

УДК 618.3+616-053.36:616.36

КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В., БОЙЧУК О.Г.

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика,  
м.Київ, Україна

## ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ

**Мета:** оцінити фактори ризику та розробити алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки.

**Матеріали та методи дослідження** Комплексно обстежено 50 вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) після ДРТ: 1 група - 19 жінок зі значними акушерськими і перинатальними ускладненнями (викидні та замерлі вагітності, прееклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2 група - 31 жінка без суттєвих проявів акушерських і перинатальних ускладнень. Побудова алгоритмів прогнозування здійснювалась на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В.Гублером.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Виділено 21 показник для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки. Проведена оцінка інформативності дозволила відібрати 10 найбільш інформативних факторів, для яких розраховані прогностичні коефіцієнти і побудована диференційно-прогностична таблиця, встановлено прогностичні пороги. Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 30 жінок з НАЖХП, вагітність яких настала після програм ДРТ, точність прогнозування склала – 96,7 %.

**Висновки.** Розроблений алгоритм прогнозування є простим у застосуванні і дозволяє з високою точністю відносити жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень, покращити наслідки індукованої вагітності у жінок з патологією печінки. Розроблений алгоритм може бути рекомендований для використання у практичній репродуктології.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, патологія печінки, вагітність, акушерські і перинатальні ускладнення, прогнозування

Проблема безпліддя має велике соціально-демографічне та економічне значення як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Хоча ДРТ є сучасним, високотехнологічним і найбільш дієвим засобом вирішення цієї проблеми, його результативність лишається недостатньо високою і на протязі останніх років складає біля 30 % [3, 2, 4]. Крім того дані методики є фізично та фінансово високозатратними і для окремої сім'ї і для держави. З огляду на це актуальним є пошук факторів ризику як неефективності самих програм ДРТ, так і несприятливого завершення вагітності, що настала в результаті їх застосування [5, 6]. Більшість дослідників як результат ДРТ розглядають факт настання клінічної вагітності, що обмежує можливості виділення ранніх предикторів формування гестаційних ускладнень, частота яких при індукованій вагітності досить висока [7, 8].

Своєчасна корекція можливих факторів ризику неефективності програм ДРТ, формування і диференційований супровід груп ризику з наявністю некерованих несприятливих факторів є резервом підвищення ефективності ДРТ та збереження ресурсів.

**Мета:** оцінити фактори ризику та розробити алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки.

### Матеріали та методи дослідження

Для побудови алгоритму прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності комплексно обстежено 50 вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) після ДРТ. Залежно від наявності значимих акушерських і перинатальних ускладнень виділено 2 підгрупи: 1 група - 19 жінок зі

значними акушерськими і перинатальними ускладненнями (викидні та завмерлі вагітності, прееклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2 група - 31 жінка без суттєвих проявів акушерських і перинатальних ускладнень.

Побудова алгоритмів прогнозування виникнення акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності здійснювалась на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В.Гублером з співавторами [1]. Оцінка прогностичної інформативності показників проводиться за формулою дивергенцій С.Кульбака.

### Результати дослідження та їх обговорення

Нашими дослідженнями показано, що значна частина жінок групи 1 були носійками мутантних варіантів досліджених поліморфізмів генів, також у цих жінок відмічено більш виражені прояви ожиріння, порушень печінки, ускладнений соматичний та акушерський анамнез, гемостазіологічні та ендотеліальні порушення, що дозволило відібрати для прогнозування 21 відповідний показник (табл. 1). По кожній групі розрахована частота зустрічання кожної з ознак та обчислена інформативність кожного фактора (див.табл. 1).

Таблиця 1

### Фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з НАЖХП

Показник	Значення	P1	P2	I
Зміни біохімічних показників крові	так	63,2	24,3 *	141,67
	ні	36,8	75,7 *	
Наявність ожиріння	III ст.	5,2	0,5	111,51
	II ст.	8,1	6,5	
	I ст.	57,8	35,5	
	надлишкова маса тіла	10,5	9,7	
	ні	18,4	48,4 *	
Гіперехогенність печінки при УЗД	так	79	45,2 *	111,62
	ні	21	54,8 *	
Нечіткість судинного малюнку при УЗД	так	68,4	29,0 *	142,42
	ні	31,6	71,0 *	
Серцево-судинна патологія	так	36,8	12,9 *	71,03
	ні	63,2	87,1 *	
Патологія ЩЗ	так	21,1	12,9	10,51
	ні	78,9	87,1	
Дизбіоз кишківника	так	68,4	25,8 *	169,10
	ні	31,6	74,2 *	
Штучні аборти в анамнезі	так	26,3	22,6	1,63
	ні	73,7	77,4	
Викидні, завмерлі вагітності в анамнезі	так	52,6	22,6 *	87,10
	ні	47,4	77,4 *	
Ранній гестоз	так	47,4	16,1 *	104,88
	ні	52,6	83,9 *	
Загроза переривання	так	89,5	51,6 *	170,99
	ні	10,5	48,4 *	
Делеційний поліморфізм гену GSTM1	так	52,6	25,8 *	67,50
	ні	47,4	74,2 *	

Продовження табл. 1

Показник	Значення	P1	P2	I
Алель Т поліморфізму C148T гену $\beta$ -fibrinogen	так	57,9	22,6 *	118,94
	ні	42,1	77,4 *	
Алель а поліморфізму 4b/4a гену eNOS	так	68,4	25,8 *	169,15
	ні	31,6	74,2 *	
Підвищений рівень АФА	так	42,1	21,1	45,61
	ні	57,9	78,9	
MHC < 0,8 ум.од.	так	26,3	9,7	43,50
	ні	73,7	90,3	
Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70 %	так	31,6	12,9	46,08
	ні	68,4	87,1	
Рівень D-димеру > 200 мг/л	так	21,1	9,7	22,51
	ні	78,9	90,3	
Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л	так	31,6	12,9	46,08
	ні	68,4	87,1	
Рівень гомоцистеїну > 7 мкмоль/л	так	15,8	6,5	20,28
	ні	84,2	93,5	
Рівень PlGF крові < 70 пг/мл	так	42,1	9,7 *	134,86
	ні	57,9	90,3 *	

Примітки: P1 – частота зустрічання ознаки у 1 групі жінок; P2 – частота зустрічання ознаки у 2 групі жінок; I – інформативність фактору;

\* – різниця відносно показника жінок групи 2.

За нашими даними (рис. 1), найвищу інформативність ( $I > 100$ ) мали показники: «Загроза переривання» ( $I=171$ ); «Алель а поліморфізму 4b/4a гену eNOS» ( $I=169,2$ ); «Дизбіоз кишечника» ( $I=169,1$ ); «Нечіткість судинного малюнка печінки при УЗД» ( $I=142,4$ ); «Зміни біохімічних показників» ( $I=141,7$ ); «Рівень PlGF крові < 70 пг/мл» ( $I=134,9$ ); «Алель Т поліморфізму C148T гену  $\beta$ -fibrinogen» ( $I=118,9$ ); «Гіперехогенність печінки при УЗД» ( $I=111,6$ ); «Наявність ожиріння» ( $I=111,5$ ), тобто на виникнення значимих акушерських і перинатальних ускладнень у даної категорії жінок найбільший вплив мають несприятливий перебіг I половини вагітності, генетично обумовлені судинні порушення, наявність дисбіозу та ступінь порушення печінки.

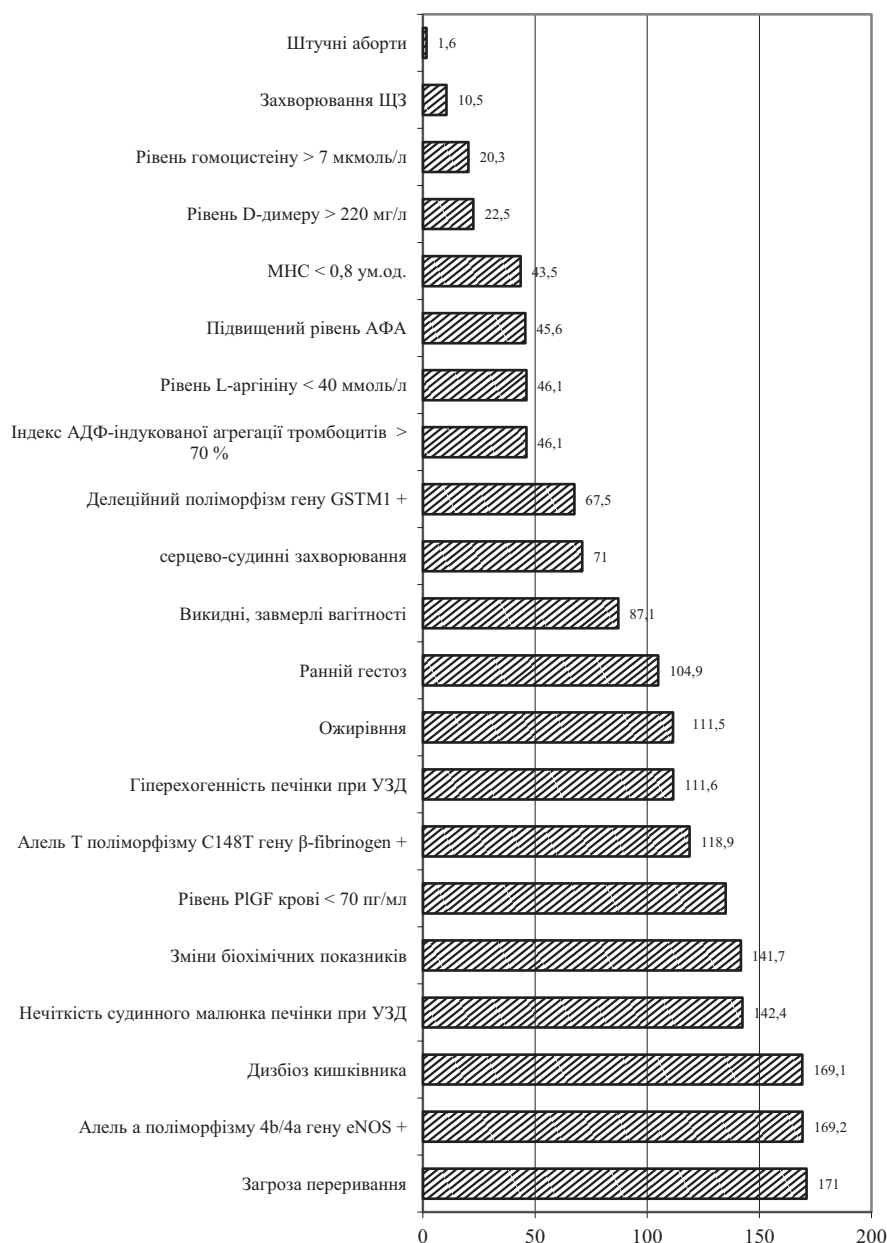
Найнижчу інформативність ( $I < 50$ ), а отже, менший вплив на виникнення акушерських та перинатальних ускладнень виявили показники: «Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70%» ( $I=46,1$ ); «Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л» ( $I=46,1$ ); «Підвищений рівень АФА» ( $I=45,6$ ); «MHC < 0,8 ум.од.» ( $I=43,5$ ); «Рівень D-димеру

> 220 мг/л» ( $I=22,5$ ); «Рівень гомоцистеїну > 7 мкмоль/л» ( $I=20,3$ ); «Захворювання ЩЗ» ( $I=10,5$ ); «Штучні аборти в анамнезі» ( $I=1,6$ ).

Як основу для побудови алгоритму прогнозування ми обрали послідовну процедуру Вальда в модифікації Генкіна. У відповідності до даної процедури розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) для виділених 10 найбільш інформативних показників ( $> 100$ ) і побудована диференційно-прогностична таблиця (ДПТ), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з НАЖХП (табл. 2).

Пояснимо послідовність роботи алгоритму прогнозування:

1. При обстеженні пацієнтки визначаються значення прогностичних показників, що наведені в ДПТ.
2. Сумі ПК S присвоюється нульове значення
3. Для чергового показника з ДПТ визначається відповідне значення ПК і додається до суми S.



**Рисунок 1 – Інформативність факторів ризику акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з НАЖХП**

*Таблиця 2*

**Диференційно-прогностична таблиця прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з НАЖХП**

Показник	Значення	ПК
Загроза переривання	так	1,20
	ні	-3,32
Алель а поліморфізму 4b/4a гену eNOS	так	2,12
	ні	-1,85
Дизбіоз кишківника	так	2,12
	ні	-1,85
Нечіткість судинного малюнку при УЗД	так	1,86
	ні	-1,76
Зміни біохімічних показників крові	так	2,08
	ні	-1,57

Продовження табл. 2

Показник	Значення	ПК
Рівень PlGF крові < 70 пг/мл	так	3,19
	ні	-0,97
Алель Т поліморфізму С148Т гену $\beta$ -fibrinogen	так	2,04
	ні	-1,32
Гіперехогенність печінки при УЗД	так	1,21
	ні	-2,08
Наявність ожиріння	III ст.	5,09
	II ст.	0,49
	I ст.	1,06
	надлишкова маса тіла	0,18
	ні	-2,10
Ранній гестоз	так	2,34
	ні	-1,01

1. Сума S порівнюється з порогами
2. Якщо S більше або дорівнює величині порога  $a_1$ , то виноситься рішення «Високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень». Робота алгоритму закінчується
3. Якщо S менше або дорівнює величині порога  $a_2$ , то виноситься рішення «Низький ризик акушерських і перинатальних ускладнень». Робота алгоритму закінчується
4. Доки не розглянуті всі показники повторюється п.3-6.
5. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

В результаті експериментального прогнозування ми можемо встановити емпіричні пороги на рівні  $a_1 = 12$ ,  $a_2 = -12$ .

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 30 жінок з НАЖХП, вагітність яких настала після програм ДРТ.

За прогнозом високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень був у 14 пацієнток (у 13 прогноз справдився), не достатньо інформації – у 5, у інших 12 прогнозувався низький ризик розвитку ускладнень і прогноз справдився. Тобто був 1 помилковий прогноз (точність прогнозування склала – 96,7 %), причому не було особливо небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а ускладнення виникає.

## Висновки

У результаті проведених комплексних досліджень виділено 21 показник для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки. Проведена оцінка інформативності показників дозволила відібрати для побудови алгоритму прогнозування 10 найбільш інформативних факторів. Розроблений алгоритм прогнозування є простим у застосуванні і дозволяє з високою точністю (96,7 %) відносити жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну профілактичну терапію та знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень, покращити наслідки індукованої вагітності у жінок з патологією печінки. Запропонований алгоритм просто застосовувати як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованих програм і може бути рекомендований для використання у практичній репродуктології.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В.Гублер – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
2. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год.- СПб., 2014. - 36 с.
3. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні: вагітність, пологи, новонароджені / О.М.Юзько // Жіночий лікар. - 2013. - N 4. - С. 52-53
4. Brinsden P.R Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards / P.R. Brinsden // Hum Fertil (Camb). – 2009. – Vol.12(3). – P.137-143.



5. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. - 2011. - Vol. 26. No. 9. - P. 2352-2540.
6. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. - 2013. - Vol. 28. No. 11. - P. 2972-2980.
7. Pandey S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis / S. Pandey [et al.] // Hum Reprod Update. - 2012. - Vol. 18(5). - P. 485-503.
8. Stojnic J. Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization / J. Stojnic // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2013. - Vol. 40(2). - P. 277-283.

### РЕЗЮМЕ

#### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

Т.В.КОЛОМИЙЧЕНКО, О.Г.БОЙЧУК

**Цель исследования:** оценить факторы риска и разработать алгоритм прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при индуцированной беременности у женщин с патологией печени.

**Материалы и методы исследования** Комплексно обследовано 50 беременных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) после ВРТ: 1 группа - 19 женщин со значительными акушерскими и перинатальными осложнениями (выкидыши и замершие беременности, преэклампсия тяжелой степени, декомпенсированный дистресс плода), 2 группа - 31 женщина без существенных проявлений акушерских и перинатальных осложнений. Построение алгоритмов прогнозирования осуществлялась на основе патометрической процедуры распознавания, разработанной Е.В.Гублером.

**Результаты исследования и их обсуждение** Выделен 21 показатель для прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при индуцированной беременности у женщин с патологией печени. Проведенная оценка информативности позволила отобрать 10 наиболее информативных факторов, для которых рассчитаны прогностические коэффициенты и построена дифференциально-прогностическая таблица, установлены прогностические пороги. Для проверки точности работы алгоритма прогнозирования проведено комплексное обследование 30 женщин с НАЖБП, беременность которых наступила после программ ВРТ, точность прогнозирования составила - 96,7%.

**Выводы.** Разработанный алгоритм прогнозирования является простым в применении и позволяет с высокой точностью относить женщин к группе риска, позволит вовремя проводить соответствующую терапию и снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений, улучшить последствия индуцированной беременности у женщин с патологией печени. Разработанный алгоритм может быть рекомендован для использования в практической репродуктологии.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, патология печени, беременность, акушерские и перинатальные осложнения, прогнозирование

### SUMMARY

#### PREDICTION OF OBSTETRICAL AND PERINATAL COMPLICATIONS OF INDUCED PREGNANCY IN WOMEN WITH LIVER DISEASE

T.V.KOLOMIICHENKO, O.G.BOYCHUK

**Objective:** To evaluate the risk factors and develop a prediction algorithm of obstetric and perinatal complications of induced pregnancy in women with liver disease.

**Research methods** Comprehensively examined 50 pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) after ART: 1 group - 19 women with significant obstetrical and perinatal complications (miscarriages and missed abortion, severe preeclampsia, decompensated fetal distress), 2 group - 31 women without significant manifestations of obstetric and perinatal complications. Construction of forecasting algorithms implemented on the basis of pathometrically recognition procedure developed by E.V.Gubler.

**Results and discussion** Isolated 21 index to predict obstetric and perinatal complications of induced pregnancy in women with liver disease. The evaluation of informativeness allowed to select the 10 most informative factors, which are designed and built prognostic factors predictive of differential-table established prognostic thresholds. To check the accuracy of the algorithm prediction conducted a comprehensive survey of 30 women with NAFLD that the pregnancy after assisted reproduction programs, forecasting accuracy was - 96.7%.

**Conclusions.** Designed prediction algorithm is simple to use and with high accuracy to include women at risk, allows enough time to conduct the proper therapy and reduce the incidence of obstetric and perinatal complications, improve the effects of induced pregnancy in women with liver disease. The algorithm can be recommended for use in the practice of reproductology.

**Key words:** infertility, assisted reproductive technologies, liver pathology, pregnancy, obstetric and perinatal complications, prognosis