

Статья поступила в редакцию 22.01.2024 г.

Беглов Д.Е., Новикова О.Н., Артёмук Н.В.

Министерство здравоохранения Кузбасса,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Проведенное научное исследование посвящено проблеме поиска предикторов преждевременных родов, поскольку имеющиеся тесты либо обладают низкой информативностью, либо являются дорогостоящей методикой.

Целью исследования является разработка компьютерной программы прогнозирования преждевременных родов у женщин Кемеровской области – Кузбасса.

Материалы и методы. Для определения наиболее значимых независимых предикторов преждевременных родов нами проведено исследование ($n = 350$), в котором проанализированы более 100 факторов, имеющих отношение к развитию преждевременных родов. В результате бинарной логистической регрессии выявлены четыре независимых лабораторных, клинических и параклинических предиктора риска развития преждевременных родов.

Результаты. На основании исследования выявлены наиболее значимые показатели, влияющие на риск развития преждевременных родов. Они включают уровни антител класса А к простагландину, класса G к бензо[а]пирену, длину шейки матки в 18+0-20+6 неделю беременности и курение.

Заключение. Воспользоваться программой можно, перейдя по QR-коду.

Ключевые слова: прогнозирование; преждевременные роды; компьютерная программа

Beglov D.E., Novikova O.N., Artyumuk N.V.

Ministry of Health of Kuzbass
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian

POSSIBILITIES OF PREDICTING PREMATURE BIRTH

The conducted scientific research is devoted to the problem of finding predictors of preterm birth, because the available tests either have low information content or are an expensive technique.

The purpose of the study. To develop a computer program for predicting premature births among women in the Kemerovo region – Kuzbass.

Materials and methods. To determine the most significant independent predictors of preterm birth, we conducted a study ($n = 350$), which analyzed more than 100 factors related to the development of preterm birth. As a result of binary logistic regression, four independent laboratory, clinical and paraclinical predictors of the risk of preterm birth were identified.

Results. Based on the study, the most significant indicators affecting the risk of premature birth were identified. They include levels of prostaglandin class A antibodies, benzo[a]pyrene class G antibodies, cervical length at 18+0-20+6 weeks of pregnancy and smoking.

Conclusion. You can use the program by clicking on the QR-code.

Key words: forecasting; premature birth; computer program

Проблеме прогнозирования преждевременных родов (ПР) посвящено большое количество исследований [1-7]. В настоящее время предложены несколько биохимических и биофизических тестов для выявления женщин с риском спонтанных ПР вне зависимости от наличия или отсутствия маточных сокращений [2-4, 7].

Доказанным фактом является то, что бимануальное влагалищное исследование уступает по своей значимости ультразвуковому исследованию (УЗИ) шейки матки [8, 9], а у пациенток с маточными сокращениями УЗИ может предсказать развитие ПР до 34 недель. По большей части, чем длиннее шейка матки, тем ниже риск ПР, и наоборот [10].

У женщин, поступивших с клиникой ПР, а также у бессимптомных женщин и пациенток группы высокого риска ПР лучшим методом прогнозирования ПР является трансвагинальное УЗИ шейки матки [10-13]. Если длина шейки матки 25 мм и менее и зафиксированы ПР, то чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность полученного результата при одноплодной беременности сроком менее 34 недель составили соответственно 76 %, 68 %, 20 % и 96 % [14, 15].

Мнение, что регистрация маточных сокращений приводит к ПР, легло в основу метода подсчета частоты и амплитуды маточных сокращений, ис-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-4-9



AEMUZH

Беглов Д.Е., Новикова О.Н., Артёмук Н.В. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 4-9.



пользуемого как при фиксации, так и при отсутствии клинической картины ПР. Вместе с тем, результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали отсутствие снижения частоты ПР при амбулаторном мониторинге сокращений матки [16].

Для определения риска развития ПР разработан ряд биохимических тестов. Так, у пациенток с угрожающими и начавшимися ПР в цервикальном и/или вагинальном секрете определяется фибронектин плода. Отрицательный результат теста на фетальный фибронектин устанавливает круг женщин с очень низким риском ПР [17].

Для прогнозирования ПР рекомендован Actim Partus, который представляет собой исследование отделяемого влагалища на rIGFBP-1. Этот тест, так же как тест на фибронектин, показал свою высокую информативность как при преждевременных, так и при своевременных родах [18-22]. Сравнительная оценка двух тестов (Actim Partus и теста на фетальный фибронектин) показала отсутствие полной корреляции между результатами тестов и длиной шейки матки, а в некоторых случаях и разноречивость результатов.

По данным Алихановой Е.С. с соавт., предикторами ПР у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) считаются клинические симптомы досрочного перестраивания ткани шейки матки, инфекций влагалища и шейки матки на момент постановки диагноза ИЦН, отсутствие лечения инфекции матки, угрожающий ранний выкидыш, выпячивание плодного пузыря, определение повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, нейтрофилов более 18 % и уровня макрофагального белка воспаления-1 β более 13,5 пг/мл, а также ВОХ1-белка группы протеинов высокой мобильности более 10 нг/л в слизи цервикального канала [1].

Для определения наиболее значимых независимых предикторов преждевременных родов нами проведено собственное исследование (n = 350), в котором проанализированы более 100 факторов, возможно имеющих отношение к развитию преждевременных родов. В окончательный многофакторный анализ включены все параметры, показавшие статистическую значимость в результате однофакторного сравнения: показатели иммуноглобули-

нов классов А и G к эстрогенам, прогестерону и бензо[а]пирену, индекс массы тела, наличие выкидышей и преждевременных родов в анамнезе, длина шейки матки менее 25 мм до начала лечения, активное курение, фибронектин. В результате бинарной логистической регрессии выявлены четыре независимых лабораторных, клинических и параклинических предиктора риска развития преждевременных родов (табл. 1).

Процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития преждевременных родов) составил 79,9 %, AUC – 0,866; $p < 0,0001$. Чувствительность – 86,1 %, специфичность – 74,3 %, оптимальный порог отсечения $p > 0,302$ (рис. 1).

p – вероятность того, что неблагоприятный исход произойдет (принимает значение от 0 до 1) вычислялось по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad \text{где } e - \text{константа равна } 2,71.$$

Для определения значения y проводился многофакторный анализ, получено уравнение регрессии:

$$y = -3,62 + A \times 0,62 + B \times 0,85 + C \times 1,19 + D \times 2,78, \text{ где}$$

A – IgA Pg более 2 у.е. (более 2 – 1, менее 2 – 0);

B – IgG Bp более 9 у.е. (более 9 – 1, менее 9 – 0);

C – длина шейки матки менее 24 мм (менее 24 мм – 1, более 24 мм – 0);

D – активное курение (да – 1, нет – 0).

Возможен расчет риска по представленной формуле с определением значения p , при этом если $p > 0,3$ – вероятность наступления неблагоприятного исхода (преждевременных родов) высока, а если значение p менее представленного порога отсечения – то развитие преждевременных родов маловероятно.

В дальнейшем проведена проверка работоспособности модели на независимой выборке женщин (n = 200) с наличием факторов риска развития преждевременных родов (наличием в анамнезе самопроизвольных выкидышей во втором триместре беременности или преждевременных родов). В результате проведенной проверки получены две группы риска: I группа – группа высокого риска преждевременных родов; II группа – группа низкого риска развития преждевременных родов (табл. 2).

Таблица 1
Коэффициенты уравнения логистической регрессии и ОШ для факторов, влияющих на развитие совокупного неблагоприятного исхода (преждевременных родов)

Table 1

Logistic regression equation coefficients and OR for factors influencing the development of cumulative adverse outcome (preterm birth)

Факторы	ОШ	95% ДИ	Коэффициент	Ст. ошибка	p	Балл
IgA Pg более 2,0 у.е.	2,3	1,1-4,9	0,85	0,382	0,0003	2
Ig G Bp более 9,0 у.е.	1,9	0,8-4,2	0,62	0,420	< 0,0001	1
Длина шейки матки до начала лечения менее 25 мм	16,1	4,8-52,9	2,78	0,607	< 0,0001	4
Активное курение	3,3	1,3-8,2	1,19	0,468	0,0007	3
Константа	–	–	-3,62	–	–	–

Таблица 2
Проверка работоспособности модели на независимой выборке
Table 2
Checking the performance of the model on an independent sample

Группы	Вероятность наступления неблагоприятного исхода, p	Реализация риска	
		абс.	%
1 группа (высокий риск)	> 0,3	42	87,5
2 группа (низкий риск)	< 0,3	3	1,97

Из 152 пациенток, отнесенных по классификационному индексу в группу низкого риска развития преждевременных родов, только у трех имела место реализация риска, причем в сроки поздних преждевременных родов (34-36⁺⁶ недель). Во второй группе женщин (n = 48), отнесенных в группу высокого риска развития преждевременных родов, наблюдались 42 случая реализации риска, в 14 наблюдениях развились сверхранные и ранние преждевременные роды.

Таким образом, для оценки риска развития преждевременных родов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (наличием

позднего выкидыша или преждевременных родов в анамнезе) или группы высокого риска по их развитию, наряду с существующими прогностическими шкалами, возможно использовать разработанную нами прогностическую модель, включающую уровни антител класса А к простагландину, класса G к бензо[а]пирену, длину шейки матки в 18⁺⁰-20⁺⁶ неделю беременности и курение.

По результатам данного исследования создана компьютерная программа и получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613012 от 01.03.2022 года. Воспользоваться программой можно, перейдя по QR-коду (рис. 2).

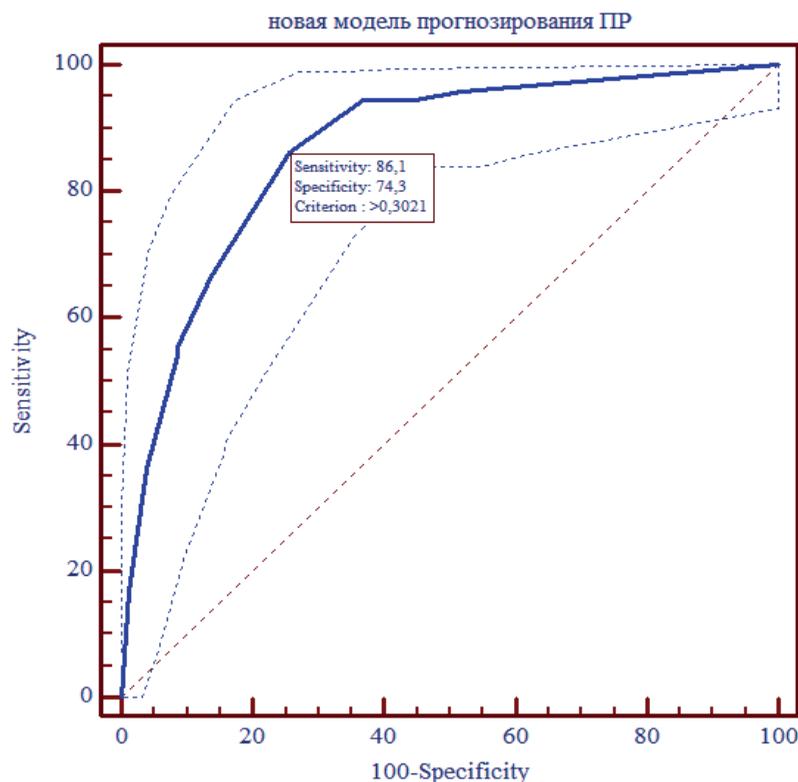


Рисунок 1
ROC-кривая для шкалы прогнозирования преждевременных родов (AUC = 0,866, p < 0,0001)
Figure 1
ROC curve for the preterm birth prediction score (AUC = 0.866, p < 0.0001)



Рисунок 2
QR-код для программы прогнозирования преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности
Figure 2
QR-code for the program for predicting preterm birth in isthmic-cervical insufficiency

Далее проведен сравнительный анализ прогностической эффективности имеющихся тестов — показателя фибронектина, укорочения шейки матки в $18^{+0}-20^{+6}$ неделю беременности по данным ультразвукового исследования менее 25 мм — с разработанной в данном исследовании шкалы для оценки риска неблагоприятного исхода (преждевременных родов) для пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (рис. 3).

На рисунке видно, что площадь под ROC-кривой у новой модели значимо превышает площади под кривыми у фибронектина и показателя длины шейки матки, что говорит о высокой прогностической способности новой модели.

ВЫВОДЫ

В исследовании отобраны наиболее значимые факторы риска преждевременных родов, к которым относятся длина шейки матки менее 25 мм при проведении второго ультразвукового скрининга, активное курение, обнаружение в крови беременных антител класса А к простагландину, класса G к бензо[а]пирену. Разработанная прогностическая шкала показала высокую эффективность и, наряду с существующими прогностическими шкалами, может быть использована для оценки риска развития ПР у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

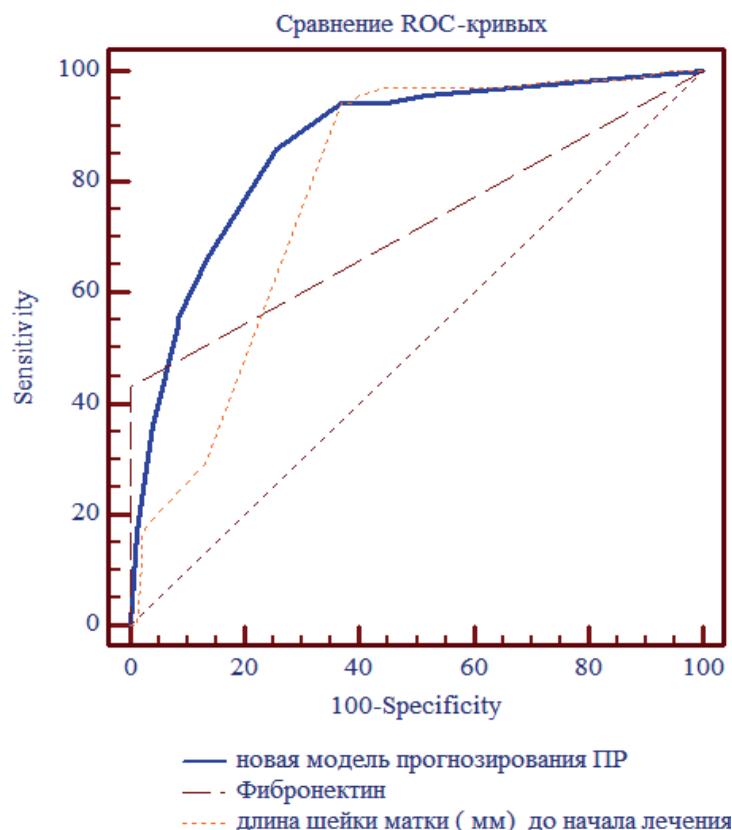


Рисунок 3
Сравнение прогностической значимости шкал риска фибронектина (AUC – 0,715), длины шейки матки менее 25 мм до начала лечения (AUC – 0,791) и новой модели прогнозирования преждевременных родов (AUC – 0,866) (сравнение ROC-кривых, $p = 0,001$)

Figure 3
Comparison of the predictive value of fibronectin risk scores (AUC – 0.715), cervical length less than 25 mm before treatment (AUC – 0.791) and a new model for predicting preterm birth (AUC – 0.866) (comparison of ROC curves, $p = 0.001$)

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Dolgushina VF, Alikhanova ES, Kurnosenko IV, Nadvikova TV. Isthmico-cervical insufficiency associated with cervicovaginal infections: features of the course of pregnancy and perinatal outcomes. *Ural medical journal*. 2021. Т.20, №1.С. 23-29. Russian (Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Надвикова Т.В. Истмико-цервикальная недостаточность, ассоциированная с цервиковагинальными инфекциями: особенности течения беременности и перинатальные исходы //Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 1. С. 23-29.) DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29
- Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(6): 610.e1-610.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.09.016

3. Melchor JC, Navas H, Marcos M, Iza A, De Diego M, Rando D, et al. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(5): 644-649. DOI: 10.1002/uog.18892
4. Reichmann JP. Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2): 325-327. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181801d66
5. Romero R. Spontaneous preterm labor can be predicted and prevented. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021. 57(1): 19-21. DOI: 10.1002/uog.23565
6. Honest H, Forbes CA, Durée NG, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess.* 2009; 13(43): 1-627. DOI: 10.3310/hta13430
7. Souza RT, McKenzie EJ, Jones B, de Seymour JV, Thomas MM, Zarate E, et al. Trace biomarkers associated with spontaneous preterm birth from the maternal serum metabolome of asymptomatic nulliparous women – parallel case-control studies from the SCOPE cohort. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 13701. DOI: 10.1038/s41598-019-50252-7
8. Nooshin E, Mahdiss M, Maryam R, Amineh S-N, Somayyeh NT. Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm Labor at 28-34 weeks of Gestation. *J Med Life.* 2020; 13(4): 536-542. DOI: 10.25122/jml-2020-0069
9. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, et al. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* 2021; 128(2): 195-206. DOI: 10.1111/1471-0528.16519
10. Li Q, Reeves M, Owen J, Keith LG. Precocious cervical ripening as a screening target to predict spontaneous preterm delivery among asymptomatic singleton pregnancies: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(2): 145-156. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.003
11. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. 214(5): 603.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.017
12. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, et al. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* 2021; 128(2): 195-206. DOI: 10.1111/1471-0528.16519
13. Rozenberg P. Is universal screening for cervical length among singleton pregnancies with no history of preterm birth justified? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016; 45(10): 1337-1345. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.023
14. Turienzo CF, Bick D, Briley AL, Bollard M, Coxon K, Cross P, et al. Midwifery continuity of care versus standard maternity care for women at increased risk of preterm birth: A hybrid implementation-effectiveness, randomised controlled pilot trial in the UK. *PLoS Med.* 2020; 17(10): e1003350. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003350
15. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, Hernandez-Andrade E, Pacora P, Erez O, et al. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(3): 288.e1-288.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.002
16. Home Uterine Activity Monitors- Final Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Reviewers. March 9, 2001.
17. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4): 431-438. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.038
18. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015; 43(4): 395-402. DOI: 10.1515/jpm-2014-0300
19. Hallingström M, Zedníková P, Tambor V, Barman M, Vajrychová M, Lenčo J, et al. Mid-trimester amniotic fluid proteome's association with spontaneous preterm delivery and gestational duration. *PLoS One.* 2020. 15(5): e0232553. DOI: 10.1371/journal.pone.0232553
20. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Rutanen EM, Paavonen J. Factors affecting decidual IGFBP-1 levels in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(1): 45-54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01959.x
21. Gokce A, Kalafat E, Sukur YE, Altinboga O, Soylemez F. Role of cervical length and placental alpha microglobulin-1 to predict preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(17): 3388-3392. DOI: 10.1080/14767058.2020.1818222
22. Kashanian M, Eshraghi N, Rahimi M, Sheikhsari N. Evaluation of placental alpha microglobulin-1(PAMG1) accuracy for prediction of preterm delivery in women with the symptoms of spontaneous preterm labor; a comparison with cervical length and number of contractions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(3): 534-540. DOI: 10.1080/14767058.2020.1728246

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НОВИКОВА Оксана Николаевна

650059, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

E-mail: oxana777_07@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

БЕГЛОВ Дмитрий Евгеньевич, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; министр здравоохранения Кузбасса, Администрация Правительства Кузбасса, г. Кемерово, Россия.
E-mail: beglik@gmail.com ORCID 0000-0003-3871-5450

НОВИКОВА Оксана Николаевна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: oxana777_07@mail.ru ORCID 0000-0001-5570-1988

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID 0000-0001-7014-6492

INFORMATION ABOUT AUTHORS

BEGLOV Dmitry Evgenievich, correspondence graduate student of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University; minister of health of Kuzbass, Administration of the Government of Kuzbass, Kemerovo, Russia. E-mail: beglik@gmail.com ORCID 0000-0003-3871-5450

NOVIKOVA Oksana Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: oxana777_07@mail.ru ORCID 0000-0001-5570-1988

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID 0000-0001-7014-6492