

Прогностические риск-ориентированные модели развития невынашивания беременности

О. В. Ширай^{*1}, Б. И. Асланов², С. В. Рищук², С. Е. Мельникова²

¹Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы»

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Широкая распространенность репродуктивных потерь диктует необходимость разработки прогностических риск-ориентированных моделей развития невынашивания беременности для персонализированной профилактики.

Цель. Определить предикторы и разработать прогностические риск-ориентированные модели развития невынашивания беременности.

Материалы и методы. Проведено эпидемиологическое исследование «случай-контроль» с участием 282 женщин: 152 женщины с самопроизвольным прерыванием беременности (≤ 21 неделя гестации) в группе «случай» и 130 женщин с доношенной беременностью в группе «контроль».

Использовались аналитический эпидемиологический метод, метод анкетирования, лабораторные и статистические методы. **Результаты и обсуждение.** В ходе исследования были выявлены статистически значимые предикторы невынашивания беременности, на основании многомерного анализа которых построены две математические модели прогнозирования репродуктивных потерь. Социально-демографические факторы (возраст ≥ 35 лет (скорректированное ОШ = 11,1; 95 % ДИ: 1,46–238; $p = 0,043$), руководящая должность (ОШ = 8,92; 95 % ДИ: 2,93–31,6; $p < 0,001$). Клинико-anamnestические факторы (аборт по медицинским показаниям в анамнезе (ОШ = 8,07; 95 % ДИ: 1,50–55,8; $p = 0,021$), курение во время беременности (ОШ = 6,06; 95 % ДИ: 1,45–33,4; $p = 0,022$). Микробиологические факторы: выраженный дисбиоз кишечника (ОШ = 9,51; 95 % ДИ: 2,37–64,7; $p = 0,005$). Выявлен протективный эффект нормального индекса массы тела (18,6–25 кг/м²) в отношении вынашивания беременности (ОШ = 0,03; 95 % ДИ: 0,001–0,32; $p = 0,008$).

Построенные модели показали хорошую прогностическую способность, высокую чувствительность и специфичность. **Заключение.** Разработанные прогностические модели рисков невынашивания беременности, основанные на комплексной оценке социально-демографических, клинических и микробиологических предикторов, демонстрируют высокую специфичность в стратификации риска самопроизвольного прерывания беременности (AUC 0,861 и 0,790). Возможны совершенствование, валидация полученных моделей и дальнейшее их внедрение в медицинскую деятельность.

Ключевые слова: прогностические, предиктивные модели, невынашивание беременности, факторы риска

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ширай О. В., Асланов Б. И., Рищук С. В. и др. Прогностические риск-ориентированные модели развития невынашивания беременности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(3):83-93. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-3-83-93>

Risk-Stratified Predictive Models of Pregnancy Loss

OV Shirai^{*1}, BI Aslanov², SV Rishchuk², SE Melnikova²

¹St. Elizabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

²North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Given the substantial prevalence of pregnancy loss (20-46 % of conceptions), there is an urgent need to establish risk-prediction models for miscarriage to facilitate targeted preventive interventions. **Aim.** To identify predictors of miscarriage and to develop prognostic models of miscarriage development based on risk assessment. **Materials and methods.** We conducted a case-control study involving 282 women: 152 cases of spontaneous pregnancy loss (≤ 21 weeks gestation) and 130 controls with term deliveries. The assessment protocol included: a standardized 77-item questionnaire, validated Russian version of the Perinatal Anxiety Screening Scale (PASS-R, 31 items). Laboratory analyses comprised: molecular biological methods: quantitative PCR analysis of vaginal microbiota, microbiological assays: oropharyngeal swabs with semi-quantitative microbial growth assessment, fecal bacteriological examination for dysbiosis. Statistical analysis was performed using R software (v4.3.1), incorporating: univariate and multivariate logistic regression, ROC curve analysis (AUC) for model performance evaluation. **Results and discussion.** Multivariate

^{*} Для переписки: Ширай Ольга Владимировна, начальник отдела, врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14. +7 (931) 213-83-94, olga.epidemiolog@yandex.ru. ©Ширай О. В. и др.

^{**} For correspondence: Shirai Olga V., Head of the Department-Epidemiologist; St. Elizabeth City Hospital, 14, Vavilov street, Saint Petersburg, 195257, Russia. +7 (931) 213-83-94, olga.epidemiolog@yandex.ru. ©Shirai OV, et al.

analysis identified statistically significant predictors of pregnancy loss, enabling development of two predictive mathematical models with strong discriminatory capacity. Key risk factors included: socio-demographic predictors (maternal age ≥ 35 years (aOR = 11.1; 95 % CI: 1.46–238; $p = 0.043$), leadership occupation (OR = 8.92; 95 % CI: 2.93–31.6; $p < 0.001$). Protective factor: normal body mass index (18.6–25 kg/m²; OR = 0.03; 95 % CI: 0.001–0.32; $p = 0.008$). Clinical-anamnestic factors: medically indicated abortion history (OR = 8.07; 95 % CI: 1.50–55.8; $p = 0.021$), smoking during pregnancy (OR = 6.06; 95 % CI: 1.45–33.4; $p = 0.022$). Microbiological markers: severe intestinal dysbiosis (OR = 9.51; 95 % CI: 2.37–64.7; $p = 0.005$). The developed models demonstrated excellent predictive performance, with high sensitivity and specificity (AUC 0.86 and 0.79). **Conclusion.** The developed pregnancy loss risk prediction models, incorporating comprehensive socio-demographic, clinical, and microbiological predictors, demonstrate high specificity for spontaneous abortion risk stratification (AUC 0.861 and 0.790). These models show potential for refinement, validation, and eventual clinical implementation.

Keywords: prognostic, predictive models, miscarriage, risk factors

No conflict of interest to declare.

For citation: Shirai OV, Aslanov BI, Rishchuk SV, et al. Prognostic risk-based models of miscarriage development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(3):83-93 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-3-83-93>

Введение

В настоящее время накоплен определенный опыт в изучении причин невынашивания беременности. По данным ряда исследований, распространенность неблагоприятных перинатальных исходов за последние десятилетия во всем мире возросла с 20 % до 46 % в структуре всех беременностей [7,9]. При этом порядка 80 % потерь приходится на первый триместр, примерно 1–3 % фертильных пар сталкиваются с невынашиванием беременности, причем более чем у половины явный этиологический фактор не удается определить [7,9,20]. Выявление и углубленное изучение прогностических факторов риска, определяющих исход гестации, является актуальной задачей на современном этапе развития медицины. Создание прогностических риск-ориентированных моделей развития невынашивания беременности и их использование в медицинских учреждениях акушерско-гинекологического профиля рассматривается как перспективное направление для внедрения индивидуального подхода к профилактике репродуктивных потерь на этапе прегравидарной подготовки [1–3]. Прогностические модели позволяют оценить как персонифицированный риск развития неблагоприятных исходов беременности, так и выявлять группы высокого риска с целью ранней диагностики и коррекции патологических состояний, способствующих развитию невынашивания беременности. Ряд исследований убедительно демонстрирует необходимость создания и внедрения в повседневную практику специалистов акушерско-гинекологического профиля прогнозирования рисков развития невынашивания беременности с помощью многофакторных моделей [4–6]. Большинство из них включает лишь часть предикторов развития репродуктивной потери, тогда как данное состояние имеет многофакторную и, нередко, идиопатическую природу. Все это демонстрирует важность дальнейшего комплексного, междисциплинарного подхода к использованию математического прогнозирования для объективной оценки факторов риска невынашивания

беременности и разработке эффективных профилактических мер.

Цель – определить предикторы и разработать прогностические риск-ориентированные модели развития невынашивания беременности.

Материалы и методы

Проведено эпидемиологическое исследование «случай-контроль». Всего в исследовании приняли участие 282 женщины репродуктивного возраста (18–49 лет). В группу «случай» ($n = 152$) вошли пациентки с самопроизвольным прерыванием беременности (до 21 недели гестации), проходившие лечение в гинекологическом отделении Елизаветинской больницы (Санкт-Петербург).

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 3 от 13.03.2024 г.).

В контрольную группу ($n = 130$) были включены женщины с физиологической доношенной беременностью (37+1 – 41 неделя), родоразрешившиеся в Родильном доме № 16 (Санкт-Петербург).

Для определения социально-демографических, клиничко-анамнестических и алиментарно-зависимых предикторов невынашивания беременности в обеих группах было проведено анкетирование с использованием карты опроса, состоящей из 77 вопросов, и путем заполнения русскоязычной версии опросника скрининговой шкалы перинатальной тревоги PASS-R (The Perinatal Anxiety Screening Scale – PASS). Все участницы подписали информированное, добровольное согласие на участие в исследовании.

Для оценки влияния изменения микробиоценоза кишечного, генитального и назофарингеального биотопов на исходы беременности углубленное обследование прошли 130 женщин, отобранных случайным образом из групп «случай» и «контроль» по 65 человек из каждой.

Использовались молекулярно-биологические и бактериологические методы. Проводилось молекулярно-биологическое исследование отделяемого из заднебокового свода влагалища на выраженность нарушения микробиоценоза генитального тракта; бактериологическое исследование образцов со слизистой оболочки миндалин и задней стенки глотки на наличие аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов с полуколичественной оценкой их роста, а также бактериологическое исследование микробиоты кишечника с установлением выраженности дисбиоза. Для оценки дисбиоза в рассматриваемых биотопах и степени его выраженности учитывали количество наиболее значимых составляющих нормофлору и относящихся к условно-патогенным маркерным микроорганизмов.

Интерпретация результатов исследования на дисбиоз влагалища: в случае нормоценоза – лактобактерии в норме ($>80\%$); при дисбиозе – снижение нормофлоры (лактобактерий) при нормативных ($<10^4$) или повышенных ($>10^4$) показателях условно-патогенной флоры (УПФ); в случае нормативного показателя УПФ дисбиоз оценивался как умеренный, в случае повышенного – как выраженный. Результат бактериологического исследования кала на дисбиоз: при нормоценозе – бифидум и лактофлора в норме ($>80\%$); при дисбиозе – снижение нормофлоры (преимущественно бифидумбактерий) при нормативных ($<10^4$) или повышенном показателе УПФ ($>10^4$). Причем в случае нормативного показателя УПФ дисбиоз интерпретировался как умеренный, в случае повышенного – как выраженный.

Статистический метод включал в себя анализ данных с использованием языка программирования R (версия 4.3.1). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей (n , %) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Количественные показатели представлены как медиана [Q1–Q3] для данных с ненормальным распределением и среднее стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных параметров (проверка нормальности – критерий Шапиро-Уилка). Однофакторный анализ включал для категориальных переменных: χ^2 -критерий (точный критерий Фишера при ожидаемых частотах <5); для количественных показателей: U-критерий Манна-Уитни; ROC-анализ для оценки диагностической значимости переменных. Многофакторный анализ включал бинарную логистическую регрессию с пошаговым отбором переменных (критерии отбора: $p < 0,05$ для включения, $p > 0,10$ для исключения). Результаты многофакторного анализа представлены в виде скорректированных отношений шансов (aOR) с 95 % ДИ. Оценка прогностических качеств полученных моделей производилась с помощью показателя площади под ROC-кривой (AUC). Уровень статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$

(двусторонний). Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты

Общеизвестные описанные в литературе предикторы невынашивания беременности включают физиологические и социальные аспекты. Как правило, это возраст женщины моложе 20 лет и старше 35 лет, изменения индекса массы тела, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, повышенный уровень тревоги, депрессия, посттравматические стрессовые расстройства, курение до и во время беременности, в том числе пассивное, употребление алкоголя, неблагоприятное воздействие окружающей и рабочей среды [7,9,17]. Сравнительный анализ базовых характеристик между группами выявил статистически значимые различия по ряду социально-демографических, анамнестических и поведенческих факторов (табл. 1). Следует отметить, что в группе «случай» достоверно чаще встречались женщины старше 35 лет (45 % против 17 %, $p = 0,001$), с высшим образованием (60 % против 37 %, $p < 0,001$) и занимавшие руководящие должности (16 % против 5,4 %, $p < 0,001$). Анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между возрастом женщин и занятием руководящих должностей ($p < 0,001$). В группе «случай» доля женщин старше 35 лет и занимающих руководящие позиции составила 16 % (24 из 152), тогда как в контрольной группе аналогичный показатель был достоверно ниже – 5,4 % (7 из 130). При этом 75 % (18 из 24) женщин на руководящих должностях в группе «случай» были старше 35 лет, в то время как в контрольной группе – 57 % (4 из 7). Данное распределение позволяет предположить наличие кумулятивного эффекта двух факторов риска: возраст ≥ 35 лет и профессиональный стресс, связанный с руководящей позицией. Полученные результаты согласуются с данными аналогичных современных эпидемиологических исследований [7,6,9,17], однако наше исследование ограничено небольшим количеством наблюдений в группе женщин, занимающих руководящую должность.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал следующие значимые различия: в группе «случай» достоверно чаще встречалась замершая беременность (33 % против 10 %, $p < 0,001$), искусственные аборт (21 % против 4,5 %, $p < 0,001$) и аборт по медицинским показаниям (21 % против 4,5 %, $p < 0,001$) в анамнезе. Выявлены статистически значимые различия в структуре гинекологической патологии: болезненные менструации (81 % против 66 %, $p = 0,04$), обильные менструации (19 % против 7,8 %, $p < 0,001$) и нарушения менструального цикла (54 % против 35 %, $p = 0,001$). Среди поведенческих факторов статистически значимыми оказались: курение во время беременности (19 % в группе «случай» против 4,6 % в группе «контроль», $p < 0,001$), употребление

Таблица 1. Исходное сравнение основных характеристик групп
Table 1. Initial comparison of the main characteristics of the groups

Исследуемый предиктор Predictor	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group	p ¹
	n = 130	n = 152	
Возраст ≥ 35 лет Age ≥35 year	22 (17 %)	69 (45 %)	0,001
Высшее образование Higher education	48 (37 %)	90 (60 %)	<0,001
Руководящая должность Leadership position	7 (5,4 %)	24 (16 %)	<0,001
ИМТ 18,6–25 кг/м ² Body mass index 18,6–25 kg/m ²	52 (44 %)	51 (34 %)	0,028
Гражданский брак Civil marriage	33 (25 %)	44 (29 %)	0,4
Выкидыш в семейном анамнезе A history of miscarriage	13 (10 %)	35 (26 %)	0,006
Варикозное расширение вен нижних конечностей в семейном анамнезе Varicose veins of the lower extremities	13 (10 %)	27 (20 %)	0,035
Заболевание ОРВИ за последний год Respiratory tract infections over the past year	68 (52 %)	108 (72 %)	0,009
Замершая беременность в анамнезе A history of miscarriage	12 (10 %)	45 (33 %)	<0,001
Искусственный аборт в анамнезе Artificial abortion in the anamnesis	5 (4,5 %)	27 (21 %)	<0,001
Аборт по медицинским показаниям Abortion for medical reasons	5 (4,5 %)	27 (21 %)	<0,001
Альгоменорея Algomenorrhea	85 (66 %)	122 (81 %)	0,04
Обильные менструации Heavy menstruation	10 (7,8 %)	29 (19 %)	<0,001
Нарушение менструального цикла в анамнезе Menstrual cycle disorder in the anamnesis	45 (35 %)	81 (54 %)	0,001
Мастопатия Mastopathy	4 (3,1 %)	17 (11 %)	0,009
Пассивное курение во время беременности Secondhand smoke during pregnancy	37 (28 %)	62 (41 %)	0,028
Курение до беременности Smoking before pregnancy	27 (21 %)	47 (32 %)	0,046
Курение во время беременности Smoking during pregnancy	6 (4,6 %)	28 (19 %)	<0,001
Употребление более 5 чашек кофе в день More than 5 cups of coffee per day	74 (57 %)	116 (77 %)	<0,001
Аллергические заболевания в анамнезе History of allergic diseases	20 (16 %)	44 (30 %)	0,006
Потребность в психологической помощи на момент опроса The need for psychological help at the time of the survey	0 (0 %)	35 (23 %)	<0,001
Умеренный уровень тревоги по шкале PASS-R Moderate anxiety level on the PASS-R scale	29 (22 %)	61 (40 %)	0,002

Примечание: p¹ – уровень значимости.
Note: p¹ – value.

более 5 чашек кофе в день (77 % против 57 %, $p < 0,001$), пассивное курение (41 % против 28 %, $p = 0,028$). Отдельного внимания заслуживает высокая распространенность психологических проблем в группе «случай»: 23 % женщин нуждались в психологической помощи на момент опроса (против 0 % в контрольной группе, $p < 0,001$), а умеренный уровень тревоги по шкале PASS-R отмечался у 40 % женщин с невынашиванием беременности (против 22 % в контрольной группе, $p = 0,002$).

Для отнесения женщин к группе риска развития репродуктивной потери на этапе планирования беременности была построена логистическая регрессионная модель на основании многофакторного анализа выявленных в исследовании предикторов (табл. 2). К предикторам отнесены: возраст ≥ 35 лет, ассоциированный со значительным повышением риска развития самопроизвольного выкидыша (ОШ = 11,1; 95 % ДИ: 1,46–238; $p = 0,043$) по сравнению с более молодой возрастной группой. При однофакторном анализе этот показатель оказался выше (ОШ = 34,8; 95 % ДИ: 5,89–668; $p = 0,001$). Возрастная группа 21–35 лет в однофакторном анализе имела повышенный риск (ОШ = 6,51; 95 % ДИ: 1,17–122; $p = 0,080$), однако после коррекции на другие переменные статистическая значимость была утрачена (ОШ = 1,13; $p > 0,9$). Многофакторный регрессионный анализ выявил статистически значимую независимую ассоциацию

между работой на руководящей должности и риском самопроизвольного прерывания беременности (скорректированное ОШ = 8,92; 95 % ДИ: 2,93–31,6; $p < 0,001$). Полученные данные позволяют предположить, что наблюдаемая зависимость может быть опосредована воздействием хронического профессионального стресса и повышенных психоэмоциональных нагрузок, характерных для управленческой деятельности.

При анализе клиничко-анамнестических данных выявлено, что аборт по медицинским показаниям в анамнезе является значимым предиктором невынашивания беременности (ОШ = 8,07; 95 % ДИ: 1,50–55,8; $p = 0,021$). Замершая беременность в анамнезе в однофакторном анализе была связана с высоким риском (ОШ = 7,83; $p < 0,001$) развития репродуктивной потери, однако в многофакторной модели значимость данного предиктора снизилась (ОШ = 2,88; $p = 0,087$).

Искусственный аборт в анамнезе по результатам однофакторного анализа ассоциировался с повышением риска (ОШ = 2,97; 95 % ДИ: 1,65–5,49; $p < 0,001$) репродуктивной потери, при многофакторном – перестал быть значимым (ОШ = 0,70; $p = 0,5$).

Курение во время беременности увеличивало вероятность самопроизвольного аборта (ОШ = 6,06; 95 % ДИ: 1,45–33,4; $p = 0,022$). Употребление более 5 чашек кофе в день также

Таблица 2. Анализ социально-демографических, клиничко-анамнестических и алиментарно-зависимых факторов риска развития невынашивания беременности
Table 2. Analysis of socio-demographic, clinical, anamnestic, and alimentary-dependent risk factors for miscarriage

Предиктор/ Predictor	Одномерный анализ Univariate analysis			Многомерный анализ Multivariate analysis		
	ОШ OR	ДИ (95 %) CI (95 %)	p^1	ОШ OR	ДИ (95 %) CI (95 %)	p^1
Возраст 21–35 лет Age 21–35 years	6,51	1,17–122	0,080	1,13	0,16–23,1	>0,9
Возраст старше 35 лет Age over 35 years old	34,8	5,89–668	0,001	11,1	1,46–238	0,043
ИМТ 18,6–25 кг/м ² Body mass index 18,6–25 kg/m ²	0,10	0,01–0,53	0,028	0,03	0,001–0,32	0,008
Руководящая должность Leadership position	5,87	2,86–13,1	<0,001	8,92	2,93–31,6	<0,001
Замершая беременность в анамнезе A history of miscarriage	7,83	3,36–21,5	<0,001	2,88	0,89–10,3	0,087
Искусственный аборт в анамнезе Artificial abortion in the anamnesis	2,97	1,65–5,49	<0,001	0,70	0,23–1,96	0,5
Аборт по медицинским показаниям Abortion for medical reasons	4,80	1,89–14,8	0,002	8,07	1,50–55,8	0,021
Курение во время беременности Smoking during pregnancy	5,34	2,11–16,4	0,001	6,06	1,45–33,4	0,022
Употребление более 5 чашек кофе в день More than 5 cups of coffee per day	3,00	1,68–5,46	<0,001	3,05	1,28–7,67	0,014

Примечание: p^1 – уровень значимости.
Note: p^1 – value.

служило независимым фактором риска (ОШ = 3,05; 95 % ДИ: 1,28–7,67; $p = 0,014$).

Выявленный выраженный протективный эффект нормального ИМТ (18,6–25 кг/м²) в отношении невынашивания беременности (ОШ = 0,03; 95 % ДИ: 0,001–0,32; $p = 0,008$) не только подтверждает значимость антропометрических показателей как предикторов репродуктивных исходов, но и обосновывает необходимость включения нормализации массы тела в программы прегравидарной подготовки женщин из группы риска.

Прогностические характеристики полученной модели оценивались с использованием показателя площади под ROC-кривой (AUC). ROC-кривая, построенная на основании нашей математической модели, характеризовалась показателем AUC = 0,861, что свидетельствует о хорошей прогностической способности полученной модели. При установленном «пороге отсечения» чувствительность и специфичность модели составили соответственно 74,5 % и 78,3 % (рис. 1).

В последнее время многими учеными отмечается рост клинической значимости условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и представителей нормобиоты в патогенетических изменениях женской репродуктивной системы, которые могут приводить к осложнениям течения, неблагоприятным исходам беременности и родов [10–12]. Около 84 % бактериального вагиноза сочетается

с кишечным дисбиозом [13–15]. Вероятнее всего, это обусловлено проявлением системного дисбиотического процесса, который затрагивает как микробиоту мочеполовой системы, так и эндогенную микрофлору в различных биотопах макроорганизма (например, ротоносоглотки), и реализуется посредством механизма бактериальной транслокации [5,19]. Ряд исследований показал необходимость санации до беременности эндогенной бактериальной инфекции ротоглотки, например, таких, как хронический тонзиллит и гингивит [16,19].

В ходе нашего исследования для оценки влияния изменения микробиоценоза кишечного, генитального и назофарингеального биотопов на исходы беременности углубленное обследование прошли 130 женщин по 65 человек из групп «случай» и «контроль». В группе пациенток с невынашиванием беременности чаще наблюдался обильный и сливной рост в ротоглотке *S. pneumoniae* ($p = 0,020$), *E. faecalis* ($p < 0,001$), по сравнению с контрольной группой. Обильный и сливной рост *E. faecium* определялся в контрольной группе пациенток и отсутствовал в основной ($p < 0,05$). По остальным видам микроорганизмов сравниваемые группы не различались. Исходное сравнение групп по влиянию изменения микробиоценоза кишечного, генитального и назофарингеального биотопов представлено в таблице 3.

Рисунок 1. ROC-кривая для модели прогноза развития невынашивания беременности, построенная на основании полученных социально-демографических, клинико-анамнестических и алиментарно-зависимых факторов риска
Figure 1. ROC is a curve for predicting the development of miscarriage, based on the obtained socio-demographic, clinical, anamnestic, and alimentary-dependent risk factors

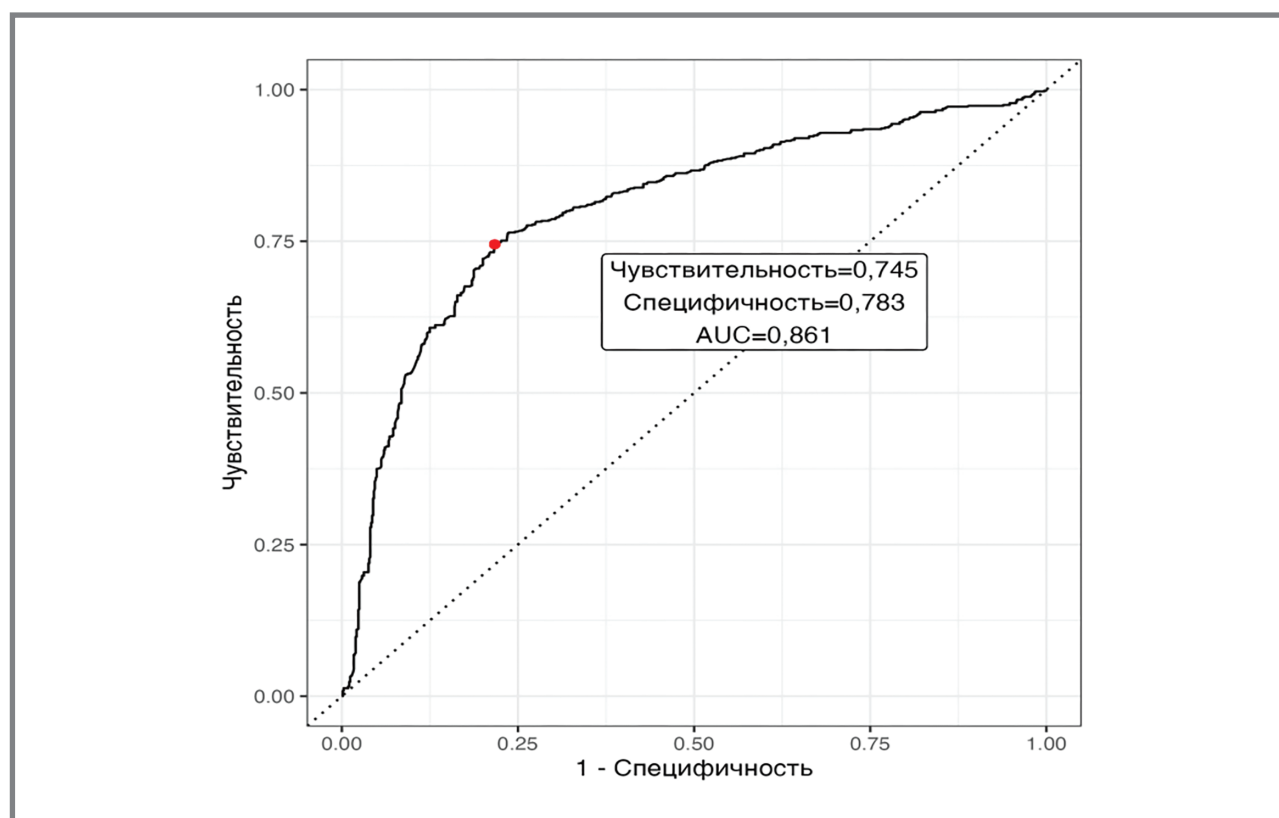


Таблица 3. Исходное сравнение групп по влиянию изменения микробиоценоза кишечного, генитального и назофарингеального биотопов
Table 3. Initial comparison of groups on the effect of changes in the microbiocenosis of intestinal, genital and nasopharyngeal biotopes

Исследуемый предиктор Predictor	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group	p¹
	n = 65	n = 65	
Выявление бактериальных патогенов в ротоглотке Identification of opportunistic bacterial pathogens in the oropharynx			
Обильный, сливной рост <i>S. pneumoniae</i> Abundant, drain growth of <i>S. pneumoniae</i>	0	6 (9,2 %)	0,020
Обильный, сливной рост <i>E. faecalis</i> Abundant, drain growth of <i>E. faecalis</i>	15 (23 %)	29 (45 %)	<0,001
Обильный, сливной рост <i>E. faecium</i> Abundant, drain growth of <i>E. faecium</i>	25 (38,5 %)	0	<0,001
Выраженность дисбиоза The severity of dysbiosis			
Выраженный дисбиоз влагалища Severe vaginal dysbiosis	10 (16 %)	20 (31 %)	0,042
Выраженный дисбиоз кишечника Severe intestinal dysbiosis	2 (3,4 %)	24 (37 %)	<0,001
Вагинальный нормоценоз и умеренный дисбиоз кишечника Vaginal normocenosis and conditional intestinal dysbiosis	2 (3,4 %)	24 (38 %)	<0,001
Вагинальный нормоценоз и выраженный дисбиоз кишечника Vaginal normocenosis and severe intestinal dysbiosis	1 (1.7 %)	10 (15 %)	0,008
Выраженный дисбиоз влагалища и умеренный дисбиоз кишечника Severe vaginal dysbiosis and conditional intestinal dysbiosis	2 (3,4 %)	9 (14 %)	0,044
Выраженный дисбиоз влагалища и выраженный дисбиоз кишечника Severe vaginal dysbiosis and severe intestinal dysbiosis	1 (1,7 %)	10 (15 %)	0,008

Примечание: p¹ – уровень значимости.
Note: p¹ – value.

Многофакторный анализ выявил значимые ассоциации между нарушениями микробиоценоза и риском самопроизвольного прерывания беременности. Результаты демонстрируют выраженную градацию факторов риска по их прогностической значимости. Ключевым предиктором, сохранившим значимость в многомерной модели, был выраженный кишечный дисбиоз ОШ = 9,51 (95 % ДИ 2,37–64,7, p = 0,005). Выраженный вагинальный дисбиоз, как фактор риска, утратил значимость в многомерной модели (p = 0,8). При одномерном анализе выявлены комбинации нарушений микробиоценозов, утративших значимость при многофакторном анализе: сочетание вагинального нормоценоза и умеренного дисбиоза кишечника (ОШ = 16,8 (95 % ДИ 4,63–108), p < 0,001), вагинального нормоценоза и выраженного дисбиоза кишечника (ОШ = 10,4 (95 % ДИ 1,89–193, p = 0,028), выраженного дисбиоза влагалища и умеренного дисбиоза кишечника (ОШ = 4,50 (95 % ДИ 1,10–30,4), p = 0,061), выраженного дисбиоза влагалища и выраженного дисбиоза кишечника (ОШ = 10,4 (95 %

ДИ 1,89–193), p = 0,028). Обильный и сливной рост *E. faecalis* в ротоглотке (ОШ = 1,45 (95 % ДИ 1,16–1,85), p = 0,002) как возможный маркер системного дисбиоза также потерял значимость при многомерном анализе (табл. 4).

Прогностические характеристики полученной модели оценивались с использованием показателя площади под ROC-кривой (AUC). ROC-кривая, построенная на основании нашей математической модели, характеризовалась показателем AUC = 0,790, что свидетельствует о хорошей прогностической способности полученной модели. При установленном «пороге отсечения» чувствительность и специфичность модели составили соответственно 87,5 % и 64,7 % (рис. 2).

Обсуждение

Анализ литературных источников показал, что созданные на сегодня модели преимущественно разработаны для риск-ориентированного подхода к профилактике репродуктивных потерь при привычном невынашивании [1,3,4]. Модели, построенные

Таблица 4. Анализ влияния изменений микробиоценоза кишечного, генитального и назофарингеального биотопов на исходы беременности

Table 4. The effect of changes in microbiocenosis of intestinal, genital, and nasopharyngeal biotopes on pregnancy outcomes

Предиктор Predictor	Одномерный анализ Univariate analysis			Многомерный анализ Multivariate analysis		
	ОШ OR	ДИ (95 %) CI (95 %)	P ¹	ОШ OR	ДИ (95 %) CI (95 %)	P ¹
Выраженный дисбиоз кишечника Severe intestinal dysbiosis	16,4	4,52–106	<0,001	9,51	2,37–64,7	0,005
Выраженный дисбиоз влагалища Severe vaginal dysbiosis	2,40	1,04–5,84	0,045	1,19	0,34–4,14	0,8
Обильный и сливной рост <i>E. faecalis</i> в рото- глотке General and basic growth of <i>E. faecalis</i> in the oral cavity	1,45	1,16–1,85	0,002	–	–	–
Вагинальный нормоценоз и умеренный дис- биоз кишечника Vaginal normocenosis and moderate intestinal dysbiosis	16,8	4,63–108	<0,001	–	–	–
Вагинальный нормоценоз и выраженный дис- биоз кишечника Vaginal normocenosis and severe intestinal dysbiosis	10,4	1,89–193	0,028	–	–	–
Выраженный дисбиоз влагалища и умеренный дисбиоз кишечника Severe vaginal dysbiosis and moderate intestinal dysbiosis	4,50	1,10–30,4	0,061	–	–	–
Выраженный дисбиоз влагалища и выраженный дисбиоз кишечника Severe vaginal dysbiosis and severe intestinal dysbiosis	10,4	1,89–193	0,028	–	–	–

Примечание: p¹ – уровень значимости.
Note: p¹ – value.

по результатам нашего исследования, могут быть рекомендованы для использования в целях риск-ориентированного подхода на этапе планирования беременности у женщин как с отягощенным, так и без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

Несмотря на полученные результаты, наше исследование имеет ряд ограничений: оценка моделей производилась на ограниченной выборке (252 и 130 в каждой модели); на настоящий момент отсутствует валидация моделей в медицинских организациях; среди предикторов не исследовались эндокринологические, хромосомные, анатомические факторы риска [3,8]. Ключевую роль играет также необходимость разработки программного продукта, который будет использоваться для апробации моделей. Программный продукт должен быть понятным и доступным для медицинского персонала [1,2]. Одной из основных целей обучения сотрудников основам работы с продуктом – адекватное понимание интерпретации результатов, получаемых с помощью моделей, что поможет врачам

принимать более обоснованные решения, учитывающие индивидуальные риски невынашивания беременности [1,2,4].

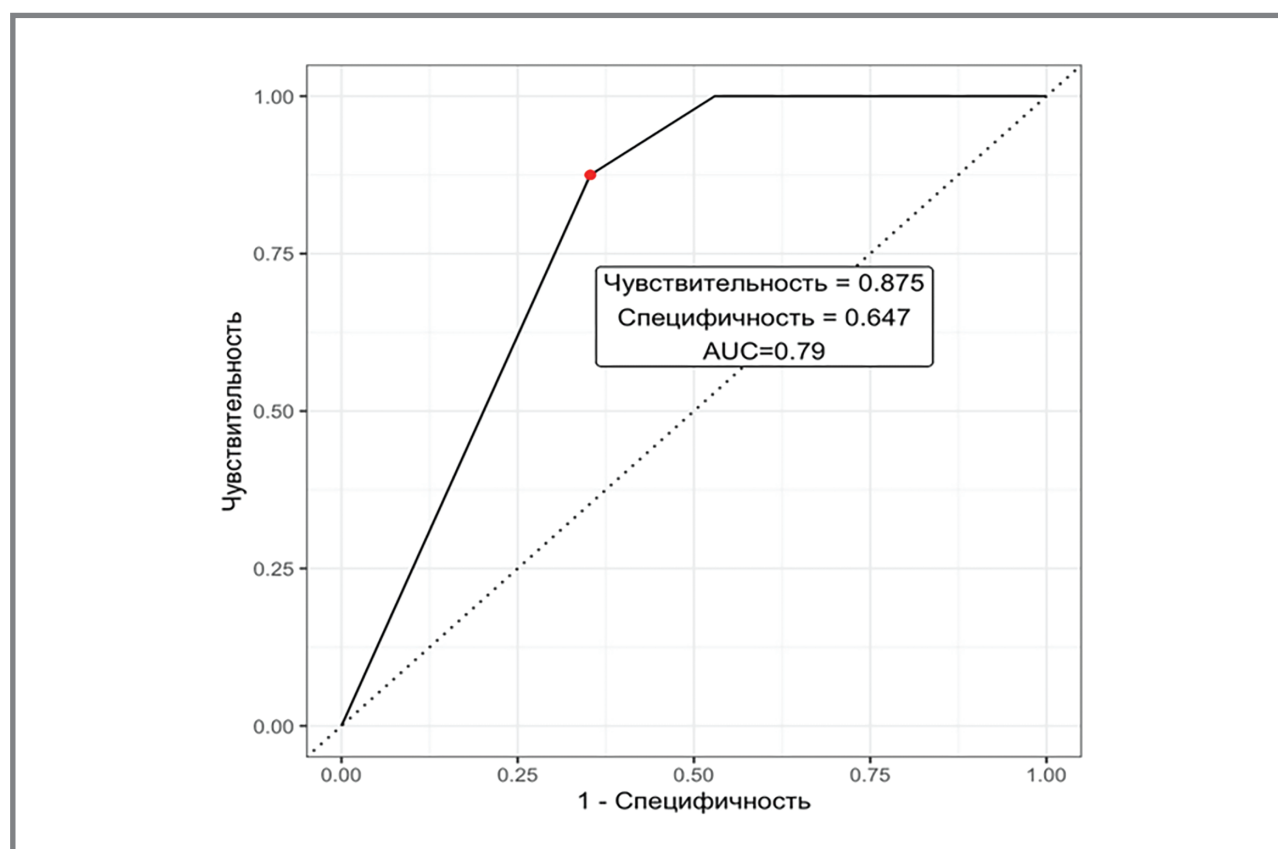
Кроме того, целесообразна разработка методического руководства, которое будет касаться долгосрочных аспектов использования моделей [1,2].

Регулярный мониторинг позволит выявлять возможные отклонения в работе моделей и оперативно корректировать их, что особенно важно в условиях динамично меняющихся условий жизни и прогрессирования медицинской науки и практики [1–3].

Заключение

Одной из приоритетных задач здравоохранения в вопросах реализации программы охраны материнства и детства является своевременное выявление и профилактика рисков развития невынашивания беременности. В связи с вышесказанным рекомендуется внедрение индивидуального подхода к прегравидарной подготовке женщин, в том числе с репродуктивными потерями в анамнезе,

Рисунок 2. ROC-кривая для модели прогноза развития невынашивания беременности при нарушениях микробиоценоза кишечного и генитального биотопов
Figure 2. ROC curve for a model for predicting the development of miscarriage in disorders of microbiocenosis of intestinal and genital biotopes



активная просветительская работа, направленная на выявление и профилактику факторов риска невынашивания беременности со стороны медицинских организаций акушерско-гинекологического профиля.

Номограммы, построенные на основе независимых факторов риска, выявленных с помощью многофакторной логистической регрессии, служат надежным инструментом для прогнозирования вероятности потери беременности на этапе прегравидарной подготовки. Это способствует повышению эффективности обследования женщин на этапе планирования беременности благодаря детальному сбору и анализу клинико-анамнестических данных, внедрения в диагностические алгоритмы процедуры оценки микробиоты кишечного, генитального, назофарингеального биотопов.

Кроме того, ключевым моментом эффективного внедрения предиктивных моделей в практику является разработка программного обеспечения на

базе медицинских информационных систем, медицинских калькуляторов, веб и мобильных приложений.

Представленные прогностические риск-ориентированные модели развития невынашивания беременности динамичны, могут совершенствоваться и успешно внедряться в медицинскую практику. Однако применение методов моделирования требует комплексного подхода, который включает внешнюю валидацию моделей, разработку удобного программного обеспечения, обучение персонала и создания руководств по их использованию, что повысит качество и безопасность медицинской помощи.

Внедрение прогностических моделей позволит реализовать индивидуально пациентоориентированный подход к профилактике невынашивания беременности, существенно сократить время диагностического поиска факторов риска, а также повысить доверие к новым технологиям со стороны медицинского сообщества.

Литература

1. van Smeden M., Reitsma J.B., Riley R.D., et al. Clinical prediction models: diagnosis versus prognosis. *J Clin Epidemiol.* 2021. Vol. 132. P. 142–145.
2. Лучинин А. С. Прогностические модели в медицине. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2023. Т. 16, № 1. С. 27–36.
3. Mu F., Wang M., Zeng X., et al. A predictive model of pregnancy loss using pre-pregnancy endocrine and immunological parameters in women with abnormal glucose/lipid metabolism and previous pregnancy loss. *Endocrine.* 2024. Vol. 86, № 1. P.441–450.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

4. Li M, Zhou R, Yu D, et al. A nomogram and risk stratification to predict subsequent pregnancy loss in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2020 № 4. Vol. 39, № 10. P. 2221–2232.
5. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case – control study. *BJOG.* 2020. Vol. 127, № 2. P. 264–274.
6. Потапов Н. Н., Кудрявцева Е. В., Ковалев В. В. Математическое моделирование потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021. Т. 15, № 4. С. 379–389.
7. Хаддад Х., Оразмуратов А. А., Сулейманова Ж. Ж. и др. Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2023. Т. 11. Прил. С. 139–143.
8. Muche A.A., Baruda L.L., Pons-Duran C., et al. Prognostic prediction models for adverse birth outcomes: A systematic review. *J Glob Health.* 2024. Vol. 14, Article 04214.
9. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021. Vol. 397, № 10285. P. 1658–1667.
10. Ахмедов В. А., Кашева К. А., Гаус О. В. Микробиота кишечника и критические состояния. *Медицинский алфавит.* 2020. № 37. С. 16–20.
11. Di Simone N., Santamaria Ortiz A., Specchia M., et al. Recent insights on the maternal microbiota: impact on pregnancy outcomes. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11, Article 528202.
12. Koren O., Konnikova L., Brodin P., et al. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024. Vol. 21, № 1. P. 35–45.
13. Xiao L., Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut.* 2023. Vol. 72, № 4. P. 772–786.
14. Qi X., Yun C., Pang Y., et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes.* 2021. Vol. 13, № 1. P. 1–21.
15. Aliabadi T., Saberi E.A., Motameni Tabatabaei A., et al. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol.* 2022. Vol. 32, № 4. Article 10813.
16. Ришук С. В., Кахиани Е. И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2020. № 3. 47 с.
17. Шматова Ю. Е., Разварина И. Н., Гордиевская А. Н. Факторы риска здоровью ребенка со стороны матери до и во время беременности (итоги многолетнего когортного мониторинга в Вологодской области). *Анализ риска здоровью.* 2022. № 3. С. 143–159.
18. Gupta P., Singh M.P., Goyal K. Diversity of vaginal microbiome in pregnancy: deciphering the obscurity. *Front Public Health.* 2020. Vol. 8, Article 326.
19. Филиппова П. В., Свистушкин В. М., Кирющенков П. А. и др. Коррекция хронического тонзиллита как компонент преградивной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2024. Т. 9, № 4. С. 82–94.
20. Rasmak Roepke E., Christiansen O.B., Källén K., et al. Women with a history of recurrent pregnancy loss are a high-risk population for adverse obstetrical outcome: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, № 2, Article 179.

References

1. van Smeden M, Reitsma JB, Riley RD, et al. Clinical prediction models: diagnosis versus prognosis. *J Clin Epidemiol.* 2021;132:142–145. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.01.009.
2. Luchinin AS. Prognostic models in medicine. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'ny'e issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2023;16(1):27–36. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36.
3. Mu F, Wang M, Zeng X, et al. A predictive model of pregnancy loss using pre-pregnancy endocrine and immunological parameters in women with abnormal glucose/lipid metabolism and previous pregnancy loss. *Endocrine.* 2024;86(1):441–450. doi: 10.1007/s12020-024-03937-7.
4. Li M, Zhou R, Yu D, et al. A nomogram and risk stratification to predict subsequent pregnancy loss in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2024;39(10):2221–2232. doi: 10.1093/humrep/deae181.
5. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case – control study. *BJOG.* 2020;127(2):264–274. doi: 10.1111/1471-0528.15972.
6. Potapov NN, Kudryavtseva EV, Kovalev VV. Mathematical modeling of pregnancy loss with normal embryo karyotype in the first trimester. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):379–389. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.239.
7. Haddad Kh, Orazmuratov AA, Suleymanova ZhZh, et al. Pathogenetic aspects of missed pregnancy. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education.* 2023;11(Suppl):139–143. (In Russ). doi: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-139-143.
8. Muche AA, Baruda LL, Pons-Duran C, et al. Prognostic prediction models for adverse birth outcomes: A systematic review. *J Glob Health.* 2024;14:04214. doi: 10.7189/jogh.14.04214.
9. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658–1667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
10. Akhmedov VA, Kasheva KA, Gaus OV. Intestinal microbiota and critical conditions. *Medical Alphabet.* 2020;(37):16–20. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20.
11. Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia M, et al. Recent insights on the maternal microbiota: impact on pregnancy outcomes. *Front Immunol.* 2020;11:528202. doi: 10.3389/fimmu.2020.528202.
12. Koren O, Konnikova L, Brodin P, et al. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(1):35–45. doi: 10.1038/s41575-023-00864-2.
13. Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72(4):772–786. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328970.
14. Qi X, Yun C, Pang Y, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–21. doi: 10.1080/19490976.2021.1894070.
15. Aliabadi T, Saberi EA, Motameni Tabatabaei A, et al. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol.* 2022;32(4):10813. doi: 10.4081/ejtm.2022.10813.
16. Rishchuk SV, Kahiani EI. Endogenous infection in obstetrics and gynecology. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN.* 2020;(3):47. (In Russ). doi: 10.24411/2304-9081-2020-13003.
17. Shmatova YuE, Razvarina IN, Gordievskaya AN. Maternal risk factors for a child's health prior to and during pregnancy (results of long-term cohort monitoring in Vologda region). *Health Risk Analysis.* 2022;(3):143–159. (In Russ). doi: 10.21668/health.risk/2022.3.14.
18. Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of vaginal microbiome in pregnancy: deciphering the obscurity. *Front Public Health.* 2020;8:326. doi: 10.3389/fpubh.2020.00326.
19. Filipeva PV, Svistushkin VM, Kiryushchenkov PA, et al. Correction of chronic tonsillitis as a component of pre-pregnancy preparation for primary miscarriage. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2024;9(4):82–94. (In Russ). doi: 10.23946/2500-0764-2024-9-4-82-94.
20. Rasmak Roepke E, Christiansen OB, Källén K, et al. Women with a history of recurrent pregnancy loss are a high-risk population for adverse obstetrical outcome: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2021;10(2):179. doi: 10.3390/jcm10020179.

Об авторах

- **Ольга Владимировна Ширай** – начальник отдела, врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». +7 (931) 213-83-94, olga.epidemiolog@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-2801>.
- **Батырбек Исмаилович Асланов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ. batyra@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Сергей Владимирович Ришук** – д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. s.rishchuk@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-7543>.

About the Authors

- **Olga V. Shirai** – Head of the Department-Epidemiologist, St. Elizabeth City Hospital, Russia. +7 (931) 213-83-94, olga.epidemiolog@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-2801>.
- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of department Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia. batyra@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>.
- **Sergey V. Rishchuk** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of Department Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia. s.rishchuk@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9993-7543>.
- **Svetlana E. Melnikova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North West State

- **Светлана Евгеньевна Мельникова** – к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ. fotosmelnikova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8772-3337>.

Поступила: 10.03.2025. Принята к печати: 16.06.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia. fotosmelnikova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8772-3337>.

Received: 10.03.2025. Accepted: 16.06.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.