

© Булашенко О.В., Вознюк А.В.

УДК: 618.396.25

Булашенко О.В., Вознюк А.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра акушерства і гінекології №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛОДОВОЮ ВАГІТНІСТЮ В ПОПУЛЯЦІЙНІЙ КОГОРТІ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИХІДНОГО СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

Резюме. В основу роботи покладено аналіз даних анамнезу, вихідного стану здоров'я, особливостей перебігу вагітності й інших характеристик 86 жінок із багатоплодовою вагітністю, у яких відбулися передчасні пологи в терміні гестації від 27 до 36 тижнів (основна група) та 463 вагітних, які були розроджені в доношеному строці багатоплодової вагітності (контрольна група). Було розроблено модифіковану модель прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатопліддям. Модель може бути використана для індивідуального прогнозування передчасних пологів у жінок цієї категорії та дозволяє більш точно оцінювати ризик, ніж на основі одного предикторного фактору.

Ключові слова: багатоплодова вагітність, передчасні пологи, модель логістичної регресії, фактори ризику.

Вступ

В Україні, як і в усьому світі, зростає інцидентність багатоплодових вагітностей. На сьогодні частота пологів двійнею складає близько 2-3% [16]. Ряд досліджень продемонстрували, що багатоплодові вагітності асоціюються з більш високим рівнем перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації новонароджених в порівнянні з одноплодовими вагітностями [7, 10, 13, 15,]. Це пояснюється перш за все більш високою частотою передчасних пологів у цієї категорії вагітних. Так, частота передчасних пологів при багатоплідді в 3,5 разів перевищує таку при одноплодовій вагітності [10, 12]. Близько 40% багатоплодових вагітностей завершуються пологами до 37 тижнів гестації [5], а серед пологів, котрі відбулися до 32 тижнів, 25% складають багатоплідні пологи.

Численні пошуки патогенетичних чинників передчасних пологів, доступних до визначення маркерів високого ризику, були результативними - щороку світова спільнота знайомиться з 2-3 звітами щодо можливості прогнозування передчасних пологів [1, 14]. Втім, це не призвело до суттєвого зниження частоти останніх, а жінки з багатоплодовою вагітністю й досі представляють найбільш проблемну групу ризику щодо передчасного розродження. При цьому не викликає сумнівів, що максимальне пролонгування вагітності є найважливішою умовою зниження перинатальної захворюваності та смертності у цього контингенту пацієнток.

Як показали результати численних досліджень, лікування загрози передчасних пологів має обмежену ефективність [3]. Тому предметом наукового пошуку досі є пошук прогностичних критеріїв цього ускладнення вагітності [11]. Було запропоновано декілька моде-

лей прогнозування, включаючи такі змінні, наприклад вік, антропометрія, дані анамнезу, особливості перебігу вагітності, маркери на ранніх термінах вагітності та біологічні маркери для прогнозування ризику передчасних пологів [4, 7, 8]. Ряд предикторів, які входять у зазначені моделі прогнозування досі залишаються предметом дослідження в усьому світі і, не виключено, можуть мати регіональні відмінності, які пов'язані з етно-географічними та популяційними особливостями. Останнє нещодавно продемонстрували в метааналізі [6].

Ми виконали дослідження, у якому оцінюються дані анамнезу, вихідного стану здоров'я, особливостей перебігу вагітності й інших характеристик вагітних з наступною спробою розробки моделі прогнозування для скринінгу можливості передчасних пологів у популяції жінок із багатоплодовою вагітністю Вінницької області.

Мета дослідження - розробити нову модель прогнозування для індивідуалізованої оцінки ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю в популяційній когорті Вінницької області залежно від вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності.

Матеріали та методи

Згідно з метою дослідження було обстежено 549 жінок із багатоплодовою вагітністю віком від 18 до 43 років (в середньому - $28,29 \pm 5,64$ років), які проживають на території Вінниччини та були розроджені в пологових стаціонарах міста Вінниці та області впродовж 2011-2015 рр. Середня тривалість багатоплодової вагітності склала $36,83 \pm 1,57$ тижнів (мінімальна - 27 тижнів, максимальна - 39 тижнів).

Таблиця 1. Відмінності груп щодо даних анамнезу, вихідного стану здоров'я, особливостей перебігу вагітності.

Показник	Основна група		Контрольна група	
	n=86	%	n=463	%
Вік, роки	30,7±5,1	-	27,86±5,6**	-
Екстрагенітальні захворювання:				
- гіпертонічна хвороба	5	5,8	8	1,7*
- ожиріння	44	52,3	177	38,2*
- інфекції сечових шляхів	20	23,3	22	4,8**
Гінекологічні захворювання:				
- бактеріальний вагіноз	24	27,9	58	12,5**
- запальні захворювання малого тазу	10	11,8	22	4,8*
- непліддя	11	12,8	28	6,0*
- дисплазія шийки матки	13	15,1	21	4,5**
Радіохвильові оперативні втручання на шийці матки	16	18,6	41	8,9**
≥2 мимовільних викидів в анамнезі	11	12,8	18	3,9*
Передчасні пологи в анамнезі	9	10,5	19	4,1*
Екстракорпоральне запліднення	24	27,9	82	17,7*
Тютюнопаління під час вагітності	9	10,5	12	2,6е
Строк між вагітностями 3-6 місяців	3	3,5	1	0,22**
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,58±4,2	-	28,29±4,16**	-
Зріст, см	163,0±5,73	-	164,78±6,84*	-
Ускладнення перебігу вагітності:				
- багатоводдя	15	17,5	46	
- вади розвитку плода	3	3,5	3	9,9* 0,6*
- преєклампсія	9	10,5	21	4,5* 2,2**
- загроза переривання вагітності	8	9,3	10	2,4**
- безсимптомна бактеріурія	16	18,6	11	37,8*
- гостра вірусна інфекція в І триместрі	44	51,2	175	
Вкорочення шийки матки ≤25 мм	25	29,1	56	12,1 ^е

Примітки: У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з основною групою $p < 0,05$; ** - рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з основною групою $p < 0,01$; ° - рівень значущості відмінностей показників при порівнянні з основною групою $p < 0,001$.

Основну групу склали 86 жінок із багатоплодовою вагітністю, у яких відбулися передчасні пологи в терміні гестації від 27 до 36 тижнів (в середньому - 34,08±2,26 тижнів). Контрольну групу склали решта 463 жінок, пологи яких відбулися в доношеному строці багатоплодової вагітності.

Проведено аналіз анамнезу, в тому числі репродуктивного та акушерського, вихідного стану здоров'я, особливостей перебігу вагітності й інших характеристик вагітних, включених у дослідження.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася у статистичному пакеті "SPSS 20" (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. На основі множинного покрокового лінійного регресійного аналізу були визначені незалежні предиктори передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю та розроблена математична модель прогнозування. Для оцінки діагностичної цінності створеної моделі застосовано ROC-аналіз.

Результати. Обговорення

Середній вік жінок із багатоплодовою вагітністю, у яких відбулися передчасні пологи (основна група), був достовірно більшим в порівнянні з контрольною групою пацієнток.

При порівнянні структури супутніх захворювань виявлено більшу схильність основної групи до гіпертонічної хвороби, ожиріння, інфекції сечових шляхів (табл. 1). Порівнювані групи вагітних не відрізнялися за поширеністю шкідливих звичок, за виключенням більшої кількості жінок, які продовжували палити під час вагітності в основній групі.

Порівнюючи дані гінекологічного анамнезу, доведено більшу схильність групи жінок із передчасними пологами щодо таких захворювань, як бактеріальний вагіноз, запальні захворювання малого тазу, непліддя в анамнезі, дисплазія шийки матки. У жінок з основної групи була більшою частота радіохвильових оперативних втручань на шийці матки (табл. 1).

Порівняння репродуктивної функції у двох групах виявило відмінності щодо загальної кількості мимовільних викидів та передчасних пологів в анамнезі. Кількість жінок, у яких вагітність наступила в результаті екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), складала 27,9% в основній групі, 17,7% - в контрольній; $p = 0,028$. В основній групі в 3,5% пацієнток вагітність наступила через 3-6 місяців після попередніх пологів, тоді як в контрольній групі така жінка була одна (0,22%), $p = 0,001$ (табл. 1).

Порівняння середніх значень показників вітальних функцій та антропометричних даних виявило значущі відмінності середніх значень індексу маси тіла та зросту (табл. 1).

У процесі порівняння перебігу вагітностей встановлено значущі відмінності за такими станами: багатоводдя, вади розвитку плода, преєклампсія, загроза переривання вагітності, безсимптомна бактеріурія, гостра вірусна інфекція в І триместрі (табл. 1). Вкорочення шийки матки до 25 мм та менше достовірно частіше зустрічалось у пацієнток основної групи (табл. 1).

Для виявлення найбільш чутливих предикторів ризику розвитку передчасних пологів у жінок із багатоплоддям ми застосували метод множинного лінійного покрокового регресійного аналізу (табл. 2). Встановлено,

Таблиця 2. Статистично значущі коефіцієнти моделі.

Незалежна змінна	B	Стд. похибка	p	Exp(B)
X ₁ - передчасні пологи в анамнезі	1,468	0,473	0,002	4,342
X ₂ - бактеріальний вагіноз	1,188	0,337	<0,001	3,282
X ₃ - вкорочення шийки матки	1,218	0,324	<0,001	3,382
X ₄ - загроза переривання вагітності	1,598	0,560	0,004	4,945
X ₅ - безсимптомна бактеріурія	2,058	0,472	<0,001	7,834
X ₆ - інфекції сечових шляхів	1,999	0,389	<0,001	7,381
Константа	-2,737	0,209	<0,001	0,065

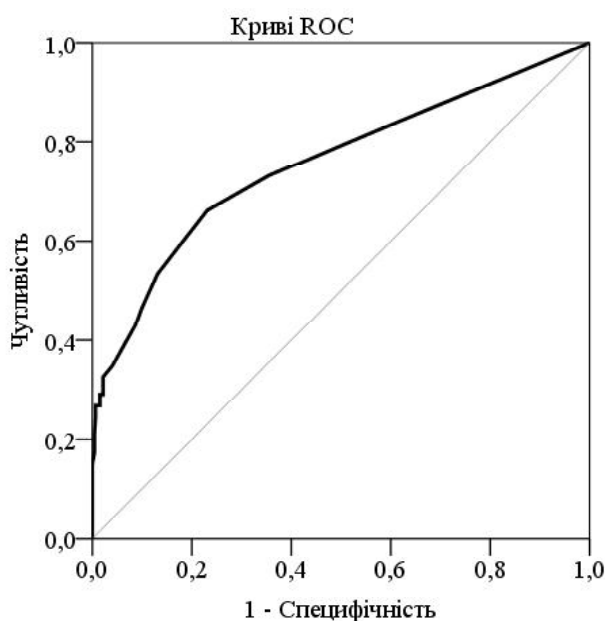


Рис. 1. AUROC для моделі прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю.

що найбільш значущими незалежними предикторами передчасних пологів у жінок цієї категорії є: передчасні пологи в анамнезі, бактеріальний вагіноз, вкорочення шийки матки ≤ 25 мм, загроза переривання вагітності, безсимптомна бактеріурія, інфекції сечових шляхів.

Значення коефіцієнтів B являють собою натуральні логарифми співвідношення шансів відповідних змінних. Наявність у вагітної тої чи іншої незалежної змінної підвищує шанси виникнення акушерських ускладнень у EXP (B) разів. Наприклад, шанси потрапити до групи передчасних пологів при наявності передчасних пологів в анамнезі збільшується в 4,342 рази. Усі змінні впливають на ймовірність виникнення акушерських ускладнень у різному ступені. Як бачимо з показників EXP (B), наявність передчасних пологів в анамнезі, бактеріального вагінозу, вкорочення шийки матки ≤ 25 мм, загрози переривання вагітності, безсимптомної бактеріурії, інфекції сечових шляхів - збільшують ймовірність по-

трапити до групи, у котрій виникнуть передчасні пологи.

Математичний зв'язок між залежною (передчасні пологи) та незалежними (обраними в процесі аналізу предикторами) змінними описує множинне регресійне рівняння:

$$Y = -2,737 + 1,468 \cdot X_1 + 1,188 \cdot X_2 + 1,218 \cdot X_3 + 1,598 \cdot X_4 + 2,058 \cdot X_5 + 1,999 \cdot X_6$$

Дані описової статистики множинного рівняння регресії, а саме: критерій Фішера, коефіцієнт множинної детермінації, множинний та скоригований R², свідчать, що запропонована модель прогнозування передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю є високоінформативною та статистично достовірною.

Для оцінки прогностичної якості створеної моделі та визначення оптимальної точки відсічки (cut-off value) для прогнозування передчасних пологів був застосований ROC-аналіз. Встановлено, що площа під кривою (AUROC) для нашої прогностичної моделі становила 0,756, що свідчить про добру прогностичну якість моделі (рис. 1).

Оптимальна точка відсічки для прогнозування передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю, обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, відповідала -2,14 бали (чутливість - 0,809, специфічність - 0,746).

Таким чином, розроблена нами прогностична модель, котра включає оцінку анамнезу, вихідного стану здоров'я жінки та особливостей перебігу вагітності, дає змогу з досить високою чутливістю і специфічністю прогнозувати ризику розвитку передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що в популяції Вінницької області незалежними предикторами ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю є наявність передчасних пологів в анамнезі, бактеріального вагінозу, інфекцій сечових шляхів, безсимптомної бактеріурії, загрозою переривання вагітності, вкороченням шийки матки ≤ 25 мм ($p < 0,05$).

2. Модель прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю має добру діагностичну цінність (AUROC = 0,756).

3. Значення множинного регресійного рівняння $\geq -2,14$ бали дає можливість з чутливістю 80,9% та специфічністю 74,6% прогнозувати передчасні пологи у жінок із багатоплодовою вагітністю.

Отримані дані щодо факторів ризику передчасних пологів у жінок із багатоплодовою вагітністю в межах популяції Вінницької області є основою для обґрунтування шляхів корекції цих факторів, котра по можливості повинна розпочинатися до і продовжуватися впродовж вагітності. Крім цього, з метою детального з'ясування інших можливих залежностей та внутрішніх

зв'язків ми плануємо проаналізувати корелятивні відносини особливостей перебігу гестаційного процесу, показників про- та протизапальних цитокінів у цер-

вікальному слизу та різних ланок вагінальної біоти з ризиком виникнення передчасних пологів при багатоплідді.

Список літератури

1. Загородня О. Передчасні пологи: заходи із доведеною ефективністю /О. Загородня //З турботою про жінку. - 2016. - № 4 (70). - С.61-63.
2. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства /Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер [и др.] //Акушерство и гинекология. - 2012. - № 2. - С.4-10.
3. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth /D. Roberts, J. Brown, N. Medley, S.R. Dalziel //Cochrane Database Syst. Rev. - 2017. - URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3/abstract>.
4. Development and validation of nomograms for predicting preterm delivery /M Allouche, C Huissoud, B Guyard-Boileau [et al.] //Am. J. Obstet. Gynecol. - 2011. - Vol.204, №242. - P.1-8.
5. Epidemiology and causes of preterm birth /R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero //Lancet. - 2008. - Vol.371, №9606. - P.75-84.
6. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis /J.M. Schaaf, S.M. Liem, B.W. Mol [et al.] //Am. J. Perinatol. - 2012. - Vol.30, №6. - P.433-450.
7. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review /B.M. Kazemier, P.E. Buijs, L. Mignini [et al.] //BJOG. - 2014. - Vol.121, №10. - P.1197-1208.
8. Individualized assessment of preterm birth risk using two modified prediction models /M. Mailath-Pokorny, S. Polteraue, M. Kohl [et al.] //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. - 2015. - Vol.185. - P.42-48.
9. Maternal and Perinatal Outcomes of Twin Pregnancy in 23 Low- and Middle-Income Countries /J.P. Vogel, M.R. Torloni, A. Seuc [et al.] //PLoS One. - 2013. - Vol.8, №8. - P.e70549.
10. Pakrashi T. The relative proportion of preterm births complicated by premature rupture of membranes in multifetal gestations: a population-based study /T. Pakrashi, E.A. Defranco //Am. J. Perinatol. - 2013. - Vol.30, №1. - P.69-74.
11. Prediction of preterm birth /F. Borg, G. Gravino, P. Schembri-Wismayer, J. Calleja-Agius [et al.] //Minerva Ginecol. - 2013. - Vol.65, №3. - P.345-360.
12. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters /Z.N. Dolgun, C. Inan, A.S. Altintas [et al.] //Pak. J. Med Sci. - 2016. - Vol.32, №4. - P.922-996.
13. Rizwan N. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy /N. Rizwan, R.M. Abbasi, R. Mughal /J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. - 2010. - Vol.22, №2. - P.105-107.
14. The effect of blood staining on cervicovaginal quantitative fetal fibronectin concentration and prediction of spontaneous preterm birth /N.L. Hezelgrave, K. Kuhrt, K. Cottam [et al.] //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2017. - Vol.208. - P.103-108.
15. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital /Nj Obiechina, V. Okolie, G. Eleje Mignini [et al.] //Int. J. Womens Health. - 2011. - Vol.3. - P.227-230.
16. Twins: prevalence, problems, and preterm births /S.P. Chauhan, J.A. Scardo, E. Hayes [et al.] //Am. J. Obstet Gynecol. - 2010. - Vol.203, №4. - P.305-315.

Булаченко О.В., Вознюк А.В.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В ПОПУЛЯЦИОННОЙ КОГОРТЕ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Резюме. В основу работы положен анализ данных анамнеза, исходного состояния здоровья, особенностей течения беременности и других характеристик 86 женщин с многоплодной беременностью, у которых произошли преждевременные роды в сроке гестации от 27 до 36 недель (основная группа) и 463 беременных, которые были родоразрешены в доношенном строке многоплодной беременности (контрольная группа). Была разработана модифицированная модель прогнозирования риска преждевременных родов у женщин с многоплодием. Модель может быть использована для индивидуального прогнозирования преждевременных родов у женщин этой категории и позволяет более точно оценивать риск, чем на основе одного предикторного фактора.

Ключевые слова: многоплодная беременность, преждевременные роды, модель логистической регрессии, факторы риска.

Bulavenko O.V., Vozniuk A.V.

PREDICTING THE RISK OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCIES IN THE POPULATION COHORT OF VINNITSA REGION DEPENDING ON THEIR INITIAL STATE OF HEALTH AND THE COURSE OF PREGNANCY

Summary. The study is based on performing analysis of the anamnesis data, the initial state of health, the course of pregnancy and other characteristics of 86 women with multiple pregnancies, which had preterm labor between 27 to 36 weeks of the gestation period (main group), and 463 women, which gave birth after full-term multiple pregnancies (control group). A modified model for predicting the risk of premature birth in women with multiple pregnancies was developed. The model can be used to individually forecast preterm delivery in women of this category and to evaluate more accurately its risk comparing to the assessment of the risk based on a single predictive factor.

Key words: multiple pregnancy, preterm birth, logistic regression model, risk factors.

Рецензент - д.мед.н. Рудь В.О.

Стаття надійшла до редакції 24.12.2016

Булавенко Ольга Василівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології №2, ВНМУ ім М.І.Пирогова; +38(067)6231671; remedivin@gmail.com

Вознюк Андрій Вікторович - аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 ВНМУ імені М.І.Пирогова; +38(067)8888921; dr.vozniuk@gmail.com
