

Получена: 17 июля 2020 / Принята: 21 сентября 2020 / Опубликовано online: 30 декабря 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.6.005

УДК 618.3-008.6+616-71

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МАТЕРИНСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ: РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Гульнара Т. Нургалиева <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>

Гульбану А. Акильжанова <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0286-8386>

Гульназ А. Кумарова <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2126-9178>

Бактыбала Б. Дюсупова <sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

Гульшат К. Манабаева <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

<sup>1</sup> Кафедра перинатологии им. А.А. Козбагарова,  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Кафедра акушерства и гинекология,  
Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Кафедра кардиологии и интервенционной аритмологии,  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Преэклампсия тяжелой степени является одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. После установления диагноза преэклампсии тяжелой степени для планирования дальнейшей тактики ведения необходима точная оценка риска возникновения осложнений, как для матери, так и для плода. Прогностические модели с использованием клиничко-лабораторных данных пациента - это альтернативная основа для клинической практики в условиях персонализированной медицины, для прогнозирования будущих результатов у конкретных пациентов и для принятия клинических решений.

**Цель исследования:** разработка прогностической модели для прогнозирования материнских и перинатальных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени.

**Материалы и методы:** было проведено проспективное когортное исследование 250 беременных со сроком 24-34 недели с преэклампсией тяжелой степени на базе КГП на ПХВ «Перинатальный Центр города Семей» УЗ ВКО и КГП на ПХВ «Павлодарский областной перинатальный центр» с 1 июля 2018 года по 1 июля 2019 года.

Связь между каждым кандидатом-предиктором и целевыми результатами была проанализирована с помощью однофакторного анализа. Для дальнейшего анализа использовали критерий значимости кандидатов в предикторы с  $p < 0,1$ . Далее изучение возможности прогнозирования осложнений беременности, сопровождающейся тяжелой ПЭ и эклампсией, в зависимости от пренатальных факторов и срока родов, выполнялось с использованием методов ROC-анализа и бинарной логистической регрессии. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

**Результаты:** Для построения моделей были использованы 5 переменных (фибриноген, мочевины, мочевого азота, ЛДГ, нарушения кровотока по данным УЗДГ).

Наша модель прогноза показала хорошую прогностическую способность предсказания преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты  $AUC = 0,77 \pm 0,1$  (95% ДИ: 0,58-0,96), и перинатальной смертности (в том числе антенатальной гибели плода  $AUC = 0,77 \pm 0,1$  (95% ДИ: 0,58-0,96)) в условиях применения выжидательной тактики ведения преэклампсии тяжелой степени, особенно в сроках 27-29 недель.

**Выводы:** в нашем исследовании были созданы модели прогнозирования материнских перинатальных осложнений у беременных с тяжелой преэклампсией в 24-34 недели беременности с хорошей предсказательной способностью, которые являются доступными и простыми в использовании в клинической практике в виде статистического калькулятора.

**Ключевые слова:** преэклампсия, прогнозирование, предикторы.

## Abstract

**PREDICTING MATERNAL AND PERINATAL COMPLICATIONS IN EARLY SEVERE PREECLAMPSIA: DEVELOPMENT A PROGNOSTIC MODEL****Gulnara T. Nurgaliyeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**Gulbanu A. Akilzhanova** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0286-8386>**Gulnaz A. Kumarova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2126-9178>**Baktybala B. Duysupova** <sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>**Gulshat K. Manabaeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680><sup>1</sup>Department of Perinatology "A.A. Kozbagarov", NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Pavlodar Branch of NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan.<sup>3</sup>Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan.

## Summary

**Introduction:** Severe preeclampsia is one of the causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. After the diagnosis of severe preeclampsia, we need to plan further management. And we need an accurate assessment of the risk of complications, both for the mother and the fetus. Predictive models using patient clinical and laboratory data are an alternative basis for clinical practice. It is necessary for the use of personalized medicine and for predicting future outcomes in specific patients and for making clinical decisions.

**Aim:** The aim of this study was to develop a prognostic model for predicting maternal and perinatal complications in early severe preeclampsia.

**Materials and methods:** This prospective cohort study was conducted in the perinatal centers of Semey and Pavlodar from July 1, 2018 to July 1, 2019. Participants consisted of 250 24-34 weeks pregnant women with severe preeclampsia.

The correlation between each predictor candidate and target outcomes was analyzed using one-way analysis. For further analysis, the criterion of the significance of predictor candidates with  $p < 0.1$  was used. Further, the study of the possibility of predicting complications of pregnancy accompanied by severe PE and eclampsia, depending on prenatal factors and term of delivery, was performed using the methods of ROC- analysis and binary logistic regression. The critical level of significance  $p$  when testing statistical hypotheses in this study was taken equal to 0,05.

**Results:** 5 variables we were used to build our models (fibrinogen, urea, uric acid, LDH, blood flow disorders according to dopplerometry). Our prognosis model was showed a good predictive ability to predict preterm placental abruption  $AUC = 0.77 \pm 0.1$  (95% CI: 0.58-0.96), and perinatal mortality (including antenatal fetal death  $AUC = 0,77 \pm 0.1$  (95% CI: 0.58-0.96)) in conditions of expectant management of severe preeclampsia, especially at 27-29 weeks of pregnancy.

**Conclusions:** In our study, models were created for predicting maternal perinatal complications in pregnant women with severe preeclampsia at 24-34 weeks of pregnancy. They were showed good predictive ability. They are also available and can be easy to use in clinical practice as a statistical calculator.

**Key words:** *preeclampsia, prediction, predictors.*

## Түйіндеме

**ЕРТЕ АУЫР ПРЕЭКЛАМПСИЯ КЕЗІНДЕГІ АНАЛЫҚ ЖӘНЕ  
ПЕРИНАТАЛДЫ АСҚЫНУЛАРДЫ БОЛЖАУ:  
БОЛЖАМДЫҚ МОДЕЛЬ ЖАСАУ****Гульнара Т. Нургалиева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**Гульбану А. Акильжанова** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0286-8386>**Гульназ А. Кумарова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2126-9178>**Бактыбала Б. Дюсупова** <sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>**Гульшат К. Манабаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680><sup>1</sup> А.А. Қозбағаров атындағы перинатология кафедрасы, "Семей медицина университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> Акушерлік және гинекология кафедрасы "Семей медицина университеті" КеАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;<sup>3</sup> Кардиология және интервенциялық аритмология кафедрасы, "Семей медицина университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Ауыр преэклампсия бүкіл әлемде аналық және перинатальды аурушандық пен өлім себептерінің бірі болып табылады. Ауыр преэклампсия диагнозы қойылғаннан кейін, әрі қарай жүргізу тактикасын жоспарлау үшін ана мен ұрықтың асқину қаупін нақты бағалау қажет. Пациенттердің клиникалық-зертханалық мәліметтері қолданылатын болжамды модельдер – дербестендірілген медицина жағдайында клиникалық тәжірибенің, нақты пациенттердің болашақ нәтижелерін болжаудың және клиникалық шешімдер қабылдаудың балама негізі болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты:** ауыр ерте преэклампсия кезіндегі аналық және перинатальды асқинуларды болжаудың болжамды моделін құру.

**Материалдар мен әдістер:** Семей және Павлодар қалаларының перинаталдық орталықтарында ауыр преэклампсиямен жүктіліктің 24-34 аптасы аралығындағы 250 жүкті әйелге проспективті когорттық зерттеу 2018 жылдың 1 шілдесінен 2019 жылдың 1 шілдесіне дейін жүргізілді.

Әрбір болжамды үміткер мен мақсатты нәтижелер арасындағы байланыс бір жақты талдаудың көмегімен талданды. Әрі қарай талдау үшін  $p < 0,1$  болжаушы үміткерлердің маңыздылық критеріі қолданылды. Одан әрі, ауыр ПЭ және эклампсиямен бірге жүретін жүктілік асқинуларын болжау мүмкіндіктерін зерттеу пренатальды факторларға және босану мерзіміне байланысты ROC анализі және бинарлы логистикалық регрессия әдістерін қолдану арқылы жүргізілді. Осы зерттеудегі статистикалық гипотезаларды тексеру кезінде  $p$  маңыздылық деңгейі 0,05-ке тең болды.

**Нәтижелер:** модельдерді құру үшін 5 айнымалылар пайдаланылды (фибриноген, мочевина, зәр қышқылы, ЛДГ, УДДГ мәліметтері бойынша қан ағысының бұзылысы). Біздің болжам моделіміз қалыпты орналасқан плацентаның мерзімінен бұрын ажырауын және перинатальды өлім-жітімнің (ұрықтың антенатальды өлімін қоса алғанда,  $AUC = 0,77 \pm 0,1$  (95% CI: 0,58-0,96)) алдын алуға жақсы болжамды қабілетін көрсетті  $AUC = 0,77 \pm 0,1$  (95% CI: 0,58-0,96), әсіресе жүктіліктің 27-29 апталарында преэклампсияның ауыр дәрежесін жүргізуде күту тактикасын қолданған жағдайда.

**Қорытынды:** біздің зерттеуде жүктіліктің 24-34 апта аралығындағы ауыр преэклампсиясы бар жүкті әйелдерде аналық және перинаталдық асқинуларды болжау модельдері жасалды, оларды клиникалық тәжірибеде статистикалық калькулятор ретінде қолдану оңай және түсінікті.

**Түйінді сөздер:** преэклампсия, болжау, болжаушылар.

#### Библиографическая ссылка:

Нурғалиева Г.Т., Ақильжанова Г.А., Кумарова Г.А., Дюсупова Б.Б., Манабаева Г.К. Прогнозирование материнских и перинатальных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени: разработка прогностической модели // Наука и Здравоохранение. 2020. 6 (Т.22). С. 35-42. doi 10.34689/SH.2020.22.6.005

Nurgaliyeva G.T., Akilzhanova G.A., Kumarova G.A., Duyssupova B.B., Manabaeva G.K. Predicting maternal and perinatal complications in early severe preeclampsia: development a prognostic model // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 6, pp. 35-42. doi 10.34689/SH.2020.22.6.005

Нурғалиева Г.Т., Ақильжанова Г.А., Кумарова Г.А., Дюсупова Б.Б., Манабаева Г.К. Ерте ауыр преэклампсия кезіндегі аналық және перинатальды асқинуларды болжау: болжамдық модель жасау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 6 (Т.22). Б. 35-42. doi 10.34689/SH.2020.22.6.005

**Актуальность.** Согласно мировым данным преэклампсия, наряду с акушерскими кровотечениями и сепсисом в 70% случаев является прямой причиной материнской смертности (МС) [7]. Частота преэклампсии тяжелой степени в Казахстане составляет 4,5 - 6,5 % [12], что совпадает с мировыми данными, согласно глобальному анализу ВОЗ - 2 - 8 % всех беременностей [1].

Развитие тяжелой преэклампсии часто вызывает риск возникновения тяжелых неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), инсульт, почечная недостаточность, послеродовое кровотечение, ДВС-синдром, мертворождение и другие [1, 9].

Для улучшения материнских и перинатальных исходов при тяжелой преэклампсии необходимо иметь возможность сравнить количественно материнский и перинатальный риски, а также определить в каких случаях беременность при ранней тяжелой преэклампсии может быть безопасно пролонгирована, как для матери, так и для плода [10, 15]. Учитывая, возможность прогнозирования неблагоприятного материнского или перинатального исхода у отдельно взятой женщины, во всем мире растет интерес к прогностическим моделям [3]. Исследователи многих стран разрабатывают различные модели прогнозирования развития как самой преэклампсии, так и неблагоприятных исходов. Исследования проводились в развитых и развивающихся странах, но с

относительно небольшим количеством исследований популяции в Азии. Учитывая противоречивые сведения о факторах риска в различных популяциях [6], мало что известно о влиянии этих различий на прогноз преэклампсии [3]. Кроме этого, полезность любой прогностической модели должна быть основана на полном и прозрачном отчете ее разработки, а также быть относительно малозатратной и простой в использовании [11]. Эти принципы разработки прогностических моделей послужили основой для проведения нашего исследования.

**Цель исследования:** построение прогностической модели для прогнозирования возможных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени.

**Материалы и методы:** проспективное когортное исследование проводилось на базе КГП на ПХВ «Перинатальный Центр города Семей» УЗ ВКО и КГП на ПХВ «Павлодарский областной перинатальный центр» с 1 июля 2018 года по 1 июля 2019 года. В исследовании приняло участие 250 беременных.

**Критерии включения в исследование** были случаи беременности со сроком гестации от 24 до 34 полных недель с присоединившимся осложнением преэклампсия тяжелой степени на основании диагностических критериев Международного общества по изучению гипертонии во время беременности (ISSHP) [4]. Умеренная преэклампсия была определена как умеренная гипертония (систолическое АД 140 -149 мм рт.ст. и / или диастолическое АД 90 - 99 мм рт.ст.) с манифестацией после 20 недель беременности, с протеинурией более 300 мг в суточной моче. Тяжелая преэклампсия – преэклампсия с тяжелой гипертонией (систолическое АД 160 мм.рт.ст и выше, диастолическое АД 110 мм.рт.ст и выше) и/или умеренная гипертония с симптомами, и/или биохимическими и/или гематологическими нарушениями (сильная головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, отек диска зрительного нерва, судорожная готовность, болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^6$  г/л, повышение уровня печеночных ферментов).

**Критериями исключения** были случаи прерывания беременности до 24 недель, после 34 недель; случаи с неизвестным материнским или перинатальным исходом, беременные с экстрагенитальными заболеваниями, вызывающие повышение или понижение мочевого кислоты и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Всем беременным с преэклампсией тяжелой степени в 24-34 недели беременности проводилось исследование уровня мочевого кислоты и ЛДГ в сыворотке крови. Кровь для исследования бралась из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки (vacutainer), материалом для изучения являлась сыворотка крови. Забор крови производился согласно СОПу № 02-03 МЗ РК «Правила взятия крови из вены с помощью шприца для проведения исследования». Транспортировка крови в сертифицированные лаборатории, аккредитованные по международным стандартам ISO 15189, производилась

согласно СОПу № 02-04 МЗ РК «Правила транспортировки и передачи образцов крови в лабораторию». Исследование уровня мочевого кислоты и ЛДГ проводилось на биохимическом анализаторе Architect c8000.

Связь между каждым кандидатом-предиктором и целевыми результатами была проанализирована с помощью однофакторного анализа. Для дальнейшего анализа использовали критерий значимости кандидатов в предикторы с  $p < 0,1$ .

Далее изучение возможности прогнозирования осложнений беременности, сопровождающейся тяжелой ПЭ и эклампсией, в зависимости от пренатальных факторов и срока родов, выполнялось с использованием методов ROC-анализа и бинарной логистической регрессии. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистический анализ проводился в программе SPSS версии 20 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

**Этика:** данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования № 4 от 28.02.2017 г. был одобрен Этическим Комитетом Государственного медицинского университета города Семей. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования с последующим ознакомлением с полученными результатами.

#### Результаты

В данном исследовании приняли участие всего 293 беременных с диагнозом преэклампсия тяжелой степени со сроком беременности 24-34 недели. После отбора данных – 250 (в 41 случаях диагноз был пересмотрен с учетом диагностических критериев Международного общества по изучению гипертонии во время беременности (ISSHP), 2 случая – перевод беременных в стационары IV – уровня).

Средний возраст составил 28,3 года, средний срок беременности 31 неделя+2 дня.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты осложнила 6,4% беременностей, неблагоприятный перинатальный исход - 23 случая - 9,2% (в том числе антенатальная гибель плода 9 -3,6%) (таблица 1).

Однофакторный анализ ассоциаций между кандидатами в предикторы и исходами показал 8 переменных с  $p \leq 0,05$ , включая многоплодную беременность, использование вспомогательных репродуктивных технологий, преэклампсию в анамнезе. Из 8 предикторов при помощи многомерной логарифмической регрессии были отобраны 5 предикторов: фибриноген, мочевины, мочевого кислоты, ЛДГ, нарушения кровотока по данным УЗДГ.

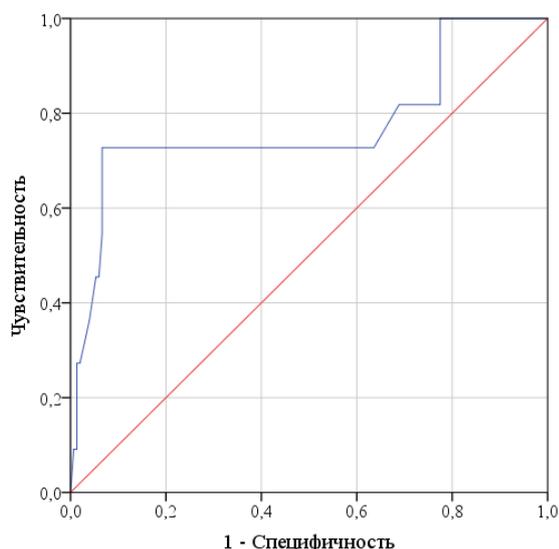
Для оценки зависимости риска антенатальной гибели плода от срока окончания беременности была построена ROC-кривая (ROC - receiver operating characteristic – рабочая характеристика приёмника) (рисунок 1).

Таблица 1.

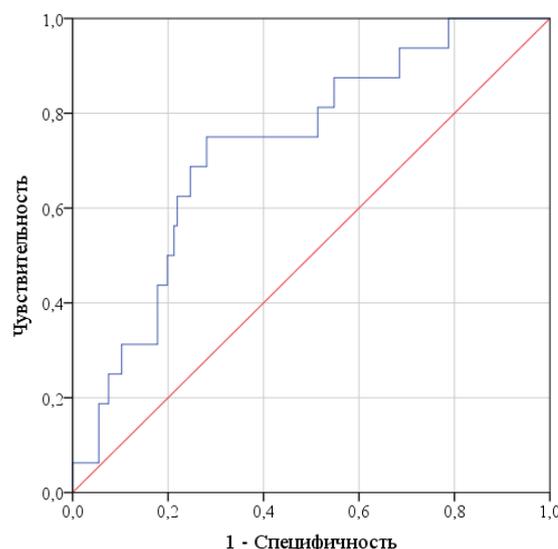
**Клинико-лабораторные показатели и исходы у беременных с тяжелой преэклампсией в 24-34 недели.**

(Clinical and laboratory parameters and outcomes in pregnant women with severe preeclampsia at 24-34 weeks).

Клиническая характеристика	Беременные с преэклампсией тяжелой степени (n=250)
Возраст, лет (М, 95% ДИ)	28,3 (27,1-29,6)
Срок беременности, недели (М, 95% ДИ)	31 <sup>+2</sup> (28 <sup>+3</sup> – 31 <sup>+6</sup> )
Многоплодная беременность (n - %)	12 - 4,8%
Беременность с помощью ВРТ	10 - 4 %
Время от постановки диагноза до родоразрешения, часы (М, 95% ДИ)	118 (32-196)
Тромбоциты, тысяч Ед/мкл (М, 95% ДИ)	228,7 (209,7-247,6)
Фибриноген, г/л (М, 95% ДИ)	5,4 (3,9-7,1)
Мочевина, ммоль/л (М, 95% ДИ)	4,2 (1,6-6,4)
Мочевая кислота, моль/л (М, 95% ДИ)	420 (280-580)
ЛДГ ЕД/л (М, 95% ДИ)	196 (120-394)
ПОНРП	16 - 6,4%
Перинатальная смертность (в данной группе)	23 -92 ‰
Аntenатальная гибель плода (в данной группе)	9- 36 ‰



**Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности антенатальной гибели плода от срока родов**  
(ROC-curve that characterizes the dependence of the probability of antenatal fetal death on the term of delivery)



**Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ПОНРП от значения логистической функции P.**  
(ROC-curve that characterizes the dependence of the probability of preterm placental abruption on the value of the logistic function P)

Полученной ROC-кривой соответствовало значение AUC, равное 0,77±0,1 (95% ДИ: 0,58-0,96), модель была статистически значимой (p=0,003). Значение срока родов в точке cut-off, разделяющей исследуемых женщин на группы высокого и низкого риска антенатальной смерти плода, составило 27,4 недели. При родоразрешении позже данного срока предполагалась низкая вероятность антенатальной гибели плода, при родоразрешении на сроке 27,4 недели и ранее – высокая вероятность. Чувствительность разработанной прогностической модели составляла 72,7%, специфичность – 93,4%.

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель, определяющая вероятность ПОНРП. Полученная регрессионная функция представлена ниже (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%,$$

$$z = -4,303 + 0,381 * X_{Фг} - 0,269 * X_{моч} + 0,003 * X_{Лдг} \quad (1)$$
 где P – вероятность ПОНРП (в %), X<sub>Фг</sub> – содержание фибриногена в сыворотке крови (г/л), X<sub>моч</sub> – содержание мочевины в сыворотке крови (ммоль/л), X<sub>Лдг</sub> – содержание ЛДГ в сыворотке крови (ЕД/л).

Согласно рассчитанным значениям коэффициентов регрессии, вероятность ПОНРП среди женщин исследуемой категории возрастала при увеличении содержания в сыворотке крови фибриногена и ЛДГ, а также при снижении содержания в сыворотке крови мочевины.

Разработанная нами прогностическая модель была статистически значимой (p=0,045). Исходя из значения коэффициента детерминации R<sup>2</sup> Найджелкерка, в модели были учтены 10,2% факторов, оказывающих влияние на вероятность ПОНРП при ПЭ или эклампсии.

Разделяющее значение логистической функции  $P$  было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 2.

ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным  $0,73 \pm 0,06$  (95% ДИ: 0,61-0,85). Разделяющее значение функции  $P$  в точке cut-off составило 10%. Высокий риск развития ПОНРП предполагался в тех случаях, если  $P$  было равно или превышало 10%, низкий риск ПОНРП – при  $P < 10\%$ . При этом чувствительность модели составила 75,0% (12 верных прогнозов развития ПОНРП из 16 случаев данного осложнения), специфичность – 71,2%.

Для построения модели прогнозирования перинатальной смертности использовался метод бинарной логистической регрессии, отбор факторов для модели выполнялся с помощью метода исключения. Однако, учитывая высокую степень зависимости риска гибели плода от срока родов, предварительно была выполнена псевдорандомизация исследуемой выборки по данному признаку. Совокупность пациенток после выравнивания оценок склонности (propensity scores) составили 46 человек, в том числе перинатальная гибель плода отмечалась у 23 (первая подгруппа), благоприятный исход – также у 23 женщин (вторая подгруппа). Средний срок родов составлял в первой подгруппе  $29,4 \pm 2,5$ , во второй –  $29,6 \pm 2,5$ , различия показателей были статистически не значимыми ( $p=0,719$ ).

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана следующая прогностическая модель (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 9,502 + 1,505 * X_{уздг} - 0,874 * X_{фг} - 0,017 * X_{мк}$$

где  $P$  – вероятность перинатальной смерти плода (в %),  $X_{уздг}$  – степень нарушений плацентарного кровотока (0 – отсутствуют, 1 – нарушения I степени, 2 – нарушения II степени, 3 – нарушения III степени, 4 – реверсный кровоток),  $X_{фг}$  – содержание фибриногена в сыворотке крови (г/л),  $X_{мк}$  – содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (мкмоль/л).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, вероятность перинатальной смерти плода возрастала при увеличении степени тяжести плацентарной недостаточности по данным УЗИ, при снижении содержания в сыворотке крови фибриногена и мочевой кислоты.

Разработанная нами прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в модели были учтены 42,2% факторов, оказывающих влияние на вероятность перинатальной гибели плода.

Разделяющее значение логистической функции вероятности перинатальной гибели плода  $P$  составляло 50%. При увеличении  $P$  более 50% предполагался высокий риск перинатальной гибели плода, при значениях  $P < 50\%$  прогнозировался низкий риск данного исхода. Чувствительность модели составляла 82,6% (19 верных прогнозов о неблагоприятном исходе из 23), специфичность – 73,9% (17 верных прогнозов о благоприятном исходе из 23).

На основе полученных данных 02.03.2020 года было получено Авторское свидетельство РК № 8520

«Прогнозирование осложнений у беременных с преэклампсией в 24-34 недели»

Для удобства использования полученных прогностических моделей в клинической практике был разработан статистический калькулятор расчета неблагоприятных исходов при преэклампсии (<http://medstatistic.ru/calcs/eclampsiya.html>).

### Обсуждение

Используя результаты проспективного когортного исследования с участием 250 беременных со сроком 24-34 недели с преэклампсией тяжелой степени, были разработаны 2 модели наиболее часто встречающихся осложнений: ПОНРП и антенатальной гибели плода. При этом чувствительность модели прогнозирования ПОНРП составила 75,0%, специфичность – 71,2%. Чувствительность модели прогнозирования перинатальной смертности составила – 82,6%, специфичность – 73,9%.

В настоящее время в мировой практике существуют проблемы с прогнозированием неблагоприятного перинатального исхода при преэклампсии: нами было найдено всего три исследования: одна модель с высокой прогнозирующей способностью AUC ROC 0,75 (95% ДИ 0,71-0,80), но со срока гестации 32 недели и более [14], а у двух других моделей – низкая прогнозирующая способность AUC ROC 0,608-0,62 [2, 8].

Кроме этого, в качестве предикторов использовалась доплерография до 16 недель, которая имеет определенные стандарты и требования как к аппаратуре, так и к врачу-сонологу (в частности для использования FMF-калькулятора врач-сонолог не только должен быть обучен данным стандартам, но и сертифицирован).

Еще одно исследование с построением модели прогноза развития преэклампсии и перинатальных осложнений (недоношенность, мертворождение) проводилось в первом триместре беременности на основании уровня биохимических тестов (PIGF, АФП, PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ) в сочетании с данными доплерографии. AUC ROC для прогнозирования ПЭ – 0,81 (95% ДИ 0,69-0,9); для недоношенности – AUC 0,608 (95% ДИ 0,54-0,68), для мертворождения данные получены не были [2].

Для прогнозирования неблагоприятного материнского исхода при преэклампсии используют несколько моделей.

Модель fullPIERS включает переменные: срок беременности, боль в груди или одышка, SpO<sub>2</sub>, количество тромбоцитов, уровень креатинина и АСТ в сыворотке крови AUC ROC > 0,88 95% ДИ 0,84-0,92 при прогнозировании материнских осложнений в течении 3 дней, эта же модель имеет умеренную прогнозирующую способность AUC ROC > 0,7 в течении 7 дней [5].

Модель miniPIERS для стран с ограниченными ресурсами имеет хорошую прогностическую способность (AUC ROC 0,768, 95% ДИ 0,735-0,801) только в первые 48 часов и необходима для решения вопроса перевода пациентки на более высокий уровень оказания перинатальной помощи. Наши модели прогноза можно использовать в течении всего периода

выжидательной тактики ведения ранней преэклампсии тяжелой степени.

Модели PREP для прогнозирования риска и времени возникновения неблагоприятного материнского исхода включали переменные: материнский возраст, срок гестации, преэклампсия/эклампсия в анамнезе, систолическое АД, соотношение креатинин/протеинурия, количество тромбоцитов, уровень АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, насыщения кислородом и использование антигипертензивных средств и/или сульфата магния. При проведении внешней валидации модели показали хорошую прогнозирующую способность AUC составил 0,75 - 0,81 [17] при использовании в течении 48 часов. Авторы исследования предлагают использовать PREP-S как инструмент сортировки, т.е. нуждается ли беременная для перевода в родовспомогательное учреждение III уровня, а так же нуждается беременная или нет в зависимости от прогнозируемой вероятности осложнений в назначении антенатальных кортикостероидов, PREP-L – для возможности наблюдения за беременной в амбулаторных условиях (наблюдение за беременными с преэклампсией тяжелой степени в амбулаторных условиях в Казахстане не представляется возможным).

Еще одна модель прогнозирования неблагоприятных материнских исходов, была разработана Израильскими исследователями – это простая двумерная модель sFlt1 / PlGF. Риски выше 5: 1 (в 10 раз по сравнению с фоном) наблюдались у 77% беременных с тяжелой преэклампсией (95% ДИ от 66 до 87%) [13]. Авторы предлагают проводить использование данной модели при выжидательной тактике ведения преэклампсии тяжелой степени каждые две недели (до 34 недель беременности), для выбора дальнейшей тактики ведения, в настоящее время данные исследования не входят в список ГОМБП нашей страны.

В Китае после резкого повышения частоты преэклампсии, связанной с реализацией программы «второго ребенка» в 2016 году и резким увеличением беременных старше 35-40 лет, было проведено ретроспективное исследование по разработке модели прогнозирования материнских осложнений при преэклампсии. Модель прогноза содержит 13 переменных и показала хорошую прогнозирующую способность ROC (82,2%, 95% ДИ 79,6% –84,7%)[16]. Данная модель не прошла еще внешнюю валидацию, кроме этого в материнских неблагоприятных исходах использовались такие субъективные симптомы как цианоз, одышка, желтуха.

Наша модель прогноза показала хорошую прогностическую способность предсказания ПОНРП и перинатальной смертности (в том числе антенатальной гибели плода) в условиях применения выжидательной тактики ведения преэклампсии тяжелой степени, особенно в сроках 27-29 недель. Модели преобразованы в статистический калькулятор, что делает их простыми в использовании в клинической практике, а также все предикторы является обязательными и рутинными процедурами,

используемыми при ведении беременных с тяжелой преэклампсией.

#### **Заключение**

В нашем исследовании были созданы модели прогнозирования материнских перинатальных осложнений у беременных с тяжелой преэклампсией в 24-34 недели беременности с хорошей предсказательной способностью, которые являются доступными и простыми для использования в клинической практике.

#### **Вклад авторов:**

*Нургалеева Г.Т.* - набор пациентов, обработка материала и написание первоначального текста статьи.

*Акильжанова Г.А., Кумарова Г.А., Дюсупова Б.Б.* - редактирование текста.

*Манабаева Г.К.* – научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов** - авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование** – Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

*Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

#### **Литература:**

1. *Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J.* Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology.* 2014. №121. P.14–24.
2. *Allen Rebecca E., and Joseph Aquilina* Prospective observational study to determine the accuracy of first trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse // *Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. №16. P. 1–17.
3. *Al-Rubaie ZTA et al.* The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 123.9 (2016). P.1441–1452.
4. *Brown Mark A. et al.* Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice // *Hypertension* 72.1 (2018). P. 24–43.
5. *Von Dadelszen Peter et al.* Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model // *The Lancet* 377.9761 (2011). P. 219–227.
6. *Ghosh Gaurav et al.* Racial Ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women // *Ethnicity and Disease* 24.3.2014. P. 283–289.
7. *Larroca Santiago García-tizón et al.* Human development index of the maternal country of origin and its relationship with maternal near miss : A systematic review

of the literature // BMC Pregnancy and Childbirth . 2020 № 3. P.1–24. Web.

8. *Metcalfe Amy et al.* Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors // Prenatal Diagnosis 2014. P. 172–179.

9. *Mol Ben W J et al.* Pre-eclampsia // The Lancet 387.10022 .2016. P.999–1011. Web.

10. *Mooney Samantha S. et al.* Expectant management of severe preterm preeclampsia: A comparison of maternal and fetal indications for delivery // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 29.23 .2016. P. 3821–3826. Web.

11. *Moons Karel G.M. et al.* Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: The CHARMS checklist // PLoS Medicine 11.10. 2014. P.1–12.

12. *Nurgaliyeva G.T. et al.* Epidemiology of pre-eclampsia in the Republic of Kazakhstan: maternal and neonatal outcomes // Pregnancy Hypertension 20. December 2019 (2020). P. 1–6. Web.

13. *Palomaki Glenn E. et al.* Modeling risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia // Prenatal Diagnosis 35.4 .2015. P. 386–393.

14. *Payne Beth A. et al.* Development and internal validation of a multivariable model to predict perinatal death in pregnancy hypertension // Pregnancy Hypertension 2015 P. 315–321.

15. *Swamy M.K., Kamal Patil, and Shailaja Nageshu* Maternal and perinatal outcome during expectant management of severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks of gestation // Journal of Obstetrics and Gynecology of India 62.4.2012. P. 413–418.

16. *Tan Jing et al.* Development and validation of a prediction model on severe maternal outcomes among pregnant women with pre-eclampsia: a10-year cohort study // Scientific Reports 10.1 2020. P. 1–11.

17. *Thangaratinam Shakila et al.* Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models // BMC Medicine 2017. P. 1–11.

**Контактная информация:**

**Нургалиева Гульнара Турсунгазыевна** – ассистент кафедры перинатологии им. А.А. Козбагарова НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

**E-mail:** gulnarasemey@mail.ru

**Телефон:** 87772120005