

Критерии прогнозирования синдрома задержки роста плода

Г.А. Толстанова, О.В. Голяновский

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлено исследование влияния наиболее значимых в прогностическом аспекте факторов риска развития синдрома задержки роста плода (СЗРП), определено влияние каждого из них на вероятность возникновения синдрома. Изучена диагностическая информативность клинических признаков, которые использовались для прогнозирования возникновения СЗРП во время беременности. Построена математическая модель зависимости развития СЗРП от суммы баллов факторов риска, а также определена чувствительность и специфичность модели прогноза и установлен относительный риск возникновения СЗРП.

Ключевые слова: беременность, синдром задержки роста плода, факторы риска, прогностическая модель, хроническая фетоплацентарная недостаточность.

Значимость синдрома задержки роста плода (СЗРП) определяется его большим удельным весом в структуре перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, а также неблагоприятным медико-биологическим и социальным прогнозом для детей в будущем. Так, частота перинатальной смертности при СЗРП выше в 7–10 раз по сравнению с нормальным течением беременности, а у 50% детей, родившихся с признаками этого синдрома, в дальнейшем регистрируются тяжелые острые и хронические заболевания. Перечисленные негативные обстоятельства свидетельствуют о важности своевременного выявления СЗРП еще на этапе пренатального наблюдения, оптимизации условий развития плода, планирования и ведения родов, обеспечения рационального ухода в послеродовой период.

Симметричный тип СЗРП (называют еще хроническим, или пропорциональным) включает гипопластический и диспластический варианты. Он характеризуется одновременным нарушением процессов роста мягких тканей и скелета. Новорожденные из этой группы составляют наибольший риск дальнейших отдаленных осложнений, в то время как риск осложнений в неонатальный период у них невысокий. Отечественными авторами данный вариант СЗРП определен как «симметричный» [9].

Новорожденные с асимметричным вариантом СЗРП имеют максимальный риск развития ранних осложнений в неонатальный период [3]. Данный вариант СЗРП составляет 70–80% среди общего количества новорожденных с этим синдромом. Диагностируют чаще в III триместре беременности на фоне плацентарной недостаточности, вызванной различными заболеваниями женщины и осложнениями беременности.

Хотя известно много причин СЗРП, примерно в 20% случаев точную причину, которая привела к нему, установить не удается. Поэтому при каждом осмотре беременной следует помнить о возможности возникновения этого осложнения. Причины СЗРП принято подразделять на материнские, плодовые и плацентарные [6, 8].

В I триместре беременности рост плода определяется главным образом наследственной детерминированностью. Во II и III триместрах беременности основное значение начинают приобретать плацентарные факторы, так как плаценту

обеспечивает плод адекватным количеством питательных веществ. В случае развития плацентарной недостаточности происходит уменьшение маточно-плацентарного кровотока, что сопровождается снижением тканевого уровня важнейших росто-вых факторов, концентрации фетального ИФР-1 [4].

Причинами патологии плаценты могут быть нарушения ее формирования и созревания у женщин с патологией эндометрия, яичниковыми, гипопизарными и надпочечниковыми нарушениями, с предшествующими абортми и привычным невынашиванием беременности, с хроническими инфекциями и сосудистыми расстройствами [5]. При этом наблюдаются развитие комплекса нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, а также неспособность плаценты поддерживать адекватный обмен между матерью и плодом. Вследствие таких изменений в плаценте развивается дистресс и гипоксия плода.

Интенсивность маточно-плацентарного кровотока является основным фактором, определяющим поступление кислорода к плоду. При недостаточном снабжении плацентарной ткани оксигенированной кровью в трофобласте нарушается течение метаболических процессов. В этих условиях трофобласт компенсирует собственные метаболические потребности за счет увеличения площади капиллярной сети в плодовой части плаценты. Нарушается плацентарная перфузия, создаются условия для отставания темпов роста и развития плода [10].

В интегрированной системе предоставления медицинской помощи матери и ребенку прогнозирование возникновения акушерской патологии должно стать приоритетным направлением врачебной стратегии и тактики, позволяет надежно управлять течением беременности, своевременно предупреждать и лечить возможные осложнения.

Цель исследования: определение наиболее значимых в прогностическом плане факторов риска развития СЗРП из всего большого количества факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения объективных результатов мониторинга женщин из групп высокого прогнозируемого риска возникновения СЗРП нами разработан унифицированный подход к диагностическим маркерам и оптимизирован перечень клинических показателей, свидетельствующих о возможной вероятности развития данного осложнения.

Среди всех исследуемых факторов выделены те, которые можно определить во время беременности, и частота которых влияет на возникновение СЗРП (чаще встречаются), а также прямая или косвенная связь с ними.

Поэтому мы попытались прогнозировать возникновение СЗРП по наиболее влиятельному прогностическим факторам риска при воздействии нескольких наиболее значимых факторов. Для этого нами были проанализированы 97 историй родов, где имел место СЗРП II–III степени тяжести (основная группа – $n_1=97$) и 75 историй нормальных родов без признаков СЗРП (контрольная группа – $n_2=75$). Группы были репрезентативны по возрасту, группам крови, соматическим заболеваниям, паритету.

Значимость (информативность) прогностических факторов риска возникновения СЗРП

Коэффициент признака	Показатель	Информативность (значимость)
<i>I. Анамнестические данные и заболевания матери</i>		
X ₁	Осложненное течение предыдущих беременностей (выкидыши, СЗРП, мертворождения)	2,80
X ₂	Заболевания сердечно-сосудистой системы	2,65
X ₃	Низкий социально-экономический статус	1,92
X ₄	Вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания), стрессы	1,44
X ₅	Гинекологические заболевания и операции	0,91
X ₆	Воспалительные соматические заболевания	0,70
X ₇	Малая масса тела женщины, низкий рост	0,69
X ₈	Возраст матери до 18 лет и старше 34 лет	0,55
<i>II. Осложненное течение беременности</i>		
X ₉	Преэклампсия	2,77
X ₁₀	Угроза прерывания беременности в I и II триместрах	2,12
X ₁₁	Анемия беременных	1,69
<i>III. Ранние ультразвуковые признаки СЗРП (14–18 нед)</i>		
X ₁₂	Увеличение доплерометрических индексов в маточной артерии (ПИ, ИР, СДВ)	2,70
X ₁₃	Раннее маловодие	2,10
X ₁₄	Отставание биометрических показателей на 7–14 дней от гестационного срока	2,07
X ₁₅	Гипоплазия или нарушение морфологии хориона	1,57
X ₁₆	Нарушение маточно-плацентарного кровотока (увеличение ПИ, ИР в артерии пуповины)	1,45

Таблица 2

Значимость наиболее влиятельных прогностических факторов риска возникновения СЗРП

Коэффициент признака	Показатель	Информативность (значимость)
X ₁	Осложненное течение предыдущих беременностей (выкидыши, СЗРП, мертворождения)	2,80
X ₂	Преэклампсия	2,77
X ₃	Увеличение доплерометрических индексов в маточной артерии (ПИ, ИР, СДВ)	2,70
X ₄	Заболевания сердечно-сосудистой системы	2,45
X ₅	Угроза прерывания беременности в I и II триместрах	2,30
X ₆	Раннее маловодие	2,17
X ₇	Отставание биометрических показателей на 7–14 дней от гестационного срока	2,07
X ₈	Низкий социально-экономический статус	1,92

Следующим этапом исследования было изучение диагностической информативности, прежде всего, отдельных или нескольких клинических признаков, которые использовались в прогнозировании возникновения СЗРП во время беременности. По методу экспертных оценок была определена группа прогностических факторов, которые могут влиять на возникновение СЗРП.

При статистической независимости признаков (симптомов и синдромов), примененных для описания характера беременности и родов, одним из простых методов вычисления информативной ценности признаков может быть применен алгоритм, основанный на критерии Стьюдента в модификации Н.М. Амосова с соавторами (1975) [2]. Он заключается в сравнении частоты некоторого результата у больных при наличии исследуемого признака (P₁) со средней частотой этого же результата у всех больных, обследованных на данный показатель (P₀). Соответствующее математическое значение имеет вид:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{m_1^2 + m_0^2}}$$

где t – «ценность» признака (в баллах); m₁ и m₀ – средние ошибки величин P₁ и P₀.

Для всех признаков исчислялось значение информативности.

Таким способом были выделены наиболее информативные с точки зрения дифференциальной диагностики признаки. Полученные коэффициенты информативности были проверены нами с помощью формулы С. Кульбака (1967) [1] в модификации Е.В. Гублера (1978) [7]:

$$J(x_{ij}) = \sum J(x_{ij}) = \sum 10 \lg [P(x_{ij}/A_1) / P(x_{ij}/A_2)] \cdot 0,5 [P(x_{ij}/A_1) - P(x_{ij}/A_2)].$$

Использование метода наименьших квадратов позволило получить следующее уравнение:

$$y = 1 - e^{-0,00175 \cdot x^3,00843}$$

где y – вероятность развития СЗРП, а x – сумма баллов по факторам риска, которая рассчитывается по формуле:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i$$

где n – количество показателей, k_i – информативность показателя, x_i – коэффициент признака, который принимает значение 1, – если признак есть, и значение 0 – если признак отсутствует.

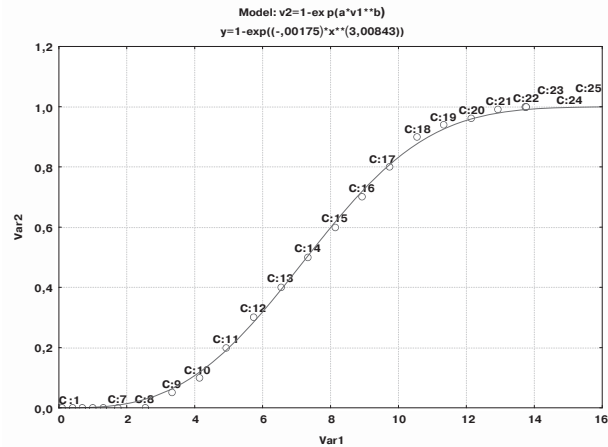
Дальнейшие результаты клинических испытаний были проведены на экзаменационной выборке ($n=50$). Кроме того, нами были определены чувствительность и специфичность модели прогноза и установлен относительный риск возникновения СЗРП. С этой целью было обследовано 50 женщин во время беременности и после родов. Расчеты проводились с использованием «латинского квадрата».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения силы независимого влияния каждого из перечисленных факторов и разработки прогностической модели использован один из методов многомерного анализа. Многомерный регрессионный анализ рассматривает связь между зависимой дихотомической переменной, которая измеряет наличие или отсутствие исследуемого состояния (в нашем случае СЗРП), и рядом предикторов, которые могут влиять на возникновение данного явления (принимают значения «0» или «1»). Такая связь изображается в виде математического уравнения, где каждый из предикторов имеет собственный коэффициент, отражающий степень влияния. Нами были определены основные факторы прогностического риска возникновения СЗРП с вычисленными коэффициентами информативности по приведенным формулам (представлено в табл. 1).

При построении прогностической модели соблюдены следующие принципы: количество факторов было минимальным; значимость факторов – максимальной; предикторы отражали склонность, то есть предшествовали беременности или возникли во время беременности и имели связь с возникновением СЗРП (табл. 2).

Разработка прогностической модели учитывает связь между зависимой дихотомической переменной, которая определяет наличие или отсутствие исследуемого состояния, и рядом предикторов, которые могут влиять на возникновение данного явления (принимают значения «0» или «1»). Такая



Математическая модель вероятности развития СЗРП от суммы баллов факторов риска

связь изображается в виде математического уравнения, где каждый из предикторов имеет собственный коэффициент, отражающий степень влияния.

Таким образом, для таблицы формула для определения x может быть представлена следующим образом:

$$x = 2,8 \cdot x_1 + 2,77 \cdot x_2 + 2,7 \cdot x_3 + 2,45 \cdot x_4 + 2,3 \cdot x_5 + 2,17 \cdot x_6 + 2,07 \cdot x_7 + 1,92 \cdot x_8$$

Уровень значимости модели высок: $R=0,957$.

Для каждой беременной подсчитывали сумму баллов. Была установлена четкая зависимость между величиной суммы баллов и вероятностью риска развития СЗРП II–III степени тяжести. Так, при сумме баллов до 2 вероятность возникновения и развития СЗРП во время беременности составляла около 0%, от 2 до 5 баллов – 15%, от 5 до 7 баллов – 50%, от 7 до 9 баллов – 70%, от 9 до 11 баллов – 80%, свыше 14 баллов – более 95% (рисунок).

Как показали дальнейшие результаты клинических испытаний на экзаменационной выборке ($n=50$), относительно высокая точность правильных диагнозов и прогнозов (совпадение с прогнозируемым результатом наблюдалось в 85% случаев) свидетельствует о возможности применения разработанного алгоритма в лечебном процессе.

Кроме того, нами были определены чувствительность и специфичность модели прогноза и установлен относительный риск возникновения СЗРП. С этой целью были обследованы 50 женщин во время беременности и после родов. Расчеты проводили с использованием «латинского квадрата» (табл. 3). Как видно из данных табл. 3 у 10 беременных нами выявлены наиболее значимые факторы

Таблица 3

Результаты применения прогностической модели возникновения СЗРП

Наличие СЗРП	Факторы риска		
	n1 =10 (да)	n2= 40 (нет)	Итого
8 (да)	7 (a)	1 (b)	8 (a+b)
42 (нет)	3 (c)	39 (d)	42 (c+d)
Итого	10 (a+c)	39 (b+d)	

Таблица 4

Основные характеристики прогностической модели относительно возникновения СЗРП

Характеристики	Формула расчетов	Результаты исследования
Чувствительность	$a/(a + c)$	0,70
Специфичность	$d/(b + d)$	0,97
Относительный риск (RR)	$(a/(a+b))/(c/(c+d))$	12,5

риска СЗРП, а у 40 – такие факторы не установлены. Из обследованных 50 беременных у 7 было установлено СЗРП, а у 3 беременных в дальнейшем наблюдении не выявлено СЗРП.

Подставим числовые значения приведенных данных в формулы для вычисления показателей чувствительности, специфичности разработанной прогностической модели и определения относительного риска этих факторов на развитие СЗРП (табл. 4).

Выводы

Разработка метода количественного определения степени риска по указанным коэффициентам и рассчитанным баллам позволяет практическому врачу акушеру-гинекологу

Критерії прогнозування синдрому затримки росту плода

Г.А. Толстанова, О.В. Голяновський

У даній статті представлено дослідження найбільш значущих в прогностичному сенсі факторів ризику розвитку синдрому затримки росту плода (СЗРП), визначено вплив кожного з них на ймовірність виникнення СЗРП. Вивчено діагностичну інформативність клінічних ознак, які використовували в прогнозуванні виникнення СЗРП під час вагітності. Розроблено математичну модель залежності розвитку СЗРП від суми балів факторів ризику, а також визначена чутливість і специфічність моделі прогнозу і встановлено відносний ризик виникнення СЗРП.

Ключові слова: вагітність, синдром затримки росту плода, фактори ризику, прогностична модель, хронічна фетоплацентарна недостатність.

определить влияние каждого фактора риска или их суммы на вероятность возникновения синдрома задержки роста плода (СЗРП) (рисунок).

Также был установлен высокий относительный риск (RR=12,5) возникновения СЗРП в группе беременных с основными, наиболее значимыми, факторами риска развития СЗРП в сравнении с группой женщин, у которых отсутствуют указанные факторы.

Таким образом, разработанная прогностическая модель относительно возникновения синдрома задержки роста плода имеет высокую чувствительность (70,0%) и специфичность (97,0%), что дает возможность ее использования в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов родовспомогательных учреждений.

Predicting criteria of intrauterine growth retardation syndrome

G.A. Tolstanova, O.V. Golyanovskyi

This article presents a study of the most prognostic significant risk factors for IUGR, determined the effect of each on the likelihood of IUGR, studied diagnostic information of clinical signs, which were used in the prediction of IUGR during pregnancy. We have developed a mathematical model of the likelihood of IUGR from the scores of risk factors, as well as to determine the sensitivity and specificity of the prediction model and found the relative risk for IUGR.

Key words: pregnancy, intrauterine growth retardation, risk factors, prognostic model, chronic fetoplacental insufficiency.

Сведения об авторах

Толстанова Галина Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: tolstanova.galyna@gmail.com

Голяновский Олег Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: Golyanovskyi@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов / Э.К. Айламазян. – 5-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 527 с.
2. Амосов М.М. Факторы риска протезирования митрального клапана / М.М. Амосов, Л.Н. Сидаренко, О.П. Минцер // Грудна хірургія. – 1975. – № 3. – С. 9–16.
3. Бабкин П.С. Роды и новорожден-

- ный: Эволюционные, неврогенные и ятрогенные проблемы. Воронеж: Изд-во Воронеж. Гос. ун-та. 2004. – 248 с.
4. Внутриутробное развитие человека / Под ред. Милованова А.П., Савельева С.В. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
5. Гармашева Н.Л. Патологическая физиология внутриутробного развития плода. – Л.: Медгиз, 1958. – 324 с.
6. Григорян Г.А. Прогнозирование

- возникновения гестозов и задержки развития плода во втором триместре беременности методом доплерометрии: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 160 с.
7. Гублер Е.В. Обчислювальні методи аналізу й розпізнавання патологічних процесів / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – С. 91–146.
8. Хамадьянов У.Р., Галеев Э.М. Кар-

- диотокография: методика, способы анализа и клиническая тактика: Методические рекомендации. – Уфа: 1994. – 25 с.
9. Эхокардиография плода / Под ред. Медведева М.В. – М.: Реальное время, 2000. – 144 с.
10. Altshuler G. Role of the placenta in perinatal pathology (revisited) // Pediatr. Pathol. Lab. Med. 1996. – V. 16, № 2. – P. 207–233.

Статья поступила в редакцию 28.01.2014