.

**Keywords:** obesity, pregnancy, trombofiliya, genetic determinancy, status of tsitokin, premature births.

#### Вступ.

Парадоксально, але притому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством (ДВЗ-синдром, септичний шок як аналог феномену Санареллі-Шварцмана, антифосфоліпідний синдром), тривалий час в акушерстві вони ігнорувалися й впроваджувалися з великим запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами [6,8,9,10,11,12,15].

Відкриття наприкінці ХХ ст. (1987 р.) антифосфоліпідного синдрому (АФС) й цілого ряду раніше

невідомих, але найбільш поширених форм генетичних дефектів системи гемостазу, що призводять до різноманітних тромботичних ускладнень: мутація чинника V Leiden, мутація протромбіну G20210A, мутація метилентетрагідролатредуктази (MTHFR C677T), поліморфізм гена активатора плазміногену (PAI-1 4G/5G), поліморфізм тромбоцитарних рецепторів (1993-2000 рр.) як головної причини придбанної й генетичної тромбофілії, дозволило з принципово нової позиції оцінити патогенез різних ускладнень як в загальноклінічній, так і в акушерсько-гінекологічній практиці

[1,2,3,4,5,6,11,12,17].

Дослідження, присвячені ролі тромбофілії, які проводилися від початку 90-х р. XX ст., засвідчили вкрай високу частоту їх не лише в пацієток із різними тромбоемболічними ускладненнями, але й типово акушерськими ускладненнями, такими як звичні викидні, важкі гестози, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, синдром затримки внутрішньоутробного зростання плоду, антенатальна загибель плоду [1,2,3,4,6,8,9,14,15].

Ожиріння, яке супроводжується метаболічними порушеннями, часто поєднується з тромбофілічними ускладненнями [5,7,10,15,16,17]. Саме тому, додаткове вивчення ролі генних поліморфізмів, які відповідальні за виникнення тромбозів та впливають на перебігу гестаційного процесу та систему гемостазу вагітних жінок з ожирінням дозволило розробити прогностичну модель виникнення в них акушерських ускладнень.

Саме тому, вважаємо актуальним виконання науково-дослідної роботи, яка ґрунтувалася на індивідуалізації підходу до обстеження та лікування гестаційних процесів та ускладнень у вагітних жінок з урахуванням їх індексу маси тіла та дозволила довести важливість своєчасного відокремлення в спостереженні із загальної групи вагітних жінок із надлишковою вагою та ожирінням.

**Мета дослідження:** побудова адекватних, зручних для застосування в практичній медицині, прогностичних моделей щодо оцінки імовірності виникнення передчасних пологів у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від маси тіла.

#### Матеріали та методи дослідження.

Згідно з метою та завданнями, дослідження проводилось серед 175 вагітних жінок із загрозою невиношування вагітності, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плоду і патології ранніх термінів вагітності КЗ "Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром "ДОР" і надалі спостерігалися увесь гестаційний період до моменту пологів.

Загальний алгоритм створення моделей був таким:

- розподіл усіх пацієток на 2 групи: основну групу жінок з наявністю досліджуваної ознаки (випадків невиношування вагітності) і контрольну групу жінок з гладким перебігом вагітності і пологів;

- визначення за результатами кореляційного аналізу і розрахунку показників відношення шансів (ВШ) чинників (предикторів), які мають зв'язок з досліджуваною ознакою. Показник ВШ розраховували за формулою [Реброва О.Ю., 2002]:

$$VSH = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}, \quad (1)$$

де  $a$  – кількість випадків з наявністю ефекту в основній групі,  $b$  – кількість випадків з наявністю ефекту в контрольній групі,  $c$  – відсутність ефекту в основній групі,  $d$  – відсутність ефекту в контрольній групі.

Якщо значення ВШ від 0 до 1, то це відповідає зниженню ризику; при показниках ВШ рівних 1 –

відсутність ефекту; при ВШ вищих за 1 – підвищений ризик.

- за допомогою ROC- аналізу визначення точки розмежування значень обраного чинника, яка забезпечує його максимальну прогностичну цінність за показниками чутливості і специфічності. Дані ROC аналізу представляли як середнє значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованою за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), і межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Точкою розмежування вважалось значення, найближче до ідеальної точки, де специфічність та чутливість = 1. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест. При значенні AUC, рівному 0,5, прогностична цінність відсутня;

- з використанням методу логістичної регресії оцінка імовірності виникнення ускладнення внаслідок дії окремого чинника шляхом побудови однофакторних регресійних моделей;

- розрахунок коефіцієнтів інформативності Кульбака (I) для кожного чинника для прогнозування ризиків (формула 2):

$$I = 10 \lg \frac{P_1}{P_2} \cdot 0,5 \cdot (P_1 - P_2), \quad (2)$$

де I – інформативність показника для прогнозу;  $P_1$ ,  $P_2$  – відносна частота реєстрації показника у групах;

- обчислення вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожного чинника за допомогою послідовного аналізу Вальда;

- розрахунок сумарного балу ПК для кожного спостереження в основній і контрольній групах;

- оцінка імовірності виникнення ускладнення внаслідок сумісної дії чинників шляхом побудови багатофакторних регресійних моделей з визначенням граничних значень сумарного балу, що дозволяють класифікувати вибірку на групи з низьким, помірним і високим ризиком. Високий ризик визначався якщо обчислена імовірність (P) перевищувала 0,5 або 50 %;

- перевірка адекватності побудованих регресійних моделей і розрахунок показників ефективності методу прогнозування: чутливість (ЧТ), специфічність (СП), точність/ безпомилковість прогнозу (ТП), відтворюваність/ валідність (ВП) [13].

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Побудова моделей прогнозування імовірності виникнення передчасних пологів виконувалась на 2 вибірках: до основної групи увійшли 27 жінок з терміном гестації до 37 тижнів, до контрольної – 144 пацієнтки.

За вищеописаним алгоритмом було виділено 17 чинників, які підвищували ризик передчасних пологів у жінок із загрозою невиношування вагітності (табл. 1). Зокрема, шанси недоношування вагітності вірогідно ( $p < 0,01$ ) зростають у жінок старше 31 року в 3,33 разу (95% ДІ 1,39-7,99), при заплідненні за допомогою ДРТ – у 3,65 (95% ДІ 1,45-9,15) разу, мутації гену F5-Лейден – в 8,17 (95% ДІ

1,70-39,4) разу, при підвищенні рівня АФП понад 1,11 МоМ – у 3,89 (95% ДІ 1,35-11,2) разу, концентрації Д-димеру у I триместрі понад 0,267 мкгФЕО/мл – у 3,94 (95% ДІ 1,40-11,05) разу, рівня РАРР-А понад 1,38 МоМ – в 4,21 (95% ДІ 1,62-10,95) разу. Загроза передчасних пологів зростає

при підвищенні вмісту ІЛ-6 у сироватці крові понад 3,01 пг/мл (ВШ=6,91; 95% ДІ 1,48-32,33), рівня прогестерону понад 84,9 нг/мл (ВШ=3,24; 95% ДІ 1,34-7,88), РФМК понад 0,32 мг/л (ВШ=3,22; 95% ДІ 1,22-8,51), холестерину понад 6,5 ммоль/л (ВШ=3,08; 95% ДІ 1,21-7,84).

Таблиця 1

Показники, відібрані для моделі прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із загрозою невиношування вагітності

Чинник ризику	Точка розмежування	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	ВШ (95% ДІ)	p
1	2	3	4	5	6
<b>Демографічні і анамнестичні показники</b>					
Вік, років	> 31	0,680 (0,604-0,749)	66,7/ 62,5	3,33 (1,39-7,99)	0,005
Безпліддя	так	0,589 (0,511-0,663)	48,2/ 69,4	2,11 (0,91-4,89)	0,082
Гінекологічні операції (лапарото-мія/ лапароскопія)	так	0,615 (0,537-0,688)	44,4/ 78,5	2,92 (1,23-6,91)	0,016
ЕКЗ	так	0,616 (0,538-0,689)	37,0/ 86,1	3,65 (1,45-9,15)	0,007
Скарги на кров'янисті виділення	так	0,603 (0,525-0,677)	51,9/ 68,8	2,37 (1,02-5,48)	0,043
<b>Клінічні показники</b>					
Рівень плацентациї – задня стінка	так	0,551 (0,473-0,627)	18,5/ 91,7	2,50 (0,80-7,86)	0,133
<b>Генетичні маркери</b>					
Мутація 1 синтази окису азоту 3 (NOS3 C786T)	2	0,621 (0,516-0,718)	62,5/ 61,3	2,63 (0,86-8,09)	0,081
Мутація гену F5	2	0,564 (0,526-0,639)	14,8/ 97,9	8,17 (1,70-39,4)	0,010
<b>Лабораторні маркери</b>					
АФП, МоМ	> 1,11	0,654 (0,572-0,729)	78,3/ 51,9	3,89 (1,35-11,2)	0,006
Гомоцистеїн II триместр, ммоль/л	> 4,8	0,604 (0,525-0,680)	83,3/ 41,7	3,58 (1,15-11,12)	0,014
Димер I триместр, мкгФЕО/мл	> 0,267	0,654 (0,578-0,725)	81,5/ 47,2	3,94 (1,40-11,05)	0,004
ІЛ-6, пг/мл	> 3,01	0,637 (0,532-0,734)	33,3/ 97,5	6,91 (1,48-32,33)	0,017
Прогестерон, нг/мл	> 84,9	0,643 (0,566-0,715)	40,7/ 82,5	3,24 (1,34-7,88)	0,011
РАРР-А, МоМ	> 1,38	0,633 (0,553-0,708)	70,8/ 63,4	4,21 (1,62-10,95)	0,002
РФМК, мг/л	> 0,32	0,628 (0,551-0,700)	77,8/ 47,9	3,22 (1,22-8,51)	0,011
TNF- $\alpha$ , пг/мл	> 0,429	0,561 (0,454-0,664)	57,1/ 64,1	2,38 (0,74-7,68)	0,138
Холестерин, ммоль/л	> 6,5	0,603 (0,525-0,677)	33,3/ 86,7	3,08 (1,21-7,84)	0,023

- Примітки: 1. ЧТ/ СП – показники чутливості/ специфічності;  
2. ВШ (95% ДІ) – відношення шансів (95% довірчий інтервал);  
3. p – рівень діагностичної значимості показника.

Серед показників, що визначають ступінь ризику передчасних пологів у жінок із загрозою переривання вагітності, перші місця за показником інформативності Кульбака (I) посідали: мутація гену

F<sub>5</sub> (I=0,630), рівень ІЛ-6 понад 3,01 пг/мл (I=0,613), рівень РАРР-А понад 1,38 МоМ (I=0,503), вік вагітної понад 31 року (I=0,483), вміст прогестерону понад 84,9 нг/мл (I=0,451) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники оцінки ризику передчасних пологів в залежності від основних чинників					
Чинник ризику	Точка розмежування	Рмін./ Рмакс.	I	ПК	Ранг
1	2	3	4	5	6
<b>Демографічні і анамнестичні показники</b>					
Вік, років	> 31	0,375/ 0,667	0,483	3	4
Безпліддя	так	0,306/ 0,481	0,213	2	15
Гінекологічні операції (лапарото-мія/ лапароскопія)	так	0,215/ 0,444	0,333	3	9
ЕКЗ	так	0,139/ 0,370	0,449	4	6
Скарги на кров'янисті виділення	так	0,313/ 0,519	0,199	2	17
<b>Клінічні показники</b>					
Рівень плацентазії – задня стінка	так	0,083/ 0,185	0,264	4	11
<b>Генетичні маркери</b>					
Мутація 1 синтази окису азоту 3 (NOS3 C786T)	2	0,387/ 0,625	0,225	2	14
Мутація гену F <sub>5</sub>	2	0,021/ 0,148	0,630	8	1
<b>Лабораторні маркери</b>					
АФП, МоМ	> 1,11	0,481/ 0,783	0,338	2	8
Гомоцистеїн II триместр, ммоль/л	> 4,8	0,583/ 0,833	0,251	2	13
Димер I триместр, мкгФЕО/мл	> 0,267	0,528/ 0,815	0,317	2	10
ІЛ-6, пг/мл	> 3,01	0,050/ 0,267	0,613	6	2
Прогестерон, нг/мл	> 84,9	0,175/ 0,407	0,451	4	5
РАРР-А, МоМ	> 1,38	0,366/ 0,708	0,503	3	3
РФМК, мг/л	> 0,32	0,521/ 0,778	0,257	2	12
TNF- $\alpha$ , пг/мл	> 0,429	0,359/ 0,571	0,204	2	16
Холестерин, ммоль/л	> 6,5	0,140/ 0,333	0,447	4	7

Примітки: 1. Рмін./ Рмакс. – імовірність ризику передчасних пологів при відсутності / наявності таких чинників ризику;

2. I – інформативність чинника ризику;

3. ПК – прогностичний коефіцієнт.

Проте, як свідчать дані табл. 1 і 2, прогнозування імовірності недоношування вагітності за більшістю виділених показників має низьку чутливість (14,8 - 44,4 %), але високу специфічність (78,5 - 97,9 %).

Логістичні регресії, побудовані на сумарному балі прогностичних коефіцієнтів сукупності клініко-анамнестичних, генетичних і лабораторних маркерів, забезпечили підвищення показників чутливості до 59,3 - 66,7 % (табл. 3).

Таблиця 3

Показники оцінки ризику передчасних пологів за сукупною дією окремих чинників				
Показники	Точка розмежування	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	ВШ (95% ДІ)
Клініко-анамнестичні	≥ 14	0,742 (0,670-0,806)	59,3/ 71,5	1,23 (1,11-1,37)
Клініко-анамнестичні, генетичні	≥ 14	0,766 (0,695-0,827)	59,3/ 77,8	1,26 (1,14-1,39)
Лабораторні	≥ 15	0,915 (0,840-0,962)	63,0/ 95,1	1,39 (1,22-1,59)
В цілому (всі чинники)	≥ 24	0,940 (0,872-0,978)	66,7/ 96,5	1,39 (1,19-1,62)

Примітки: 1. ЧТ/ СП – показники чутливості/ специфічності;

2. ВШ (95% ДІ) – відношення шансів (95% довірчий інтервал).

Водночас, порівняння ефективності різних моделей прогнозування показало, що ризик передчас-

них пологів здебільшого визначається рівнем лабораторних показників. Модель, отримана тільки за лабораторними маркерами, має вірогідно ( $p < 0,05$ )

більшу площу під кривою AUC, ніж відповідні моделі, побудовані за даними клініко-анамнестичних і генетичних показників – 0,915 (95% ДІ 0,840-0,962) проти 0,742 (95% ДІ 0,670-0,806) і 0,766 (95% ДІ 0,695-0,827) (табл. 3).

Як і в попередньому випадку, додавання до клініко-анамнестичних показників ПК генетичних

маркерів практично не вплинуло на результати прогнозу (ЧТ=59,3 %, СП=77,8 %,  $p=0,394$  між ROC-кривими).

Найвищу точність для прогнозування імовірності недоношування вагітності має загальна модель, побудована з урахуванням всіх виділених чинників ризику (AUC=0,940), яка статистично не відрізняється від моделі, побудованої за лабораторними показниками ( $p=0,519$ ) (рис. 1).

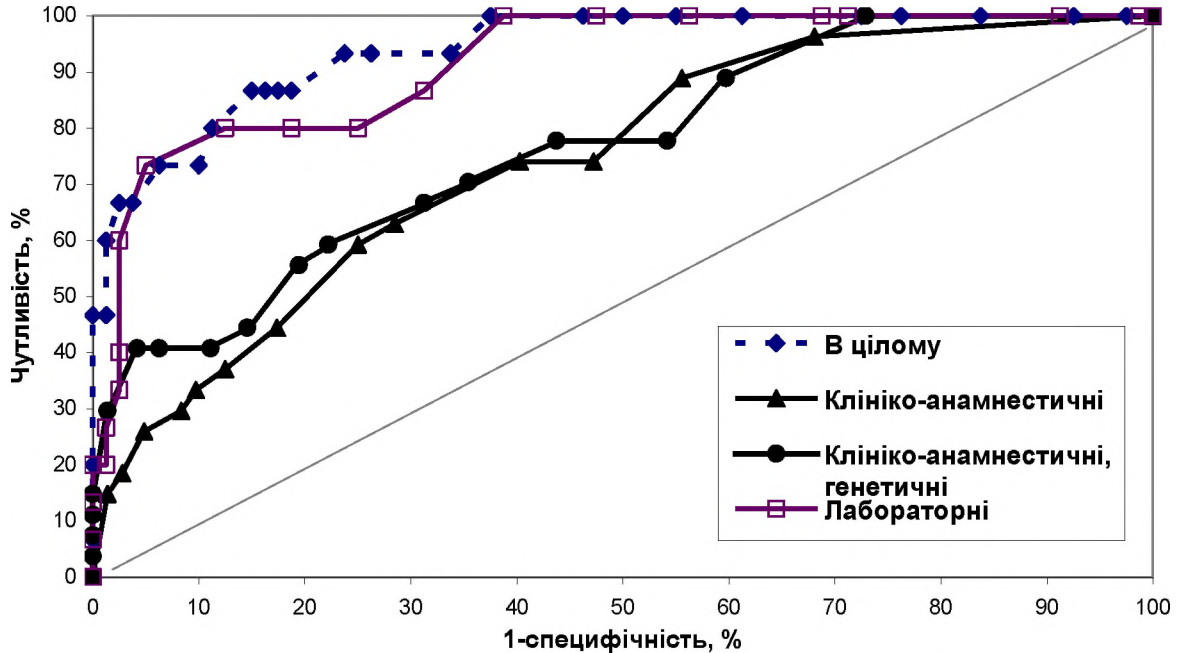


Рис. 1. Порівняння ROC-кривих для прогнозування ризику передчасних пологів за сукупною дією окремих чинників.

Групи ризику передчасних пологів у жінок із загрозою переривання вагітності за 17 вищепереліченими чинниками склали відповідно (табл. 4): при  $\Sigma ПК = 0$  балів – ризик дуже низький (імовірність невиношування вагітності  $P < 0,5$  %), при

$0 < \Sigma ПК < 15$  балів – ризик низький ( $P \leq 12,4$  %), при  $15 \leq \Sigma ПК < 23$  балів – помірний ( $P \leq 50$  %), при  $24 \leq \Sigma ПК < 33$  балів – високий ( $P > 50$  %),  $\Sigma ПК \geq 34$  бала – ризик дуже високий ( $P > 90$  %).

Таблиця 4

#### Характеристики моделей прогнозування ризику передчасних пологів за сукупною дією окремих чинників

Показники	Ступінь ризику при $\Sigma ПК$					Ефективність моделі (ТП/ВП)
	дуже низький ( $P \leq 5\%$ )	низький ( $P \leq 25\%$ )	помірний ( $P \leq 50\%$ )	високий ( $P > 50\%$ )	дуже високий ( $P > 90\%$ )	
Клініко-анамнестичні	0	1 - 5	6 - 13	14 - 23	$\geq 24$	69,6/ 23,5%
Клініко-анамнестичні, генетичні	0	1 - 6	7-13	14 - 23	$\geq 24$	74,9/ 27,1%
Лабораторні	0	1 - 8	9 - 14	15 - 20	$\geq 21$	90,1/ 50,0%
В цілому (всі чинники)	0	1-14	15-23	24-33	$\geq 34$	91,8/ 56,3%

Примітка. ТП/ СП – показники точності прогнозу/ валідності.

#### Висновки.

Таким чином, показники ефективності методу прогнозування передчасних пологів за 17 чинниками і граничним рівнем для суми ПК  $\geq 24$  становили: чутливість – 66,7 %, специфічність – 96,5 %, точність прогнозу – 91,8 %, валідність – 56,3 %, що відповідає критеріям помірної (середньої) оцінки.

#### Література

1. Абашева И.Ш. Полиморфизм генов, предрасполагающих к развитию воспаления и тромбофилии, у беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе / И.Ш. Абашева // Вопросы

- гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №6. – С.87-89.
2. Айламазян Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. - №3. – С.3-9.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикторной медицины / В.С. Баранов, Т.Э. Ивашенко, Е.В. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
4. Баркаган З.С. Руководство по гематологии. - 3-е изд. Т.3 / З.С. Баркаган, А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. - 416 с.
5. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением / Р.Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова // Акушерство и гинекология. – 2007. - №6. – С.9-12.
6. Бондарь Т.П. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных / Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2012. – Т.1, №1. – С. 119-120.
7. Ведение беременности и родов у больных с метаболическим синдромом и тромбофилией / А.Д. Макацария, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова // Врач. – 2006. - № 14. – С. 45-47.
8. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова. – М.: Триада-Х, 2005. – 216 с.
9. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин в акушерской патологии в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Верейна // Акушерство и гинекология. – 2011. - №3. – С. 27-31.
10. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М.С. Зайнулина // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С.73-82.
11. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.В. Акиньшина – М.: МИА, 2006. – 448 с.
12. Макацария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария. – М.: МИА, 2011. – 1056 с.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. - №5. – С. 24-27.
15. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis / R. Arya // Br. J. Haematol. – 2011. – Vol. 153. – P. 698-708.
16. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus / E. Banoo, F. Shnili, Z. Badamchizacleli [et al.] // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2013. – Vol.12, N 3. – P. 186-194.
17. Hemostasis alterations in metabolic syndrome / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J.M. Argiles // Inter. J. Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 18. – P. 969-974.