

Ю.А. Семёнов, В.Ф. Долгушина, М.Г. Москвичева, В.С. Чулков

Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск, Российская Федерация

Модель прогнозирования и управления преждевременными родами

Обоснование. Представляется актуальным изучение вклада социально-демографических, соматических и акушерско-гинекологических факторов в реализацию преждевременных родов. **Цель исследования** — оценка значимости социально-демографических, акушерско-гинекологических и соматических факторов в прогнозировании преждевременных родов и ассоциированных с ними неблагоприятных исходов беременности с последующей валидизацией прогностической модели. **Методы.** Когортное исследование со смешанными группами участников. Проводилась ретроспективная оценка социально-демографических факторов, вредных привычек, соматических заболеваний, гинекологической патологии, течения и исходов беременности для новорожденных у 1246 женщин с целью построения модели прогнозирования преждевременных родов и неблагоприятных исходов беременности при помощи регрессионного анализа с оптимальным шкалированием и валидизацией модели у 100 женщин. **Результаты.** Наиболее значимыми предикторами, увеличивающими риск преждевременных родов и неблагоприятных исходов беременности, оказались преждевременные роды в анамнезе, нерегулярное наблюдение во время беременности, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, курение, ожирение, начало половой жизни до 16 лет, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. Принадлежность к интеллектуальной работе, наоборот, уменьшала риск преждевременных родов и ассоциированных с ними неблагоприятных исходов. Данная прогностическая модель продемонстрировала диагностическую ценность. При подсчете 25 и более баллов модель имела чувствительность 73%, специфичность 71%, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,76 (качество хорошее), $p < 0,001$. После стратификации групп высокого риска по материнской и перинатальной патологии в условиях женской консультации внедрен и активно проводится определенный перечень диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. С целью стратификации модели проспективно проанализированы течение и исходы беременности у 100 женщин, разделенных на 2 группы по 50 человек, чья беременность закончилась преждевременными или своевременными родами. В группе 1 суммарный балл ≥ 25 имели 44% женщин, в группе 2 — только 10% женщин (чувствительность 81,4%, специфичность 61,6%, положительная прогностическая значимость 44%, отрицательная прогностическая значимость 90%, положительное отношение правдоподобия 2,2 [1,5–3,0], отрицательное отношение правдоподобия 0,3 [0,13–0,68]). **Заключение.** Нами предложена модель прогнозирования преждевременных родов и перинатальных потерь с использованием доступных характеристик беременных женщин с ранних сроков беременности с умеренными показателями диагностической значимости. Требуется дальнейшая валидизация модели на большей популяции беременных женщин.

Ключевые слова: преждевременные роды, прогнозирование, валидизация, ROC-анализ.

(Для цитирования: Семёнов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичева М.Г., Чулков В.С. Модель прогнозирования и управления преждевременными родами. Вестник РАМН. 2019;74(4):221–228. doi: 10.15690/vramn1085)

221

Yu.A. Semenov, V.F. Dolgushina, M.G. Moskvicheva, V.S. Chulkov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Prediction and Management Model of Preterm Birth

Background: It seems relevant to study the contribution of socio-demographic, somatic and obstetric-gynecological factors in the implementation of preterm birth. **Aims:** Assessment of the prognostic significance of socio-demographic, obstetric-gynecological and somatic factors in the prediction of preterm birth and associated adverse pregnancy outcomes with subsequent validation of the prognostic model. **Materials and methods:** Cohort study with a mixed cohort. A retrospective assessment of socio-demographic factors, harmful habits, obstetric and gynecological pathology, somatic diseases, course and outcomes of pregnancy was carried out with the assessment of the status of newborns in 1246 women with subsequent construction of a predictive model of preterm birth and adverse outcomes of pregnancy using Regression with Optimal Scaling and its prospective validation in 100 women. **Results:** The most significant predictors, that increase the chance of preterm birth and adverse pregnancy outcomes, were history of premature birth, irregular monitoring during pregnancy, history of pelvic inflammatory disease, smoking, obesity, the onset of sexual activity up to 16 years, cardiovascular and endocrine diseases. Intellectual job reduced the chance of preterm birth and adverse pregnancy outcomes. This multivariate predictive model has a diagnostic value. The score of risk factors ≥ 25 points had a sensitivity of 73%, a specificity of 71%, the area under the ROC curve (AUC) 0.76 (good quality), $p < 0.001$. After stratification of high-risk groups by maternal and perinatal pathology the following list of diagnostic and therapeutic measures is introduced and actively implemented in antenatal clinics. To stratificate this model, we prospectively analyze the course and pregnancy outcomes of 100 women divided into 2 groups: group 1 — 50 women with preterm delivery, group 2 — 50 women with term delivery. A total score of 25 and above had 44% of women in group 1 and only 10% of women in group 2 (sensitivity 81.4%, specificity 61.6%, positive predictive value 44%, negative predictive value 90%, positive likelihood ratio 2.2 [1.5–3.0], negative likelihood ratio 0.3 [0.13–0.68]). **Conclusions:** We have proposed a model for predicting preterm birth and delivery and perinatal losses using the available characteristics of pregnant women from early pregnancy with moderate indicators of diagnostic value. Further validation of the model in the general population of pregnant women is required.

Keywords: preterm birth, prediction, validation.

(For citation: Semenov YuA, Dolgushina VF, Moskvicheva MG, Chulkov VS. Prediction and management model of preterm birth. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(4):221–228. doi: 10.15690/vramn1085)

Обоснование

В акушерстве все больше внимания уделяется индивидуальному, или так называемому персонализированному, подходу к развитию осложненной беременности и родов [1, 2]. Идентификация пациентов высокого риска может быть основана на оценке как одного фактора риска или предиктора (например, конкретная характеристика пациента, биомаркер или результат теста), так и на анализе комбинации нескольких предикторов. Построение прогностической модели или модели принятия решения с использованием комплекса факторов позволяет лучше провести оценку риска и отбор пациентов в сравнении с отдельными предикторами, тестами или маркерами [3]. Преждевременные роды (ПР) остаются причиной смертности 62% новорожденных, а также являются фактором высокого риска развития различных ближайших и отдаленных неблагоприятных исходов [4, 5]. Во многих исследованиях была предпринята попытка оценки риска возникновения ПР у беременных [6]. Большинство исследований было сосредоточено на оценке предикторов ПР во втором или третьем триместре (например, оценка длины шейки матки или уровня фибронектина у плода) [7]. Тем не менее эти предикторы оказались точными только в группе высокого риска и могут предсказать промежуточный риск развития ПР [8]. К сожалению, большинство женщин, беременность которых заканчивается преждевременно, не имеют достоверных факторов риска, и более половины случаев ПР возникают в группах низкого риска, что указывает на ограниченную диагностическую значимость оценки длины шейки матки или уровня фибронектина у плода в общей популяции [9]. Кроме того, прогнозирование ПР на более поздних сроках беременности ограничивает возможность раннего вмешательства, в то время как прогнозирование на ранних сроках беременности позволяет проводить ранний (I триместр) скрининг, мониторинг и различные вмешательства. Использование доступных данных для прогнозирования ПР представляется востребованным в разных когортах, независимо от социального статуса женщин. Тем не менее существует ограниченное количество моделей, позволяющих проводить раннее прогнозирование ПР. Важно учитывать существенные региональные различия по частоте возникновения ПР, что свидетельствует о необходимости учета психосоциальных, социально-демографических и медицинских факторов риска, а также генетических различий в реализацию этого осложнения беременности [10–14].

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости социально-демографических, акушерско-гинекологических и соматических факторов в прогнозировании преждевременных родов и неблагоприятных исходов беременности с последующей валидизацией прогностической модели.

Методы

Дизайн исследования

Тип исследования: смешанное когортное исследование (двухэтапное — ретроспективное с проспективной валидизацией предложенной модели).

Метод выборки: сплошной.

Ход исследования

1. Анализ документации по специально разработанным картам с оценкой социально-демографических фак-

торов, вредных привычек, факторов риска, акушерско-гинекологической патологии, соматических заболеваний, течения и исходов беременности с оценкой состояния новорожденных.

2. Анализ полученных данных и разработка модели прогнозирования преждевременных родов и неблагоприятных исходов беременности.
3. Валидизация предложенной модели.

На основании ретроспективного анализа медицинской документации за 2000–2013 гг. проведена оценка социально-демографических и клинико-анамнестических факторов у 1246 женщин.

Критерии соответствия

Критерии включения в основные группы:

- возраст от 18 до 44 лет;
- завершение беременности преждевременными родами (от 22 до 37 нед);
- наличие медицинской документации.

Критерии включения в группу сравнения:

- возраст от 18 до 44 лет;
- завершение беременности своевременными родами (≥ 37 нед);
- наличие медицинской документации.

Критерии исключения:

- наличие врожденных пороков развития плода;
- тяжелые нарушения функции жизненно важных органов (хроническая дыхательная недостаточность II–III степени, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов по NYHA, субкомпенсированная и декомпенсированная печеночная недостаточность классов В и С по Child-Pugh, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии);
- онкологические заболевания в анамнезе;
- психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы (в том числе хронические).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе городского центра по преждевременным родам МУЗ «Городская клиническая больница № 10» (Челябинск) и ГБУЗ «Областной перинатальный центр» (Челябинск) в соответствии с региональными приказами Министерства здравоохранения Челябинской области «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовый период на территории Челябинской области».

Продолжительность исследования

В анализ включена медицинская документация за 13 лет (с 2000 по 2013 г.).

Описание медицинского вмешательства

Обследование и лечение женщин проводилось согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», установленному новой редакцией приказа Минздрава России № 572н от 12 ноября 2012 (№ 808н от 02 октября 2009 (утратил силу).

Исходы исследования

Основной исход исследования: преждевременные роды. Преждевременными считались роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляла от 500 до 2500 г.

Дополнительные исходы исследования. Хроническая плацентарная недостаточность (по данным ультразвукового исследования маточно-плацентарного кровотока и фетометрии), преэклампсия, мертворождение.

Анализ в подгруппах

На основании ретроспективного анализа медицинской документации за 2000–2013 гг. проведена оценка социально-гигиенических и клиничко-анамнестических факторов у женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами (22–37 нед): в группу 1 вошли 106 женщин с перинатальными потерями, в группу 2 — 1039 женщин с преждевременными родами и рождением живого ребенка. В группу сравнения (группа 3; $n=101$) вошли женщины, беременность которых закончилась своевременными родами (≥ 37 нед) с рождением живого ребенка.

Методы регистрации исходов

Анализ исходной и текущей медицинской документации: медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 025/у); индивидуальная карта беременной и родильницы (форма № 111/у); история родов (форма № 096/у); статистические карты выбывшего из стационара (форма 066/у-02).

Этическая экспертиза

План исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 09.12.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных проводился с применением пакетов статистических программ MedCalc (версия 9.1.0.1, Бельгия) и SPSS (версия 17.0, США). При законе распределения признака в выборке близком к нормальному количественные значения представлялись в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). При законе распределения признака, отличающегося от нормального, рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me ; Q_{25} – Q_{75}). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при нормальном распределении и равенстве дисперсий применяли t -критерий Стьюдента, в остальных случаях — непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Для сравнения средних в более чем двух независимых группах применяли критерий Краскела–Уоллиса. При уровне значимости $p < 0,05$ проводилось попарное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. С целью разработки балльной шкалы нами использовался регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки вклада значимых бинарных признаков, которые оценивались по развитию преждевременных родов < 37 нед ($1/0$). Построенная регрессионная модель с оптималь-

ным шкалированием CATREG (categorical regression) в процессе обработки данных выдает как стандартизированные коэффициенты, так и «коэффициенты важности» (importance), количественно отражающие вклад (взвешивание) предикторов, что имеет принципиальное значение для разработки шкалы [15]. С целью оценки клинической информативности диагностических тестов проводился ROC-анализ, представляющий собой графическую методику оценки эффективности моделей с помощью двух показателей — чувствительности и специфичности. Чувствительность и специфичность показывают, сколько положительных и отрицательных исходов соответственно будут выявлены классификатором. В качестве критерия эффективности характеристик диагностики применены известные параметры диагностической значимости теста. При оценке качества метода чувствительность и специфичность более 70% считались удовлетворительными. Качество характеристик диагностики оценивалось по площади под ROC-кривой (area under curve, AUC): $> 0,9$ — отличное, $> 0,8$ — очень хорошее, $> 0,7$ — хорошее, $> 0,6$ — среднее, $< 0,6$ — метод неинформативен. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты

223

Объекты (участники) исследования

Проведен анализ историй беременности и родов женщин, находившихся на госпитализации в городском центре по преждевременным родам МУЗ «Городская клиническая больница № 10» (Челябинск) с 2000 по 2010 г. и ГБУЗ «Областной перинатальный центр» (Челябинск) с 2011 по 2013 г. Возраст женщин варьировал от 16 до 42 лет и составил $26,5 \pm 4,8$ года в группе 1, $28,1 \pm 4,6$ года в группе 2 и $30,5 \pm 5,7$ года в группе 3 ($p_{1,2,3} < 0,001$). Медико-социальная характеристика беременных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Изучение социального статуса беременных в сравниваемых группах показало, что в группе 1 чаще преобладали рабочие, учащиеся и неработающие женщины, тогда как в группах 2 и 3 преобладали служащие. Во всех группах большая часть женщин находилась в первом браке. В группе 1 около 1/3 женщин находились в повторном браке, в то же время в группе 2 около 1/4 женщин не были замужем. Беременные в группах 1 и 2 чаще имели более низкий уровень образования, в то время как у женщин группы 3 чаще было высшее образование. У беременных в группах 1 и 2 чаще отмечалось указание на табакокурение при беременности по сравнению с контрольной группой. Беременные в группах 1 и 2 чаще начинали половую жизнь до 16 лет по сравнению с таковыми в группе 3, тогда как последние — чаще после 20 лет. При анализе гинекологического анамнеза установлено, что воспалительные заболевания чаще встречались у женщин в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной группой. У женщин в группе 1 также чаще выявлялось бесплодие по сравнению с группами 2 и 3. В структуре соматической патологии в группе 1 наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, расстройства питания и нарушение обмена веществ в виде ожирения по сравнению с контрольной группой. В группе 2 преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, патология эндокринной системы и ожирение.

Таблица 1. Медико-социальная характеристика беременных в исследуемых группах

Характеристики	Группа 1 n=107		Группа 2 n=1039		Группа 3 n=101		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n	%	n	%	N	%			
Рабочие	33	30,8	130	12,5	14	13,9	<0,001	нд	нд
Служащие	5	4,7	466	44,9	53	52,5	<0,001	нд	<0,001
Учащиеся	18	16,8	32	3,1	11	10,8	<0,001	нд	<0,001
Неработающие	51	47,7	411	39,5	23	22,8	нд	<0,001	<0,001
Первый брак	68	63,6	691	66,5	77	76,2	нд	0,047	0,047
Повторный брак	31	29	85	8,2	10	9,9	<0,001	<0,001	нд
Не замужем	8	7,5	263	25,3	14	13,9	<0,001	нд	0,01
Среднее образование	33	30,8	325	31,3	18	17,8	0,926	0,03	0,005
Высшее образование	31	29	277	26,7	45	44,6	нд	0,02	<0,001
Табакокурение	20	25,8	212	20,4	4	4	нд	<0,001	<0,001
Начало половой жизни до 16 лет	31	29,0	196	18,9	6	5,9	0,013	<0,001	0,001
Начало половой жизни >20 лет	11	10,3	164	15,8	25	24,7	нд	0,006	0,021
ВЗОМТ	64	59,8	335	32,2	8	7,9	<0,001	<0,001	<0,001
Бесплодие	35	32,7	19	1,8	2	2	<0,001	нд	<0,001
Сердечно-сосудистые заболевания	30	28,0	309	29,7	15	14,9	нд	0,017	0,002
Заболевания ЖКТ	25	23,4	377	36,3	24	23,8	0,008	нд	0,011
Заболевания эндокринной системы	24	22,4	519	50	32	31,7	<0,001	нд	<0,001
Ожирение	13	12,1	169	16,3	7	6,9	нд	нд	0,013

Примечание. ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза; нд — недостоверно.

Основные результаты исследования

Для оценки значимости предикторов, вносящих независимый вклад в развитие преждевременных родов, нами использовалась регрессионная модель, в которой наиболее значимыми оказались 9 характеристик, имеющих наиболее весомый вклад в реализацию изучаемого исхода беременности. Балл в разработанной модели был рассчитан путем умножения соответствующего коэффициента важности на 100 с последующим округлением до целых значений (табл. 2).

Наиболее значимыми предикторами оказались преждевременные роды в анамнезе, нерегулярное наблюдение, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, курение, ожирение, начало половой жизни до 16 лет, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. В то же время принадлежность к интеллектуаль-

ной работе уменьшала шанс иметь преждевременные роды в 2,5 раза.

Необходимо отметить, что существует пропорциональная зависимость между абсолютными значениями коэффициентов важности и стандартизированными коэффициентами регрессии. Следовательно, они определяют степень вклада анализируемого предиктора в реализацию значения зависимой переменной.

На следующем этапе нами был рассчитан пороговый суммарный балл, превышение которого давало зависимой переменной принятие одного из значений со статистически достоверной вероятностью. С этой целью была построена ROC-кривая, по результатам которой нами определено пороговое значение суммарного балла, ассоциированное с высоким риском перинатальных потерь при преждевременных родах. Сумма баллов ≥ 25

Таблица 2. Оценка значимости факторов риска преждевременных родов по результатам регрессионного анализа

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	ОШ	95% ДИ	p	Коэффициент важности	Баллы
Интеллектуальный труд	-0,86	0,40	0,43	0,15–0,94	0,033	0,071	7
Половая жизнь до 16 лет	0,92	0,44	2,51	1,12–4,93	0,038	0,063	6
Нерегулярное наблюдение	2,35	1,02	10,49	2,19–22,67	0,021	0,088	9
Курение	1,68	0,53	5,34	1,77–12,43	0,001	0,111	11
Эндокринные заболевания	0,67	0,24	2,00	1,08–3,05	0,005	0,083	8
Сердечно-сосудистые заболевания	0,70	0,30	2,02	1,10–3,87	0,020	0,074	7
Преждевременные роды в анамнезе	2,54	1,02	12,64	2,50–26,84	0,012	0,113	11
Воспалительные заболевания органов малого таза	1,76	0,39	5,78	1,94–15,89	<0,001	0,253	25
Ожирение	1,06	0,27	2,89	1,50–6,81	<0,001	0,143	14

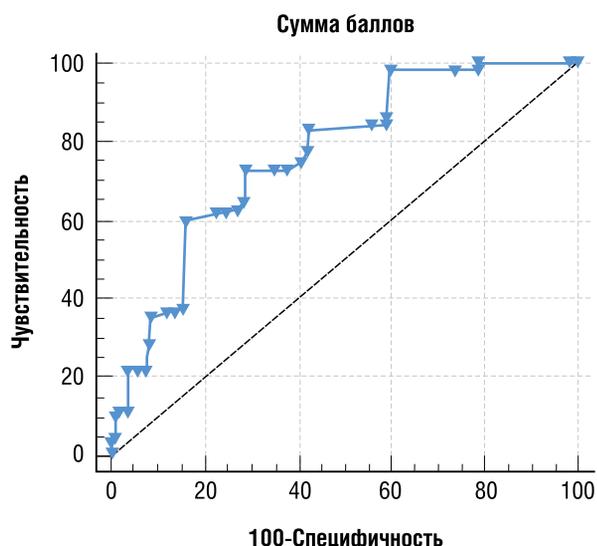


Рис. ROC-анализ модели прогнозирования перинатальных потерь при преждевременных родах

баллов оптимально позволила разделить беременных на две группы (рис.).

Предложенная прогностическая модель имела диагностическую ценность. При подсчете ≥ 25 баллов чувствительность модели составила 73%, специфичность — 71%, площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,76 (качество хорошее); $p < 0,001$.

Таким образом, на основании элементарной оценки 9 признаков возможно прогнозировать риск развития преждевременных родов с перинатальными потерями с четко определенной высокой долей вероятности.

В соответствии с региональным приказом Министерства здравоохранения Челябинской области «О совершенствовании оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов, послеродовом периоде и женщинам с гинекологическими заболеваниями на территории Челябинской области» (приказ от 02.02.2017 № 255, в новой ред. — приказ от 17.08.2018 № 1700) и с целью совершенствования оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам в рамках трехуровневой системы оказания медицинской помощи и обеспечения контроля за пациентками группы риска по материнской и перинатальной патологии на территории Челябинской области был разработан и утвержден приказ Министерства здравоохранения от 02.10.2018 № 2041 «О внедрении на территории Челябинской области автоматизированного информационного модуля «Мониторинг родовспоможения» в составе региональной медицинской информационной системы» (МР РМИС).

Для определения тактики ведения женщин групп высокого риска по материнской и перинатальной патологии в условиях женской консультации внедрен и активно проводится следующий перечень диагностических и лечебно-профилактических мероприятий:

- 1) бактериологическое исследование материала из цервикального канала;
- 2) при выявлении цервикагинальных инфекций (цервицит, вагинит, бактериальный вагиноз, дисбиоз) показано двухэтапное лечение с обязательным микроскопическим и микробиологическим контролем для оценки эффективности проведенной терапии;
- 3) цервикометрия при первом ультразвуковом скрининге;

- 4) при выявлении изменений при цервикометрии при первом ультразвуковом скрининге — динамическая цервикометрия, согласно рекомендациям врача УЗИ, для своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности;
- 5) скрининг на преэклампсию;
- 6) при выявлении факторов риска по развитию преэклампсии — ацетилсалициловая кислота с 12-й до 36-й нед беременности;
- 7) при выявлении внутриматочной инфекции (стойкая угроза прерывания беременности, цервиковагинальные инфекции, ультразвуковые маркеры — маловодие/многоводие, нарушения маточно-плацентарного кровотока, сладж-синдром, взвесь в околоплодных водах, утолщение плаценты/хориона и т.п.) — решение вопроса о назначении антибактериальной терапии;
- 8) при диагностике истмико-цервикальной недостаточности — серкляж или акушерский пессарий.

Проспективно проанализированы течение и исходы беременности у 100 женщин, наблюдавшихся в женской консультации ГБУЗ «Областной перинатальный центр» (Челябинск) в 2018 г., разделенных на 2 группы: группа 1 — 50 женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами; группа 2 — 50 женщин, беременность которых завершилась своевременными родами (табл. 3). При анализе факторов, входящих в предложенную модель, выявлено, что в группе 1 по сравнению с группой 2 чаще выявлялись следующие характеристики: преждевременные роды в анамнезе (относительный риск, ОР, 67,9; 95% доверительный интервал, ДИ, 4,3–1069,7; $p = 0,003$), курение (ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,6; $p = 0,005$); сердечно-сосудистые заболевания (ОР 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3; $p = 0,01$); ожирение (ОР 1,5; 95% ДИ 1,03–2,3; $p = 0,04$); начало половой жизни до 16 лет (ОР 1,9; 95% ДИ 1,3–2,6; $p < 0,001$) и принадлежность к интеллектуальному труду (ОР 0,39; 95% ДИ 0,16–0,96; $p = 0,04$). При оценке риска преждевременных родов суммарный балл ≥ 25 имели 22 (44%) женщины из 50 в группе 1 и только 5/50 (10%) в группе 2. Данная модель обладала достаточной диагностической значимостью (чувствительность 81,4%, специфичность 61,6%, положительная прогностическая значимость 44%, отрицательная прогностическая значимость 90%, положительное отношение правдоподобия 2,2 [1,5–3,0], отрицательное отношение правдоподобия 0,3 [0,13–0,68]).

Дополнительные результаты исследования

Характеристика течения и исходов беременности у женщин в исследуемых группах представлена в табл. 4. Среди беременных в группах 1 и 2 чаще встречались женщины, нерегулярно наблюдавшиеся или не наблюдавшиеся вообще в женской консультации, по сравнению с контрольной группой. Среди женщин в этих группах чаще отмечался также факт позднего обращения в женскую консультацию для наблюдения (после 12 нед) по сравнению с группой 3. Течение беременности у женщин в группе 1 и 2 чаще осложнялось угрозой преждевременных родов. Меньшая частота преэклампсии у беременных в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной группой, по-видимому, обусловлена родоразрешением на более ранних сроках, что определяет меньшую вероятность развития преэклампсии. Различий по частоте токсикоза в первой половине беременности, угрозе прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности в группах сравнения не выявлено.

Таблица 3. Течение и исходы беременности у женщин, наблюдавшихся в женской консультации в 2018 г.

Факторы	Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)	p
<i>Семейное положение</i>			
Не замужем	5 (10,0)	0	0,022
Брак не зарегистрирован	12 (24,0)	3 (6,0)	0,01
Брак официальный	33 (66,0)	47 (94,0)	<0,001
<i>Образование</i>			
Среднее	20 (40,0)	7 (14,0)	0,004
Среднее специальное	24 (48,0)	3 (6,0)	<0,001
Высшее	6 (12,0)	13 (26,0)	нд
<i>Социальный статус</i>			
Не работает	15 (30,0)	7 (14,0)	нд
Рабочая	12 (24,0)	3 (6,0)	0,01
Служащая	9 (18,0)	9 (18,0)	нд
Интеллектуальный труд	14 (28,0)	4 (8,0)	0,001
<i>Вредные привычки</i>			
Курение	15 (30,0)	4 (8,0)	0,005
<i>Соматическая патология</i>			
Ожирение	10 (20,0)	4 (8,0)	нд
ССЗ (в т.ч. АГ)	15 (30,0)	6 (12,0)	0,03
Заболевания почек	8 (16,0)	11 (22,0)	нд
Эндокринные заболевания	5 (10,0)	12 (24,0)	нд
Варикозное расширение вен нижних конечностей	8 (16,0)	7 (14,0)	нд
Железодефицитная анемия	23 (46,0)	21 (42,0)	нд
<i>Акушерско-гинекологический анамнез</i>			
Начало половой жизни до 16 лет	7 (14,0)	1 (2,0)	0,03
Воспалительные заболевания органов малого таза	23 (46,0)	8 (16,0)	0,001
Бесплодие	3 (6,0)	3 (6,0)	нд
Невынашивание беременности	10 (20,0)	7 (14,0)	нд
Преждевременные роды в анамнезе	10 (20,0)	0	<0,001
<i>Течение и осложнения беременности</i>			
Регулярное наблюдение	46 (92,0)	50 (100)	нд
Ранний токсикоз	10 (20,0)	21 (42,0)	0,02
Угрожающий выкидыш в I триместре	18 (36,0)	3 (6,0)	<0,001
Угрожающий выкидыш во II триместре	20 (40,0)	7 (14,0)	0,004
Истмико-цервикальная недостаточность	23 (46,0)	4 (8,0)	<0,001
Угроза преждевременных родов	42 (84,0)	7 (14,0)	<0,001
Хроническая плацентарная недостаточность	16 (32,0)	13 (26,0)	нд
Синдром задержки роста плода	3 (6,0)	1 (2,0)	нд
Вес новорожденных, г	1579±393	3400±352	<0,001
Рост новорожденных, см	37,8±4,2	51,4±2,0	<0,001
Средний балл по Апгар на 1-й минуте	3,7±0,8	8,1±0,3	<0,001
Средний балл по Апгар на 5-й минуте	4,8±0,8	8,5±0,6	<0,001

Примечание. нд — недостоверно.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления не анализировались.

Обсуждение

В систематическом обзоре 2016 г., изучавшем прогностические модели в акушерстве, авторы анализировали 263 модели для 40 различных исходов беременности [2]. Наибольшее количество таких моделей относилось к прогнозированию преэклампсии (n=69) и преждевременных родов (n=63). Если для моделей прогнозирования преэклампсии дискриминация составляет в целом AUC (площадь под ROC-кривой) 0,70–0,85, то для прогнозирования преждевременных родов — AUC 0,62–0,70.

Так, например, модель, созданная N. Sananes и соавт. [16], включала материнский возраст, индекс массы тела, курение и акушерский анамнез как предикторы спонтанных родов <37 нед с AUC (95% ДИ) 0,62 (0,60–0,64). Другая модель, предложенная J. Beta и соавт. [17] для прогнозирования ПР, оценивала возраст, рост, расовое происхождение, курение, вспомогательные репродуктивные технологии и отягощенный акушерский анамнез в реализации спонтанных ПР <34 нед с AUC (95% ДИ) 0,67 (0,64–0,70).

Несмотря на сильные стороны нашего исследования (подробные характеристики матери, включая социально-демографические, акушерский анамнез, соматические заболевания, поведенческие факторы; проспективное наблюдение при валидации модели; достаточный размер выборки при разработке модели; выбор современного метода статистической обработки материала), в предложенной модели имеются некоторые ограничения (малый размер выборки при валидации модели; отсутствие валидации модели у беременных по развитию осложненной беременности и в других медицинских организациях; в модель не включены лабораторно-инструментальные характеристики — длина шейки матки, концентрация ассоциированного с беременностью протеина А плазмы и т.д.).

Резюме основного результата исследования

На основании комплексной оценки прогностической значимости социально-демографических, акушерско-гинекологических и соматических факторов в прогнозировании преждевременных родов и их неблагоприятных исходов беременности нами предложена модель вероятностного прогнозирования. Предложенная модель имеет достаточную прогностическую значимость (чувствительность 73%, специфичность 71%) и сопоставимый показатель дискриминации модели — AUC 0,76 (качество хорошее). Первоначальная валидация модели позволила спрогнозировать риск преждевременных родов в группах высокого риска и оптимизировать ведение этих беременных с минимизацией неблагоприятных исходов беременности.

Обсуждение основного результата исследования

Важное значение имеет калибровка модели — соответствие между наблюдаемыми результатами и прогнозами. Для оценки клинической значимости предложенной модели в практическую работу женской консультации ГБУЗ ОПЦ г. Челябинска нами внедрена комплексная оценка изучаемых факторов для выделения групп высокого риска развития преждевременных родов и ассоциированных неблагоприятных исходов беременности.

Таблица 4. Характеристика течения и исходов беременности у женщин в исследуемых группах

Характеристики	Группа 1 (n=107)		Группа 2 (n=1039)		Группа 3 (n=101)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	n	%	n	%	n	%			
Регулярное наблюдение	57	64	871	83,9	100	99	<0,001	<0,001	<0,001
Нерегулярное наблюдение	16	18	125	12	1	1	нд	<0,001	<0,001
Не наблюдалась	16	18	43	4,1	0	0	<0,001	<0,001	нд
Первая явка до 6 нед	20	22,5	204	19,6	37	36,7	нд	0,034	<0,001
Первая явка до 12 нед	26	29,2	528	50,9	56	55,4	<0,001	<0,001	нд
Первая явка после 12 нед	43	48,3	307	29,5	8	7,9	<0,001	<0,001	<0,001
Угроза прерывания беременности	15	16,9	227	21,8	20	19,8	нд	нд	нд
Хроническая плацентарная недостаточность	20	22,5	244	23,5	20	19,8	нд	нд	нд
Угроза преждевременных родов	32	36	487	46,9	17	16,8	0,047	0,003	<0,001
Преэклампсия	4	4,5	38	3,7	13	12,9	нд	0,044	<0,001

Примечание. нд — недостоверно.

Ограничения исследования

Ограничения нашего исследования могут быть обусловлены особенностью методологического подхода. Комплексная оценка факторов риска преждевременных родов и перинатальных потерь позволила выделить ряд ассоциированных характеристик, позволяющих отнести женщин к группе высокого риска. Однако данная модель применима только к повторнородящим женщинам, и остается неизученным вопрос ее практического применения у первобеременных женщин. С целью оценки валидации предложенной модели прогнозирования и управления преждевременными родами требуется увеличение объема выборки. Другим ограничением может быть отсутствие предварительного расчета объема выборки исследования, однако с учетом большого числа включенных в исследование женщин и высокой частотой исходов вероятность ошибок первого и второго рода считается минимальной.

Заключение

Нами предложена модель прогнозирования преждевременных родов и перинатальных потерь с использованием доступных характеристик беременных женщин с ранних сроков беременности с умеренными

показателями диагностической значимости. Требуется дальнейшая валидизация модели в общей популяции, что будет определять ее клиническое применение. Дальнейшее улучшение прогностической способности новых моделей с ранних сроков беременности может потребовать включения определенных лабораторных параметров или биомаркеров и инструментальных показателей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено и опубликовано за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Семёнов Ю.А. — подготовка разделов «Обоснование», «Методы», «Результаты», «Обсуждение»; Долгушина В.Ф., Москвичева М.Г. — подготовка разделов «Обсуждение» и «Заключение»; Чулков В.С. — статистическая обработка, подготовка раздела «Аннотация» на английском языке. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Farina A, Simonazzi G, Rapacchia G, et al. Prospective evaluation of ultrasound and biochemical-based multivariable models for the prediction of late preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011;1(3–4):260. doi: 10.1016/j.preghy.2011.08.039.
- Kleinrouweler CE, Cheong-See FM, Collins GS, et al. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):79–90.e36. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.013.
- Herraiz I, Arbués J, Camaño I, et al. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1123–1129. doi: 10.1002/pd.2383.
- Lawn JE, Kinney M. Preterm birth: now the leading cause of child death worldwide. *Sci Transl Med.* 2014;6(263):263ed21. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa2563.
- Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2015;385(9966):430–440. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261–269. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60136-1.
- Kleinrouweler CE, Cheong-See FM, Collins GS, et al. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):79–90.e36. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.013.
- Sananès N, Langer B, Gaudineau A, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in singleton pregnancies: where are we and where are we going? A review of literature. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(6):457–461. doi: 10.3109/01443615.2014.896325.

9. Catley C, Frize M, Walker CR, Petriu DC. Predicting high-risk preterm birth using artificial neural networks. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2006;10(3):540–549. doi: 10.1109/titb.2006.872069.
10. Raglan GB, Lannon SM, Jones KM, Schulkin J. Racial and ethnic disparities in preterm birth among american indian and alaska native women. *Matern Child Health J.* 2016;20(1):16–24. doi: 10.1007/s10995-015-1803-1.
11. Culhane JF, Goldenberg RL. Racial disparities in preterm birth. *Semin Perinatol.* 2011;35(4):234–239. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.020.
12. York TP, Strauss JF, Neale MC, Eaves LJ. Racial differences in genetic and environmental risk to preterm birth. *PLoS One.* 2010;5(8):e12391. doi: 10.1371/journal.pone.0012391.
13. Meertens LJ, van Montfort P, Scheepers HC, et al. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review and independent external validation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018. doi: 10.1111/aogs.13358.
14. Семенов Ю.А., Чулков В.С., Сахарова В.В., Москвичева М.Г. Оценка факторов риска развития преждевременных родов у женщин с недоношенной беременностью // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — №4. — С. 493. [Semenov YuA, Chulkov VS, Sakharova VV, Moskvicheva MG. Assessment of risk factors for preterm birth in women with preterm pregnancy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(4):493. (In Russ).]
15. Гондаренко А.С., Галина Т.В., Смирнова Т.В., и др. Шкала риска сверхранных преждевременных родов // *Доктор.Ру.* — 2016. — Т.124. — №7. — С. 53–56. [Gondarenko AS, Galina TV, Smirnova TV, et al. Scale for assessing risk of extremely preterm birth. *Doctor.Ru.* 2016;7(124):53–56. (In Russ).]
16. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(1):18–22. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.042.
17. Beta J, Akolekar R, Ventura W, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;(1):75–83. doi: 10.1002/pd.2662.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Семёнов Юрий Алексеевич, к.м.н. [Yuriy A. Semenov, MD, PhD]; адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64 [address: 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092], e-mail: guzchelopc@mail.ru, SPIN-код: 1461-0646, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>

Долгушина Валентина Фёдоровна, д.м.н., профессор [Valentina F. Dolgushina, MD, PhD, Professor]; e-mail: dolgushinavf@yandex.ru, SPIN-код: 5319-7911, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

Москвичева Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор [Marina G. Moskvicheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: moskvichevamg@mail.ru, SPIN-код: 7056-8287, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6579-5869>

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент [Vasilij S. Chulkov, MD, PhD]; e-mail: vschulkov@rambler.ru, SPIN-код: 8001-0051, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>