

А.А. Железная

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина

**Реферат.** Одной из основных задач нашего исследования явилось построение математической модели, которая позволяет предположить результативность восстановления фертильности при наличии синдрома поликистозных яичников. Данная модель предусматривает построение прогноза при любом объеме обследования и не требует обязательного введения всех признаков. Тем не менее, чем более полно оно проведено, тем точнее будет результат прогнозирования. Специфичность и чувствительность теста составили соответственно 89,2% и 84,8%. Предварительная ценность отрицательного прогноза равнялась 90,4% (66 верных из 73 прогнозов восстановления фертильности), положительного прогноза — 83,0% (39 верных из 47 прогнозов неэффективного лечения бесплодия), то есть частота ложнопозитивных прогнозов не намного превышала частоту ложнонегативных ( $p < 0,23$ ). Таким образом, выбор системы лечебных мероприятий при синдроме поликистозных яичников должен обосновываться на достоверности эффективного эндохирургического лечения бесплодия. Изучение преморбидного фона и патоморфологических особенностей яичников пациентки с синдромом поликистозных яичников после эндохирургической стимуляции овуляции позволит выбрать адекватное лечение, которое будет оказывать содействие восстановлению фертильности.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, фертильность, прогностическая модель

Проблеме синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) посвящено множество исследований, однако предметом глубокого и всестороннего изучения являются преимущественно механизмы, патогенез данного заболевания и методы восстановления овуляторной функции. Крайне редки публикации относительно реабилитации репродуктивной функции и практически отсутствуют работы, посвященные изучению факторов риска и прогнозирования эффективности эндохирургического лечения бесплодия у женщин с СПКЯ. Поэтому одной из основных задач нашего исследования явилось построение математической модели, позволяющей предвидеть результативность восстановления фертильности при наличии СПКЯ.

В наших исследованиях обобщены клинические, гистологические и гормональные факторы риска бесплодия и выделены показатели, связанные с эффективностью лечения бесплодия при СПКЯ: сексстероидсвязывающий белок (ССБ),  $p_{A-B} < 0,000002$ , сексстероидсвязывающий белок/тестостерону,  $p_{A-B} < 0,000006$ , склеротические изменения текальной оболочки фолликулов,  $p_{A-B} < 0,000002$ , наличие фолликулярных кист (ФК) без желтых тел (ЖТ) и белых тел (БТ),  $p_{A-B} < 0,000006$ , тестостерон (Т),  $p_{A-B} < 0,000008$ , кортизол (К)/андростендион (АС),  $p_{A-B} < 0,00001$ , 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон/кортизол (К),  $p_{A-B} < 0,00002$ , 17 $\beta$ -гидроксипрогестерон/прогестерон,  $p_{A-B} < 0,00005$ , умеренный склероз в коре яичников,  $p_{A-B} < 0,00005$ , инсулин/ глюкоза,  $p_{A-B} < 0,00006$ , вы-

раженный склероз в коре яичников,  $p_{A-B} < 0,00006$ , отсутствие БТ,  $p_{A-B} < 0,00006$ , наличие теки без лютеинизации в окружении фолликулов,  $p_{A-B} < 0,00006$ , андростендион,  $p_{A-B} < 0,00007$ , 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон,  $p_{A-B} < 0,00009$ , П,  $p_{A-B} < 0,002$ , инсулин,  $p_{A-B} < 0,002$ , интерстициальные клетки (ИК) в мозговом слое яичников,  $p_{A-B} < 0,002$ , умеренная зрелость текалки в мозговом слое яичников,  $p_{A-B} < 0,004$ , наличие кистозных атретических тел (АТ),  $p_{A-B} < 0,004$ , наличие теки без лютеинизации в окружении АТ,  $p_{A-B} < 0,006$ , наличие задержки менструации,  $p_{A-B} < 0,008$ , эстрадиол/прогестерону ( $\text{Э}_2/\text{П}$ ),  $p_{A-B} < 0,011$ , фолликулостимулирующий гормон (ФСГ),  $p_{A-B} < 0,012$ , первичное бесплодие,  $p_{A-B} < 0,012$ , наличие желтых тел,  $p_{A-B} < 0,013$ , доминирование среди гистоструктур яичников гиперплазия текалки (ГТТ),  $p_{A-B} < 0,014$ , рост волос на задней поверхности бедер,  $p_{A-B} < 0,023$ , численность примордиальных фолликулов,  $p_{A-B} < 0,026$ , задержка менструации свыше 2 месяцев,  $p_{A-B} < 0,028$ , гиперплазия текалки в окружении АТ,  $p_{A-B} < 0,029$ , инсулиноподобный фактор-1 (ИПФР-1),  $p_{A-B} < 0,032$ , доминирование среди гистоструктур яичников ФК,  $p_{A-B} < 0,032$ , утолщение белочной оболочки,  $p_{A-B} < 0,037$ , текоматоз в окружении ФК,  $p_{A-B} < 0,042$ , невынашивание беременности,  $p_{A-B} < 0,045$ , количество менструальный цикл (МЦ) в год,  $p_{A-B} < 0,045$ , выраженная зрелость текалки в мозговом слое яичников,  $p_{A-B} < 0,046$ , средняя длительность задержки менструации,  $p_{A-B} < 0,046$ , сочетание БТ и ФК,  $p_{A-B} < 0,049$ , скарлатина,  $p_{A-B} < 0,05$ .

Таким образом, статистически доказанным оказалось наличие взаимосвязи результативности эндохирургического лечения бесплодия при СПКЯ и 41 показателя, полученного при клинических, гистологических и гормональных исследованиях. По этим показателям можно дифференцировать группу «риска» низкой эффективности восстановления репродуктивной функции. Результаты наших исследований показали, что риск бесплодия после эндохирургической стимуляции овуляции ассоциировался прежде всего с множеством патоморфологических изменений яичников, гормональной дисфункцией и крайне редко с клиническими особенностями пациенток.

Следующий этап нашей работы был связан с определением и формализацией ведущих признаков (редукцией пространства признаков), так как наличие в моделях прогноза зависимых факторов могут привести к потере эффективности различения [2]. Нам необходимо было определить минимальное информативное подмножество перемен-

ных, описывающих прогностическое правило, но при этом достаточное для разделения объектов на однородные группы. С этой целью мы выделили параметры, не имеющие тесной связи с факторами более высокого ранга. Нами обобщены данные, характеризующие степень зависимости показателей, являющихся факторами риска неэффективного лечения бесплодия при СПКЯ. Теснее всего с выделенными показателями коррелировали Т и наличие ФК без ЖТ и БТ. Удалив зависимые показатели низкого ранга, мы получили пространство признаков для нашей модели: уровень сексостероидсвязывающего белка; склероз текальной оболочки фолликулов; наличие ФК без ЖТ и БТ; уровень Т; умеренный склероз в коре яичников; отношение инсулин/глюкоза; тека без лютеинизации в окружении фолликулов; ИК в мозговом слое яичников; умеренная функциональная активность текалки в мозговом слое; тека без лютеинизации в окружении АТ; наличие задержки менструации; преобладание среди гистоструктур яичников ГТТ; среднее число примордиальных фолликулов; уровень ИПФР-1; текоматоз в окружении ФК.

Дальнейшая процедура построения прогностической модели состояла в идентификации математического аппарата моделирования. Десять из пятнадцати критериев в нашей модели измерять по номинальной шкале, следовательно, адекватным вариантом выбора являлись непараметрические методы прогнозирования. Следует отметить, что класс непараметрических методов

является особо ценным для практических применений, так как не требует знаний о точном функциональном виде распределений показателей и позволяет решать задачи на основе малой априорной информации о совокупностях [2].

Для построения процедуры различения мы решили использовать байесовский подход, поскольку он является практически формализованным вариантом процесса постановки диагноза врачом [1,2]. Перейдя к третьему этапу построения прогностической модели, мы вычислили по каждой группе (забеременевших и бесплодных пациенток с СПКЯ) статистические оценки наличия/отсутствия признака, представляющие в модели прогноза априорные вероятности (таблица).

Математическая модель прогноза эффективности лечения бесплодия, построенная нами с использованием процедуры Байеса, описывается следующим уравнением:

$$P_{\text{бесплодия}} = \frac{0,383 \prod_{i=1}^{15} X_{Bi}}{0,383 \prod_{i=1}^{15} X_{Bi} + 0,617 \prod_{i=1}^{15} X_{Ai}} \quad (1)$$

где  $P_{\text{бесплодия}}$  – вероятность неэффективного лечения бесплодия;

$i$  – номер признака;

$X_{Bi}$  – априорная вероятность  $i$ -го признака в группе с неизлеченным бесплодием;

$X_{Ai}$  – априорная вероятность  $i$ -го признака в группе забеременевших женщин.

**Таблица.** Априорные вероятности симптомов, используемые в прогностической модели эффективности лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников

	Входная переменная модели прогноза	Значение входной переменной ( $x_{ji}$ )			
		излеченное бесплодие, $j=A$		неизлеченное бесплодие, $j=B$	
		0	1	0	1
1	Уровень сексостероидсвязывающего белка менее 50,2 нмоль/л	0,541	0,459	0,261	0,739
2	Склеротические изменения текальной оболочки фолликулов	0,459	0,541	0,087	0,913
3	Наличие фолликулярных кист без желтых и белых тел	0,595	0,405	0,217	0,783
4	Уровень тестостерона более 2,65 нмоль/л	0,703	0,297	0,348	0,652
5	Умеренный склероз в коре яичников	0,568	0,432	0,239	0,761
6	Отношение инсулин/глюкоза более 1,127	0,743	0,257	0,348	0,652
7	Тека без лютеинизации в окружении фолликулов	0,865	0,135	0,587	0,413
8	Интерстициальные клетки в мозговом слое яичников	0,77	0,23	0,978	0,022
9	Умеренная функциональная активность текалки в мозговом слое яичников	0,919	0,081	0,717	0,283
10	Тека без лютеинизации в окружении атретических тел	0,446	0,554	0,2	0,8
11	Наличие задержки менструации	0,378	0,622	0,152	0,848
12	Доминирование среди гистоструктур яичников гиперплазии текалки	0,851	0,149	0,978	0,022
13	Среднее число примордиальных фолликулов более 5,74	0,622	0,378	0,478	0,522
14	Инсулиноподобный фактор-1 более 177,9 мг/л	0,743	0,257	0,413	0,587
15	Текоматоз в окружении фолликулярных кист	0,516	0,484	0,318	0,682

Входные переменные модели прогноза могут принимать два альтернативных значения: «0» (отсутствие признака) и «1» (наличие признака). Значения входных переменных, используемые в формуле прогноза (1), берутся соответственно этим признакам из таблицы.

В формулу вводятся значения  $X_{Ai}$  и  $X_{Bi}$  из столбцов (0), если у обследуемой женщины имеется  $i$ -й симптом, или из столбцов (1), если симптом отсутствует.

Данная модель предусматривает построение прогноза при любом объеме обследования и не требует обязательного введения всех признаков. Однако чем более полно оно проведено, тем точнее будет результат прогнозирования.

Дальнейшее исследование было связано с верификацией прогностического правила. Вначале мы оценили качество классификации на самой обучающей выборке: правильным прогноз был у 105 (87,5±3,0%), ложным — для 15 (12,5±3,0%) обследованных. Сопоставляя частоту верных прогнозов в группах А и Б, мы обнаружили, что правильные прогнозы были сделаны 66 из 74 забеременевших женщин и 39 из 46 бесплодных пациенток. Таким образом, специфичность и чувствительность теста составили соответственно 89,2% и 84,8%. Предсказательная ценность отрицательного прогноза равнялась 90,4% (66 верных из 73 прогнозов восстановления фертильности), положительного прогноза — 83,0% (39 верных из 47 прогнозов неэффективного лечения бесплодия), то есть частота ложноположительных прогнозов ненамного превышала частоту ложноотрицательных ( $p < 0,23$ ).

Таким образом, выбор системы лечебных мероприятий при СПКЯ должен основываться на вероятности эффективного эндохирургического лечения бесплодия. Изучение преморбидного фона и патоморфологических особенностей яичников пациентки с СПКЯ после эндохирургической стимуляции овуляции позволит избрать более адекватное лечение, что будет способствовать восстановлению фертильности.

H.O. Zheleznaia

### Prognosal Model of Efficiency of Renewal of Fertility at Patients with Syndrome of Ovary Polycystic

Of basic tasks of our research construction was one of the mathematical model, allowing to foresee effectiveness of renewal of fertility at presence of PCOS. The given model foresees construction of prognosis at any volume of inspection and does not require the obligatory introduction of all signs. However, than more fully it is conducted, the more precisely there will be a result of prognostication. Specificity and sensitiveness of test made, according to 89,2% and 84,8%. A predict value of negative prognosis was evened 90,4% (66 faithful from 73 prognoses of renewal of fertlilnosti), positive prognosis — 83,0% (39 faithful from 47 prognoses of uneffective medical treatment of fruitlessness), that

is frequency of falsy positive prognosis exceeded frequency of falsy negative ( $p < 0,23$ ). Thus, the choice of the system of medical measures at PCOS must be based on probability of effective endosurgical medical treatment of fruitlessness. Study of premorbid background and pathomorphological features of ovaries of patient with PCOS after of ovulation will allow to choose the adequate medical treatment by the endosurgical stimulation, that will be instrumental in renewal at it fertiliti. (Arch. Clin. Exp. Med.— 2004.—Vol. 13, № 1-2. — P. 85-87).

**Key words:** ovary polycystic, renewal of fertility

Г.О. Железна

### Прогностична модель ефективності відновлення фертильності у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників

Однією з основних задач нашого дослідження з'явилася побудова математичної моделі, що дозволяє передбачати результативність відновлення фертильності за наявності синдрому полікістозних яєчників. Дана модель передбачає побудову прогнозу при будь-якому об'ємі обстеження і не вимагає обов'язкового введення всіх ознак. Проте, тим більш повно воно проведено, тим точніше буде результат прогнозування. Специфічність і чутливість тесту склали відповідно 89,2% і 84,8%. Передбачаюча цінність негативного прогнозу дорівнювала 90,4% (66 вірних з 73 прогнозів відновлення фертильності), позитивного прогнозу — 83,0% (39 вірних з 47 прогнозів неефективного лікування безплідності), тобто частота ложнопозитивних прогнозів не набагато перевищувала частоту ложнонегативних ( $p < 0,23$ ). Таким чином, вибір системи лікувальних заходів повинен ґрунтуватися на вірогідності ефективного ендохірургічного лікування безплідності. Вивчення преморбидного фону і патоморфологічних особливостей яєчників пацієнтки після ендохірургічної стимуляції овуляції дозволить вибрати адекватне лікування, що сприятиме відновленню фертильності. (Арх. клін. експ. мед.— 2004.— Т.13, № 1-2.— С. 85-87).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — С.210 — 215.
2. Кващенко В.П., Чайка А.В., Гюльмамедова И.Д. Клиника, диагностика и лечение эндокринного бесплодия // Медико-социальные проблемы семьи. — 1998. — Т.3, №1.— С. 80-87.
3. Кулаков В.И., Гаспаров А.С. Болезнь поликистозных яичников (БПКЯ): сравнительное изучение эффективности различных видов эндоскопических операций // Проблемы репродукции. — 1995. — № 2. — С. 31.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд. — К.: МОРИОН, 2001. — С. 76-96
5. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кухаркина О. Б. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. - 2002. — № 2. — С. 18-21.
6. Чайка А.В., Носенко О.М., Железная Г.О., Василенко .В. Морфологічні особливості двосторонніх гіперандрогенних пухлиноподібних процесів яєчників // Медико-социальные проблемы семьи. — 2000. — Т.5, № 2-3. — С. 74-79.
7. Чайка В.К., Железная А.А. Особенности преморбидного фона и морфометрии яичников у пациенток с синдромом поликистозных яичников при различной эффективности восстановления генеративной функции // Медико-социальные проблемы семьи. — 2003. — Т.8, №4. — С. 11-17.

Надійшла до редакції: 12.02.04.