

Оцінювання ефективності призначення ацетилсаліцилової кислоти для профілактики акушерських ускладнень методом логістичної регресії

В.О. Герасимчук¹, О.С. Загородня², Д.Ю. Круковець³

¹КНП «Перинатальний центр м. Києва»

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

³Національний Банк України, м. Київ

Преєклампсія залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Провідною причиною цього є відсутність ефективного лікування. Одним з небагатьох заходів, що мають доведену ефективність, є призначення ацетилсаліцилової кислоти з початку II триместра. Водночас розлади мікроциркуляції, що лежать в основі розвитку преєклампсії, є патогенетичними і для інших гестаційних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення ефективності призначення ацетилсаліцилової кислоти для профілактики преєклампсії та інших ускладнень вагітності методом логістичної регресії.

Матеріали та методи. До контрольної групи увійшли 43 вагітні з клінічними критеріями преєклампсії. Сорок шість вагітних із факторами ризику преєклампсії, які вживали з терміну гестації 16–18 тиж ацетилсаліцилову кислоту, увійшли до I групи та 46 вагітних із факторами ризику преєклампсії, які не вживали ацетилсаліцилової кислоти, увійшли до II групи.

У всіх пацієнток на підставі даних анамнезу проаналізовано фактори ризику та перебіг II триместра вагітності, проведено їхній кореляційний аналіз та вживання ацетилсаліцилової кислоти, побудовано логістичні регресії і прості дерева рішень.

Результати. Запропоновані моделі логістичної регресії продемонстрували свою правдивість шляхом підтвердження впливу традиційних чинників ризику на розвиток преєклампсії. У той самий час застосування цих моделей дозволило не лише довести профілактичну дію вживання ацетилсаліцилової кислоти щодо розвитку преєклампсії (коефіцієнт статистично значущий, з негативним знаком), але також й можливість попередження тяжкої преєклампсії. Крім того, негативний знак коефіцієнта отримано для впливу ацетилсаліцилової кислоти на такі ускладнення вагітності, як передчасна пологова діяльність та затримка росту плода.

Заключення. 1. Використання бази даних пацієнток, статистичного та модельного аналізу цього датасету дозволяє встановити та оцінити взаємовідносини, їхню статистичну значущість між різними факторами. Зокрема, за результатами роботи можна з більшою впевненістю констатувати суттєвий вплив профілактичного вживання ацетилсаліцилової кислоти на зниження ризику розвитку преєклампсії. 2. Вживання ацетилсаліцилової кислоти знижує ймовірність виникнення затримки росту плода, передчасних пологів. 3. Застосування допоміжних репродуктивних технологій позитивно корелює з ризиком розвитку преєклампсії.

Методом логістичної регресії доведено вплив інших традиційних чинників на розвиток преєклампсії, що підтверджує правдивість запропонованої статистичної моделі.

Ключові слова: преєклампсія, ацетилсаліцилова кислота, передчасні пологи, затримка росту плода, метод логістичної регресії.

Evaluation of the effectiveness of the appointment of acetylsalicylic acid for the prevention of obstetric complications by the method of logistic regression

V.O. Herasymchuk, O.S. Zahorodnia, D.Yu. Krukovets

Preeclampsia remains to be an urgent problem in the modern medicine, the main reason for which is the lack of high efficiency of treatment. One of the few methods with proven effectiveness is the prophylactic administration of aspirin at the beginning of the second trimester of pregnancy. At the same time, microcirculation disorders that underlie the development of preeclampsia are pathogenetically significant for other gestational complications.

The objective: a study of the effectiveness of aspirin prescription for the prevention of preeclampsia and other complications during pregnancy using the logistic regression method.

Materials and methods. The control group included 43 pregnant women with clinical criteria for preeclampsia. Forty six pregnant women with risk factors for preeclampsia who took acetylsalicylic acid from the 16-18 weeks of gestation formed the I group, and 46 pregnant women with risk factors for preeclampsia who did not take acetylsalicylic acid were included in the the II group. In all patients, on the basis of anamnesis data, risk factors and the course of the second trimester of pregnancy were

analyzed, their correlation analysis and the use of acetylsalicylic acid were carried out, logistic regressions and simple decision trees were constructed.

Results. The proposed logistic regression models have demonstrated their veracity by confirming the influence of traditional risk factors for the development of preeclampsia. At the same time, the use of these models allowed not only to prove the preventive effect of aspirin on the development of preeclampsia (the coefficient is statistically significant, with a negative sign), but also the ability to reduce the severity of preeclampsia. In addition, the negative sign of the coefficient was obtained when studying the effect of taking aspirin on such complications of pregnancy as premature birth and fetal growth retardation.

Conclusions. 1. The use of a database of patients, statistical and model analysis of this dataset, allows you to establish and evaluate the relationship, their statistical significance between different factors. Based on the results of the research we can say with great confidence about the significant effect of prophylactic aspirin intake on reducing the risk of preeclampsia. 2. Taking aspirin reduces the likelihood of fetal growth retardation and premature birth. 3. The use of assisted reproductive technologies is positively correlated with the risk of developing preeclampsia.

The influence of other traditional factors on the development of preeclampsia was proved by the method of logistic regression, which confirms the veracity of the proposed statistical model.

Keywords: preeclampsia, acetylsalicylic acid, preterm labor, fetal growth retardation, logistic regression method.

Оценка эффективности назначения ацетилсалициловой кислоты для профилактики акушерских осложнений методом логистической регрессии В.О. Герасимчук, А.С. Загородняя, Д.Ю. Круковец

Преэклампсия остается актуальной проблемой современной медицины. Главной причиной этого является отсутствие высокой эффективности лечения. Один из немногих методов с доказанной эффективностью – профилактическое назначение лежат в основе развития преэклампсии, являются патогенетически значимыми и для других гестационных осложнений.

Цель исследования: изучение эффективности назначения ацетилсалициловой кислоты для профилактики преэклампсии и других осложнений беременности методом логистической регрессии.

Материалы и методы. В контрольную группу вошли 43 беременные с клиническими критериями преэклампсии. Сорок шесть беременных с факторами риска преэклампсии, принимавших с 16–18 нед гестации ацетилсалициловую кислоту, вошли в I группу и 46 беременных с факторами риска преэклампсии, которые не принимали ацетилсалициловую кислоту, вошли во II группу.

У всех пациенток на основе данных анамнеза проанализированы факторы риска и течение II триместра беременности, проведено их корреляционный анализ и применение ацетилсалициловой кислоты, построено логистические регрессии и простые деревья решений.

Результаты. Предложенные модели логистических регрессий продемонстрировали свою правдивость путем подтверждения влияния традиционных факторов риска на развитие преэклампсии. В то же время применение этих моделей позволило не только доказать профилактическое действие ацетилсалициловой кислоты на развитие преэклампсии (коэффициент статистически значимый, с негативным знаком), но также возможность предупреждения тяжелой преэклампсии. Кроме того, негативный знак коэффициента получено при исследовании влияния приема ацетилсалициловой кислоты на такие осложнения беременности, как преждевременные роды и задержка роста плода.

Заключение. 1. Использование базы данных пациенток, статистического и модельного анализа этого датасета позволяет установить и оценить взаимосвязь, их статистическую значимость между разными факторами. В частности, по результатам работы можно с большой уверенностью констатировать существенное влияние профилактического приема ацетилсалициловой кислоты на снижение риска развития преэклампсии. 2. Прием ацетилсалициловой кислоты снижает вероятность развития задержки роста плода и преждевременных родов. 3. Использование вспомогательных репродуктивных технологий позитивно коррелирует с риском развития преэклампсии.

Методом логистической регрессии доказано влияние других традиционных факторов на развитие преэклампсии, что подтверждает правдивость предложенной статистической модели.

Ключевые слова: преэклампсия, ацетилсалициловая кислота, преждевременные роды, задержка роста плода, метод логистической регрессии.

Гіпертензивні розлади ускладнюють 5–10% вагітностей, у той час як преєклампсія (ПЕ) виникає у 3% вагітностей у розвинених країнах [13]. Гіпертензивні розлади є причиною материнської смертності у 5–10% у розвиненому світі [3, 11]. Рівень перинатальної смертності серед вагітностей, ускладнених ПЕ, також перевищує у 2–3 рази [13]. Іронічно, що ПЕ є головним фактором ризику ятрогенно спричинених передчасних пологів. Але серед передчасно народжених дітей від матерів, у яких перебіг вагітності був обтяжений ПЕ, спостерігається нижчий рівень перинатальної смертності, ніж серед передчасно народжених дітей від нормотензивних матерів [13]. Це ще раз підтверджує факт, що питання профілактики розвитку гіпертензивних розладів вагітності потребує подальшого вивчення та вдосконалення.

Перші дослідження та докази ефективності ацетилсалицилової кислоти в акушерській практиці датовано ще 1985 роком. Тоді було проведено численні дослідження, метою яких було визначення впливу низьких доз ацетилсалицилової кислоти на частоту виникнення гестозів та на ступінь тяжкості їхнього перебігу. Проте результати були неоднозначними. Зокрема, це стосувалося показань до призначення препарату, його дозування та терміну вагітності, на якому слід починати профілактичне лікування. Проте на сьогодні ацетилсалицилова кислота є єдиною профілактичною терапією преєклампсії при вагітностях з високим ступенем ризику. Її застосування слід розпочинати між 12-м та 28-м тижнями вагітності, оптимально – до 16-го тижня гестації [1, 10, 5, 9].

У листопаді 2013 р. АCOG впровадив рекомендацію з призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти жінкам з обтяженим анамнезом – передчасними пологам до 34 тиж або з історією одної чи більше вагітностей, ускладнених ПЕ. Інші світові медичні організації також публікували керівництва і настанови щодо профілактичних заходів даного акушерського ускладнення [2].

Опубліковані у 2011 р. гайдлайни WHO рекомендують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти – 75 мг на день, починаючи з 20 тиж гестації у жінок з високим ризиком ПЕ. Серед факторів ризику: попередні вагітності, ускладнені гіпертензивними розладами, цукровий діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, аутоімунні захворювання, паритет пологів [14]. The National Institute of Health and Care Excellence у 2013 році опублікували рекомендації щодо застосування 75 мг ацетилсаліцилової кислоти на день з 12-го тижня гестації до пологів у жінок з підвищеним ризиком ПЕ. Оцінювання ризику базувалось на наявності одного з факторів високого ризику, серед яких: гіпертензивні розлади у попередніх вагітностях, хронічні хвороби нирок, наявність аутоімунних захворювань, цукрового діабету або хронічної гіпертензії, – або більш ніж одного з факторів помірною ризику (перша вагітність, вік понад 40 років, ожиріння, паритет пологів більше 3) [7].

Патогенетично ацетилсаліцилова кислота є нестероїдним протизапальним лікувальним засобом, що реалізує свою дію шляхом пригнічення двох ізомерів циклооксигенази – ЦОГ (COX-1, COX-2), які необхідні для синтезу простагландинів.

Ізоформа ЦОГ-1 наявна в ендотелії судин і регулює продукування простаглантину і тромбоксану A_2 – простагландинів, що протидіють судинному гомеостазу і функціям тромбоцитів. Простаглантин – це вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів, у той час як тромбоксан A_2 – вазоконстриктор і потенціює агрегацію тромбоцитів. Ізоформа ЦОГ-2 індукується і експресується майже винятково після дії цитокінів або інших медіаторів запалення.

Ефект ацетилсаліцилової кислоти на ЦОГ – синтез простагландинів, який залежить від дози. У більш низьких дозах (60–150 мг на добу) він невідворотно ацетилює ЦОГ-1, що призводить до зниження синтезу тромбоксану A_2 тромбоцитами, не впливаючи на продукування простаглантину у судинній стінці. У більш високих дозах ацетилсаліцилова кислота інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2, блокуючи весь синтез простагландинів [6, 8].

Дослідження, які встановили, що дисбаланс у метаболізмі простаглантину і тромбоксану A_2 є чинником розвитку ПЕ [4, 12], стали поштовхом для подальших досліджень ролі ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці цього акушерського ускладнення через її здатність інгібувати переважно тромбоксан A_2 у низьких дозах.

Ризик розвитку ускладнень вагітності, пов'язаних з гіпертензивними розладами, тим вище, чим раніше маніфестує ПЕ. Серед факторів цього ризику виділяють:

- попередні вагітності, ускладнені гіпертензивними розладами,
- цукровий діабет,
- хронічну артеріальну гіпертензію,

- захворювання нирок,
- аутоімунні захворювання,
- паритет пологів більше трьох,
- ожиріння,
- багатоплідну вагітність,
- першу вагітність.

Мета дослідження: оцінювання впливу ацетилсаліцилової кислоти на розвиток ускладнень III триместра вагітності методом логістичної регресії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у Перинатальному центрі м. Києва протягом 2020 року.

Логістична регресія – метод прогнозування ймовірності події (у даному випадку – розвитку гестаційного ускладнення III триместра) за значенням множини змінних. На першому етапі дослідження вивчено наявні подібні дослідження, проаналізовано їхню чутливість та інформативність для клінічної медицини. Для оцінювання впливу застосування ацетилсаліцилової кислоти на розвиток гестаційних ускладнень сформовано три групи вагітних.

До контрольної групи увійшли 43 вагітні з ПЕ, до I групи – 46 пацієток, які вживали ацетилсаліцилову кислоту у дозі 150 мкг з 16–18 тиж вагітності через наявність факторів ризику, до II групи – 35 вагітних, що попри наявність чинників ризику не вживали ацетилсаліцилової кислоти.

На підставі медичної документації створено базу даних, що охоплювала основні характеристики пацієток (вік, етнос), медичні показники (наявність цукрового діабету, високого артеріального тиску, ожиріння, аутоімунних захворювань і т.д.). Також у дослідженні враховували фактори, що свідчили про тяжкість перебігу гестозу, а саме – наявність головного болю, блювання, набряків верхніх та нижніх кінцівок, епігастрального болю, рівень протеїнурії та ін. Звичайно, було враховано, які пацієнтки вживали ацетилсаліцилову кислоту з профілактичною метою та тяжкість перебігу гестозу, якщо він розвинувся (легкий, середній, тяжкий ступені). Детальніше ці дані наведені у табл. 1.

Як можна побачити, більшість даних категоріального характеру: тобто ознака отримує значення 0 для «ні» (наприклад, edema = 0 означає відсутність набряків у пацієнтки) та 1 для «так». У випадку ПЕ також є додатковий поділ на тяжкість (1 – легка форма, 2 – середня чи тяжка форма). Важливо, що вік подається у повних роках, а гестаційний вік – у тижнях з точністю до одного дня.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Численність досліджень ПЕ та впливу ацетилсаліцилової кислоти на її розвиток свідчить про важливість теми. Ці дослідження проводили, використовуючи різні методи, проте для більшості з них характерне створення певної бази даних пацієток про перебіг ПЕ (наявність, тяжкість), наявність факторів ризику та інші ознаки, що теоретично можуть виявитися важливими для дослідження.

Одним з найбільш ґрунтовних досліджень щодо дасетасу можна вважати статтю Rolnik et al. (2017), у якій

Таблиця 1

Приклад декількох спостережень з бази даних

Кількість вагітностей	1	1	2	1	1
Кількість плодів	1	1	1	1	1
Вік	21	31	25	31	36
Гестаційний вік	36	32	39,71	40,29	36,71
Етнос	Укр.	Укр.	Укр.	Укр.	Укр.
Використання ДРТ ЕКЗ	0	0	0	0	1
Аутоімунні захворювання в анамнезі	0	0	0	0	0
Ожиріння	0	0	0	0	0
Цукровий діабет в анамнезі	1	0	0	0	0
Вживання ацетилсаліцилової кислоти	1	0	0	0	0
Наявність набряків	0	1	1	1	1
Головний біль	0	1	0	0	0
Блювання	0	0	0	0	0
Порушення зору	0	0	0	0	0
Епігастральний біль	0	1	0	0	0
Затримка росту плода	0	1	0	0	0
Передчасні пологи	0	1	0	0	0
Відшарування плаценти	0	0	0	0	0
Прееклампсія (тяжкість перебігу)	1	2	1	1	2
HELLP	0	0	0	0	0
Протеїнурія	0	1,98	0,066	0,66	3,33
Вживання медикаментів	1	1	1	1	1
Патологічні показники УЗД	0	0	1	0	0

автори зібрали дані більш ніж 1600 пацієнток й мали можливість поділити датасет на групу тих, хто вживав ацетилсаліцилову кислоту, та тих, хто вживав плацебо. Також автори зібрали дані щодо перебігу хвороб (та ПЕ), стандартні показники, такі, як вік, маса тіла чи етнос, фактори ризику, такі, як цукровий діабет, паління та медична історія (включаючи наявність ПЕ у матері). Також важливу роль відіграли фактори перебігу вагітності й післяпологовий стан (характеристики плода).

У дослідженні Talari, Mesdaghinia and Kalahroudi (2014) також використовується база даних з поділом на групу, що вживала ацетилсаліцилову кислоту, та контрольну. Але ця база була суттєво меншою, по 40 пацієнток у кожній. Тим не менш, це не завадило зробити висновки – наприклад, щодо впливу статі плода на розвиток ПЕ.

Bakhti and Vaiman (2011), у свою чергу, провели дослідження, у якому були розглянуті групи тих, хто вживав ацетилсаліцилову кислоту та не вживав її (без плацебо). Для цього автори проаналізували дані 164 пацієнток (50/50 щодо вживання ацетилсаліцилової кислоти). Автори досліджували окрім впливу ацетилсаліцилової кислоти на ПЕ також вплив на різноманітні ускладнення: HELLP, гематоми, гіпертензію та ін. Ці дані відповідно також були наявні та використовувалися у базі даних.

У дослідження були включені 43 пацієнтки, які мали встановлений діагноз ПЕ. Легкий ступінь гестозу спостерігався у 28 жінок, середній ступінь – у 11, тяжкий – у 4.

Розглядаючи базу даних, одним з висновків було те, що деякі дані є непотрібними (наприклад, пацієнтки з блюванням чи відшаруванням плаценти були відсутні). Також для аналітичних й моделювальних потреб було вирішено створити ще декілька бінарних змінних:

- чи є вік більшим за 35 років;
- чи була наявна протеїнурія;
- чи була вагітність одноплідною;
- чи це перша вагітність.

Оскільки у цьому датасеті наявні дані щодо тяжкості ПЕ, є можливість провести також дослідження впливу профілактичного вживання низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (та інших факторів) саме на розвиток (ступінь) ПЕ, а не тільки впливу на факт розвитку гестозу. Саме тому у рамках цієї роботи використовуватиметься два датасети. У першому (повному) є усі дані спостереження, а ПЕ виражається числами 0 – немає, та 1 – є (незалежно від тяжкості). У другу базу даних увійшли тільки пацієнтки з ПЕ, тому відповідна змінна буде набувати значення 0 у випадку легкого ступеня ПЕ та 1 – для середнього чи тяжкого.

Це дозволяє вирішити декілька проблем. Зокрема з'являється можливість працювати із класифікацією, а не мультикласифікацією (й використовувати легші алгоритми). Також з'являється можливість тестувати гіпотези щодо факторів ускладнення ПЕ й робити висновки – кому відповідно потрібно приділяти суттєво більше уваги.

У табл. 2 наведено основні характеристики обох баз даних, що дозволяє дослідити їхню адекватність. Наприклад, середній вік всіх обстежених пацієнток становить 31,36 року, а тих, у кого була виявлена ПЕ, – 32,67 року. Також слід відзначити, що набряки та рівень протеїнурії суттєво вищі у другому випадку. Це є одним з підтверджень адекватності бази даних, адже її властивості відповідають загальноприйнятим практикам та баченню.

Цікавим фактом є те, що у другому датасеті середній рівень вживання ацетилсаліцилової кислоти рівний 0,08, у той час як загалом він становить 0,5. Можливим та логічним висновком є те, що ацетилсаліцилова кислота суттєво зменшує ризик розвитку ПЕ і дані підтверджують цю теорію. Проте це може бути й співпадінням, тому важливо проконтролювати інші фактори та ризики розвитку ПЕ, оцінити ефект вживання низьких доз ацетилсаліцилової кислоти у рамках сукупності усіх врахованих факторів.

Продовжуючи статистичний аналіз, слід також розглянути, як поведуть себе різні фактори та чи схожі вони між собою. Для цього зазвичай використовується кореляційна таблиця. Кореляція дозволяє зрозуміти міру схожості факторів. Наприклад, якщо усі значення ознаки X рівні усім значенням ознаки Y (навіть якщо зроблене будь-яке лінійне перетворення – наприклад, додавання чи множення на константу), то кореляція буде дорівнювати одиниці. А якщо $Y=1-X$, то кореляція буде дорівнювати -1. У випадку, якщо змінні абсолютно незалежні, кореляція буде дорівнювати 0.

Кореляційна таблиця будується таким чином, що у клітинці «i,j» знаходиться кореляція між ознаками i та j. Відповідно значення у клітинці «i,j» буде рівним значенню в клітинці «j,i», а значення в клітинці

Основні характеристики обох баз даних. Дослідження адекватності даних

Показник	Min	Mean	Max	Min	Mean	Max
Кількість вагітностей	1,00	1,93	8,00	1,00	1,90	5,00
Кількість плодів	1,00	1,10	2,00	1,00	1,13	2,00
Вік	20,00	31,38	49,00	20,00	32,15	49,00
Використання ДРТ ЕКЗ	0,00	0,20	1,00	0,00	0,33	1,00
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	0,00	0,11	1,00	0,00	0,18	1,00
Аутоімунні захворювання в анамнезі	0,00	0,17	1,00	0,00	0,18	1,00
Ожиріння	0,00	0,19	1,00	0,00	0,28	1,00
Цукровий діабет в анамнезі	0,00	0,14	1,00	0,00	0,20	1,00
Вживання ацетилсаліцилової кислоти	0,00	0,42	1,00	0,00	0,10	1,00
Наявність набряків	0,00	0,28	1,00	0,00	0,80	1,00
Головний біль	0,00	0,08	1,00	0,00	0,25	1,00
Порушення зору	0,00	0,06	1,00	0,00	0,13	1,00
Епігастральний біль	0,00	0,01	1,00	0,00	0,03	1,00
Затримка росту плода	0,00	0,08	1,00	0,00	0,18	1,00
Передчасні пологи	0,00	0,17	1,00	0,00	0,33	1,00
Прееклампсія(тяжкість перебігу)	0,00	0,33	1,00	0,00	0,33	1,00
Протеїнурія	0,00	0,35	5,50	0,00	1,02	5,50
Вживання медикаментів	0,00	0,26	1,00	0,00	0,73	1,00
Патологічні показники УЗД	0,00	0,07	1,00	0,00	0,20	1,00
Вік. Бінарна змінна (поріг 35 років)	0,00	0,28	1,00	0,00	0,35	1,00
Протеїнурія. Бінарна змінна	0,00	0,26	1,00	0,00	0,73	1,00
Кількість плодів. Бінарна змінна	0,00	0,10	1,00	0,00	0,13	1,00
Кількість вагітностей. Бінарна змінна	0,00	0,52	1,00	0,00	0,50	1,00

«i,j» буде рівним 1 для будь-яких натуральних i та j, не більших за кількість ознак. Цю таблицю дуже зручно візуалізувати кружечками, де синіший кружечок ближче до 1, а червоніший – ближче до 0. Саме такий графік для обох датасетів наведений у рис. 1 та 2.

Отже, можна одразу побачити позитивну кореляцію між кількістю пологів та віком в обох датасетах, що є ще одним підтвердженням адекватності бази даних, адже цей зв'язок відомий та доведений раніше.

Наступним спостереженням є те, що кількість «сильних кореляцій» у повній базі даних суттєво більша. Наприклад, можна побачити суттєво негативний зв'язок між вживанням ацетилсаліцилової кислоти та ПЕ, а також окремими її проявами – протеїнурією, набряками, головним болем. Проте кореляції ацетилсаліцилової кислоти з факторами ризику (ожиріння, аутоімунні захворювання) майже немає, що підкреслює вірогідність таблиці.

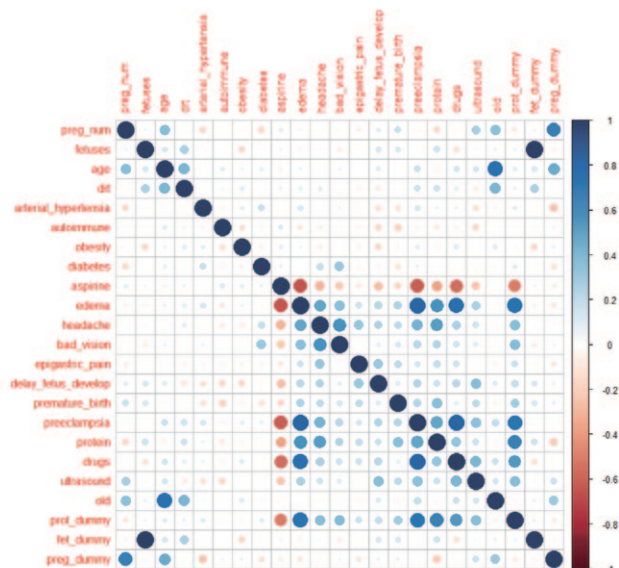


Рис. 1. Кореляційна матриця для першої бази даних

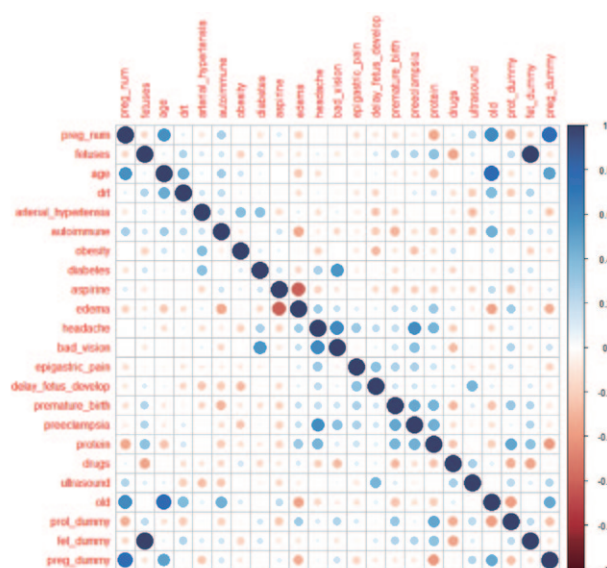


Рис. 2. Кореляційна матриця для другої бази даних

Відсутність у першій базі даних суттєвої кореляції між ПЕ, окремими її проявами з факторами ризику свідчить про необхідність додаткового аналізу цього явища за допомогою більш вишуканих моделей. Особливо важко уникнути впливу таких неоднозначних показників, як вік вагітної та застосування ДРТ.

Якщо сконцентруватися на порівнянні кореляційних таблиць різних датасетів, то можна помітити суттєву зміну ролі багатьох ознак, зокрема ацетилсаліцилової кислоти як фактора попередження виникнення ПЕ чи фактора зменшення її тяжкості. У першу чергу слід відзначити серйозну негативну кореляцію вживання ацетилсаліцилової кислоти з набряками в обох випадках.

Серед основних гіпотез тестували шість:

- Вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток ПЕ
- Вплив ацетилсаліцилової кислоти на затримку розвитку плода
- Вплив ацетилсаліцилової кислоти на передчасні пологи
- Вплив ацетилсаліцилової кислоти на ступінь тяжкості ПЕ
- Вплив використання ДРТ на розвиток ПЕ
- Вплив класичних факторів ризику (окремо та сукупно) на розвиток ПЕ.

Оцінювати логістичну регресію з усіма змінними немає сенсу через недостатню велику кількість пацієнтів (що призведе до незначущості коефіцієнтів) та дублювання деяких змінних (наприклад, вік у роках та бінарна змінна, що означає чи вік більший за 35 років).

Для тестування першої гіпотези про зв'язок вживання ацетилсаліцилової кислоти та розвитку ПЕ було обрано модель, що містить ацетилсаліцилову кислоту, бінарну змінну віку (чи більше 35), наявність гіпертензії, ожиріння та цукрового діабету. Незважаючи на статистичну незначущість більшості складових, вони дозволяють підкреслити значущість ацетилсаліцилової кислоти у цій моделі.

Завдяки цьому можна зробити висновок, що ацетилсаліцилова кислота знижує ймовірність виникнення ПЕ з урахуванням того, що вона з'являється менш часто у даних (за допомогою знаку перед перетином), та з урахуванням позитивної кореляції виникнення гестозу з такими факторами, як вік пацієнтки більше 35 років, наявність в анамнезі ожиріння, гіпертензії та цукрового діабету. Більше того, всі знаки при цих факторах є позитивними, що також відповідає загальноприйнятому баченню ризиків розвитку ПЕ (табл. 3).

Для дослідження другої гіпотези про вплив профілактичного призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на виникнення затримки розвитку плода було використано багато моделей, й більшість з них збіглися на тому факті, що вживання ацетилсаліцилової кислоти також суттєво знижує ймовірність виникнення цього ускладнення вагітності. Одну з таких моделей наведено у табл. 4.

Як можна побачити, ацетилсаліцилова кислота є значущим фактором, позаяк, згідно з нашими результатами, його p-value менше 0,05. Це значить, що лише з вірогідністю менше 5% гіпотеза, що перевірялась, є вірною, а саме що цей коефіцієнт дорівнює нулю. Тобто з вірогідністю не менше 95% профілактично призначені низькі дози ацетилсаліцилової кислоти знижують ймовірність виникнення затримки росту плода.

Досліджуючи третю гіпотезу про вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на розвиток передчасної пологової діяльності, було виявлено більшу кількість статистичних проблем. Незважаючи на негативний знак впливу (прийом аспірину зменшував ризик ПЕ), його значущість була під питанням у більшості моделей. В останній версії моделі (табл. 5) він є значущим на 90% інтервалі. У цій моделі дивує негативний знак коефіцієнта зв'язку між віком та ризиком передчасних пологів, втім, значення цього коефіцієнта не надає йому статистичної значущості.

Таблиця 3

Логістична регресія для першої гіпотези – вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на розвиток ПЕ

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-0,4952	0,3059	-1,618	0,1056	
Вживання ацетилсаліцилової кислоти	-3,3051	0,7389	-4,473	7,71E-06	***
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	1,3313	0,973	1,368	0,1712	
Ожиріння	1,8818	0,7773	2,421	0,0155	*
Цукровий діабет в анамнезі	1,3154	0,8171	1,61	0,1074	
Вік	0,3909	0,5165	0,757	0,4491	

Таблиця 4

Логістична регресія для другої гіпотези – вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток затримки росту плода

Дослідження показника «затримка росту плода». Повна база даних					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-3,9006	1,3044	-2,99	0,00279	**
Вживання ацетилсаліцилової кислоти	-2,304	1,1674	-1,974	0,04844	*
Кількість вагітностей	0,3469	0,2536	1,368	0,17141	
Кількість плодів	1,1346	0,9025	1,257	0,20866	

Таблиця 5

Логістична регресія для третьої гіпотези – вплив ацетилсаліцилової кислоти на передчасне розродження

Дослідження показника «передчасні пологи». Повна база даних					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1,92929	1,52784	-1,263	0,2067	
Вживання ацетилсаліцилової кислоти	-1,02734	0,59424	-1,729	0,0838	.
Кількість плодів	1,69686	0,6963	2,437	0,0148	*
Кількість вагітностей	0,39593	0,18841	2,101	0,0356	*
Вік	-0,065	0,04951	-1,313	0,1893	

Таблиця 6

Логістична регресія для четвертої гіпотези – вплив ацетилсаліцилової кислоти на ступінь тяжкості ПЕ

Дослідження показника «пreeклампсія (тяжкість перебігу)». Неповна база даних					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-0,8614	0,4235	-2,034	0,042	*
Вживання ацетилсаліцилової кислоти	-17,0703	1946,1065	-0,009	0,993	
Кількість плодів. Бінарна змінна	1,1399	0,9985	1,142	0,254	
Цукровий діабет в анамнезі	0,6823	0,9223	0,74	0,459	

Таблиця 7

Логістична регресія для п'ятої гіпотези – вплив ДРТ на розвиток ПЕ

Дослідження показника «пreeклампсія (тяжкість перебігу)». Повна база даних					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1,60664	1,14557	-1,402	0,161	
Використання ДРТ ЕКЗ	0,99234	0,50629	1,96	0,05	*
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	0,68946	0,61172	1,127	0,26	
Ожиріння	0,69749	0,49207	1,417	0,156	
Цукровий діабет в анамнезі	0,65211	0,55978	1,165	0,244	
Вік	0,01064	0,03639	0,292	0,77	

Таблиця 8

Короткі результати логістичних регресій ПЕ з фактором ризику

Показник	Estimate	Pr(> z)
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	0,821	0,153
Аутоімунні захворювання в анамнезі	0,02985	0,95325
Ожиріння	0,7942	0,0926
Цукровий діабет в анамнезі	0,7069	0,1824
Кількість вагітностей	-0,02918	0,8424
Кількість вагітностей. Бінарна змінна	-0,09764	0,8002
Кількість плодів	0,4257	0,4926
Кількість плодів. Бінарна змінна	0,4257	0,492563
Вік	0,03352	0,3118
Вік. Бінарна змінна (поріг 35 років)	0,5124	0,222

А от коли мова заходить про четверту гіпотезу, а саме – вплив ацетилсаліцилової кислоти на тяжкість ПЕ, результати є незначущими для усіх можливих моделей (табл. 6). Попри низьку значущість коефіцієнта, слід підкреслити, що знак його негативний. Основною проблемою у цьому випадку є саме кількість спостережень, адже тільки 4 людини вживали ацетилсаліцилову кислоту, маючи ПЕ. Саме тому, за логікою, можна припустити, що ацетилсаліцилова кислота знижує тяжкість ПЕ, проте вірогідно стверджувати це не можна через невелику кількість спостережень. Хоча суто статистично більшість пацієнок, що вживали ацетилсаліцилову кислоту, мали легку форму ПЕ. Інші фактори також не відіграють суттєвої ролі, але впливають все ж таки з позитивним знаком.

П'ята гіпотеза, яку було цікаво дослідити, – вплив застосування ДРТ на виникнення ПЕ – свідчить про те, що певний позитивний вплив, навіть з урахуванням позитивного впливу від більш класичних факторів ризику, все ж таки є (табл. 7). Цікаво також, що величина коефіцієнта у цієї змінної є найбільшою та найзначущішою серед усіх факторів ризику.

Шоста гіпотеза, яку було перевірено у даному дослідженні, – це вплив класичних факторів ризику на виникнення ПЕ (табл. 9). Серед них – наявність в анамнезі аутоімунних захворювань, цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії та інших факторів.

Використано 10 моделей, що пояснюють вірогідність розвитку ПЕ за допомогою кожного окремого фактора ризику. У табл. 8 наведено змінну, її коефіцієнт та p-value, тобто значущість. Серед усіх наведених змінних тільки для кількості вагітностей та відповідної бінарної змінної знак був негативним, проте слід відзначити, що незначущим. А от значущим був коефіцієнт фактора ожиріння. Іншими словами, майже всі фактори ризику позитивно впливають на виникнення ПЕ.

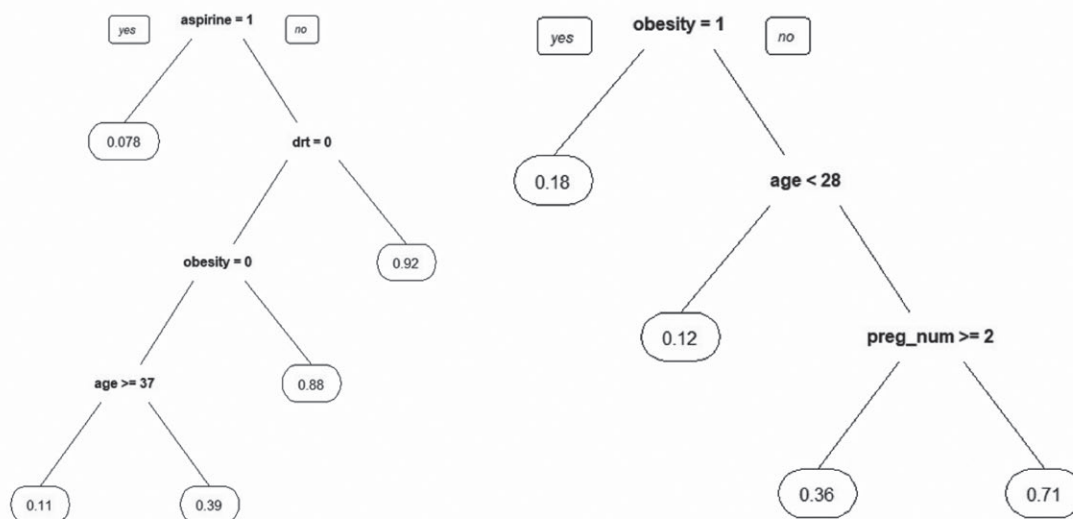


Рис. 3. «Дерево вибору рішення» для прогнозування ПЕ у стандартній популяції та на тлі ожиріння

Таблиця 9

Логістична регресія для шостої гіпотези – вплив класичних факторів ризику на розвиток ПЕ

Дослідження показника «пreeклампсія (тяжкість перебігу)». Повна база даних					
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1,2827	0,3137	-4,089	4,32E-05	***
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	0,696	0,604	1,152	0,249	
Аутоімунні захворювання в анамнезі	0,1458	0,5346	0,273	0,785	
Ожиріння	0,8175	0,494	1,655	0,098	.
Цукровий діабет в анамнезі	0,5903	0,5561	1,061	0,288	
Кількість плодів. Бінарна змінна	0,5537	0,6586	0,841	0,4	
Вік. Бінарна змінна (поріг 35 років)	0,4705	0,4335	1,085	0,278	

Також було побудовано модель, що включає усі фактори ризику (виключаючи взаємозамінні). Серед основних результатів можна відзначити, що ожиріння все ще має значущий коефіцієнт, а також, що усі коефіцієнти були позитивними. Це відповідає загальноприйнятому баченню.

Останнім інструментом для аналізу даного датасету є декілька простих дерев рішень: для звичайного датасету – зліва і тільки пацієток з ПЕ – справа (рис. 3). Цікаво відзначити, що найпершим, так би мовити – найкращим розділювачем хмари даних є саме наявність ацетилсаліцилової кислоти. А вже, якщо людина не вживає ацетилсаліцилової кислоти, то розглядаються фактори ризику, і у разі їхньої наявності ймовірність ПЕ набуває загрозливих значень.

Наприклад, пацієтка, що вживає ацетилсаліцилову кислоту у низькій дозі з профілактичною метою, має ймовірність виникнення ПЕ менше 8%. Проте якщо вона не вживає ацетилсаліцилової кислоти та для запліднення були використані ДРТ, то ймовірність сягає 92%. Але якщо ДРТ використано не було, проте є ожиріння, то ймовірність становить «лише» 88% й т.д.

У випадку другого датасету фактор ожиріння на подив добре впливає на тяжкість перебігу ПЕ (зменшує її),

проте це може пояснюватися тим, що жінкам з ожирінням (явно вираженим фактором ризику) приділяється значна увага на початку розвитку ПЕ. Інші результати, такі, як вік понад 35 років та перша вагітність, збільшують ризик виникнення ускладнення – ПЕ.

ВИСНОВКИ

1. Використання бази даних пацієток, статистичного та модельного аналізу цього датасету дозволяє встановити та оцінити взаємовідносини, їхню статистичну значущість між різними факторами. Зокрема, за результатами роботи можна з більшою впевненістю казати про суттєвий вплив профілактичного вживання ацетилсаліцилової кислоти на зниження ризику розвитку пreeклампсії.

2. Вживання ацетилсаліцилової кислоти знижує ймовірність виникнення затримки росту плода, передчасних пологів.

3. Застосування допоміжних репродуктивних технологій позитивно корелює з ризиком розвитку пreeклампсії. Методом логістичної регресії доведено вплив інших традиційних чинників на розвиток пreeклампсії, що підтверджує правдивість запропонованої статистичної моделі.

Відомості про авторів

Герасимчук Валерія Олегівна – Перинатальний центр м. Києва, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9
Загородня Олександра Сергіївна – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*
Круковець Дмитро Юрійович – Національний банк України, 01601, м. Київ, вул. Інститутська, 9

Authors information

Herasymchuk Valeriia O. – Kyiv Perinatal Center, 03150, Kyiv, Predslavinska str, 9
Zahorodnia Oleksandra S. – National medical university named by O.O. Bogomolets, 01601, Kyiv, 13 Shevchenka bld. *E-mail: gyner2007@gmail.com*
Krukovets Dmytro Yu. – National Bank of Ukraine, 01601, Kyiv, 9 Instituts'ka str.

Сведения об авторах

Герасимчук Валерия Олеговна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9
Загородня Александра Сергеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 01601, б-р Шевченко, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*
Круковец Дмитрий Юрьевич – Национальный банк Украины, 01601, г. Киев, ул. Институтская, 9

ПОСИЛАННЯ

1. ACOG "Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy", Committee Opinion CO Number 743. July 2018.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
3. Bakhti, A., Vaiman, D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertens Res.* 2011;34:1116–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/hr.2011.111>
4. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med.* 1989;321:357–62.
5. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *ObstetGynecol.* 2010;116:402–14.
6. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med.* 1991;325:1137–41.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: quality standard . Manchester (United Kingdom): NICE; 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertension-in-pregnancy-2098607923141>
8. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330:1287–94.
9. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J ObstetGynecol.* 2017;218:287–93.e1
10. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound ObstetGynecol.* 2013;41:491–9.
11. Rolnik, D. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. 2017. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1704559>
12. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989; 321:351–6.
13. Talari, H., Mesdaghinia, E., Kalahroudi, M. Aspirin and Preeclampsia Prevention in Patients With Abnormal Uterine Artery Blood Flow. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222009/>
14. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia . Geneva (Switzerland): WHO; 2011. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf

Стаття надійшла до редакції 12.04.2021. – Дата першого рішення 14.04.2021. – Стаття подана до друку 08.06.2021