

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье анализируются данные клинико-anamnestические данные, показатели гормонального фона и системы гемостаза с целью определения прогностических факторов риска возникновения рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода. При анализе данных используется пошаговый регрессионный анализ, уравнение логистической регрессии с помощью которых определяется, что из всех анализируемых в данном исследовании клинико-anamnestических показателей лишь 5 вносят весомый вклад в прогнозирование рецидива АМК у девочек-подростков: раннее менархе (ранее 12 лет), обильные менструации, хронический стресс, хронический тонзиллит и частые ОРВИ. Автором был разработан калькулятор с целью выявления пациенток среднего и высокого риска возникновения рецидива АМК и последующего углубленного обследования гормонального фона и показателей системы гемостаза у выявленной группы подростков. Автор делает вывод, что у подростков с первичными АМК наиболее высокий риск возникновения кровотечения ассоциирован с показателями скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сочетании с концентрацией эстрадиола 1 фазы МЦ (чувствительность – 98,9%, специфичность – 92,5%, точность – 89,1%); у девочек с рецидивами АМК маточные кровотечения наибольшую точность демонстрирует комплексное использование 3-х тестов: определение скорости агрегации тромбоцитов, уровня антигена фактора Виллебранда и концентрации прогестерона 2 фазы МЦ.

Ключевые слова: *аномальные маточные кровотечения, девочки – подростки, антиген фактора Виллебранда.*

I. A. Huzei

PREDICTION OF RISK FACTORS OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING (AUB) IN ADOLESCENCE

The article analyzes the data of clinical and anamnestic data, indicators of hormonal and hemostatic system to determine prognostic risk factors of recurrence of uterine bleeding in puberty. The data analysis used stepwise regression analysis, the logistic regression equation with which you can determine that from all the analyzed in this study, clinical and anamnestic indicators, only 5 make a significant contribution to the prediction of the recurrence of AUB in adolescent girls: early menarche (earlier 12 years), heavy menstruation, chronic stress, chronic tonsillitis and frequent colds. The author has developed a calculator to identify patients of medium and high risk of relapse AUB and subsequent in-depth survey of hormonal and hemostatic parameters have identified a group of teenagers. The author concludes that in adolescents with primary AUB the highest risk of bleeding associated with indicators of speed of ADP-induced platelet aggregation in combination with the concentration of estradiol 1 phase MC (sensitivity 98,9% and specificity of 92.5%, accuracy of 89,1%); in girls with relapses AUB uterine bleeding greatest accuracy demonstrates the integrated use of 3 tests: determination of the velocity of platelet aggregation, levels of von Willebrand factor antigen and progesterone concentration 2 phase of MC.

Keywords: abnormal uterine bleeding, adolescent girls, Willebrand factor antigen.

В последние десятилетия в связи с неблагоприятными демографическими процессами резко возросла значимость проблемы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, профилактики и лечения гинекологических заболеваний в детском возрасте. В структуре гинекологической заболеваемости в пубертатный период аномальные маточные кровотечения занимают ведущее место и составляют, по данным разных авторов от 10 до 32,8% (В. Ф. Коколина, 2007; Е. В. Уварова, 2009). Вопросы лечения и реабилитации пациенток с аномальными маточными кровотечениями весьма актуальны, так как рецидивы заболевания ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является социальной и экономически значимой проблемой.

Нам представилось необходимым и актуальным выявление факторов риска развития рецидивов маточных кровотечений у подростков, с целью грамотного своевременного более углубленного обследования девочек-подростков и назначения в дальнейшем дифференцированной терапии с учетом выявленных факторов риска.

Материалы и методы

Для реализации возможности прогнозирования повторных АМК у девочек-подростков был применен метод бинарной логистической регрессии.

В нашем исследовании база данных для регрессионного анализа включала 118 девочек-подростков с АМК. По результатам ретроспективного анализа анамнеза (27 пациенток) и проспективного наблюдения (91 пациентка) были сформированы 2 подвыборки:

1. Пациенты с отсутствием АМК в течение 12 месяцев (64 пациента).
2. Девочки-подростки с достоверно установленным фактом рецидива АМК в течение 12 месяцев (54 пациента).

Информация о каждом пациенте включала клинико-анамнестические данные: возраст наступления менархе, продолжительность и характер менструального цикла, наличие анемии, частые ОРВИ, заболеваний ССС, хронического тонзиллита, гастрита, наличие стрессовых ситуаций в семье, в частности отсутствие взаимопонимания и конфликты с родителями и в школе; включая интенсивные умственные и физические нагрузки (занятия иностранными языками, музыкой, спортом), плохая успеваемость, конфликтное общение со сверстниками. В результате в статистическую обработку на данном этапе исследования включены девять независимых переменных. Зависимый (результатирующий) признак был перекодирован в бинарную переменную: 1 – наличие рецидива АМК, 0 – отсутствие рецидива АМК.

Проверка соответствия объема обучающей выборки минимально допустимому использовали формулу 1:

$$n = (Z^2 \times w \times (1 - w)) / \Delta_w^2, \quad (1)$$

где n – минимальный объем выборки; Z – значение стандартного нормального закона распределения, определяемое в зависимости от выбранного уровня надежности; w – доля пациентов с рецидивом АМК в выборке; Δ_w^2 – максимально допустимая предельная ошибка оценки доли пациентов с рецидивом АМК.

В данном исследовании уровень надежности был выбран 95%, что соответствует Z-значению стандартного закона распределения – 1,96. Доля пациентов с рецидивом АМК в выборке (w) составила 0,46 (54 из 118). Ошибка оценки доли пациентов с рецидивом АМК (Δ_w), установленная не более 20%, составила 0,092 (0,46–0,20). Подставив заданные значения в формулу 2, получили округленный до целого числа результат:

$$n = (1,96^2 \times 0,46 \times (1 - 0,46)) / 0,092^2 = 113 \quad (2)$$

Таким образом, по количеству пациентов с АМК сформированная выборка соответствует минимальному объему, достаточному для выполнения регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

В ходе пошагового регрессионного анализа при cut-off = 0,5 (порог классификации, заданный по умолчанию) выявлено, что из всех анализируемых в данном исследовании клинико-анамнестических показателей лишь 5 вносят весомый вклад в прогнозирование рецидива АМК у девочек-подростков: раннее менархе (ранее 12 лет), обильные менструации, хронический стресс, хронический тонзиллит и частые ОРВИ. Все отобранные показатели являлись бинарными переменными: наличие признака кодировалось значением 1, отсутствие – значением 0.

Для каждого из предикторов методом максимального правдоподобия были рассчитаны константа и коэффициенты логистической регрессии (таблица 1). Коэффициенты регрессии и величина статистики Вальда отражают вклад отдельных прогнозируемых повторных АМК.

Таблица 1. Предикторы риска рецидива АМК у девочек-подростков по результатам бинарной логистической регрессии

Переменная	Коэффициент регрессии		Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
	В	Стандартная ошибка	χ^2	Р	
Раннее менархе (ранее 12 лет)	4,00	1,21	11,0	0,001	54,6 (5,2–57,9)
Хронический тонзиллит	3,55	0,93	14,7	<0,001	34,8 (5,7–21,6)
Обильные менструации	3,52	1,04	11,5	0,001	33,6 (4,4–57,1)
Частые ОРВИ	2,95	0,80	13,5	<0,001	19,0 (4,0–91,8)
Хронический стресс	2,72	0,82	11,1	0,001	15,2 (3,1–74,9)
Константа (а)	-6,93	1,50	21,3	<0,001	-

Коэффициенты b представляют собой логарифмы ОШ для соответствующей переменной и могут быть интерпретированы как показатели влияния каждой из независимых переменных на прогноз при контроле других независимых переменных в уравнении регрессии. Как видно из таблицы 1, самое высокое значение модуля коэффициента регрессии имел показатель раннего менархе (4,0 ± 1,21), что свидетельствует о наиболее значимом влиянии данного параметра на вероятность повторных АМК. Остальные предикторы ранжированы в таблице в порядке убывания их вклада в вариацию результирующей переменной.

Для анализа мультиколлинеарности влияющих переменных дополнительно был выполнен интеркорреляционный анализ. В результате сильной корреля-

ции ($\geq 0,70$) выделенных предикторов рецидива АМК не выявлено.

После введения в уравнение регрессии полученных параметров оно приняло следующий вид (3):

$$y = 4,0 \times (\text{Раннее менархе}) + 3,55 \times (\text{Хронический тонзиллит}) + 3,52 \times (\text{Обильные менструации}) + 2,95 \times (\text{Частые ОРВИ}) + 2,72 \times (\text{Хронический стресс}) - 6,93. \quad (3)$$

Далее вероятность повторных АМК (P) рассчитывали по формуле (4):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}. \quad (4)$$

При заданном пороговом значении вероятности рецидива АМК 0,50 прогностическая точность разработанной модели составила 84,7%: чувствительность – 83,3%, специфичность – 85,9%. Ошибка I рода (16,7%) больше ошибки II рода (14,1%), что не соответствует условиям применимости уравнения бинарной логистической регрессии для исследуемой категории пациентов.

Поиск лучшего порога классификации (cut-off) с оценкой качества полученной модели выполнен с применением ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic analysis). Для этого использовался массив точек «Чувствительность» (Se) и «1 – Специфичность» (1-Sp). Для каждого заданного с определенным шагом порогового значения вероятности рецидива АМК, рассчитанной по полученной регрессионной модели, определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp) (таблица 2). Предсказательную способность модели оценивали по значению площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve).

Статистические параметры ROC-кривой представлены в таблице 2. Площадь под ROC-кривой составила 0,954 (p < 0,001) при стандартной ошибке 0,016, что согласно экспертной шкале свидетельствует об очень хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

Таблица 2. Параметры ROC-кривой для оценки качества регрессионной модели прогнозирования рецидива АМК у девочек-подростков

Площадь под ROC-кривой(AUC)	0,954
Стандартная ошибка	0,016
95% ДИ	0,922–0,986
Р	<0,001

Поскольку первостепенной задачей на данном этапе исследования было максимальное предотвращение пропуска пациентов с риском рецидива АМК, минимизацию вероятности ошибки I рода проводили с помощью выбора оптимального cut-off: с максимально высокой чувствительностью, но приемлемой специфичностью (не менее 75,0%) (таблица 3). Известно, что высокая чувствительность любой модели проявляется в максимальной точности пред-

□ Оригинальные научные публикации

сказания какого-либо события. Данному условию соответствовало значение вероятности равное 0,30: чувствительность в этой точке равна 100 %, специфичность – 76,6%. Таким образом, ошибка I рода была сведена к 0. При пороговом значении вероятности 0,30 повысилась и прогностическая точность модели: до 87,3% по сравнению с 84,7% при cut-off = 0,50.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность для пороговых значений вероятности повторных АМК у девочек-подростков по разработанной регрессионной модели

Значения порога отсеечения вероятности	Se	1-Sp	Sp
0,000	1,000	1,000	0,000
0,011	1,000	0,766	0,234
0,017	1,000	0,656	0,344
0,025	1,000	0,531	0,469
0,033	1,000	0,297	0,703
0,125	1,000	0,281	0,719
0,295	1,000	0,246	0,774
0,338	0,926	0,188	0,812
0,361	0,889	0,188	0,812
0,414	0,833	0,172	0,828
0,492	0,833	0,141	0,859
0,589	0,778	0,047	0,953
0,773	0,741	0,047	0,953
0,905	0,500	0,000	1,000
0,926	0,481	0,000	1,000
0,951	0,444	0,000	1,000
0,960	0,333	0,000	1,000
0,975	0,259	0,000	1,000
0,991	0,222	0,000	1,000
0,998	0,111	0,000	1,000

Таким образом, результаты ROC-анализа подтвердили достаточно высокую дискриминационную способность разработанной прогностической модели. Выбор значения cut-off = 0,30 (30%) позволил повысить не только точность корректных прогнозов по рецидивам АМК у девочек-подростков, но и информативность регрессионной модели в целом.

По тесту Хосмера-Лемешова, сравнивающему частоты, теоретически предсказанные по модели, и эмпирические частоты в выборке, значение $\chi^2 = 3,72$, что соответствует уровню значимости $p = 0,715$. Поскольку $p > 0,050$, полученную регрессионную модель можно признать адекватной при установлении пороговой вероятности 30 %.

Наибольшая частота ошибочного отнесения пациентов без повторных АМК к группе риска рецидива АМК в соответствии со шкалой градации риска (М. Г. Лапуста, 1998; В. Н. Ростовцев, 2017) наблюдалась в диапазоне вероятности, соответствующей среднему риску наступления события (таблица 4).

Предварительное исследование данных может служить лишь первым этапом в процессе их анали-

Таблица 4. Вероятность риска рецидива АМК в группе исследованных подростков

Градация риска	Вероятность (P), %	Выборка девочек-подростков	
		без рецидива АМК n (%)	рецидив АМК n (%)
Минимальный	0 < P ≤ 10	48 (75,0)	0
Малый	10 < P ≤ 30	1 (1,5)	0
Средний	30 < P ≤ 50	9 (14,1)	9 (16,7)
Высокий	50 < P ≤ 60	6 (9,4)	5 (9,3)
Максимальный	60 < P ≤ 80	0	2 (3,7)
Критический	80 < P ≤ 100	0	38 (70,4)

за, и пока результаты не протестированы на других фрагментах базы данных или на независимой экзаменационной выборке, их можно воспринимать лишь как гипотезу. В связи с этим, на заключительном этапе данного исследования для определения степени согласованности полученного уравнения регрессии с новыми данными (проверка «способность к прогнозированию») проводилось тестирование созданной модели методом кросс-валидации на 3 выборках, сгенерированных случайным образом из обучающей выборки. В таблице 5 представлены усредненные параметры эффективности прогноза, выполненного на созданных тестовых выборках.

Таблица 5. Средние показатели прогностической эффективности сгенерированных тестовых выборок

Параметр	%
Вероятность отсутствия повторных АМК	18,0 ± 4,8 (95% ДИ 9,0–28,0)
Вероятность рецидива АМК	84,0 ± 4,6 (95% ДИ 75,0–93,0)
Чувствительность	95,0 ± 2,4
Специфичность	87,0 ± 2,3
Прогностическая точность	90,8 ± 1,3

Чувствительность, специфичность и точность прогноза по результатам кросс-проверки не ниже таковой в основной выборке. Доверительные интервалы вероятности отсутствия и рецидива АМК не пересекаются. С учетом полученных показателей прогностической эффективности качество предложенной модели можно оценить как очень хорошее. Высокая информативность, хорошее качество прогнозирования и простота применения предложенной модели позволят использовать ее для оценки вероятности риска рецидива АМК у девочек-подростков в клинической практике.

Расчеты прогноза по полученному в данном исследовании уравнению бинарной логистической регрессии могут быть произведены на ПЭВМ в среде Windows. Рисунок 1 демонстрирует в качестве примера вероятностный калькулятор, созданный нами в программе Microsoft Excel. Для вычисления вероят-

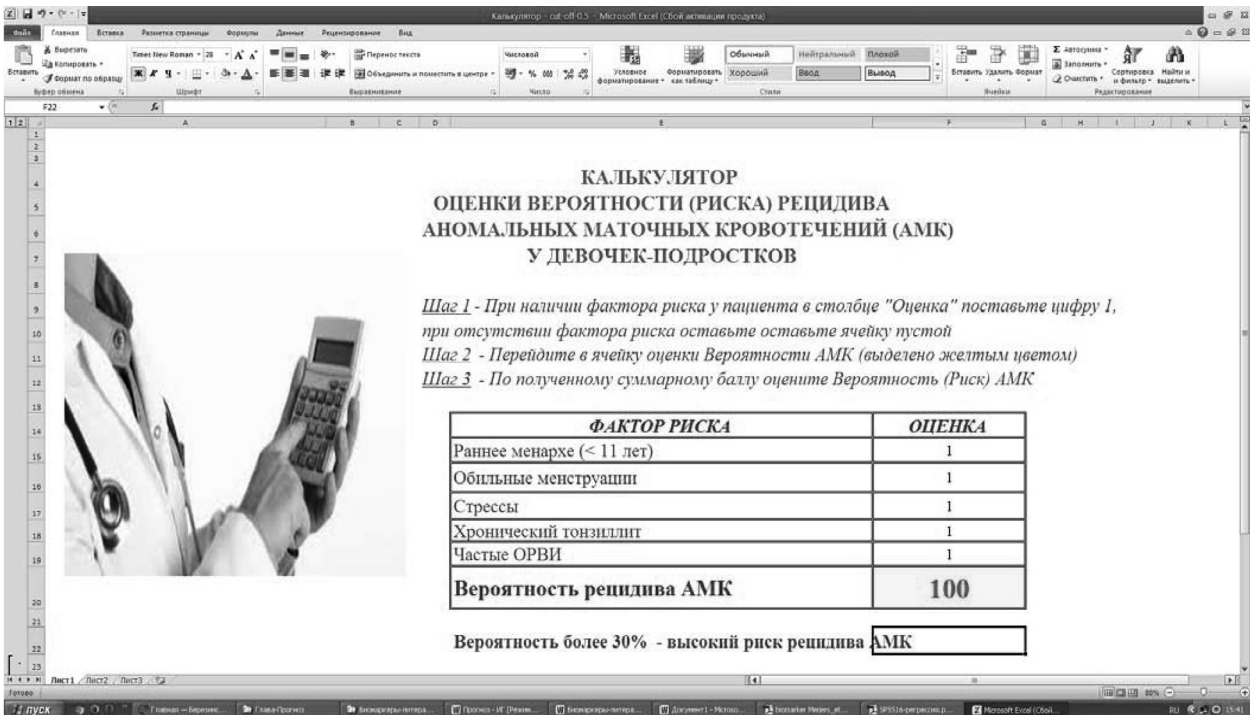


Рисунок 1. Пример калькулятора риска рецидива АМК у девочек-подростков, созданного в Microsoft Excel на основании уравнения бинарной логистической регрессии

ности (риска) рецидива АМК необходимо отметить цифрой 1 каждый из имеющихся у пациента факторов риска, а затем перейти в ячейку «Вероятность рецидива АМК» для просмотра и оценки результата.

Показатели гормонального фона и системы гемостаза, ассоциируемые с первичными и рецидивирующими АМК у девочек-подростков

Чтобы определить, какие показатели из комплекса гемостазиологических и гормональных тестов, отобранных по результатам ROC-анализа, ассоциируются с первичными и рецидивирующими АМК у девочек-подростков применяли метод бинарной логистической регрессии.

При построении регрессионных уравнений в качестве независимых переменных использовали как отдельные лабораторные показатели, так и различные их сочетания. При выборе оптимальной модели предпочтение отдавалось высокой чувствительности с сохранением приемлемой специфичности (не менее 80%).

Как видно из таблицы 6, при оценке параметров уравнений, полученных для пациентов с первичными АМК, наиболее высокие параметры эффективности продемонстрировала модель с использованием показателя скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сочетании с концентрацией эстрадиола 1 фазы МЦ (чувствительность – 98,9%, специфичность – 92,5%, точность – 89,1%).

В ходе прямого пошагового анализа выборки, включавшей пациентов с рецидивирующими АМК, выявлено, что высокий процент распознавания рецидивов АМК обеспечивает $CAT_{АДФ}$ (чувствительность – 100%) (таблица 7). Однако значение специфичности данного показателя (77,4%) не соответствовало заданным условиям отбора оптимального уравнения регрессии. Как видно из таблицы 7 точность классификации пациентов с рецидивирующими АМК и здоровых девочек возрастала до 100% при комплексном использовании 3-х тестов: определение скорости агрегации тромбоцитов, уровня антигена фактора Виллебранда и концентрации прогестерона 2 фазы МЦ. Безошибочность обеспечивалась за счет уве-

Таблица 6. Оценка связи первичных АМК с показателями гемостаза и гормонального профиля с применением логистической регрессии

Факторы	Параметры эффективности логистической регрессии		
	чувствительность, %	специфичность, %	точность, %
$CAT_{адф}$	86,9	67,9	87,5
Эстрадиол 1 фазы МЦ	82,6	89,8	87,6
Прогестерон 2 фазы МЦ	93,9	8,5	61,8
$CAT_{АДФ}$ + Эстрадиол 1 фазы МЦ	98,9	92,5	89,1

Оригинальные научные публикации

Таблица 7. Оценка связи рецидивов АМК с показателями системы гемостаза и гормонального профиля с применением логистической регрессии

Факторы	Параметры эффективности логистической регрессии		
	чувствительность, %	специфичность, %	точность, %
CAT _{адф}	92,8	77,4	80,8
Антиген vWF	90,2	78,0	81,9
Эстрадиол 1 фазы МЦ	61,0	84,7	72,9
Прогестерон 2 фазы МЦ	70,0	95,0	82,2
CAT _{адф} + Прогестерон 2 фазы МЦ	100	77,4	88,8
Антиген vWF + Прогестерон 2 фазы МЦ	92,3	83,0	87,6
CAT _{адф} + Антиген vWF + Прогестерон 2 фазы МЦ	100	100	100

Таблица 8. Оценка связи АМК с показателями гемостаза и гормонального профиля у девочек-подростков с патологией системы гемостаза

Факторы	Параметры эффективности 1 логистической регрессии		
	чувствительность, %	специфичность, %	точность, %
Эстрадиол 1 фазы МЦ	100	89,8	92,0
Антиген vWF	100	100	100
CAT _{адф}	81,2	96,2	92,8
АЧТВ	96,4	87,5	94,4

личения до 100% как чувствительности, так и специфичности полученной модели.

В таблице 8 отражена связь АМК с гемостазиологическими и гормональными показателями у подростков с патологией системы гемостаза, где 100% чувствительность и специфичность показал антиген фактора Виллебранда.

Для определения частоты изменений в системе гемостаза и гормональных нарушений у девочек-

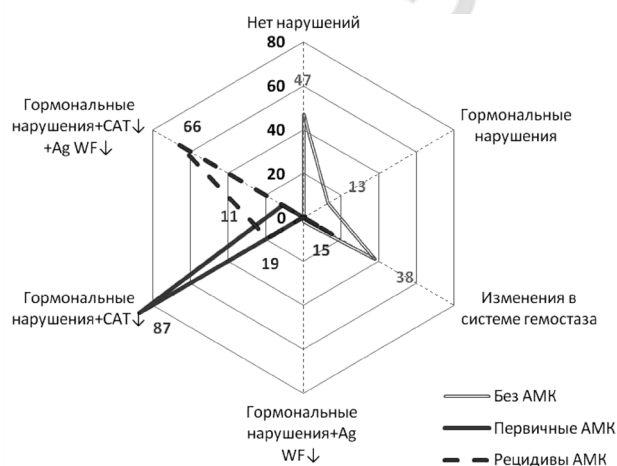


Рисунок 2. Относительная частота различных вариантов нарушений в гормональной системе и системе гемостаза у девочек-подростков с АМК и без АМК

подростков с различными вариантами АМК все девочки были распределены в зависимости от лабораторных показателей.

Различия групп здоровых подростков, с первичными и рецидивирующими АМК по доле пациенток с различными вариантами нарушений в гормональной системе и системе гемостаза наглядно представлены на рисунке 2.

Анализируя полученные данные, нами было отмечено, что девочки уже с первичными АМК в 86,9% случаев имели гормональные нарушения и снижение скорости АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов, а в случае рецидива АМК – в 66% случаев наблюдалось сочетание гормональных нарушений, снижения скорости АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов + снижения антигена фактора Виллебранда.

Выводы

1. В ходе пошагового регрессионного анализа нами выявлено, что из всех анализируемых в данном исследовании клиничко-анамнестических показателей лишь 5 вносят весомый вклад в прогнозирование рецидива АМК у девочек-подростков: раннее менархе (ранее 12 лет), обильные менструации, хронический стресс, хронический тонзиллит и частые ОРВИ.

2. С помощью уравнения логистической регрессии нами был разработан калькулятор с целью выявления пациенток среднего и высокого риска возникновения рецидива АМК и последующего углубленного обследования гормонального фона и показателей системы гемостаза у выявленной группы подростков.

3. У подростков с первичными АМК наиболее высокий риск возникновения кровотечения ассоциирован с показателями скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сочетании с концентрацией эстрадиола 1 фазы МЦ (чувствительность – 98,9%, специфичность – 92,5%, точность – 89,1%); у девочек с рецидивами АМК маточные кровотечения наибольшую точность демонстрирует комплексное использование 3-х тестов: определение скорости агрегации тромбоцитов, уровня антигена фактора Виллебранда и концентрации прогестерона 2 фазы МЦ.

Литература

- Болдырева, Е. Н., Уварова Е. В. // Рус. мед. журнал. – 2007. – Т. 7, № 4. – С.48–52.
- Гуркин, Ю. А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Т. 69, № 3. – С. 55–58.
- Коколина, В. Ф. Гинекология детского и подросткового возраста. – Медпрактика, 2006. – 368 с.
- Кудина, О. Л. Современные методы коррекции нарушений менструального цикла у девочек-подростков // Методическое пособие. – 2010. – 27 с.
- Можейко, Л. Ф., Гузей И. А. // журнал «Репродуктивное здоровье в Беларуси». – 2010. – № 4: «Современный взгляд на проблему ЮМК» (обзор литературы). – С. 141–150.
- Савельева, И. С., Белохвостова Ю. Б. Информация о 7-м Европейском конгр. По детской и подростковой гинекологии // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 4. – С. 111–116.

7. Kouides, P. A. Bleeding symptom assessment and Hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr. Opin. Hematol.* 2008; 15:465-72.

8. Shaw, J. A., Shaw H. A. Menorrhagia. Medscape, 2011 <http://www.emedicine.com/MED/topic1449.htm>. 12 May 2011.

Оригинальные научные публикации

9. *Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders* / C. Demers, C. Derzko, M. David [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2005. – Vol. 27, № 7. – P. 707–32.

Поступила 17.04.2017 г.