

УДК 618.3+618.5]:618.398]-037:616-008.9:577.112.386

Н.Ю. Богуславська

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ПРИ ПЕРЕНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ROC-АНАЛІЗУЗапорізький державний медичний університет,
КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР

Резюме. Проведена оцінка клініко-прогностичної ролі гомоцистеїну (ГЦ) у вагітних при пролонгованій вагітності.

Для вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому, проведений аналіз анамнезу та перебігу вагітності 96 вагітних із пролонгованими пологами за 2013-2015 рр., які народили дітей у термін 41-42 тижні. Як контрольна група – обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від жінок групи порівняння, але з пологами в термін 37-40 тижнів. Таким чином, залежно від терміну гестації, пацієнтки розподілені на дві групи: 1-шу групу склали 41 пацієнтка з пологами в терміні гестації 37-40 тижнів, 2-гу групу – 96 жінок, у яких пологи відбулися в 41-42 тижні вагітності.

Рівень ГЦ у групі пролонгованої вагітності (10,76 ммоль/л) значно перевищував аналогічний показник у групі контролю (7,72 ммоль/л) ($p < 0,05$). Оцінка ризику методом ROC-аналізу та логістичної регресії дозволяє розрахувати критичне значення рівня ГЦ (9,5 ммоль/л), що асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень (площа під ROC-кривою становить понад 90%). Запропонований метод прогнозування ускладнень за рівнем ГЦ сироватки має досить високу чутливість (87,5 %), специфічність (84,21 %), позитивну і негатив-

ну передбачувальну значимість (85,37 % і 86,49 %, відповідно) відносно діагностики високого ризику розвитку ускладнень при пролонгованій вагітності. У жінок із високим рівнем ГЦ достовірно спостерігалися негативні зміни у функціонуванні фетоплацентарного комплексу. Відповідно до критерію хі-квадрат, при рівні ГЦ більше 9,5 ммоль/л реєструвалося статистично значимо менше вагітних із нормальним рівнем прогестерону ($\chi^2 = 17,2$ при $p < 0,01$). За даними проведеного регресійного аналізу, взаємозв'язок між величиною ГЦ і пульсаційним індексом (ПІ) пуповини статистично значимо апроксимувались моделлю регресії логарифмічного (експоненціального) типу $PI = -0,04 + 0,89 * \log_{10}(ГЦ)$. Розрахована взаємозалежність, яка поступово наростала за експонентою, показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки ПІ пуповини можуть пояснюватися зміною саме концентрації ГЦ крові, причому найбільший приріст функції спостерігався в діапазоні понад 14 ммоль/л рівня гомоцистеїну, де в переважній більшості випадків спостерігалося порушення матково-плацентарного кровотоку (пульсаційний індекс більше 1 ум.од.).

Ключові слова: переносна вагітність, ROC-аналіз, регресія логарифмічного типу, гомоцистеїн.

Вступ. Переносна вагітність, незважаючи на очевидні успіхи в кількісному скороченні подібних випадків в останні роки, залишається серйозною проблемою в акушерстві, оскільки всі автори включають її в групу високого ризику для матері, а особливо для плода та новонародженого. Частота переносної вагітності коливається в межах від 3,5 до 16 % [1]. За даними американської асоціації акушерів-гінекологів, частота переносної вагітності становить, у середньому, 10 %, а в Європі – близько 3,5-5,92 % [2].

Багато питань, що стосуються проблеми переносності вагітності та запізнілих пологів, до теперішнього часу достатньою мірою не вирішені. До них відносяться: прогнозування результату пологів при переносності вагітності, визначення оптимальних строків індукції пологової діяльності при переносності, методи підготовки шийки матки до пологів і ведення запізнілих пологів. Особливого значення набуває диференційна діагностика переносної та пролонгованої вагітності, за яких тактика повинна бути різною [3].

Дослідження, що проводяться науковцями в останні десятиліття, постійно розширюють уявлення про метаболічні аспекти патогенезу переносної вагітності. Встановлено, що при цьому запускається цілий каскад біохімічних, генетичних, імунологічних процесів, які, у кінцевому підсумку, призводять до формування даної пато-

логії. На даний час в лабораторній діагностиці цілого ряду захворювань багатообіцяючим показником є ГЦ, що є сульфонованим аналогом аспартату. У крові ГЦ міститься в трьох формах: вільний ГЦ, зв'язаний з альбуміном і у формі дисульфідів, переважно з цистеїном або у вигляді гомоцистеїну. Термін «загальний плазматичний гомоцистеїн» об'єднує всі ці три форми [4].

Під час вагітності в нормі рівень ГЦ має тенденцію до зниження. Це зниження відбувається, зазвичай, на межі першого і другого триместрів вагітності, і потім рівень ГЦ залишається відносно стабільним. Нормальні рівні ГЦ відновлюються через 2-4 дні після пологів [5]. Вважається, що зниження рівня ГЦ при вагітності сприяє плацентарному кровообігу. Рівень ГЦ у крові обернено пропорційний масі плода та новонародженого. Декілька дослідників пов'язують наявність в організмі вагітних підвищених рівнів ГЦ із розвитком різноманітних ускладнень гестаційного періоду, зокрема гестозів, порушення матково-плодово-плацентарного кровотоку, гіпоксії плода, переносності вагітності [6].

Таким чином, особливу важливість набуває вивчення зв'язку між рівнем ГЦ у плазмі крові та різними акушерськими ускладненнями. Виходячи з цього, актуальним є дослідження рівня ГЦ у плазмі крові у другій половині вагітності, ускладненої гестозом, передчасними пологами, синдро-

мом затримки розвитку плода, а також при перенесеній вагітності.

Мета дослідження. Оцінити клініко-прогностичну роль ГЦ у вагітних за пролонгованої вагітності.

Матеріал і методи. Для вивчення особливостей перебігу запізнілих пологів і перинатальних наслідків при цьому, проведено аналіз анамнестичних даних та перебігу вагітності 96 вагітних із пролонгованими пологами за 2013-2015 рр., які народили дітей в термін 41-42 тижні. Як контрольна група – обстежили 41 вагітну, які за клініко-демографічними ознаками не відрізнялися від групи порівняння, але з пологами в термін 37-40 тижнів. Таким чином, залежно від терміну гестації, пацієнтки розподілені на дві групи: 1-шу групу склали 41 жінка з пологами в терміні гестації 37-40 тижнів, 2-гу групу – 96 пацієнток, у яких пологи відбулися в 41-42 тижні вагітності.

Середній вік вагітних у групі пролонгованої вагітності склав 27,54 року, коливаючись від мінімуму 15 років до максимуму 45 років, а в контрольній групі середній вік жінок був 27,19 року, коливаючись від 15 до 45 років. Вік вагітних у всіх групах коливався в межах від 15 до 45 років, і, в середньому, склав $27,29 \pm 0,40$ року, при цьому між групами достовірно не відрізнявся.

При вивченні супутніх і раніше перенесених захворювань, відзначається більш високий рівень захворюваності у всіх жінок другої групи порівняно з контрольною (1) групою вагітних. Так, оцінка анамнестичних даних показала, що більшість пацієнток у 2-й групі (53,13 %) і менше $\frac{1}{4}$ вагітних 1-ї групи (24,39 %) страждали на екстрагенітальну патологію.

Найбільш поширеними захворюваннями в пацієнток із переносування були: АГ/вегетосудинна дистонія і порушення жирового обміну. При вивченні супутніх і раніше перенесених екстрагенітальних захворювань, виявлено, що статистично значимо частіше реєструвалося аліментарно-конституційне ожиріння ($p < 0,05$). Важливо відзначити, що хронічний пієлонефрит також достовірно частіше траплявся у 2-й групі ($p < 0,05$). Відзначено, що жінки з групи пролонгованої вагітності в дитинстві більше хворіли на дитячі інфекційні хвороби.

При аналізі менструальної функції жінок 2-ї групи виявлено, що в 10 пацієнток (10,4 %) був пізніший початок менструації, порушення менструального циклу – у 45 (46,88 %). У вагітних 1-ї групи аналогічні показники склали 3 (7,3 %) і 16 (39,02 %).

Більшість обстежених пацієнток у групах порівняння народжували вперше, але у вагітних 1-ї групи показник медичного абортів достовірно не відрізнявся (14,6 і 13,5 %), відсоток повторно-вагітних у 1-й групі перевищував такий показник у 2-й групі більш, ніж у 2 рази ($p < 0,05$).

Серед патологій органів малого таза, яка відзначена у 48,9 % усіх обстежених пацієнток, найбільш часто виявлялися захворювання шийки

матки, порушення менструального циклу, запальні захворювання геніталій.

Більшість пацієнток мали обтяжений гінекологічний анамнез. Так, у 39 % пацієнток 2-ї групи і в 42 % пацієнток 1-ї групи в анамнезі була ерозія шийки матки. У 2-й групі мала місце більш виражена дисфункція яєчників, що також могло позначитися на репродуктивній функції. Серед захворювань, що траплялися частіше в підгрупах, були хронічний сальпінгоофорит, кіста яєчника, ерозія шийки матки, міома матки. Привертає увагу невеликий відсоток пацієнток з інфекційними захворюваннями.

Кількість пацієнток, що народжували вперше, превалювала над жінками, що народжували повторно в обох групах практично у 2 рази, достовірно не відрізняючись між собою. У 2-й підгрупі було істотно більше вперше вагітних ($p < 0,05$), і відповідно, менше жінок з двома і більше пологами. Слід зазначити, що в 10 (24,39 %) пацієнток 1-ї групи та у 18 (18,75 %) з 2-ї групи реєструвалася загроза переривання вагітності. У більшості пацієнток у 2-й групі перебіг даної вагітності був ускладненим.

За особливостями перебігу першої і другої половини вагітності в обох групах також спостерігалися клінічно значущі відмінності. Найбільша частота ускладнень вагітності була у 2-й групі. Найбільш поширеним ускладненням була анемія вагітних: виявлена у 26 (27,08 %) пацієнток 2-ї групи, що достовірно вище, ніж у 1-й групі (14,63 %). Загроза переривання ускладнювала перебіг вагітності у 29 (30,2 %) випадках, у 1-й групі не перевищувала 15 %. Істміко-цервікальна недостатність виявлена у 3 (3,13 %) випадках. Загроза передчасних пологів мала місце у 18 (18,75 %) випадках у жінок 2-ї групи. Гестоз серед пацієнток, які переносували, був досить нечастим ускладненням. Преєклампсія у 2-й групі виявлена у 22 % вагітних, з них у 17 % діагностована преєклампсія легкого ступеня, а в 5 % – преєклампсія середнього ступеня тяжкості.

Запальні процеси у 2-й групі такі: безсимптомна бактеріурія – 2 випадки (2,1 %), гестаційний пієлонефрит – 5 випадків (5,21 %), кольпіт – 9 (9,4 %). У 5 (5,21 %) пацієнток під час вагітності спостерігалася ГРВІ. Мав місце один випадок холестази вагітних. У пацієнток 1-ї групи в 3 осіб (7,3 %) був кольпіт та у 2 (4,9 %) – гостра респіраторно-вірусна інфекція.

Дослідження рівня загального ГЦ плазми крові проводилися в лабораторії Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ з використанням методу ферментативної циклічної реакції (набір Axis Homocysteine EIA, FHCY 100, RPBL 902/R3, United Kingdom).

Принцип визначення ґрунтується на тому, що окиснений загальний ГЦ відновлюється до вільного ГЦ (Hcy). Вільний ГЦ вступає в реакцію з косубстратом S-аденозилметіонін (SAM), каталізується гомоцистеїнметилтрансферазою, з утворенням метіоніну і S-аденозилгомоцистеїну

(SAH), який, у свою чергу, гідролізується SAH-гідролазою до аденозину і ГЦ. Утворений ГЦ знову включається в реакцію, каталізується гомоцистеїнметилтрансферазою. Така циклічна реакція призводить до значного посилення визначуваного сигналу. Утворений аденозин негайно гідролізується аденозиндезаміназою до інозину і аміаку, який вступає в глутаматдегідрогеназну реакцію із супутнім перетворенням НАДН у НАД⁺. Зниження концентрації НАДН, що вимірюється при 340 нм, пропорційно концентрації ГЦ у пробі.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Найбільше значення площі під ROC-кривою характеризувало найвищу діагностичну цінність показника (найкраще співвідношення між чутливістю і специфічністю щодо досліджуваного явища). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Для вираження діагностичної значимості використання кількісного значення рівня ГЦ із метою оцінки ризику ускладнень при пролонгованій вагітності ми провели ROC-аналіз із розрахунком оптимальної точки поділу ГЦ – самостійний аналіз діагностичної ефективності. Потрібно відзначити, що ROC – це не графік залежної змінної від аргументу, це, так звана, параметрична крива, коли не X і Y залежать один від одного, а обидва

залежать від деякої незалежної змінної. У ROC-аналізі ця незалежна змінна – поріг відсікання. У логістичній регресії ROC-крива може бути побудована як доповнення до аналізу – за кількісним значенням імовірності віднесення спостереження до тієї чи іншої групи, розрахованим у ході регресійного аналізу. При цьому має значення тільки площа під ROC-кривою – як інтегральна міра діагностичної ефективності. У разі ж використання ROC-аналізу як самостійної процедури не менш важливе значення має також вибір на її основі оптимального порогового значення для забезпечення найкращих показників чутливості і специфічності.

ROC криву після логістичної регресії будували не за значенням предиктора (концентрація ГЦ), а за значенням імовірності наявності ускладнень, яке і розраховували за допомогою отриманого рівняння. Змінюючи поріг відсікання (від 0 до 1 з фіксованим кроком), ми отримали набір точок (X – чутливість, Y – неспецифічність (1-специфічність)), які і представлені на рис. 1.

Апріорі припускаючи, що в класифікатора є деякий параметр, варіюючи яким ми будемо отримувати те чи інше розбиття на два класи. Цей параметр (поріг або точка відсікання (cut-off value)) у нашому випадку склав округлено 9,5 ммоль / л, показуючи найкраще оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо прогнозування ускладнень. Як видно з отриманих даних, координат побудованої ROC-кривої для визначення референсного значення показника ГЦ, значення вище 9,5 ммоль / л викликає незначне підвищення специфічності при різкому зниженні чутливості до 0,8. При цьому значення менше 9,5 ммоль / л призводить до підвищення ймовірності помилок II роду. Ця статистично обґрунтована порогова величина була запропонована нами як неінвазивний високостовірний

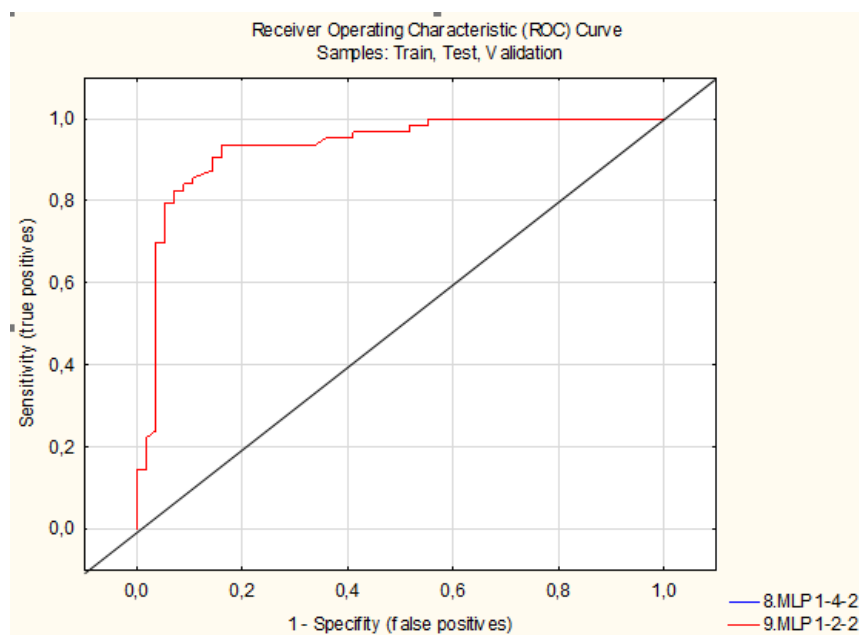


Рис. 1. Крива згідно з ROC аналізу на основі результатів логістичної регресії

Таблиця 1

Площа під ROC-кривою

Площа	Стд. Помилка ^a	Асимптотична значимість ^b	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			Нижня межа	Верхня межа
0,901	0,051	0,001	0,78	0,935

Примітка. а. У непараметричному випадку; b. Нульова гіпотеза: справжня площа = 0,5

Таблиця 2

Апріорні ймовірності для груп з різним рівнем гомоцистеїну у жінок із пролонгованою вагітністю

Прогноз згідно із запропонованою методикою	Фактично		Усього
	Наявність ускладнень	Відсутність ускладнень	
Наявність ускладнень	35	6	41
Відсутність ускладнень	5	32	37
Усього	40	38	78

фактор, асоційований з високим ризиком розвитку ускладнень на тлі пролонгації вагітності.

Згідно з даними таблиці 1, використаний нами як предиктор ГЦ має під ROC-кривою площу понад 0,5 (AUC=0,9), що, поряд з оцінкою довірчого інтервалу (навіть нижня межа більше 0,5 (0,78)), свідчить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення.

Таким чином, можна класифікувати нову пацієнтку з урахуванням вихідного рівня ГЦ і за значенням розрахункової ймовірності наявності ускладнень гестаційного процесу при перенесеній вагітності. При цьому необхідно порівнювати розрахункову ймовірність з оптимальною точкою поділу (ймовірності), за якої співвідношення чутливості і специфічності оптимальне.

Після розрахунку чутливості і 1-специфічності при кожному значенні предиктора ГЦ і виборі його оптимального значення (9,5 ммоль / л), для визначення ризику ускладнень при пролонгації гестації, ми проаналізували число хибнопозитивних і помилково негативні результати (табл. 2).

Для встановлення діагностичної цінності надлишкового ГЦ як маркера, асоційованого з високим ризиком розвитку ускладнень, ми провели визначення таких метрологічних показників, як чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувана значимість.

На підставі порівняння результатів, отриманих при визначенні сироваткової концентрації ГЦ, визначали необхідні для розрахунку метрологічних показників вихідні дані: кількість істинно позитивних результатів (кількість жінок з ускладненнями в поєднанні з підвищеним рівнем ГЦ (більше 9,5 ммоль/л), діагностованою тестованим методом); число істинно негативних результатів (кількість жінок без ускладнень, за даними як еталонного, так і тестованого методу (нормальні величини ГЦ)); число хибнопозитивних результатів (кількість жінок із підвищеним рівнем ГЦ більше 9,5 ммоль / л за відсутності

ускладнень) і число хибнонегативних результатів (кількість випадків низького рівня ГЦ (менше 9,5 ммоль / л) в осіб із зареєстрованим розвитком ускладнень).

Як свідчать отримані нами дані, метод прогнозування ускладнень за рівнем ГЦ сироватки (>9,5 ммоль / л), має досить високу чутливість (87,5 %), специфічність (84,21 %), позитивну і негативну передбачувану значимість (85,37 % і 86,49 %, відповідно) щодо діагностики високого ризику розвитку ускладнень за пролонгованою вагітністю.

Резюмуючи, можна відзначити, що вивчена динаміка кількісного рівня ГЦ, що перевищує 9,5 ммоль / л, має хороші аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUC ROC становить понад 90 %) і може бути використана для оцінки наявності високого ризику ускладнень, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у пацієнтів з пролонгованою вагітністю.

Таким чином, ми розрахували критичне значення рівня ГЦ у жінок, а далі проведемо аналіз вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу (ФПК) у сироватці крові залежно від рівня ГЦ у вагітних із перенесуванням вагітності.

Як свідчать отримані дані, вагітні із перенесеною вагітністю з нормальним рівнем ГЦ, у результаті проведеного нами обстеження, мали рівень прогестерону 103,43±14,69 нг/мл (p<0,05), у той же час жінки з високим рівнем ГЦ мали значно нижчі показники прогестерону – 64,94±10,11 нг/мл (p<0,05).

Подібна динаміка спостерігалася і при дослідженні рівня кортизолу – при нормальних значеннях ГЦ рівень кортизолу у вагітних із перенесеною вагітністю складав 28,95±1,56 нмоль/л (p<0,05), а при збільшенні рівня ГЦ у крові обстежених жінок рівень кортизолу падав досить суттєво – до 19,62±1,53 нмоль/л (p<0,05).

При дослідженні рівня плацентарного лактогену у вагітних із перенесеною вагітністю ми

виявили схожу закономірність – при підвищенні рівня ГЦ спостерігалася зниження рівня плацентарного лактогену. Так, при нормальних значеннях ГЦ рівень плацентарного лактогену становив $12,11 \pm 1,6$ мг/мл ($p < 0,05$), а при високих рівнях ГЦ спостерігалися значно нижчі рівні плацентарного лактогену – $7,52 \pm 0,96$ мг/мл ($p < 0,05$).

Залежність між рівнями ГЦ та естріолом (Е2) у вагітних групи пролонгованої вагітності також спостерігалася нами, проте зниження рівня Е2 виявлене не настільки суттєве, а рівень значимості відмінностей між групами був недостовірним. Так, при нормальних значеннях ГЦ ми визначили такі показники Е2 – $7,14 \pm 0,83$ нг/мл, а при високих значеннях ГЦ рівень Е2 склав $6,31 \pm 1,05$ нг/мл.

Проаналізуємо показники доплерівського спектра системи магі-плацента-плід при різних рівнях ГЦ у вагітних із переносуванням вагітності. Так, у вагітних із групи перенесеної вагітності при нормальних рівнях ГЦ максимальна і мінімальна швидкість кровотоку в лівій матковій артерії була значно вище, ніж аналогічний показник у жінок із високим рівнем ГЦ. Так, при нормальних значеннях ГЦ V_{\max} склала $86,49 \pm 4,51$ см/с, V_{\min} склала $48,58 \pm 2,96$ см/с, а при високих значеннях ГЦ – $75,78 \pm 4,1$ та $38,23 \pm 2,58$ см/с відповідно в лівій матковій артерії ($p < 0,05$). Логічно, що ці зміни пов'язані з дещо вищим індексом резистентності (ІР) у лівій матковій артерії при збільшенні рівня ГЦ. При нормальних значеннях ГЦ ІР та ПІ становили $0,46 \pm 0,02$ та $0,67 \pm 0,03$ ум. од. відповідно, а при високих значеннях ГЦ – $0,49 \pm 0,02$ та $0,76 \pm 0,05$ ум. од. відповідно в лівій матковій артерії ($p < 0,05$). У зв'язку із цим і систоло-діастолічне співвідношення при нижчих значеннях ГЦ було нижче – $1,81 \pm 0,05$ ум. од. при нормальному рівні ГЦ проти $2,01 \pm 0,09$ ум. од. при високому рівні ГЦ у лівій матковій артерії ($p < 0,05$).

У правій матковій артерії ми спостерігали аналогічні зміни залежно від рівня ГЦ. Так, у вагітних із перенесеною вагітністю нормальні рівні ГЦ асоційовані з такими значеннями максимальної і мінімальної швидкості кровотоку – $73,39 \pm 4,37$ та $38,04 \pm 2,87$ см/с, а високі рівні ГЦ – із такими значеннями максимальної і мінімальної швидкості кровотоку: $71,33 \pm 4,2$ та $36,84 \pm 2,88$ см/с, тобто дещо знижувалася швидкість кровотоку при рості ГЦ. Аналогічно лівій матковій артерії, у правій матковій артерії ІР та ПІ зростали при збільшенні показників ГЦ. Зокрема, при нормальних значеннях ГЦ, у групі вагітних ІР та ПІ у правій матковій артерії становили $0,48 \pm 0,02$ та $0,76 \pm 0,02$ ум. од., а при високих значеннях ГЦ ІР та ПІ становили $0,52 \pm 0,03$ та $0,9 \pm 0,08$ ум. од. Систоло-діастолічне співвідношення в правій матковій артерії аналогічно зростало зі збільшенням рівня ГЦ – $1,89 \pm 0,06$ ум. од. при нормальних рівнях ГЦ та $2,14 \pm 0,14$ ум. од. при високих ($p < 0,05$).

Обстежуючи аналогічні показники функціонування артерії пуповини, ми не виявили достовірної

різниці в показниках груп вагітних із нормальним і високим рівнем ГЦ. Так, значення максимальної і мінімальної швидкості кровотоку при нормальних значеннях ГЦ в артерії пуповини склали $43,52 \pm 2,17$ та $19,53 \pm 1,35$ см/с, а при високих значеннях ГЦ становили $45,3 \pm 2,02$ та $20,18 \pm 1,53$ см/с. ІР в обох обстежуваних групах вагітних із перенесеною вагітністю майже не відрізнявся залежно від рівня ГЦ, складаючи $0,59 \pm 0,02$ ум. од. при нормальному рівні ГЦ та $0,58 \pm 0,02$ ум. од. при високому рівні ГЦ. Достовірною була різниця ПІ індексу в артерії пуповини, становлячи при нормальному значенні ГЦ $0,89 \pm 0,03$ ум. од. та $1,02 \pm 0,03$ ум. од. при високому ГЦ, що також свідчить про компенсаторне підвищення кровотоку в судинах при збільшенні їх резистентності на фоні гіпергемодіємії. Систоло-діастолічне співвідношення також достовірно не відрізнялось в артерії пуповини, становлячи при нормальному ГЦ $2,45 \pm 0,1$ ум. од., а при високому ГЦ – $2,51 \pm 0,13$ ум. од. Не було достовірної різниці між середніми швидкостями кровотоку по ductus venosus залежно від рівня ГЦ, цей показник становив $26,21 \pm 1,73$ та $21,15 \pm 0,49$ см/с при нормальному та високому рівні ГЦ відповідно. Середня швидкість кровотоку по вені пуповини складала при нормальних значеннях ГЦ $18,05$ см/с, а при високих значеннях ГЦ – $18,02 \pm 0,53$ см/с, достовірно не відрізняючись. Таким чином, статистично значимих змін кровотоку артерії пуповини залежно від рівня ГЦ ми не виявили.

В обстежених нами жінок із перенесеною вагітністю в середній мозковій артерії плода максимальна швидкість при нормальному і високому ГЦ майже не відрізнялася, становлячи $54,47 \pm 2,82$ та $55,86 \pm 3,67$ см/с, а різниця в мінімальній швидкості була більш суттєвою, складаючи $17,46 \pm 1,21$ та $14,39 \pm 1,79$ см/с при нормальному і високому ГЦ, проте різниця вищезначених швидкостей була недостовірною. При збільшенні рівня ГЦ у середній мозковій артерії значно зростав ІР та ПІ, становлячи $1,03 \pm 0,26$ та $1,69 \pm 0,09$ ум. од. ($p < 0,05$). При нормальних же значеннях ГЦ ІР та ПІ середньої мозкової артерії (СМА) були значно нижчими: $0,7 \pm 0,02$ та $1,32 \pm 0,07$ ум. од. ($p < 0,05$), що свідчить про погіршення кровопостачання плода при рості такого показника, як ГЦ. Також достовірно відрізнялось у обстежених нами жінок із перенесеною вагітністю залежно від рівня ГЦ і систоло-діастолічне співвідношення (СДС) у СМА. При нормальних значеннях ГЦ СДС становило $3,47 \pm 0,19$ ум. од., а при високих значеннях ГЦ – $4,72 \pm 0,32$ ум. од. ($p < 0,05$), що свідчить про суттєві зміни гемодинаміки плода в бік погіршення при підвищенні ГЦ та про ризик появи ускладнень з боку плода під час вагітності та пологів.

Цереброплацентарне співвідношення в жінок із перенесеною вагітністю залежно від рівня ГЦ не мало достовірної різниці, становлячи $1,31 \pm 0,05$ та $1,24 \pm 0,04$ ум. од. при нормальному і високому рівнях ГЦ. Індекс амніотичної рідини

суттєво збільшувався при збільшенні рівня ГЦ і становив $157,83 \pm 12,99$ ум. од. у жінок із нормальним значенням ГЦ та $182,04 \pm 11,35$ ум. од. у жінок із високим значенням ГЦ, що також є прогностично несприятливим моментом для перебігу вагітності та подальших пологів. Слід зазначити, що жінки з підвищеним рівнем ГЦ мали статистично достовірно більшу резистивність матково-плацентарного (МП) кровотоку.

Для оцінки не тільки ступеня спрямованості, але і характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між числовими змінними в жінок із пролонгованою вагітністю, ми провели регресійний аналіз, при якому в регресійну модель як незалежної змінної (предиктора) включали продукт біосинтезу триптофану (плазмові значення ГЦ), а як залежної змінної, схильної до впливу з боку незалежного аргументу, використовували параметри, що характеризують функціональний стан судин, маркер підвищення судинного опору МП руслу. Як свідчать дані, отримані в ході оцінки та аналізу діаграми розсіювання, взаємозв'язок між величиною ГЦ і ПП пуповини статистично значимо апроксимувалися моделлю регресії (логарифмічного) експоненціального типу. При побудові функціональної залежності між ГЦ і ПП пуповини слід зазначити, що похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі. Таким чином, завдання регресійного аналізу можна вважати вирішеним ($R=0,82$, $R^2=0,672$, нормований $R^2=0,67$ при $F=37,21$, стандартна помилка $1,04$, $p<0,01$). Зафіксована, поступово наростаюча по експоненті, взаємозалежність показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки ПП пуповини можуть пояснюватися зміною саме концентрації ГЦ плазми крові, причому найбільший приріст функції спостерігався в діапазоні понад 14 ммоль/л рівня ГЦ, де в переважній більшості випадків спостерігалось порушення МП кровотоку (ПП більше 1 ум.од.).

Отримані нами результати повністю відповідають відомим тенденціям сучасних досліджень по відношенню до рівнів ГЦ під час вагітності, особливо при переносуванні. Рівень ГЦ в організмі вагітної визначає багато факторів, зокрема, фолієва кислота та вітамін B_{12} , погіршення функціонування нирок, різноманітні зміни активності ферментів організму людини як результат генетичного поліморфізму популяції. Порушення метаболізму ГЦ як в організмі матері, так і в організмі плода призводить до дефектів нервової трубки, різноманітних проявів плацентарної васкулопатії, котрі реалізуються, у подальшому, як прееклампсія або відшарування плаценти, що і результується перериванням вагітності. Окрім фолієвої кислоти для профілактики ризику розвитку у плода дефектів нервової трубки, ніякі інші стратегії не розроблені відносно метаболізму ГЦ, адже ця схема надійно зменшує частоту вищезазначених та інших поширених акушерських патологій.

Виходячи з отриманих нами даних, функціонування ФПК та їх взаємозв'язку із рівнем ГЦ у крові вагітних із групи переносеної вагітності, ми отримали досить чітку закономірність – при зростанні загального рівня ГЦ в організмі вагітної прогресивно відбувається зниження рівня усіх головних гормонів ФПК: прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену і, меншою мірою, естріолу. Отримані нами дані узгоджуються із усіма попередніми дослідженнями та нашими уявленнями про вплив гіпергомоцистеїнемії на функціонування ФПК. Всі вищезазначені гормони відіграють важливу роль у розвитку плода та нормальному перебігу вагітності, а також у своєчасному початку пологової діяльності. Високі рівні ГЦ в організмі вагітної жінки провокують зниження синтетичної і регуляторної функції ФПК, що і формує ті гормональні зміни, які призводять до переносування вагітності. Таким чином, в осіб із високим рівнем ГЦ достовірно спостерігались негативні зміни у функціонуванні ФПК.

Вимірювання швидкості кровотоку шляхом доплерометрії є неінвазивним методом обстеження характеристик матково-плацентарного та плодового кровотоку. Збільшення IP та ПП в маткових артеріях тісно пов'язане з майбутнім результатом пролонгованої вагітності, а також значно підвищує ризики розвитку ранніх та пізніх гестозів і порушення плодово-плацентарно-маткового кровотоку. Асоційований аналіз результатів доплерометричного обстеження в поєднанні з визначеними нами рівнями ГЦ свідчать про більш високу чутливість, значимість та достовірність такого комплексного підходу щодо прогнозування віддалених наслідків вагітності для матері та новонародженого й особливостей перебігу самої вагітності зі збільшенням строку гестації та ростом рівня ГЦ у крові вагітних. Більші значення ПП та IP при діагностованій гіпергомоцистеїнемії як у правій, так і в лівій матковій артеріях, артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода є важливими клініко-лабораторними критеріями, котрі дозволять коректно оцінити ризик розвитку ускладнень, від яких залежить як своєчасність подальшого дообстеження, так і індивідуальний підбір патогенетично обґрунтованої тактики ведення вагітності та пологів у жінок із пролонгованою вагітністю. Відсутність загальноприйнятих шкал прогнозування не дозволяє з великою точністю адекватно оцінювати ризик розвитку ускладнень. Це вказує на важливість розробки нового способу адекватної оцінки ймовірності формування ускладнень у рамках математичної моделі алгоритму виявлення жінок із потенційної групи ризику перинатальної смертності та неонатальної захворюваності, що є актуальним і перспективним напрямком сучасної медицини для оптимізації тактики ведення вагітних цієї категорії.

Висновки

1. Рівень гомоцистеїну в групі пролонгованої вагітності ($10,76$ ммоль/л) значно перевищував

аналогічний показник у групі контролю (7,72 ммоль/л) ($p < 0,05$).

2. Оцінка ризику методом ROC-аналізу та логістичної регресії дозволяє розрахувати критичне значення рівня гомоцистеїну (9,5 ммоль / л), що асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень (площа під ROC-кривою становить понад 90 %).

3. Запропонований метод прогнозування ускладнень за рівнем гомоцистеїну сироватки має досить високу чутливість (87,5 %), специфічність (84,21 %), позитивну і негативну передбачувану значимість (85,37 % і 86,49 %, відповідно) відносно діагностики високого ризику розвитку ускладнень при пролонгованій вагітності.

4. У жінок із високим рівнем гомоцистеїну достовірно спостерігалися негативні зміни у функціонуванні фетоплацентарного комплексу.

5. Відповідно до критерію хі-квадрат, при рівні гомоцистеїну більше 9,5 ммоль / л реєструвалося статистично значимо менше вагітних із нормальним рівнем прогестерону ($\chi^2=17,2$ при $p < 0,01$).

6. За даними проведеного регресійного аналізу, взаємозв'язок між величиною гомоцистеїну і пульсаційного індексу пуповини статистично значимо апроксимувались моделлю регресії логарифмічного (експоненціального) типу $PI = -0,04 + 0,89 * \log_{10}$ (гомоцистеїну).

7. Розрахована взаємозалежність, яка поступово наростала за експонентою, показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки пульсаційного індексу пуповини можуть пояснюватися зміною саме концентрації гомоцистеїну крові, причому найбільший приріст функції спостерігався в

діапазоні понад 14 ммоль / л рівня гомоцистеїну, де в переважній більшості випадків спостерігалося порушення матково-плацентарного кровотоку (пульсаційний індекс більше 1 ум.од.).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є дослідження клінічної ефективності терапії на рівень гомоцистеїну в рамках оцінки рівня можливих ускладнень при багатоплідній вагітності.

Література

1. Recurrence rate and outcome of postterm pregnancy, a national cohort study / J.C. Kortekaas, B.M. Kazemier, A.C. Ravelli [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – № 193. – P. 70-74. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.021.
2. Induction of Labour in Late and Postterm Pregnancies and its Impact on Maternal and Neonatal Outcome / F. Thangarajah, P. Scheufen, V. Kirn [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2016. – №76(7). – P. 793-798. PMID: 2758-2577.
3. Postterm pregnancy / M. Galal, I. Symonds, H. Murray [et al.] // Facts Views Vis Obgyn. – 2012. – 4 (3). – P. 175-187. Review. PMID: 24753906.
4. Human Placental Arterial Distensibility, Birth Weight, and Body Size Are Positively Related to Fetal Homocysteine Concentration / S.W. D'Souza, N. Solanky, J. Guarino [et al.] // Reprod Sci. – 2016. – № 21. pii: 193371911-6678694.
5. Evaluation of Homocysteine, Vitamin B12 And Folic Acid Levels During All The Trimesters In Pregnant And Preeclamptic Womens / S. Kharb, D. Aggarwal, J. Bala [et al.] // Curr Hypertens Rev. – 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27748186.
6. Maru L. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications / L. Maru, M. Verma, N. Jinsiwale // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2016. – №66 (Suppl 1). – P. 167-171. doi: 10.1007/s13224-015-0832-4.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ROC-АНАЛИЗА

Н.Ю. Богуславская

Резюме. Проведена оценка клинико-прогностической роли гомоцистеина у беременных женщин при пролонгированной беременности.

Для достижения выбранной цели был проведен анализ анамнеза и течения 96 беременных с пролонгированными родами за 2013-2015 гг., которые родили детей в срок 41-42 недели. В качестве контрольной группы обследовали 41 беременную, которые по клинико-демографическим признакам не отличались от женщин группы сравнения, но с родами в срок 37-40 недель. Таким образом, в зависимости от срока гестации пациентки были распределены на две группы: 1-ую группу составила 41 пациентка с родами в сроке гестации 37-40 недель, 2-ую группу – 96 пациенток, у которых роды произошли в 41-42 недели беременности.

Уровень гомоцистеина (ГЦ) в группе пролонгированной беременности (10,76 ммоль/л) значительно превышал аналогичный показатель в группе контроля (7,72 ммоль/л) ($p < 0,05$). Оценка риска методом ROC-анализа и логистической регрессии позволяет рассчитать критическое значение уровня ГЦ (9,5 ммоль/л), что ассоциируется с высоким риском развития осложнений (площадь под ROC-кривой составляет более 90 %). Предложенный метод прогнозирования осложнений по уровню ГЦ сыворотки имеет достаточно высокую чувствительность (87,5 %), специфичность (84,21 %), положительную и отрицательную предсказательную значимость (85,37 % и 86,49 % соответственно) относительно диагностики высокого риска развития осложнений при пролонгированной беременности. У женщин с высоким уровнем ГЦ достоверно наблюдались негативные изменения в функционировании фетоплацентарного комплекса. В соответствии с критерием хи-квадрат, при уровне ГЦ более 9,5 ммоль/л регистрировалось статистически значимо меньше беременных с нормальным уровнем прогестерона ($\chi^2=17,2$ при $p < 0,01$). По данным проведенного регрессионного анализа взаимосвязи между величиной ГЦ и пульсационным индексом (ПИ) пуповины статистически значимо аппроксимировались моделью регрессии логарифмического (экспоненциального) типа $PI = -0,04 + 0,89 * \log_{10}$ (ГЦ). Рассчитанная взаимозависимость, которая постепенно нарастала по экспоненте, показывает, что более половины всей дисперсии признаки ПИ пуповины могут объясняться изменением именно концентра-

ции ГЦ крови, причем наибольший прирост функции наблюдался в диапазоне более 14 ммоль/л уровня ГЦ, где в большинстве случаев наблюдалось нарушение маточно-плацентарного кровотока (ПИ больше 1 усл.ед.).

Ключевые слова: переносная беременность, ROC-анализ, регрессия логарифмического типа, гомоцистеин.

PROGNOSTIC ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PROLONGED PREGNANCIES ACCORDING TO THE ROC-ANALYSIS FINDINGS

N.Y. Boguslavskaja

Abstract. Objective: To evaluate the clinical and prognostic role of homocysteine in pregnant women with prolonged pregnancy.

To study the features of delayed delivery and perinatal outcomes in this case, we analysed 96 pregnant women with prolonged delivery during 2013-2015., who gave birth to children in the period of 41-42 weeks. As a control group we examined 41 pregnant women, who, for clinical and demographic characteristics, did not differ from the comparison group, but with delivery in time 37-40 weeks. Thus, depending on the patient's gestational age they were divided into 2 groups: group 1 included 41 patients, delivering with the term of gestation 37-40 weeks, group 2 – 96 patients, delivering after 41-42 weeks of pregnancy.

The level of homocysteine in the group with prolonged pregnancy (10,76 mmol/L) exceeded the figure in the control group significantly (7,72 mmol/L) ($p < 0.05$). Risk assessment by ROC-analysis and logistic regression allows to calculate the critical value of homocysteine (9,5 mmol/L) which is associated with a high risk of complications (area under the ROC-curve is more than 90 %). The proposed method for predicting complications by using homocysteine serum level has a very high sensitivity (87,5 %), specificity (84,21 %), positive and negative predictive significance (85,37 % and 86,49 %, respectively) relative to the diagnosis of high risk complications of prolonged pregnancy. Women with high homocysteine reliably showed adverse changes in the functioning of the fetoplacental complex. According to the chi-squared, the homocysteine level over 9,5 mmol/L recorded statistically significantly fewer pregnant women with normal levels of progesterone ($\chi^2 = 17,2$ at $p < 0,01$). According to the conducted regression analysis of the relationship between size of homocysteine and pulsation index (PI) cord statistically approximated logarithmic regression model (exponential) type pulsation index $PI = 0,04 + 0,89 * \log_{10}(\text{homocysteine})$. Designed interdependence which is gradually growing exponentially, shows that more than half the dispersion characteristics pulsation index (PI) cord can be explained by the change in the concentration of homocysteine blood, and the greatest growth function was observed in the range of more than 14 mg/l of homocysteine, where in most cases there were a disorder in the uterine blood flow (PI over 1 IU).

Key words: post-term pregnancy, ROC-analysis, logarithmic regression type, homocysteine.

Zaporizhia State Medical University (Department of Obstetrics and Gynecology),
ME «Regional perinatal center» ZRC

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 26-33

Надійшла до редакції 25.01.2017 року