

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© О.В. Лаврова¹, В.Д. Куликов¹, Е.А. Шаповалова², А.В. Саблина³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, НИИ пульмонологии, Санкт-Петербург;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

³ СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68», женская консультация № 8, Санкт-Петербург

Для цитирования: Лаврова О.В., Куликов В.Д., Шаповалова Е.А., Саблина А.В. Возможности прогнозирования развития преэклампсии у беременных, страдающих бронхиальной астмой // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 13–18. <https://doi.org/10.17816/JOWD68413-18>

Поступила: 24.05.2019

Одобрена: 10.07.2019

Принята: 12.08.2019

■ **Актуальность.** В настоящее время преэклампсия является одной из самых актуальных проблем акушерства из-за сложности патогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев. Доказано, что у больных бронхиальной астмой преэклампсия развивается чаще, чем у беременных, не страдающих этим заболеванием.

Цель — разработать модель для прогнозирования развития преэклампсии у беременных, страдающих бронхиальной астмой различной тяжести и с различной контролируемостью течения.

Материал и методы исследования. У 110 больных бронхиальной астмой с применением методики дискриминантного анализа (SPSS Discriminant Function Analysis) было проанализировано течение этого заболевания в период беременности, степень его контролируемости, характер терапии, функциональные показатели системы внешнего дыхания, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, наличие осложнений I и II триместров беременности, данные доплерометрии плацентарного комплекса, уровни интерлейкинов сыворотки крови.

Результаты исследования. С помощью клинко-статистического анализа из 87 значимых факторов риска развития гипертензивных расстройств и преэклампсии был сформирован высокоинформативный набор признаков для линейной дискриминантной модели прогнозирования преэклампсии: 1) наличие обострения бронхиальной астмы в I триместре беременности; 2) тяжесть течения бронхиальной астмы; 3) средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, назначавшихся пациентке в период беременности; 4) содержание в крови фактора некроза опухоли, интерферона гамма, интерлейкинов-4, -6, -8.

Выводы. На основе высокоинформативного набора, включавшего четыре признака, была построена линейная дискриминантная модель, позволяющая прогнозировать появление преэклампсии у беременных до развития клинической картины. Результаты проверки работоспособности модели подтвердили ее исключительно высокую надежность (100 % прогнозирование и по обучающей выборке, и при контрольной оценке), на основании чего ее можно рекомендовать для применения в клинической практике.

■ **Ключевые слова:** бронхиальная астма; преэклампсия; прогнозирование.

POSSIBILITIES FOR PREDICTING PREECLAMPSIA DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH BRONCHIAL ASTHMA

© O.V. Lavrova¹, V.D. Kulikov¹, E.A. Shapovalova², A.V. Sablina³

¹ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, the Research Institute of Pulmonology, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ Children's City Polyclinic No. 68, Women's Consultation No. 8, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lavrova OV, Kulikov VD, Shapovalova EA, Sablina AV. Possibilities for predicting preeclampsia development in pregnant women with bronchial asthma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):13-18. <https://doi.org/10.17816/JOWD68413-18>

Received: May 24, 2019

Revised: July 10, 2019

Accepted: August 12, 2019

▪ **Hypothesis/aims of study.** Currently, preeclampsia is one of the most pressing problems of obstetrics due to the complexity of pathogenesis and to the lack of early and reliable diagnostic criteria. The preeclampsia rate in patients with bronchial asthma is proved higher than in asthma free pregnant women. This study aimed to establish the prediction algorithm of preeclampsia development in pregnant women suffering from bronchial asthma of varying severity and different level of control.

▪ **Study design, materials and methods.** Asthma duration was studied in 110 pregnant women using the SPSS Discriminant Function Analysis method. Basic therapy and level of asthma control were studied together with respiratory tests, obstetrician medical history, and complications of the first and second trimesters of pregnancy. In addition, serum interleukin panel was assessed and placental Doppler measurement was carried out.

▪ **Results.** Clinical and statistical analysis made it possible out of 87 significant risk factors for the development of hypertensive disorders and preeclampsia to form a highly informative set of signs for a linear discriminant model for predicting preeclampsia: 1) asthma exacerbation in the first trimester of pregnancy; 2) asthma duration severity; 3) average dose of inhaled glucocorticosteroid drugs administered to the exact patient during pregnancy; 4) serum levels of tumor necrosis factor, interferon gamma, and interleukins-4, 6, and 8.

▪ **Conclusion.** The inclusion method of step-by-step discriminant analysis allowed establishing a highly informative four-component complex of clinical predictors for preeclampsia development in pregnant women with asthma. The results of the model testing showed its extremely high reliability (up to 100% within study selection as well as within control selection). Thus, the study results can be recommended for clinical use.

▪ **Keywords:** bronchial asthma; preeclampsia; prediction.

Введение

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных и серьезных заболеваний дыхательной системы, которое может осложнить течение беременности [1, 2]. В многочисленных исследованиях было показано, что пациентки с бронхиальной астмой имеют более высокий риск целого ряда осложнений беременности и родов. К этим осложнениям относятся преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, снижение массы тела новорожденных [3, 4]. Беременные с тяжелым течением заболевания подвержены им наиболее часто [5]. Одно из наиболее распространенных и серьезных осложнений второй половины беременности — преэклампсия. В патогенезе преэклампсии особое место занимают эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза, циркуляторные расстройства и вазоконстрикции. Неполная инвазия цитотрофобласта обуславливает неправильную перестройку спиральных артерий, что в итоге приводит к неполноценности сосудистой сети системы «мать – плацента – плод» и клиническим проявлениям преэклампсии [6].

В настоящее время преэклампсия является одной из самых актуальных проблем акушерства из-за сложности патогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев, эффективных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии [7]. Преэклампсия

осложняет физиологически протекающую беременность и на протяжении многих лет занимает 2–3-е места в структуре причин материнской и перинатальной смертности, а также заболеваемости женщин [8]. При этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, становящихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [9]. По данным последних лет, генетическая предрасположенность, влияющая на развитие преэклампсии, может составлять до 50 % всех факторов риска, причем патология может наследоваться как по женской, так и по мужской линии. Отмечено, что вероятность преэклампсии в семье достоверно выше, если оба супруга родились в результате осложненной данной патологией беременности [10]. Существуют данные, что для женщин, страдавших преэклампсией во время первой беременности, риск ее повторения повышается в 12 раз, а у пациенток, отмечавших во время первой беременности повышение артериального давления, при последующей беременности вероятность развития преэклампсии выше в 2–4 раза [10].

Целью нашего исследования была разработка модели прогнозирования развития преэклампсии у беременных, страдающих бронхиальной астмой различной тяжести и с различной контролируемостью течения.

Материалы и методы

Для разработки линейной дискриминантной модели прогнозирования развития преэклампсии мы использовали метод пошагового

дискриминантного анализа (пакет прикладных программ SPSS Discriminant Analysis). Анализировали данные, полученные в результате наблюдения с I триместра беременности пульмонологом и акушером-гинекологом 110 беременных, страдающих бронхиальной астмой различной тяжести и с различной контролируемостью течения.

Результаты

С целью выделения основных прогностических критериев экспертным путем было отобрано 87 признаков, включавших возраст беременных, степень тяжести бронхиальной астмы

до и в период беременности, степень контролируемости заболевания, характер терапии, функциональные показатели системы внешнего дыхания, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, наличие осложнений I и II триместров беременности, данные доплерометрии плацентарного комплекса, уровни интерлейкинов сыворотки крови. На стадии анализа использовали наблюдения, не содержащие системных и пользовательских пропущенных значений в переменных-предикторах.

Клинико-статистический анализ позволил сформировать набор из 87 значимых факторов риска развития гипертензивных расстройств

Таблица 1 / Table 1

Факторы риска развития преэклампсии Risk factors for preeclampsia

Факторы риска	Обозначение
Отсутствие обострения	0
Легкое обострение	1
Выраженное обострение	2
Тяжесть течения бронхиальной астмы	
Легкое интермиттирующее течение (БАЛТ(и))	1
Легкое персистирующее контролируемое течение (БАЛТ(к))	2
Легкое персистирующее неконтролируемое течение (БАЛТ(н/к))	3
Средней тяжести контролируемое течение (БАСТ(к))	4
Средней тяжести неконтролируемое течение (БАСТ(н/к))	5
Длительность приема ИГКС	
Отсутствовали	0
I триместр	1
II триместр	2
III триместр	3
Дозы ИГКС	
Отсутствовали	0
Низкие	1
Средние	2
Высокие	3
Гипертензионные расстройства и преэклампсия	
Не развилась	0
Гипертензия	1
Умеренная преэклампсия	2
Тяжелая преэклампсия	3

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероидные препараты.

Таблица 2 / Table 2

Порядок включения признаков в модель появления преэклампсии

Order of inclusion of the signs in the model of the appearance of preeclampsia

Шаг	Введенные	Лямбда Уилкса							
		Статистика	Степень свободы 1	Степень свободы 2	Степень свободы 3	Точное значение F			
						Статистика	Степень свободы 1	Степень свободы 2	Значение
1	Ухудшение в I триместре	0,275	1	1	68,000	179,444	1	68,000	0,000
2	Интерлейкин-6	0,209	2	1	68,000	126,550	2	67,000	0,000
3	Доза ИГКС	0,173	3	1	68,000	105,129	3	66,000	0,000
4	Тяжесть БА	0,157	4	1	68,000	87,207	4	65,000	0,000

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероидные препараты; БА — бронхиальная астма.

Таблица 3 / Table 3

Коэффициенты классифицирующей функции

Coefficients of the classifying function

Функция	ГР 0 + 1 и 2 + 3	
	0 + 1	2 + 3
Ухудшение в I триместре	6,011	16,796
Тяжесть БА	3,002	4,676
Доза ИГКС	-1,142	-4,610
Интерлейкин-6	0,271	0,616
Константа	-8,774	-32,431

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероидные препараты; БА — бронхиальная астма.

и преэклампсии. Из этих признаков методом включения пошагового дискриминантного анализа были выбраны четыре с целью прогнозирования при помощи линейной дискриминантной модели появления преэклампсии у беременных до развития клинической картины.

1. Наличие обострения бронхиальной астмы в I триместре беременности.
2. Тяжесть течения бронхиальной астмы.
3. Средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, назначавшихся пациентке в период беременности.
4. Содержание в крови тумор-некротический фактор, интерферона гамма, интерлейкинов-4, -6, -8.

Обозначения факторов развития преэклампсии представлены в табл. 1.

Порядок включения признаков в линейную дискриминантную модель представлен в табл. 2.

На каждом шаге отбора признаков в модель включали переменную, минимизирующую индикатор «лямбда Уилкса».

Для отобранных четырех признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования гипертензионных расстройств. Решение по отнесению пациентки к группе 0 + 1 или к группе 2 + 3 принимается при сравнении значений линейной дискриминантной функции Фишера (ЛДФ). Какая ЛДФ больше — к той группе относится пациентка по модели прогноза (табл. 3).

Линейные дискриминантные функции Фишера

$$\begin{aligned} \text{ЛДФ1} &= (\text{ухудшение}) \cdot 6,011 + \\ &+ (\text{тяжесть БА}) \cdot 3,002 + (\text{доза}) \times \\ &\times (-1,142) + (\text{IL-6}) \cdot 0,271 - 8,774; \\ \text{ЛДФ2} &= (\text{ухудшение}) \cdot 16,796 + \\ &+ (\text{тяжесть БА}) \cdot 4,676 + (\text{доза}) \times \\ &\times (-1,142) + (\text{IL-6}) \cdot 0,616 - 32,431. \end{aligned}$$

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка)

Таблица 4 / Table 4

Результаты проверки правильности прогнозирования преэклампсии
Checking the accuracy of preeclampsia prediction

Результаты классификации ^{а, в}					
ГР 0 + 1 и 2 + 3			Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			0 + 1	2 + 3	
Исходные	Частота	0 + 1	87	0	87
		2 + 3	0	23	23
	%	0 + 1	100,0	0,0	100,0
		2 + 3	0,0	100,0	100,0
Кросс-проверенные ^б	Частота	0 + 1	87	0	87
		2 + 3	0	23	23
	%	0 + 1	100,0	0,0	100,0
		2 + 3	0,0	100,0	100,0

Примечание. а) 100,0 % исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно; б) кросс-проверка проводится только для наблюдений в анализе. При кросс-проверке каждое наблюдение классифицируется функциями, выведенными по всем наблюдениям, за исключением его самого; в) 100,0 % перекрестно-проверяемых сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

представлены в табл. 4. Результаты проверки работоспособности модели показали ее исключительно высокую надежность (100 % прогнозирование и по обучающей выборке и при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике.

Выводы

Таким образом, к ведущим признакам, повышающим вероятность развития преэклампсии у беременных, страдающих бронхиальной астмой, относятся тяжесть течения заболевания, ухудшение течения (обострение) в I триместре беременности, повышение уровня IL-6, выявлявшееся до развития клинической картины преэклампсии, а снижает вероятность развития преэклампсии полноценная терапия заболевания, которая определяется адекватной дозой ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов. Комплексная оценка с использованием перечисленных признаков и модели дискриминантного анализа позволяет достоверно прогнозировать развитие преэклампсии.

Дополнительная информация

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

- Vatti RR, Teuber SS. Asthma and pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(1-2):45-56. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8277-8>.
- Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med.* 2015;127(4):349-358. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1016386>.
- Schatz M, Zeiger RS. Improving asthma outcomes in large populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):273-277. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.027>.
- Ali Z, Hansen AV, Ulrik CS. Exacerbations of asthma during pregnancy: Impact on pregnancy complications and outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(4):455-461. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1065800>.
- Murphy VE, Schatz M. Asthma in pregnancy: a hit for two. *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):64-68. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008313>.
- Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, et al. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2013;34(1):35-41. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.10.016>.
- Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):131-138. <https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000105>.
- Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102-1113. <https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>.
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00070-7).
- Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, et al. Pravastatin for preventing and treating preeclampsia: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(1):40-55. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000522>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Ольга Вольдемаровна Лаврова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных механизмов заболеваний легких НИИ пульмонологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** loverova@bk.ru.

Валерий Дмитриевич Куликов — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела социальной и экологической пульмонологии НИИ пульмонологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** vdkulikov@mail.ru.

Елена Андреевна Шаповалова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии беременности № 1. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** e.shapovalova@mail.ru.

Анна Владимировна Саблина — врач-акушер-гинеколог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68», женская консультация № 8, Санкт-Петербург. **E-mail:** anna_s-piter@mail.ru.

Olga V. Lavrova — MD, PhD, DSci (Medicine), Leading Researcher. The Laboratory of Hereditary Mechanisms of Lung Diseases, the Research Institute of Pulmonology, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** loverova@bk.ru.

Valery D. Kulikov — MD, PhD, Leading Researcher. The Department of Social and Ecological Pulmonology, the Research Institute of Pulmonology, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** vdkulikov@mail.ru.

Elena A. Shapovalova — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Pregnancy Pathology I, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** e.shapovalova@mail.ru.

Anna V. Sablina — MD. Children's City Polyclinic No. 68, Women's Consultation No. 8, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** anna_s-piter@mail.ru.