



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2.065>

УДК: 616:303.62]-071.1-038-037:618.39

РИЗИК-ОРІЄНТОВАНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ПАТОЛОГІЇ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ НА ОСНОВІ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ

Тімченко Н.Ф. ORCID: 0000-0002-4709-226X

Гутор Т.Г. ORCID: 0000-0002-3754-578X

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я

Ключові слова: вагітність, фактори ризику, фокус-група, персоніфікована профілактична програма, якість надання медичної допомоги, соціологічне дослідження

Для цитування: Тімченко Н.Ф., Гутор Т.Г. Ризик-орієнтоване прогнозування виникнення патології невиношування вагітності на основі персоніфікованого підходу. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 1-2. С.65 -75.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2.065>

Для кореспонденції: Тімченко Наталія Федорівна, аспірант кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. e-mail: timchenkonataliaf@ukr.net

Стаття надійшла: 24.01.2023 **Прийнята до друку:** 21.03.2023

RISK-ORIENTED PREDICTION OF PREGNANCY LOSS PATHOLOGY BASED ON A PERSONALIZED APPROACH

Nataliia Timchenko ORCID: 0000-0002-4709-226X

Taras Gutor ORCID: 0000-0002-3754-578X

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Social Medicine, Economics and Organization of Health Care

Keywords: pregnancy, risk factors, focus group, personalized preventive program, quality of medical care, sociological research

For citation: Timchenko N, Gutor T. Risk-oriented prediction of pregnancy loss pathology

based on a personalized approach. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(1-2):65-75.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2.065>

For correspondence: Nataliia Timchenko, Department of Social Medicine, Economics and Organization of Health Care of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. e-mail: timchenkonataliaf@ukr.net

Received: January 24, 2023 **Accepted:** March 21, 2023

Реферат

Зростання частоти патології невиношування вагітності та негативна прогностична тенденція з ймовірним розвитком демографічної кризи у зв'язку з воєнним станом в Україні та спровокованою ним масовою міграцією жіночого населення вимагає пошуку нових можливих шляхів попередження та профілактики цієї патології.

Мета. Розробка та наукове обґрунтування способу індивідуального прогнозування невиношування вагітності.

Матеріал і методи. При побудові моделі визначення вірогідності появи симптомів невиношування вагітності нами було застосовано покроковий метод логістичної регресії з поступовим виключенням недостовірних ознак за методом Вальда.

Результати й обговорення. В процесі соціологічного дослідження проаналізовано значимість 30 факторів ризику та методом логістичної регресії виокремлено з-поміж них 14 факторів, які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на розвиток невиношування вагіт-

Abstract

The increase in the frequency of pregnancy loss and the negative prognostic trend with the probable development of the demographic crisis in connection with the martial law in Ukraine and the mass migration of the female population provoked by it, requires the search for all possible ways of prevention and prophylactic of this pathology.

Aim. Development and scientific substantiation of a risk-oriented model of prevention of pregnancy loss.

Material and Methods. In the course of creating a model for determining the probability of the appearance of symptoms of pregnancy loss, we used a step-by-step method of logistic regression with the gradual exclusion of unreliable signs according to the Wald method.

Results and Discussion. In the process of sociological research, the importance of 30 risk factors was analyzed, and 14 factors were singled out from among them using the logistic regression method, which, when combined, have a probable impact on the development of pregnancy

ності. А саме: емоційна перенапруга/стрес у повсякденному житті, проведення першого ультразвукового та біохімічного скринінгів, наявність в анамнезі герпесу I типу, хламідійної інфекції, COVID-19, тонзиліту, алергічного риніту/синуситу, аутоімунного тиреоїдиту, наявність діабету I типу, застосування штучної інсемінації, вживання вина, додаткове вживання фолієвої кислоти та препаратів, сімейний стан та робота біля комп'ютера. З-поміж зазначених 14 факторів три мають превентивну дію, а інші 11 факторів підвищують ризик розвитку патології невиношування вагітності. Дана профілактична модель є достовірною ($p < 0,001$) та була трансформована у застосунок "Індивідуальний прогноз щодо виникнення патології невиношування вагітності", створений для платформи Android, забезпечує точність прогнозу виникнення патології невиношування вагітності на 95,5%.

Висновки. Персоніфікована профілактична модель може бути застосована лікарями загальної практики/ сімейними лікарями та лікарями акушер-гінекологами з метою формування груп ризику серед вагітних жінок та попередження виникнення патології невиношування вагітності.

Вступ

Невиношування вагітності - це патологія, яка включає в себе мимовільне переривання вагітності від моменту зачаття до 37 тижня гестації. Невиношування є травматичною подією для сім'ї, що підвищує ризик розвитку депресії, тривоги, посттравматичного стресу, тощо [1]. За період з 2014 по 2021 роки відмічено зростання індексу співвідношення загального показника кількості невиношування до загального числа вагітностей в Україні та у Львівській області зокрема [2]. Збільшення частки недоношених дітей сприяє зростанню не лише смертності немовлят [3], а і супроводжується збільшенням госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії новонароджених і створює значне економічне навантаження на сім'ї та на систему охорони здоров'я [4]. Результати прогнозування передбачають, що до 2026 року в Україні показник співвідношення невиношування до загального числа вагітностей зростатиме [5]. Негативна прогностична тенденція та ймовірний розвиток демографічної кризи у зв'язку з воєнним станом в Україні та спровокованою ним масовою міграцією жіночого населення вимагає пошуку усіх можливих шляхів попередження невиношування

loss. Namely: emotional strain/stress in everyday life, first ultrasound and biochemical screening, history of herpes type 1, chlamydial infection, COVID-19, tonsillitis, allergic rhinitis/sinusitis, autoimmune thyroiditis, presence of type I diabetes, use of artificial insemination, wine consumption, additional use of folic acid and drugs, marital status, and computer work. Among these 14 factors, three have a preventive effect, while the other 11 increase the risk of developing the pathology of pregnancy loss. This preventive model is reliable ($p < 0.001$) and was transformed into the application "Individual prediction of the occurrence of pregnancy loss pathology" created for the Android platform, which provides 95.5% accuracy of the prediction of the occurrence of pregnancy loss pathology.

Conclusions. The personalized preventive model can be applied by general practitioners/family doctors and obstetrician-gynecologists in order to form risk groups among pregnant women and prevent the occurrence of pregnancy loss pathology.

вагітності [6,7] та розробки новітніх профілактичних програм.

Мета - розробка та наукове обґрунтування способу індивідуального прогнозування невиношування вагітності.

Матеріал та методи

Під час проведення соціологічного дослідження було сформовано дві групи жінок. Групу дослідження склали 403 жінки після самовільного переривання вагітності, передчасних пологів чи із загрозою невиношування вагітності. До групи контролю увійшло 402 жінки із фізіологічним перебігом вагітності та породіллі з доношеною вагітністю. Усі респондентки з дотриманням анонімності заповнювали ідентичні опитувальники, які дозволяли проаналізувати фактори ризику, що могли би мати несприятливий вплив на перебіг вагітності.

Для дослідження було розроблено власний опитувальник з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації, Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (Протокол №1 від 25.01.2021р.), було надано по-

зитивний висновок щодо дотримання етичних та морально-правових норм при проведенні наукового дослідження із залученням людини. Первинно опитувальник пройшов пілотну апробацію в закладах охорони здоров'я міста Львова, за результатами якої був визнаний надійним та валідним.

У роботі здійснено розрахунок парних коефіцієнтів кореляції за методом Спірмена. При побудові моделі визначення вірогідності появи симптомів невиношування вагітності (самовільного абортів чи передчасних пологів) нами застосовано метод логістичної регресії з поступовим виключенням недостовірних ознак за методом Вальда. Даний метод дозволяє спрогнозувати появу невиношування вагітності залежно від декількох факторних ознак, а також здійснювати персоніфіковане прогнозування несприятливих наслідків вагітності виходячи з конкретних значень факторних чинників. Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square).

Імовірність виникнення невиношування вагітності (N) залежно від вибраних нами чинників обчислювалась за формулою 1:

$$N = \frac{1}{1 + e^{-F}} * 100\% \quad (1)$$

де $e=2,72...$ - основа натуральних логарифмів,
 F - величина, обчислена за формулою 2:

$$F = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2)$$

де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

Теоретично N може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Встановлено, що з вірогідністю понад 95,5% можна стверджувати, що при значенні N від 0% до 12% у жінки немає ризику розвитку патології невиношування вагітності, а при значенні N більше 50% у жінки розвинеться патологія невиношування вагітності.

Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати й обговорення

У процесі соціологічного дослідження та опрацювання отриманого матеріалу ми виокремили ряд чинників, які могли б впливати на розвиток патології невиношування вагітності. Проаналізовано значимість 30 факторів ризику, шляхом обчислення для кожного з них коефіцієнта парної кореляції (Табл. 1, 2, 3.).

Таким чином встановлено, що всі аналізовані чинники мали слабкий кореляційний зв'язок з фактом невиношування вагітності, що власне і аргументує потребу в пошуку множинних взаємозв'язків. За допомогою методу логістичної регресії нами було виокремлено з-поміж них 14 факторів, які при поєд-

Таблиця 1

Результати парних коефіцієнтів кореляції генетичних та соматичних (в тому числі інфекційних) факторів ризику невиношування вагітності ($p < 0,05$)

Фактори	Коефіцієнти кореляції (r)
Чи мали місце генетичні/хромосомні аномалії плода під час попередніх вагітностей	0,15
Зареєстровані випадки невиношування вагітності серед членів сім'ї/родини респондента	0,10
Токсоплазмоз в анамнезі	0,10
Герпес 1 типу(губи, ніс) в анамнезі	0,14
Хламідійна інфекція в анамнезі	0,12
COVID-19 в анамнезі	0,24
Ангіна в анамнезі	0,13
Гайморит/синусит в анамнезі	0,14
Кишкові інфекції / отруєння в анамнезі	0,09
Чи мають/мали місце імунні порушення у Вашому організмі	0,10
Резус/AB0 - конфлікт	0,11
Алергічний риніт/синусит	0,12
Аутоімунний тиреоїдит	0,19
Наявність діабету I типу	0,11
Наявність діабету II типу	0,07

Таблиця 2

Результати парних коефіцієнтів кореляції акушерсько-гінекологічних та медичних факторів ризику невиношування вагітності ($p < 0,05$)

Фактори	Коефіцієнти кореляції (r)
Наявність захворювань репродуктивної системи	0,14
Застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК) з метою регуляції менструального циклу	0,11
Застосування допоміжних репродуктивних технологій	0,16
Застосування штучної інсемінації	0,09
Застосування стимуляції овуляції	0,16
Чи проводився Вам перший ультразвуковий та біохімічний (ХГЛ і РАРР-білок) скринінг	-0,23
Вживання додатково фолієвої кислоти у дозі 400 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця 16 тижнів вагітності та препаратів йоду в дозі 200 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця вагітності	-0,14

наній дії мають вірогідний вплив на розвиток невиношування вагітності, а саме: емоційна перенапруга/стрес у повсякденному житті, проведення першого ультразвукового та біохімічного (ХГЛ і РАРР-білок) скринінгів. З інфекційної патології виділили наявність в анамнезі герпесу 1 типу (губи, ніс), хламідійної інфекції, COVID-19, а також тонзиліту. Також виокремлено було такі патології: алергічний риніт/синусит, аутоімунний тиреоїдит, наявність діабету I типу. У моделі було включено застосування штучної інсемінації, надання переваги вину серед алкогольних напоїв, вживання додатково фолієвої кислоти у дозі 400 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця 16 тижнів вагітності та препаратів йоду в дозі 200 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця вагітності, сімейний стан та середня тривалість роботи біля комп'ютера (годин за добу). Значення їхніх коефіцієнтів регресії наведено в (Табл. 4).

Із-поміж зазначених 14 факторів три мають превентивну дію (при їхній наявності

у пацієнтки зменшується ризик розвитку патології невиношування вагітності: проведення першого ультразвукового та біохімічного (ХГЛ і РАРР-білок) скринінгів, вживання додатково фолієвої кислоти у дозі 400 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця 16 тижнів вагітності та препаратів йоду в дозі 200 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця вагітності, а також сімейний статус - одружена. Всі інші одинадцять факторів мають провокуючу дію - при їхній наявності у пацієнтки зростає ризик розвитку патології невиношування вагітності. Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі - за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 21,738 і вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення F для визначення вірогідності розвитку патології невиношування вагітності (3):

Таблиця 3

Результати парних коефіцієнтів кореляції соціальних та поведінкових факторів ризику невиношування вагітності ($p < 0,05$)

Фактори	Коефіцієнти кореляції (r)
Емоційна перенапруга/стрес у повсякденному житті	0,28
Заняття професійним спортом	0,10
Вживання спиртних напоїв 2-3 рази на місяць	0,12
Надання переваги вину серед алкогольних напоїв	0,24
Професійна діяльність пов'язана (була пов'язана) із частим перевантаженням нервової системи	0,14
Сімейний стан (одружена)	0,10
Сімейний стан (не одружена)	-0,14
Середня тривалість роботи біля комп'ютера за добу (годин)	0,14

Таблиця 4

Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення патології
невиношування вагітності за методом логістичної регресії ($p < 0,001$)

Фактори	Умове позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
Емоційна перенапруга/стрес	X1	1,020
Чи проводився Вам перший ультразвуковий та біохімічний (ХГЛ і РАРР-білок) скринінги	X2	-1,740
Герпес 1 типу (губи, ніс) в анамнезі	X3	2,813
Хламідійна інфекція в анамнезі	X4	3,272
COVID-19 в анамнезі	X5	1,730
Ангіна в анамнезі	X6	0,229
Алергічний риніт/синусит	X7	2,440
Аутоімунний тиреоїдит	X8	2,349
Наявність діабету 1 типу	X9	22,396
Застосування штучної інсемінації	X10	2,030
Надання переваги вину серед алкогольних напоїв	X11	1,035
Вживання додатково препаратів йоду в дозі 200 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця вагітності та фолієвої кислоти у дозі 400 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця 16 тижнів вагітності	X12	-1,812
Сімейний стан (одружена)	X13	-1,070
Середня тривалість роботи біля комп'ютера за добу (годин)	X14	0,081
Константа		1,480

$$F = 1,020 * X1 - 1,740 * X2 + 2,813 * X3 + 3,272 * X4 + 1,730 * X5 + 0,229 * X6 + 2,440 * X7 + 2,349 * X8 + 22,396 * X9 + 2,030 * X10 + 1,035 * X11 - 1,812 * X12 - 1,070 * X13 + 0,081 * X14 + 1,480 \quad (3)$$

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі можемо навести клінічний приклад №1.

Приклад №1. Респондент К.3

Відомо, що пацієнтка не відмічала емоційної перенапруги/стресу (код 0), їй були проведені перший ультразвуковий та біохімічний (ХГЛ і РАРР-білок) скринінги (код 1), вона не відмічала в анамнезі герпес 1 типу (код 0), не відмічала хламідійної інфекції в анамнезі (код 0), перенесеного COVID-19 (код 0), у неї не було тонзилітів (ангін) (код 0), алергічного риніту/синуситу (код 0), вона не хворіла на аутоімунний тиреоїдит (код 0), не хворіла на діабет 1 типу (код 0), їй не застосовували штучну інсемінацію (код 0), вона не відмітила вживання вина (код 0), пацієнтка додатково приймала препарати йоду в дозі 200 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця вагітності та фолієву кислоту у дозі 400 мкг на добу з моменту, коли дізналась про вагітність до кінця 16 тижнів вагітності (код 1) та відмітила, що вона одружена (код 1), жінка вказала, що не працює з комп'ютером (0 годин за добу) (код 0).

Підставивши дані в формули 3 та 1 отримаємо:

$$F = 1,020 * 0 - 1,740 * 1 + 2,813 * 0 + 3,272 * 0 + 1,730 * 0 + 0,229 * 0 + 2,440 * 0 + 2,349 * 0 + 22,396 * 0 + 2,030 * 0 + 1,035 * 0 - 1,812 * 1 - 1,070 * 1 + 0,081 * 0 + 1,480 = -3,1416$$

$$N = \frac{1}{1 + e^{-3,14}} * 100\% = 4,14$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, дана пацієнтка має низький ризик розвитку патології невиношування вагітності - оскільки ризик нижчий за граничне значення 12,0%. Подальше спостереження показало, що дана пацієнтка дійсно нормально доносила вагітність до 41 тижня гестації, тобто наш прогноз справдився.

Приклад №2. Респондент Д.5

Відомо, що пацієнтка відмічала емоційну перенапругу/стрес (код 1), їй були проведені перший ультразвуковий та біохімічний (ХГЛ і РАРР-білок) скринінги (код 1), вона відмітила в анамнезі герпес 1 типу (код 1), не відмічено хламідійну інфекцію в анамнезі (код 0), не відмічала перенесеного COVID-19 (код 0), жінка хворіла тонзилітами в анамнезі (код 1), у неї не виникав алергічний риніт/синусит (код 0), вона не хворіла на аутоімунний тиреоїдит (код 0), не хворіла на діабет 1 типу (код 0), їй не застосовували штучну інсемінацію (код 0), вона відмітила вживання вина (код 1), пацієнтка додатково не приймала препарати йоду та фолієвої кислоти (код 0), відмітила, що вона одружена (код 1), та вказала, що працює з комп'ютером по 12 годин за добу (код 12).

Підставивши дані в формули 3 та 1 отримаємо:

$$F = 1,020 * 1 - 1,740 * 1 + 2,813 * 1 + 3,272 * 0 + 1,730 * 0 + 0,229 * 1 + 2,440 * 0 + 2,349 * 0$$

$$+22,396*0+2,030*0+1,035*1-1,812*0-1,070*1+0,081*12+1,480=4,7377$$

$$N = \frac{I}{1+e^{4,74}} * 100\% = 99,13$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, дана пацієнтка має високий ризик невиношування вагітності - оскільки ризик перевищує граничне значення 50,0%. Подальше спостереження показало, що дана пацієнтка дійсно перебувала на стаціонарному лікуванні у зв'язку із загрозою передчасних пологів на 23 тижні вагітності, тобто наш прогноз справдився.

Дана профілактична модель була трансформована у застосунок "Індивідуальний прогноз щодо виникнення патології невиношування вагітності" створений для платформи Android API Level 34 з забезпеченням зворотної сумісності до Android API Level 24. Такий вибір платформи дозволяє охопити приблизно 95% активних Android-пристроїв.

Застосунок може працювати у двох режимах:

1. Режим "Пацієнта", при якому надається можливість жінці за допомогою стандартних елементів-відміток вказати анамнез, чи точніше його факти що стосуються прогнозу, для виконання якого призначена програма. Отриманий прогноз на є остаточним діагнозом й не повинен слугувати як керівництво до будь яких лікувальних заходів без додаткового обстеження в спеціаліста відповідного профілю. Зібрані дані можна анонімно відправити для проведення досліджень. Для забезпечення анонімності дані відправляються без будь яких потенційних ідентифікаторів за винятком дати та часу заповнення, які без інших даних не можуть забезпечити деанонімізацію. Оскільки все ж таки необхідно якось ідентифікувати пацієнта, то йому присвоюється UUID (універсальний унікальний ідентифікатор) згенерований випадковим чином. Такий збір даних

є конфіденційним та безпечним. Тим не менше є можливість відмовитись від надсилання даних, при небажанні ділитись ними. Якщо користувач надав свої дані для дослідження, то йому пропонується нагадування про повторне надсилання даних через 7 місяців, що бажане для отримання повнішої картини під час обробки даних для дослідження.

2. Режим "Лікаря" дозволяє продовжити роботу програми в розширеному режимі, що окрім основної функції має також можливість роботи з багатьма записами на одному пристрої, тобто реєстрації великої кількості пацієнтів та можливість зберігати багато даних на одному пристрої. Зібрані дані автоматично акумулюються у GForms і потім у прив'язаній електронній таблиці у форматі Google таблиці на обліковому записі розробника, який потім можна завантажити на комп'ютер та використати для подальшого дослідження.

Висновки

1. Виокремлено 14 чинників, які дозволяють прогнозувати виникнення патології невиношування вагітності з точністю 95,5%.
2. Персоніфікована профілактична модель може бути застосована лікарями загальної практики/сімейними лікарями та лікарями акушер-гінекологами з метою формування груп ризику серед вагітних жінок щодо виникнення патології невиношування вагітності з подальшими діями, спрямованими на проведення профілактики для попередження виникнення даної патології.

Вклади авторів: усі автори зробили значний внесок у написання початкової та остаточної версій рукопису. Вони несуть повну відповідальність за цілісність усіх аспектів роботи.

Джерела фінансування: дана робота немає жодних додаткових джерел фінансування

Конфлікт інтересів: дана робота немає конфлікту інтересів

RISK-ORIENTED PREDICTION OF PREGNANCY LOSS PATHOLOGY BASED ON A PERSONALIZED APPROACH

Introduction

Pregnancy loss is a pathology that includes involuntary termination of pregnancy from the moment of conception to the 37th week of gestation. Pregnancy loss is a traumatic event for the family, which increases the risk of developing depression, anxiety, post-traumatic stress, etc. [1]. During the period of 2014-2021, an increase in the index of the ratio of the total number of pregnancy losses to the total number of pregnancies was noted in Ukraine and in the Lviv region in particular [2]. The increase in the proportion of premature babies contributes to the growth of not only infant mortality [3], but it is also accompanied by an increase in hospitalizations in the neonatal intensive care unit and creates a significant economic burden on families and the health care system [4]. Forecasting results predict that by 2026 in Ukraine, the ratio of pregnancy losses to the total number of pregnancies will increase [5]. The negative prognostic trend and the likely development of the demographic crisis in connection with the martial law in Ukraine and the mass migration of the female population provoked by it require the search for all possible ways to prevent pregnancy loss [6,7] and the development of the latest preventive programs. Aim: development and scientific substantiation of a risk-oriented model of prevention of pregnancy loss.

Material and Methods

In the course of the sociological research, two groups of women were formed. The study group consisted of 403 women after involuntary termination of pregnancy, premature labor or threat of miscarriage. The control group included 402 women with a physiological course of pregnancy and parturients with a full-term pregnancy. All respondents, with the observance of anonymity, filled out identical questionnaires, which allowed to analyze risk factors that could have an adverse effect on the course of pregnancy.

For the research, an own questionnaire was developed in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The Commission on the Ethics of Scientific Research, Experimental Developments and Scientific Works at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Protocol No. 1 from January 25, 2021) issued a positive conclusion regarding the compliance with ethical and moral-legal norms when conducting scientific research involving an individual. Initially, the questionnaire was pilot tested in health care institutions of Lviv, and it was recognized as reliable and valid according to the results.

In the study, the calculation of paired correlation coefficients was carried out using the Spearman method. When building a model for determining the probability of symptoms of pregnancy loss (spontaneous abortion or premature labor), we used the method of logistic regression with the gradual exclusion of unreliable signs according to the Wald method. This method makes it possible to predict the occurrence of pregnancy loss depending on several factors, as well as to carry out a personalized prediction of the adverse consequences of pregnancy based on the specific values of the factorial factors. The obtained coefficients of the model were analyzed using the Chi-square test.

The probability of pregnancy loss (N) depending on the selected factors was calculated according to formula 1:

$$N = \frac{I}{1 + e^{-F}} * 100\% \quad (1)$$

where $e = 2,72...$ - base of natural logarithms,

F - value calculated by formula 2:

$$F = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2)$$

where K - a constant,

β_i - coefficients for each factor,

x_i - factor values.

Theoretically, N can take values from 0% (an impossible event) to 100% (an event that always occurs). It has been established that with

a probability of more than 95.5% it can be stated that with a value of N ranging from 0% to 12.0%, a woman has no risk of developing a pathology of pregnancy loss, and with a value of N amounting to more than 50%, a woman will develop a pregnancy loss pathology.

Calculations were performed using RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 software.

Results and Discussion

In the course of sociological research and processing of the findings, we singled out a number of factors that could influence the development of the pregnancy loss pathology. The significance of 30 risk factors was analyzed by calculating the pairwise correlation coefficient for each of them (Table 1, 2, 3.)

Thus, it was established that all the

analyzed factors had a weak correlation with the pregnancy loss, which in fact argues for the need to search for multiple interconnections. Using the logistic regression method, we singled out 14 factors from among them, which have a likely impact on the development of pregnancy loss when combined, namely: emotional strain/stress in everyday life, conducting the first ultrasound and biochemical (HCG and PAPP-protein) screenings. From the infectious pathology, the presence of herpes type 1 (lips, nose), chlamydial infection, COVID-19, as well as tonsillitis in the anamnesis was highlighted. Such pathologies as: allergic rhinitis/sinusitis, autoimmune thyroiditis, presence of type I diabetes were also identified. The model included the use of artificial insemination, preference of wine over alcoholic beverages, the use of additional folic acid at a dose of 400 mcg per day from the moment when

Table 1

Results of paired correlation coefficients of genetic and somatic (including infectious) risk factors for pregnancy loss ($p < 0.05$)

Factors	Correlation coefficients (r)
Genetic/chromosomal abnormalities of the fetus during previous pregnancies	0.15
Registered cases of pregnancy loss among the respondent's family members	0.10
History of toxoplasmosis	0.10
Herpes type 1 (lips, nose) in anamnesis	0.14
Chlamydial infection in anamnesis	0.12
COVID-19 in anamnesis	0.24
Tonsillitis in the anamnesis	0.13
Acute sinusitis/sinusitis in anamnesis	0.14
Intestinal infections / poisoning in anamnesis	0.09
Presence of immune disorders	0.10
Rhesus/AB0 - conflict	0.11
Allergic rhinitis/sinusitis	0.12
Autoimmune thyroiditis	0.19
Presence of type I diabetes	0.11
Presence of type II diabetes	0.07

Table 2

Results of paired correlation coefficients of obstetric-gynecological and medical risk factors for pregnancy loss ($p < 0.05$)

Factors	Correlation coefficients (r)
Presence of reproductive diseases	0.14
Use of combined oral contraceptives (COC) to regulate the menstrual cycle	0.11
Application of assisted reproductive technologies	0.16
Use of artificial insemination	0.09
Use of ovulation stimulation	0.16
Have you had your first ultrasound and biochemical (HCG and PAPP-protein) screenings?	-0.23
Additional use of folic acid at a dose of 400 mcg per day from the moment when you learned about the pregnancy until the end of 16 weeks of pregnancy and iodine preparations at a dose of 200 mcg per day from the moment when you learned about the pregnancy until the end of the pregnancy	-0.14

Table 3

Results of pairwise correlation coefficients of social and behavioral risk factors for pregnancy loss ($p < 0.05$)

Factors	Correlation coefficients (r)
Emotional strain/stress in everyday life	0.28
Professional sports	0.10
Consumption of alcoholic beverages 2-3 times a month	0.12
Preference of wine among alcoholic beverages	0.24
Professional activity is (was) associated with frequent overloading of the nervous system	0.14
Marital status (married)	0.10
Marital status (not married)	-0.14
Average duration of work at the computer per day (hours)	0.14

she found out about the pregnancy until the end of 16 weeks of pregnancy, and iodine preparations at a dose of 200 mcg per day from the moment when she found out about the pregnancy until the end of pregnancy, marital status and the average duration of working at the computer (hours per day). The values of their regression coefficients are presented in Table 4. Among the 14 factors mentioned, three have a preventive effect (if they are present in the patient, the risk of developing the pregnancy loss pathology decreases: the first ultrasound and biochemical (HCG and PAPP-protein) screenings, the use of additional folic acid in a dose of 400 mcg per day from the moment when found out about pregnancy before the end of 16 weeks of pregnancy and iodine preparations in a dose of

200 mcg per day from the moment when she found out about pregnancy until the end of pregnancy, as well as marital status - married. All other eleven factors have a provoking effect - in their presence, the patient's risk of developing pregnancy loss pathology increases.

The reliability of the calculated coefficients was tested using the Wald method, and the whole model was tested using the chi-square, the value of which is 21.738 and indicates that the model is reliable with a probability of error of less than 0.1% ($p < 0.001$).

Substituting the results obtained by the logistic regression method into the formula, we obtained the F value for determining the probability of the development of the pregnancy loss pathology (3):

Table 4

The results of the regression coefficients regarding the occurrence of pregnancy loss pathology using the logistic regression method ($p < 0.001$)

Factors	Conventional designation	Correlation coefficients (β_i)
Emotional strain/stress in everyday life	X1	1.020
Have you had your first ultrasound and biochemical (HCG and PAPP-protein) screenings?	X2	-1.740
Herpes type 1 (lips, nose) in anamnesis	X3	2.813
Chlamydial infection in anamnesis	X4	3.272
COVID-19 in anamnesis	X5	1.730
Tonsillitis in anamnesis	X6	0.229
Allergic rhinitis/sinusitis	X7	2.440
Autoimmune thyroiditis	X8	2.349
Presence of type I diabetes	X9	22.396
Use of artificial insemination	X10	2.030
Preference of wine among alcoholic beverages	X11	1.035
Additional use of iodine preparations in a dose of 200 mcg per day from the moment when she found out about the pregnancy until the end of pregnancy and folic acid in a dose of 400 mcg per day from the moment she found out about the pregnancy until the end of 16 weeks of pregnancy	X12	-1.812
Marital status (married)	X13	-1.070
Average duration of work at the computer per day (hours)	X14	0.081
A constant		1.480

$$F=1.020*X1-1.740*X2+2.813*X3+3.272*X4+1.730*X5+0.229*X6+2.440*X7+2.349*X8+22.396*X9+2.030*X10+1.035*X11-1.812*X12-1.070*X13+0.081*X14+1.480 \quad (3)$$

For a better understanding of the functioning of the proposed model, we can cite clinical example No. 1.

Example No. 1. Respondent K.3

It is known that the patient did not note emotional strain/stress (code 0), she had the first ultrasound and biochemical (HCG and PAPP-protein) screenings (code 1), she did not note herpes type 1 in her anamnesis (code 0), did not note a history of chlamydia infection (code 0), a history of COVID-19 (code 0), she did not have tonsillitis (sore throat) (code 0), allergic rhinitis/sinusitis (code 0), she did not suffer from autoimmune thyroiditis (code 0), did not suffer from type 1 diabetes (code 0), she was not subjected to artificial insemination (code 0), she did not note the consumption of wine (code 0), the patient additionally took iodine preparations in a dose of 200 mcg per day from the moment she found out about the pregnancy until end of pregnancy and folic acid at a dose of 400 mcg per day from the moment she found out about the pregnancy until the end of 16 weeks of pregnancy (code 1) and noted that she is married (code 1), the woman indicated that she does not work with a computer (0 hours per day) (code 0)

By substituting the data into formulas 3 and 1, we get the following results:

$$F=1.020*0-1.740*1+2.813*0+3.272*0+1.730*0+0.229*0+2.440*0+2.349*0+22.396*0+2.030*0+1.035*0-1.812*1-1.070*1+0.081*0+1.480=-3.1416$$

$$N = \frac{I}{1+e^{-3.14}} * 100\% = 4,14$$

Therefore, based on the calculations, this patient has a low risk of developing the pregnancy loss pathology - since the risk is lower than the limit value of 12.0%. Further observation showed that this patient really carried her pregnancy normally until the 41st week of gestation, i.e., our prediction came true.

Example No. 2. Respondent D.5

It is known that the patient noted emotional strain/stress (code 1), she underwent the first ultrasound and biochemical (HCG and PAPP-protein) screenings (code 1), she noted herpes 1 type in the anamnesis (code 1), no chlamydial infection was noted in anamnesis (code 0),

she did not note ever having COVID-19 (code 0), the woman had a history of tonsillitis (code 1), she did not develop allergic rhinitis/sinusitis (code 0), she did not suffer from autoimmune thyroiditis (code 0), did not suffer from type 1 diabetes (code 0), she was not subjected to artificial insemination (code 0), she noted the consumption of wine (code 1), the patient did not additionally take iodine and folic acid preparations (code 0), noted that she is married (code 1), and indicated that she works with a computer for 12 hours a day.

By substituting the data into formulas 3 and 1, we get the following results:

$$F=1.020*1-1.740*1+2.813*1+3.272*0+1.730*0+0.229*1+2.440*0+2.349*0+22.396*0+2.030*0+1.035*1-1.812*0-1.070*1+0.081*12+1.480=4.7377$$

$$N = \frac{I}{1+e^{4.74}} * 100\% = 99,13$$

Therefore, based on the calculations, this patient has a high risk of pregnancy loss, since the risk exceeds the limit value of 50.0%. Further observation showed that this patient was indeed hospitalized due to the threat of premature birth at the 23rd week of pregnancy, i.e., our prediction came true.

This preventive model was transformed into the application "Individual prediction of the occurrence of pregnancy loss pathology" created for the Android API Level 34 platform with backward compatibility to Android API Level 24. This choice of platform allows to cover approximately 95% of active Android devices.

The application can work in two modes: 1. The "Patient" mode, in which the woman is given the opportunity to indicate the anamnesis, or more precisely, the facts related to the prognosis, for which the program is intended, with the help of standard marking elements. The received prognosis is not a final diagnosis and should not serve as a guide to any treatment measures without an additional examination by a specialist of the appropriate profile. Collected data can be sent anonymously for research purposes, to ensure anonymity the data is sent without any potential identifiers except the date and time of completion, which without other data cannot be de-anonymized. Since it is still necessary to somehow identify the patient, they

are assigned a randomly generated UUID (universally unique identifier). Such data collection is confidential and secure, however, there is an opportunity to refuse to send data if you do not wish to share it. If the user has submitted their data for the study, they are offered a reminder to resubmit the data after 7 months, which is desirable to get a more complete picture when processing the data for the research.

2. The "Doctor" mode allows one to continue the program in the advanced mode, which, in addition to the main function, also has the ability to work with many records on one device, that is, to register a large number of patients and the ability to store a lot of data on one device. Collected data is automatically accumulated in GForms and then in a linked spreadsheet in Google Sheets format on the developer's account, which can then be downloaded to a computer and used for further research.

Conclusions

1. We have singled out 14 factors that allow predicting the occurrence of pregnancy loss pathology with an accuracy of 95.5%
2. The personalized preventive model can be applied by general practitioners/family doctors and obstetrician-gynecologists with the aim of forming risk groups among pregnant women regarding the occurrence of the pregnancy loss pathology with further actions aimed at carrying out prevention to prevent the occurrence of this pathology.

Author contributions: all authors contributed significantly to writing the initial and final versions of the manuscript. They are fully responsible for the integrity of all aspects of the study.

Financing sources: there are no additional sources of funding for this study

Conflict of interests: there is no conflict of interests

References

1. Kukulskiene M, Zemaitiene N. Experience of Late Miscarriage and Practical Implications for Post-Natal Health Care: Qualitative Study. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):79. Published 2022 Jan 1. doi:10.3390/healthcare10010079
2. Timchenko NF, Gutor TG. Dynamics of miscarriage among the female population of fertile age in Ukraine and in Lviv region in 2014-2021. *Acta Medica Leopoliensia*. 2022; 28(3-4): 72-86. <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.072>
3. Elias C, Nogueira PJ, Sousa P. Preterm birth characteristics and outcomes in Portugal, between 2010 and 2018-A cross-sectional sequential study. *Health Sci Rep*. 2023;6(2):e1054. Published 2023 Feb 22. doi:10.1002/hsr2.1054
4. Fu M, Song W, Yu G, Yu Y, Yang Q. Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. *Front Pediatr*. 2023;11:1121406. Published 2023 Mar 13. doi:10.3389/fped.2023.1121406
5. Gutor T, Timchenko N. Epidemiological analysis and prognosis of miscarriage in Ukraine and Lviv region. *Clinical and preventive medicine*, 2023; 2(24), 38-44. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.06)
6. Lortie, E., Torchin, H., Delorme, P., Ancel, PY., Marchand-Martin, L., Foix-L'Heliass, L., Benhammou, V., Gire, C., d'Ercole, C., Winer, N., Sentilhes, L., Subtil, D., Goffinet, F., & Kayem, G. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018; 219(3), 298.e1-298.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.029>
7. Giouleka, S., Tsakiridis, I., Arsenaki, E., Kalogiannidis, I., Mamopoulos, A., Papanikolaou, E., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. Investigation and Management of Recurrent Pregnancy Loss: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstetrical & gynecological survey*, 2023; 78(5), 287-301. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001133>