

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАМНЕСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Сюндюкова Е.Г.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: seg269@mail.ru

Цель исследования: оценка эффективности прогноза развития преэклампсии на основании анамнестических предикторов. В исследовании «случай-контроль» участвовали 320 женщин, течение беременности которых не осложнилось развитием преэклампсии без использования мер по ее профилактике (низкие дозы аспирина и/или препараты кальция), 55 беременных с умеренной преэклампсией и 30 – тяжелой. Изучены особенности анамнеза, исходы беременности и родов, оценена эффективность анамнестических данных в прогнозе развития преэклампсии. В результате исследования установлено, что использование анамнестической прогностической модели преэклампсии, представленной в виде совместно используемых анкет прогноза преэклампсии (умеренной/тяжелой) и дополнительно тяжелой преэклампсии, позволяет с достаточно высокой чувствительностью (до 89,4 %) и специфичностью (до 83,7 %) выделить группу риска развития преэклампсии. Наличие в анамнезе бесплодия и многоплодной настоящей беременности повышает риски развития тяжелой преэклампсии в 5 раз, наличие артериальной гипертензии у отца, хронической артериальной гипертензии у беременной, преэклампсии в анамнезе, настоящей беременности по программе ВРТ ЭКО – в 4 раза, преждевременных родов и отслойки плаценты в анамнезе, индекса массы тела 25 кг/м² и выше – в 3 раза.

Ключевые слова: преэклампсия, анамнестические предикторы преэклампсии.

EFFICIENCY EVALUATION OF ANAMNESTIC PROGNOSIS MODEL FOR PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

Syundyukova E.G.

FSBEI of Higher Education “South-Ural state medical university” of Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: seg269@mail.ru

Goal of research: to evaluate the efficiency of preeclampsia development prognosis on the ground of anamnestic predictors. The were 320 women in the “case-control” investigation whose pregnancy course was not complicated by preeclampsia development without using its preventive services (low-dose aspirin and/or calcium preparations), there also were 55 pregnant women with moderate preeclampsia and 30 with severe one. We have studied anamnesis characteristics, pregnancy and delivery outcomes the efficiency of anamnestic data was also estimated in preeclampsia development prognosis. At the end of our investigation it was established that the usage of anamnestic prognostic preeclampsia model presented as jointly used prognosis enquires of preeclampsia (moderate/severe) and additionally of severe preeclampsia allows us to reveal the risk group of preeclampsia development with sufficiently high sensibility (to 89,4 %) and specificity (to 83,7 %). The presence of infertility in anamnesis and multiple present pregnancy increase the risks of severe preeclampsia development by a factor of 5, the presence of arterial hypertension in father, chronic arterial hypertension in gravida, preeclampsia in anamnesis, present pregnancy upon ART-IVF-program – by a factor of 4, premature labor and placental abruption in anamnesis, body mass index 25 kg/m² and more – by a factor of 3.

Keywords: preeclampsia, anamnestic predictors of preeclampsia.

Преэклампсия (ПЭ) остается важной медико-социальной проблемой во всем мире, являясь одной из основных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Единственным эффективным методом лечения ПЭ остается родоразрешение. Поэтому основные усилия современных исследователей направлены на поиск эффективных ранних предикторов ПЭ и мероприятий по профилактике данного осложнения беременности [3,4]. Общепризнанными анамнестическими факторами риска ПЭ являются семейная история по ПЭ, хронической артериальной гипертензии (ХАГ), наличие отягощенного

личного социального, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза (социальные аспекты, ВЗОМТ, бесплодие, ПЭ и отслойка плаценты в прошлом, сахарный диабет, ХАГ, ожирение, заболевания почек и сосудов) и особенности настоящей беременности (использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и многоплодие) [2–5,7–9]. В настоящее время не существует ни одного теста, с достаточной чувствительностью и специфичностью обеспечивающего раннюю диагностику и выявление риска развития ПЭ [3,4], поэтому поиск эффективных прогностических маркеров ПЭ продолжает оставаться актуальным на сегодняшний день.

Целью исследования является оценка эффективности прогноза развития ПЭ на основании анамнестических предикторов.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование «случай-контроль» (сплошная слепая выборка) среди беременных женщин, которые были родоразрешены в родильном доме Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (объем выборки 446 человек) в 2014–2016 гг. Критерии включения в исследование: срок гестации 22 недели и более, согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие онкозаболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии, ментальных расстройств и психических заболеваний, хронического алкоголизма, наркомании. С целью исключения ложноположительных результатов прогноза ПЭ из исследования выведены женщины (41 беременная), течение беременности которых не осложнилось развитием ПЭ на фоне использования методов профилактики данного осложнения [3,4].

В зависимости от наличия/отсутствия ПЭ и степени ее тяжести [3] (на основании протокола, действительного во время проведения исследования) сформированы следующие группы: 1 группа (контрольная) – 320 женщин, течение беременности которых не осложнилось развитием ПЭ без использования мер по ее профилактике (низкие дозы аспирина и/или препараты кальция); 2 группа – 55 беременных с умеренной ПЭ; 3 группа – 30 пациенток с тяжелой ПЭ. Изучены семейный и личный анамнез женщин, особенности течения беременности и исходы родов, состояние новорожденных (результаты получены методом анкетирования и анализа медицинской документации: индивидуальная карта и диспансерная книжка беременной женщины, история родов).

В качестве анамнестических прогностических моделей развития ПЭ использованы критерии, предложенные клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2013 г. [3], клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 г. [4]; разработанной нами математической моделью прогноза развития ПЭ [1]. Основой прогноза последней модели

стали результаты дискриминантного анализа с использованием анамнестических данных (семейный анамнез, социальный портрет, личный соматический и акушерско-гинекологический анамнез) и данных первичного наружного осмотра 231 беременной на сроке до 12 недель гестации (САД и ДАД, антропометрические показатели), представленные в виде взаимодополняющих друг друга прогностического уравнения развития ПЭ и дополнительно уравнения прогноза для расчета риска тяжелой ПЭ [1].

Уравнение прогноза ПЭ = $(b_1 \times 2,2) + (b_2 \times 0,6) + (b_3 \times 0,5) + (b_4 \times 1,0) + (b_5 \times 0,027) + (b_6 \times 0,7) + (b_7 \times 0,7) + (b_8 \times 0,6) - (b_9 \times 1,5) + (b_{10} \times 1,0) + (b_{11} \times 1,1) - 9,3$; где b_1 – рост женщины (в метрах); b_2 – семейное положение «официальный брак» (0 или 1); b_3 – семейный анамнез по артериальной гипертензии (0 или 1); b_4 – ХАГ у женщины (0 или 1); b_5 – систолическое артериальное давление (САД) при первичном обследовании до 12 недель (0 или 1); b_6 – наличие соматической патологии у женщины (ХАГ, избыточная масса тела/ожирение, заболевания щитовидной железы, заболевания почек или печени, варикозная болезнь) (0 или 1); b_7 – наличие миомы матки у женщины (0 или 1); b_8 – наличие в анамнезе женщины искусственных аборт (0 или 1); b_9 – наличие в анамнезе женщины родов (0 или 1); b_{10} – количество родов до настоящей беременности (n); b_{11} – настоящая беременность по программе ВРТ ЭКО (0 или 1).

Уравнение прогноза тяжелой ПЭ = $(b_1 \times 1,5) + (b_2 \times 1,1) + (b_3 \times 2,0) + (b_4 \times 1,9) + (b_5 \times 1,5) + (b_6 \times 1,6) + (b_7 \times 1,5) - (b_8 \times 1,127) + (b_9 \times 1,7) + (b_{10} \times 0,022) - 3,4$; где b_1 – уровень образования «неполное среднее» (0 или 1); b_2 – семейный анамнез по ожирению (0 или 1); b_3 – семейный анамнез по артериальной гипертензии у отца (0 или 1); b_4 – настоящая беременность по программе ВРТ ЭКО (0 или 1); b_5 – наличие в анамнезе женщины ПЭ (0 или 1); b_6 – наличие в анамнезе женщины преждевременных родов (0 или 1); b_7 – наличие в анамнезе женщины преждевременной отслойки плаценты (0 или 1); b_8 – наличие в анамнезе женщины осложнений течения родов (0 или 1); b_9 – настоящая многоплодная беременность (0 или 1); b_{10} – диастолическое артериальное давление (ДАД) при первичном обследовании до 12 недель (0 или 1). При получении положительного математического значения по одному или двум уравнениям математической прогностической модели беременная женщина относилась в группу риска развития ПЭ.

Статистические расчеты (SPSS Statistica for Windows 17.0): критерии Манна – Уитни, Хи-квадрат Пирсона, отношение правдоподобия, линейно-линейная связь. Значимость различий определялась при $p \leq 0,05$. С целью выделения наиболее значимых анамнестических факторов риска развития тяжелой ПЭ рассчитан показатель относительного риска ОР [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа эффективности прогноза развития ПЭ на основании анамнестических критериев, предложенных Клиническими рекомендациями 2013 г. [3], представлены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы риска ПЭ (клинический протокол, 2013 г.), n (%)

	1 группа (n = 320)	2 группа (n = 55)	3 группа (n = 30)
Первая беременность	112 (35,0)	16 (29,1)	10 (33,3)
Первобеременная старше 35 лет	6 (1,9)	2 (3,6)	2 (6,7)
Повторнородящая старше 35 лет	39 (12,2)	7 (12,7)	7 (23,3)
Повторнородящая женщина с перерывом в родах 10 лет и более	36 (11,3)	6 (10,9)	4 (13,3)
ПЭ в анамнезе	7 (2,2)	13 (23,6)	6 (20,0) Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ Отн-е правдоподобия $p = 0,001$ Линейно-линейная связь $p < 0,001$
Протеинурия при постановке на учет	0	0	1 (3,3)
ИМТ 25 и выше	70 (21,9)	31 (56,4)	18 (60,0) Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ Отн-е правдоподобия $p < 0,001$ Линейно-линейная связь $p < 0,001$
ДАД 80 мм рт. ст. и выше	53 (16,6)	27 (49,1)	18 (60,0) Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ Отн-е правдоподобия $p < 0,001$ Линейно-линейная связь $p < 0,001$
Многоплодие	6 (1,9)	2 (3,6)	6 (20,0) Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ Отн-е правдоподобия $p < 0,001$ Линейно-линейная связь $p < 0,001$
ХАГ	7 (2,2)	21 (38,2)	10 (33,3) Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ Отн-е правдоподобия $p < 0,001$ Линейно-линейная связь $p < 0,001$
Хронические заболевания почек	49 (15,3)	13 (23,6)	6 (20,0)
Заболевания сосудов	47 (14,7)	4 (7,3)	3 (10,0)
Наличие рисков развития преэклампсии	255 (79,7)	52 (94,5)	29 (96,7) Хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ Отн-е правдоподобия $p < 0,001$ Линейно-линейная связь $p < 0,001$

Наиболее значимыми предикторами развития ПЭ оказались наличие ПЭ в анамнезе, ХАГ, многоплодная настоящая беременность, ИМТ более 25 кг/м², ДАД 80 мм рт. ст. и

выше. Установлено, что практически все женщины с ПЭ были правильно классифицированы, однако в 1 группе 79,7 % беременных были ошибочно отнесены к группе риска развития ПЭ, что указывает на низкую специфичность (20,3 %) предлагаемых предикторов ПЭ.

Проведена оценка эффективности прогностической модели, предложенной Клиническими рекомендациями 2016 года [4], которая позволяет отнести женщину к группе высокого риска развития ПЭ и рекомендовать ей использование во время беременности низких доз аспирина (таблица 2).

Таблица 2

Факторы риска ПЭ (клинический протокол, 2016 г.), n (%)

	1 группа (n = 320)	2 группа (n = 55)	3 группа (n = 30)
ПЭ в анамнезе	7 (2,2)	13 (23,6)	6 (20,0) Хи-квадрат Пирсона p<0,001 Отн-е правдоподобия p=0,001 Линейно-линейная связь p<0,001
Хронические заболевания почек	49 (15,3)	13 (23,6)	6 (20,0)
Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, АФС	0	0	0
Сахарный диабет 1 и 2 типа	0	0	0
ХАГ	7 (2,2)	21 (38,2)	10 (33,3) Хи-квадрат Пирсона p<0,001 Отн-е правдоподобия p<0,001 Линейно-линейная связь p<0,001
Или наличие более одного фактора риска из ниже перечисленных:			
Первая беременность	112 (35,0)	16 (29,1)	10 (33,3)
Возраст 40 лет и более	7 (2,2)	2 (3,6)	1 (3,3)
Перерыв между беременностями более 10 лет	23 (7,2)	7 (12,7)	5 (16,7) Линейно-линейная связь p=0,035
ИМТ ≥ 35 кг/м ² при первом посещении	1 (0,3)	4 (7,3)	4 (13,3) Хи-квадрат Пирсона p<0,001 Отн-е правдоподобия p<0,001 Линейно-линейная связь p<0,001
Многоплодная беременность	6 (1,9)	2 (3,6)	6 (20,0) Хи-квадрат Пирсона p<0,001 Отн-е правдоподобия p<0,001 Линейно-линейная связь p<0,001
Наличие рисков развития преэклампсии	69 (21,6)	35 (63,6)	17 (56,7) Хи-квадрат Пирсона p<0,001 Отн-е правдоподобия p<0,001 Линейно-линейная связь p<0,001

Наиболее значимыми предикторами ПЭ оказались ХАГ, перерыв между беременностями более 10 лет, ИМТ \geq 35 кг/м² при первом посещении, многоплодная беременность. Данная прогностическая модель имеет относительно высокую специфичность (78,4 %), однако достаточно низкую чувствительность (61,2 %).

Результаты анализа эффективности предложенной нами математической модели прогноза развития ПЭ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Оценка эффективности анамнестической прогностической модели ПЭ, М \pm m, 95 % ДИ, n (%)

	1 группа (n = 320)	2 группа (n = 55)	3 группа (n = 30)
Уравнение прогноза развития ПЭ			
баллы	-1,53 \pm 0,05 -1,63-(-1,44)	-0,27 \pm 0,15 -0,58-0,041 p ₁₋₂ <0,001	-0,18 \pm 0,25 -0,70-0,34 p ₁₋₃ <0,001
правильный прогноз	297 (92,8)	28 (50,9)	14 (46,7)
Уравнение прогноза развития тяжелой ПЭ			
баллы	-0,96 \pm 0,066 -1,09-(-0,83)	0,71 \pm 0,19 0,33-1,10 p ₁₋₂ <0,001	1,49 \pm 0,33 0,81-2,17 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
правильный прогноз	277 (86,6)	38 (69,1)	26 (86,7)
Эффективность прогноза развития ПЭ при сочетанном использовании уравнений	268 (83,7)	48 (87,3)	28 (93,3)

При использовании уравнения прогноза развития ПЭ (умеренной/тяжелой) отмечена высокая специфичность данной модели, но достаточно низкая ее чувствительность. Однако при подсчете баллов в каждой из групп установлено, что их количественный показатель в группах пациенток с ПЭ, особенно тяжелой, был достоверно выше в сравнении с группой контроля. Уравнение прогноза развития тяжелой ПЭ имело достаточно высокую чувствительность в отношении тяжелой, но не умеренной, ПЭ. Это подтвердила и количественная балльная оценка в каждой из групп. Однако совместное использование уравнений позволило повысить эффективность прогностической модели (чувствительность до 89,4 %) с незначительным снижением ее специфичности до 83,7 %.

С целью выделения наиболее значимых анамнестических факторов риска развития тяжелой ПЭ, которая имеет большую медико-социальную значимость в сравнении с умеренной ПЭ [4], рассчитан показатель ОР (таблица 4).

Таблица 4

Результаты расчета ОР в анамнестических данных

	Риск ПЭ в группе с	ОР	95 % ДИ	p
--	--------------------	----	---------	---

	наличием фактора	отсутствием фактора			
Бесплодие в анамнезе	38,9 %	7,3 %	5,30	3,22...8,73	p≤0,05
Многоплодие	42,1 %	8,1 %	5,20	2,88...9,38	p≤0,05
Артериальная гипертензия у отца	23,0 %	5,2 %	4,40	2,72...7,13	p≤0,05
ХАГ	25,5 %	6,3 %	4,07	2,53...6,54	p≤0,05
ПЭ в анамнезе	30,8 %	7,7 %	3,99	2,31...6,90	p≤0,05
Программы ВРТ ЭКО	33,3 %	8,4 %	3,96	1,96...8,00	p≤0,05
Преждевременные роды в анамнезе	31,8 %	8,3 %	3,83	1,97...7,45	p≤0,05
ПОНРП в анамнезе	33,3 %	8,9 %	3,75	1,18...11,95	p≤0,05
Избыточная масса тела / ожирение	18,0 %	5,2 %	3,47	2,11...5,71	p≤0,05
Семейный анамнез по ХАГ	11,7 %	4,4 %	2,63	1,36...5,09	p≤0,05
ВЗОМТ	17,0 %	7,7 %	2,20	1,29...3,74	p≤0,05
Повторнородящая женщина в возрасте более 35 лет	16,9 %	8,1 %	2,08	1,16...3,73	p≤0,05
Семейный анамнез по ожирению	13,5 %	7,2 %	1,86	1,14...3,04	p≤0,05
Аборты в анамнезе	12,1 %	7,4 %	1,63	1...2,65	p≤0,05

Следует отметить, что основные выявленные факторы риска ПЭ представлены в математической прогностической модели ПЭ (уравнения прогноза ПЭ и тяжелой ПЭ), что дополнительно указывает на ее эффективность.

Заключение

Использование анамнестической прогностической модели ПЭ, представленной в виде совместно используемых анкет прогноза ПЭ (умеренной/тяжелой) и дополнительно тяжелой ПЭ, позволяет с достаточно высокой чувствительностью (до 89,4 %) и специфичностью (до 83,7 %) выделять группу риска развития ПЭ. Наличие в анамнезе бесплодия и многоплодной настоящей беременности повышает риски развития тяжелой ПЭ в 5 раз, наличие артериальной гипертензии у отца, ХАГ у беременной, ПЭ в анамнезе, настоящей беременности по программе ВРТ ЭКО – в 4 раза, преждевременных родов и отслойка плаценты в анамнезе, ИМТ 25 кг/м² и выше – в 3 раза.

Список литературы

1. Долгушина В.Ф. Преэклампсия. Эклампсия. Учебное пособие для слушателей дополнительного профессионального образования врачей по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология / В.Ф. Долгушина, Е.Г. Сундюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Э.А. Казачкова, Т.В. Узлова, Л.Ф. Зайнетдинова, С.А. Востренкова, Ю.А. Яковлева, Л.Б. Тарасова, И.В. Курносенко. – Челябинск: Изд-во Южно-Уральского гос. медицинского ун-та, 2017. – 47 с.
2. Кан Н.Е. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных /

- Н.Е. Кан, Л.А. Беднягин, Н.В. Долгушина, В.Л. Тютюнник, П.А. Ховхаева, О.А. Сергунина, Н.В. Тютюнник, Э.Ю. Амирасланов // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С.39-44.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». – Москва, 2013. – 57 с.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». – Москва, 2016. – 72 с.
5. Курочка М.П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.П. Курочка. – Москва, 2014. – 48 с.
6. Максимов И.Б. Прикладная теория информационного обеспечения медико-биологических исследований / И.Б. Максимов, В.П. Столяр, А.В. Богомолов. – М.: Бином, 2013. – 312 с.
7. Сяндюкова Е.Г. Значение соматической и акушерско-гинекологической патологии в развитии преэклампсии / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Ю.А. Яковлева, А.Ю. Канайкина, В.Н. Яковлев, Е.Ю. Камалова // *Вестн. ЮУрГУ*. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.
8. Чулков В.С. Клинико-anamнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – № 11. – С. 22-25.
9. Vieira M.C. Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity / M.C. Vieira, L. Poston, E. Fyfe, A. Gillett, L.C. Kenny, C.T. Roberts, P.N. Baker, J.E. Myers, J.J. Walker, L.M. McCowan, R.A. North, D. Pasupathy; SCOPE Consortium // *Obesity (Silver Spring)*. 2017. Vol. 25. № 2. P. 460-467.