

УДК 618.39-002-036-073:519.23

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-05>

Метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности

Л. В. Косцова

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности.

Материалы и методы. Сыворотка крови, цельная кровь, медицинская карта стационарного пациента (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 беременных. У обследованных пациентов оценивалась концентрация интерлейкина-6 с помощью иммуноферментного анализа. Уровень лейкоцитов и моноцитов определялся в цельной крови общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе. Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica», 10.0 и язык программирования «R», версии 4.1.

Результаты. Разработанное уравнение логистической регрессии (чувствительность — 87,5 %, специфичность — 83,33 %, точность классификации — 86,17 %) путем определения линейного предиктора Z позволяет отнести беременную к группе высокого риска по развитию репродуктивной потери в I триместре ($Z > -0,4519$).

Заключение. Предложенный новый метод определения высокого риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности позволяет проводить соответствующие лечебные мероприятия, способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщин, улучшению фертильности и увеличению рождаемости.

Ключевые слова: репродуктивная потеря, I триместр беременности, уравнение логистической регрессии

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Косцова ЛВ. Метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-05>

Method for determining the risk of developing reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy

Liubou V. Kastsova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To develop a method for determining the risk of reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy.

Materials and methods. Blood serum, whole blood, medical records of an inpatient (form No. 003/-07), and exchange cards (form No. 113/-07) of 94 pregnant women. Interleukin-6 concentration was assessed in the examined patients by immune-enzyme analysis. The level of leukocytes and monocytes was determined in whole blood by general clinical routine methods on a hematology analyzer. Statistica 10.0 software package and “R” programming language, version 4.1, were used for statistical analysis.

Results. The developed logistic regression equation (sensitivity, 87.5%; specificity, 83.33%; classification accuracy, 86.17%) by determining the linear predictor Z makes it possible to assign a pregnant woman to the high risk group for the development of reproductive loss in the 1st trimester ($Z > -0.4519$).

Conclusion. The proposed new method for determining a high risk of developing reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy makes it possible to carry out appropriate therapeutic measures to help preserve women’s reproductive health, improve fertility, and increase the birth rate.

Keywords: reproductive loss, I trimester of pregnancy, logistic regression equation

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kastsova LV. Method for determining the risk of reproductive loss in the 1st trimester of pregnancy. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-05>

Введение

В настоящее время репродуктивные потери представляют собой медицинскую и социальную проблему, особо актуальную при современном снижении естественного прироста населения [1, 2].

Следует подчеркнуть, что самопроизвольное прерывание беременности является одним из самых распространенных осложнений. Вместе с этим важно отметить значимость первого триместра гестации, так как нарушение течения беременности и механизмов регуляции в сроках до 12 недель рассматривается как отправная точка дальнейшего неблагоприятного исхода, поэтому ранние сроки беременности находятся в центре внимания научного общества во всем мире [3, 4].

По данным литературных источников, в структуре невынашивания частота привычного выкидыша составляет от 5 до 20 %, при этом необходимо отметить, что 75–80 % потерь происходит в I триместре беременности [5].

Известно, что к ранним репродуктивным потерям относятся все случаи самопроизвольного прерывания беременности в сроках до 12 недель [6]. При этом в последнее время все репродуктивные потери объединяют в синдром потери плода. Неразвивающаяся беременность (НБ) и самопроизвольный выкидыш (СВ) являются составной частью этого синдрома и представляют собой варианты невынашивания беременности [6].

Важно отметить, что НБ является одним из вариантов выкидыша, однако в отличие от самопроизвольного прерывания беременности при этом не наблюдается спонтанное опорожнение полости матки. Рабочей группой Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European society of human reproduction and embryology, ESHRE) в 2020 г. было отмечено, что говорить о выкидыше целесообразно только при локализации эмбриона (плода) в полости матки [7].

Для оценки течения беременности в I триместре большое прогностическое значение имеет динамическое определение хорионического гонадотропина (ХГ). Для ранних репродуктивных потерь характерно снижение концентрации данного гормона в крови [8].

Кроме того, информативным методом диагностики невынашивания беременности ранних сроков задолго до возникновения клинических симптомов являются данные ультразвукового исследования [8].

Высокая частота невынашивания беременности, отсутствие тенденции к снижению, а также патогенетических маркеров ранней диагностики и прогнозирования репродуктивных потерь в I триместре гестации определили выбор темы и цели исследования.

Разработка высокоинформативных методов определения высокого риска развития репродуктивной потери в I триместре гестации имеет

практическое значение, так как позволит своевременно проводить ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование уровня ХГ в крови у данной категории пациенток, а также проводить соответствующие лечебные мероприятия, что будет способствовать сохранению репродуктивного здоровья женщин, улучшению фертильности и увеличению рождаемости.

Цель исследования

Разработать метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования являлась сыворотка крови, цельная кровь, медицинские карты стационарных пациентов (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 беременных в возрасте 18–40 лет. Все обследованные женщины были разделены на две группы. Основную группу составили 64 беременных с угрозой невынашивания на ранних сроках с последующим подтверждением диагноза «Погибшее плодное яйцо и непустырный занос» (О 02.0), «Самопроизвольный аборт» (О 03) до инструментального и медикаментозного опорожнения полости матки.

Критерии включения: срок беременности 6–12 недель, одноплодная беременность, первичный эпизод невынашивания беременности, отсутствие анатомической, а также тяжелой соматической и гинекологической патологии, наличие информированного согласия на участие в проводимом исследовании. Группа контроля состояла из 30 женщин с нормально протекающей беременностью, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации.

У обследованных беременных проводился забор крови из локтевой вены натощак в утренние часы для оценки концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), лейкоцитов, моноцитов.

Количественное определение уровня ИЛ-6 в сыворотке проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit cat. № EH0201 (Китайская Народная Республика) с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе «SUNRISE TECAN» при длине волны 450 нм.

Уровень лейкоцитов и моноцитов определялся в цельной крови общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе «Sysmex XN-350» (Япония).

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica», 10.0 и язык программирования «R», версии 4.1 [9]. Описательные статистики численных показателей представлены в виде медианы (Me),

Q_1 , Q_3 — первый и третий квартили. Сравнение уровней показателя между двумя независимыми группами выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Номинативные показатели в различных группах анализировались путем построения таблиц сопряженности с вычислением абсолютных и относительных частот встречаемости градаций признака в каждой группе.

Доверительные интервалы для процентов встречаемости бинарных признаков находили при помощи метода Вильсона, для мультиномиальных признаков использовался метод Гудмана. Сравнение распределений частот встречаемости градаций номинального показателя между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 -Пирсона, в случае невозможности его использования применялся точный критерий Фишера, адаптированный для таблиц произвольной размерности. Парные апостериорные сравнения распределений номинальных признаков выполнялись при помощи этих же критериев с использованием поправки Холма – Бонферрони. Кроме того, было разработано уравнение бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что средний возраст женщин основной группы составил 28 (25; 34) лет, женщин группы контроля — 28 (25; 30) лет. Различия по возрасту между группами не выявлены ($p = 0,44$, $U = 1055,5$).

Сроки беременности в обеих группах были сопоставимы: 9,9 (8,7; 11,1) и 10,6 (9,9; 11,4) недели соответственно в основной и контрольной группах ($p = 0,18$, $U = 793,0$).

При проведении анализа репродуктивной функции было отмечено, что среднее количество беременностей не имело значимых различий и составило 1 (1; 2) в двух группах ($p = 0,740$, $U = 998,0$). При этом данная беременность была первой у 32 (50 (38,1; 61,9) %) женщин основной группы и у 16 (53,33 (36,14; 69,77) %) женщин — в группе контроля ($\chi^2 = 0,006$, $df = 1$, $p = 0,9362$).

У 51,56 (39,58; 63,37) % женщин основной группы и у 53,33 (36,14; 69,77) % женщин контрольной группы отмечалось отсутствие родов в анамнезе ($\chi^2 = 0,001$, $df = 1$, $p = 1,0000$). При этом 30 (46,88 (35,18; 58,93) %) женщин основной группы и 12 (40 (24,59; 57,68) %) контрольной группы рожали 1–2 раза ($\chi^2 = 0,162$, $df = 1$, $p = 0,6874$), с тремя и более родами в анамнезе в основной группе была 1 (1,56 (0,28; 8,33) %) женщина и 2 (6,67 (1,85; 21,32) %) женщины — из группы контроля ($p = 0,2380$).

По данным исследования, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови беременных имел статистически значимые отличия между двумя группами. Так, у женщин с угрозой невынашивания ИЛ-6 составил 0,774 (0,426; 1,58) пг/мл, что было достоверно выше, чем у женщин с физиологической беременностью: 0,25 (0,226; 0,795) пг/мл ($p = 0,001$, $U = 1368,5$).

При определении уровня лейкоцитов выявлено, что у женщин с физиологической беременностью он составил 6,4 (5,6; 7,2) $\times 10^9$ /л, у беременных с угрозой невынашивания — 8,7 (7,47; 10,46) $\times 10^9$ /л. Необходимо подчеркнуть наличие достоверных различий в концентрации данного показателя между основной группой и группой контроля ($p = 0,001$, $U = 1650,5$). Кроме того, количество моноцитов в основной группе достоверно превышало ($p = 0,001$, $U = 1494,5$) их уровень в группе контроля и составило 6 (5; 7) % и 4 (3; 4) % соответственно.

Учитывая полученные результаты, можно полагать, что сдвиг в сторону провоспалительного цитокина ИЛ-6, который выполняет важнейшую роль в запуске воспаления, а также тенденция к увеличению количества лейкоцитов и моноцитов в общеклиническом анализе крови у женщин с угрозой невынашивания в ранних сроках могут свидетельствовать о формировании провоспалительного каскада и являться триггером, запускающим механизмы прерывания гестации.

Имеющиеся результаты измерений показателей в обеих группах общим объемом у 94 беременных позволили построить уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи. В таблице 1 представлены оценки параметров модели.

Таблица 1. Оценки коэффициентов регрессионной модели
Table 1. Estimates of regression model coefficients

Переменная	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка коэффициента	z-значение	p
Своб. член	-12,7628	2,4971	-5,1111	0
X1	-1,1792	0,6069	-1,9428	0,05
X2	0,8053	0,2763	2,9149	0,0036
X3	1,266	0,2778	4,5575	0
X4	0,6962	0,1791	3,8876	0,0001

Примечание. X1 — первобеременные; X2 — ИЛ-6 пг/мл; X3 — количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л; X4 — моноциты, %

Линейный предиктор Z уравнения логистической регрессии согласно данной модели будет иметь вид:

$$Z = -12,7628 - 1,1792 \times X_1 + 0,8053 \times X_2 + 1,266 \times X_3 + 0,6962 \times X_4,$$

где Z — линейный предиктор;

X_1 — первобеременные (если первобеременная, подставляем в регрессионное уравнение 1, если повторнобеременная, то подставляем 0);

X_2 — ИЛ-6 пг/мл;

X_3 — количество лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$;

X_4 — моноциты, %.

Вероятность развития репродуктивной потери в I триместре беременности определяется по формуле:

$$P = 1/[1 + e^{-Z}],$$

где $e \approx 2,7182$.

Так как предполагалась бинарная классификация пациентов, то необходимо было выбрать порог отсечения по данной вероятности, превышение которого позволило бы отнести беременную к группе высокого риска по развитию репродуктивной потери в I триместре беременности. Для выбора порога отсечения был выполнен ROC-анализ. На рисунке 1 приведена ROC-кривая модели.

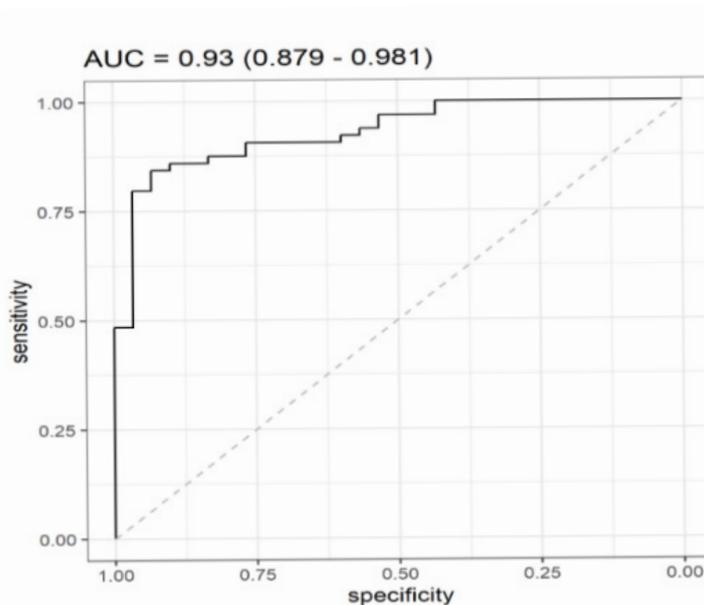


Рисунок 1. ROC-кривая модели
Figure 1. ROC curve of the model

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,93 (0,879–0,981), что свидетельствует о хорошей предсказательной способности построенной модели. По результатам ROC-анализа в качестве порога отсечения была выбрана вероятность $p_0 = 0,3889$. При данном пороге отсечения чувствительность равна $Se = 87,5\%$, специфичность $Sp = 83,33\%$, точность $Acc = 86,17\%$; прогностические значимости: положительная (PPV) и отрицательная (NPV) равны, соответственно, 91,8 и 75,76 %. В таблице 2 представлена матрица ошибок модели.

Для упрощения классификации в практической деятельности можно использовать порог отсечения по линейному предиктору $Z_0 = -0,4519$, который является решением уравнения $P_0 = 1/[1 + e^{-Z_0}]$. Превышение линейным предиктором Z для данной пациентки порогового

значения Z_0 позволяет отнести беременную к группе высокого риска по развитию репродуктивной потери в I триместре гестации.

Таблица 2. Матрица ошибок модели
Table 2. Matrix of model errors

Действительное значение	Предсказанное значение	
	патологии нет	патология есть
Патологии нет	25	5
Патология есть	8	56

На рисунке 2 представлена схема бинарной классификации моделью (сигмоидная функция), также указаны порог отсечения по линейному предиктору $Z_0 = LP_0 = -0,4519$ и соответствующая пороговая вероятность $p_0 = 0,3889$.

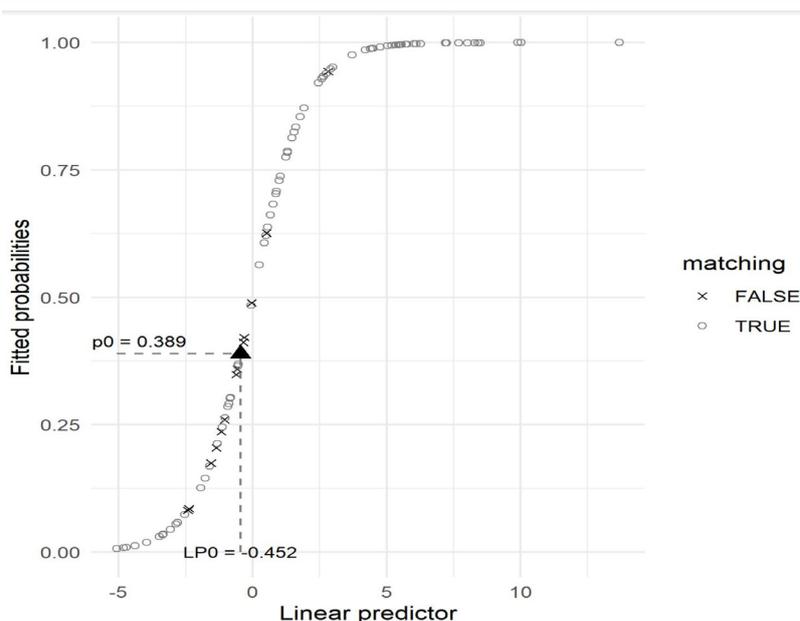


Рисунок 2. Схема бинарной классификации моделью
Figure 2. Binary classification scheme by the model

Примечание. x FALSE — неверно классифицированные моделью пациентки;
TRUE — правильно отнесенные к соответствующему классу

С точки зрения математических допущений полученная модель является адекватной, поскольку, как было указано выше, оценки коэффициентов являются статистически значимыми; остаточный девианс модели равен 80,9, в то время как для нуль-модели он составляет 171,77; значение информационного критерия Акаике равно 90,9, для нуль-модели — 119,73; также

была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 82,3 %.

Отношение шансов (ОШ) для независимых переменных в модели, а также 95 % доверительные интервалы (ДИ) для каждого ОШ приведены в таблице 3.

Таблица 3. ОШ (с 95 % ДИ) для независимых переменных в модели

Table 3. Odds ratio (with 95% confidence intervals) for independent variables in the model

Переменная	ОШ	Нижняя граница 95 % ДИ для ОШ	Верхняя граница 95 % ДИ для ОШ	р-значение оценки коэффициента
X1	0,3075	0,0866	0,9622	0,05
X2	2,2373	1,3123	3,9516	0,004
X3	3,5465	2,2078	6,6189	0,0001
X4	2,0061	1,4567	2,9715	0,0001

Примечание. X1 — первобеременные; X2 — ИЛ-6 пг/мл; X3 — количество лейкоцитов $\times 10^9/л$; X4 — моноциты, %

Таким образом, на основании полученного регрессионного уравнения:

$$Z = -12,7628 - 1,1792 \times X1 + 0,8053 \times X2 + 1,266 \times X3 + 0,6962 \times X4,$$

где Z — линейный предиктор;

X1 — первобеременные (если первобеременная, подставляем в регрессионное уравнение 1, если повторобеременная, то подставляем 0);

X2 — ИЛ-6 пг/мл;

X3 — количество лейкоцитов $\times 10^9/л$;

X4 — моноциты, %.

При значении Z более $-0,4519$ у беременной определяется высокий риск развития репродуктивной потери в I триместре. В случае, если Z равен $-0,4519$ или менее, у беременной риск развития репродуктивной потери в I триместре — низкий.

Применение нового разработанного метода определения высокого риска развития репродуктивной потери в I триместре позволит своевременно проводить ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование уровня ХГ в крови у данной категории пациенток. При подтверждении диагноза «Угрожающий аборт» (О 20.0) проведение лечебно-профилактических мероприятий, согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (2018), сможет способствовать пролонгированию гестации, внести значительный вклад в сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женщин, улучшая демографическую ситуацию в Республике Беларусь.

Ранняя постановка диагноза «Погибшее плодное яйцо и непузырный занос» (О 02.0) име-

ет большое практическое значение, поскольку способствует уменьшению риска возникновения осложнений, связанных с длительным пребыванием погибшего плодного яйца в полости матки.

Заключение

Предложенный новый метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре гестации отвечает таким требованиям, как высокая чувствительность (87,5 %), специфичность (83,33 %) и точность (86,17 %). Кросс-валидация метода составляет 82,3 %.

Применение разработанного метода позволяет проводить соответствующие лечебные мероприятия, способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщин, улучшению фертильности и увеличению рождаемости.

Список литературы

1. Волков ВГ, Чурсина ОВ. Роль комплексной оценки шейки матки в I триместре беременности для прогнозирования преждевременных родов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(2):174-181. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.094>
2. Ордянец ИМ, Молчанова ОК, Алеев ИА, Исмаилова А, Мухаммаджанова М. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):56-59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59>
3. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;4(4):CD013792. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013792.pub2>
4. Фролова НИ, Белокрыницкая ТЕ. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности. *Гинекология*. 2019;21(3):9-16. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.4.190523>
5. Доброхотова ЮЭ, Ганковдская ЛВ, Бахарева ИВ, Свищич ОА, Малушенко СВ, Магомедова АМ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):5-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
6. Сидельникова ВМ. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Москва, 2013. с. 81-168.
7. Kirk E, Jakab A, Le Clef N, Ankum P. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Reprod Open.* 2020;(4):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>
8. Айламазян ЭК. Акушерство. Национальное руководство. Москва, 2019. 608 с.
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <https://www.r-project.org/about.html>

References

1. Volkov VG, Chursina OV. A role of comprehensive cervix assessment in the first trimester of pregnancy for predicting preterm delivery. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction*. 2020;14(2):174-181. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.094>
2. Ordiyants IM, Molchanova OK, Aleev IA, Ismailova A, Mukhammadzhanova M. Prediction of early pregnancy loss: versions and contraversions. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education*. 2021;9(3):56-59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59>
3. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;4(4):CD013792. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013792.pub2>
4. Frolova NI, Belokrinitckaya TE. Epigenetic factors and molecular markers of the risk of early pregnancy losses. *Gynecology*. 2019;21(3):9-16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.4.190523>
5. Dobrohotova JuJu, Gankovskaja LV, Bahareva IV, Svitich OA, Malushenko SV, Magomedova AM. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(7):5-10. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
6. Sidelnikova VM. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage. Moskva, 2013. p. 81-168. (In Russ.).
7. Kirk E, Jakab A, Le Clef N, Ankum P. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open*. 2020;(4):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa055>
8. Ajlamazjan JeK. Akusherstvo. Nacionalnoe rukovodstvo. Moskva, 2019. 608 p. (In Russ.).
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <https://www.r-project.org/about.html>

Информация об авторе / Information about the author

Косцова Любовь Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Liubou V. Kastsova, Ph.D. student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Косцова Любовь Владимировна
e-mail: kostsova94@mail.ru

Liubou V. Kastsova
e-mail: kostsova94@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 14.10.2022

Принята к публикации / Revised 20.02.2023