

**References:**

1. Bader FG, Schröder M, Kujath P, et al. Diffuse postoperative peritonitis – value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. Eur J Med Res. 2009 Nov 3;14(11):491-6. doi: 10.1186/2047-783x-14-11-491.

2. Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 2013;8(1):3. doi:10.1186/1749-7922-8-3

3. Eckmann C, Bassetti M. Prognostic factors for mortality in (fecal) peritonitis: back to the roots. Intensive Care Med. 2014;40(2):269-271. doi:10.1007/s00134-013-3155-x

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-25>

**ПРОГНОЗ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**

**Лоскутова Т. О.**

*доктор медичних наук,  
професор кафедри акушерства та гінекології  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
м. Дніпро, Україна*

**Давиденко Н. В.**

*лікар акушер-гінеколог  
Комунальне некомерційне підприємство «Міська поліклініка № 4»  
Дніпропетровської міської ради  
м. Дніпро, Україна*

**Чулков О. С.**

*лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
факультету післядипломної освіти  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
м. Дніпро, Україна*

**Актуальність.** Частота невиношування вагітності стабільно залишається високою та досягає 30 % від кількості бажаних вагітностей. Статистично кожен другий випадок мимовільного переривання вагітності трапляється у I триместрі, а 25% з них припадає на звичне

невиношування вагітності, що безумовно потребує предикції задля виявлення пацієнток високого ризику, їх лікування та покращення демографічної ситуації [4].

**Мета дослідження.** Створити прогностичну модель звичного невиношування вагітності на підставі визначення наявності мутації генів PAI-1 (675 5G/4G), та в гені фібриногену  $\beta$  455 G→A та оцінити її ефективність.

**Матеріали і методи.** Для реалізації поставленої мети було обстежено 143 жінки в першому триместрі вагітності. Основну групу (О) склали 109 жінок зі ЗНВ. Контрольну групу (К) склали 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику розвитку невиношування. Для постановки діагнозу звичного невиношування вагітності послуговувались наказом МОЗ України № 624 від 03.11 2008 року, а саме: дві або більше вагітностей поспіль, що закінчились викиднем. Проводили визначення поліморфізмів в генах 675 5G/4G інгібітору активатора плазміногена 1 типа (PAI-1) та в гені фібриногену  $\beta$  455 G→A за допомогою алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (номер ліцензії 35B73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE). [5].

**Результати та їх обговорення.** Запропоновано розгляд таких чинників: поліморфізми в геномі людини: 675 5G/4G в гені інгібітора активатора плазміногену – 1 (PAI-1) та поліморфізм в гені фібриногену  $\beta$  455 G→A. Вибір ґрунтується на нижченаведених фактах (таблиця 1).

Таблиця 1

**Розподіл поліморфізма генів 5G/4G PAI-1 та 455 G→A фібриногену  $\beta$  у обстежених вагітних, n(%)**

| Поліморфізм генів | К група<br>n=34 | О група<br>n=109 | Разом  | p       | ВШ   | 95% ДІ    |
|-------------------|-----------------|------------------|--------|---------|------|-----------|
| 5G/4G PAI-1       |                 |                  |        |         |      |           |
| 5G/5G PAI-1       | 19              | 18               | 37     |         |      |           |
|                   | 55,9 %          | 16,5 %           | 25,9 % | <0,0001 | 0,16 | 0,07-0,36 |

Подовження таблиці 1

|                       |        |        |        |         |       |            |  |
|-----------------------|--------|--------|--------|---------|-------|------------|--|
| 5G/4G PAI-1           | 13     | 56     | 69     |         |       |            |  |
|                       | 38,2 % | 51,4 % | 48,3 % | 0,238   | 1,71  | 0,78-3,75  |  |
| 4G/4G PAI-1           | 2      | 35     | 37     |         |       |            |  |
|                       | 5,9 %  | 32,1 % | 25,9 % | 0,0015  | 7,57  | 1,72-33,38 |  |
| 455 G→A фібриногену β |        |        |        |         |       |            |  |
| 455 GG                | 25     | 38     | 63     |         |       |            |  |
|                       | 73,5 % | 34,9 % | 44,1 % | <0,0001 | 0,19  | 0,08-0,45  |  |
| 455 GA                | 8      | 44     | 52     |         |       |            |  |
|                       | 23,5 % | 40,4 % | 36,4 % | 0,102   | 2,2   | 0,91-5,30  |  |
| 455 AA                | 1      | 27     | 28     |         |       |            |  |
|                       | 2,9 %  | 24,8 % | 19,6 % | 0,005   | 10,87 | 1,42-83,27 |  |

Кількість нормальних гомозигот 675 5G/5G гена PAI-1 в основній групі (16,5 %) в 3,39 рази менше, ніж у контрольній групі (55,9 %,  $p < 0,05$ ) (ВШ=0,16, 95%ДІ 0,07-0,36). Кількість патологічних гомозигот 675 4G/4G гена PAI-1 спостерігали в 4,39 рази частіше в О групі (25,9 %), ніж у контрольній групі (5,9 %,  $p < 0,05$ ) (ВШ=7,57, 95% ДІ 1,72-33,38).

Кількість нормальних гомозигот гена 455 GG FGB в О групі (44,1 %) знижена в 1,67 рази порівняно з контрольною групою (73,5 %,  $p < 0,05$ ) (ВШ=0,19, 95 % ДІ 0,19-0,45), кількість патологічних гомозигот 455 AA FGB в О групі (19,6%) вірогідно переважала показник основної групи (2,9%,  $p < 0,05$ , ВШ=10,87, 95 % ДІ 1,42-83,27).

Ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена між ЗНВ та поліморфізмом 5G/4G PAI-1 дорівнював 0,388 ( $p < 0,05$ ), а з поліморфізмом в гені фібриногену β 455 G→A 0,344 ( $p < 0,05$ ) відповідно, тобто встановлено, що вказані маркери мають зв'язок середньої сили з НВ.

Для прогнозування НВ за залежними предикторними змінними поліморфізмами PAI-1 та фібриногену  $\beta$  застосовуємо бінарний логістичний регресійний аналіз. Модель побудована за допомогою біноміальної логістичної регресії, дихотомічна змінна результату приймає значення 1 – при встановленні у пацієнтки НВ, 0 – за відсутності НВ. За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу було визначено, що імовірність НВ становить лінійну функцію незалежних перемінних:  $y = a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2$  (1), де  $y$  – результат,  $a$  – вільний член рівняння регресії,  $b$  – регресійні коефіцієнти,  $x$  – предикторні змінні (в даному випадку поліморфізми PAI-1 та фібриногену  $\beta$ ). Отримана нами функція ризику буде мати вигляд:  $y = a + b_{PAI} \times x_{PAI} + b_{FGB} \times x_{FGB}$  (2). Функцію (2) називаємо функцією ризику, її значення обчислюється за значеннями  $x_{PAI}$ ,  $x_{FGB}$  та визначає імовірність розвитку НВ. Відповідно, після проведеного множинного регресійного аналізу, отримуємо такі коефіцієнти:  $a=0,08047$ ,  $b_{PAI}=0,2019$ ,  $b_{FGB}=0,1585$ . Проведемо логіт-перевтілення функції ризику:  $P = 1/1 + \exp^{-y}(3)$ , де  $P$  – вірогідність того, що відбудеться НВ (результат логіт-перевтілення).

Таким чином, рівняння прогностичної моделі ЗНВ має наступний вигляд:

$$P = 1/1 + \exp^{-y} = 1/1 + \exp^{-(0,08047+0,2019 \times x_{PAI}+0,1585 \times x_{FIB})} (4).$$

Статистична значимість рівняння перевірена за допомогою коефіцієнта детермінації і критерію Фішера. Встановлено, що в досліджуваній ситуації 22.82% загальної варіабельності у пояснюється зміною факторів  $X_j$ . [5].

З'ясуємо, наскільки добре узгоджується запропонована модель (4) залежності ймовірності розвитку ЗНВ від чинників  $x_{PAI}$ ,  $x_{FGB}$ . Впорядковуємо значення функції ризику всіх вагітних (група О і група К) від мінімального до максимального і розбиваємо отримані значення на вісім частин, відповідно до критичних значень функції ризику (табл. 1). У першу групу увійшла частина вагітних, значення функції ризику у яких мінімальні, в останню, частина вагітних з максимальними значеннями функції ризику. Для кожної групи підраховуємо фактичне й прогнозоване число вагітних зі ЗНВ, також фактичне й прогнозоване число вагітних з нормальним перебігом вагітності (таблиця 2).

Таблиця 2

**Фактична та прогнозована кількість НВ**

| Порядковий номер | Значення функції ризику $y$ | Значення функції ризику після логіт-перевірення $P(y)$ | Число вагітних |              |          |              | Загалом |
|------------------|-----------------------------|--|----------------|--------------|----------|--------------|---------|
|                  |                             |  | зі ЗНВ         |              | здорових |              |         |
|                  |                             |  | фактичне       | прогнозоване | фактичне | прогнозоване |         |
| 1                | 0,44                        | 0,6084   | 8              | 15           | 17       | 10           | 25      |
| 2                | 0,599                       | 0,6455   | 7              | 6            | 2        | 3            | 9       |
| 3                | 0,643                       | 0,6555   | 15             | 14           | 7        | 8            | 22      |
| 4                | 0,758                       | 0,6808   | 3              | 2            | 0        | 1            | 3       |
| 5                | 0,801                       | 0,6994   | 39             | 31           | 6        | 14           | 45      |
| 6                | 0,959                       | 0,723  | 17             | 13           | 1        | 5            | 18      |
| 7                | 1,003                       | 0,7316   | 13             | 12           | 1        | 4            | 14      |
| 8                | 1,161                       | 0,7616   | 7              | 5            | 0        | 2            | 7       |

Аналіз даних свідчить про те, що при значенні  $P(0,801)=0,699$ , число вагітних з фактичною й прогнозованою кількістю НВ різко підвищується, а число здорових зменшується. Тому значення  $P(0,801)=0,699$  визначаємо як критичне. Перевищення такого значення свідчить про те, що вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку НВ. Чутливість запропонованої моделі становить 69,72 % (95% ДІ: 60,19 – 78,16 %), специфічність – 76,47% (95% ДІ: 58,83 – 89,25 %), позитивна прогностична значимість (PPV) – 90,48 % (83,66 – 94,66), негативна прогностична значимість (NPV) – 44,07% (35,92 – 52,55).

**Висновки.** Створену прогностичну модель звичного невиношування вагітності на підставі визначення наявності мутації генів PAI-1 (675

5G/4G) та β 455 G→A з огляду на показники оцінки діагностичних методів вважаємо ефективною. Перевищення критичного значення  $P(0,801)=0,699$  дозволяє виявити жінку високого ризику розвитку невиношування вагітності, дає змогу обрати раціональну тактику ведення вагітності та забезпечити виконання репродуктивних планів.

### Література:

1. Adler, G., Mahmutbegovic, E. et al. Association Between – 675 ID, 4G/5G PAI-1 Gene Polymorphism and Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Acta Informatica Medica*. 2018. 26(2), 156. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.156-159>
2. Barut, M., Bozkurt, M. et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Medical Science Monitor*. 2018. 24, 4288-4294. <https://doi.org/10.12659/msm.908832>
3. Bender Atik, R., Christiansen, O. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*, 2018(2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
4. Papas, R., & Kutteh, W. A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage. *Current Opinion In Obstetrics & Gynecology*. 2020. 32(5), 371-379 <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000647>
5. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., Бабич, П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2001. Київ: Мирион, С. 408.