

Н. А. ГАЙСТРУК, О. О. МАЗЧЕНКО, А. Н. ГАЙСТРУК,
І. В. ПРОЛИГІНА, С. А. ТАРАСЮК

ПРОГНОЗУВАННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

Кафедра акушерства і гінекології № 2 (зав. – проф. О. В. Булавенко)
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова <oksgin24@gmail.com>

У статті представлено спробу математичного прогнозування розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами та гіпергомоцистеїнемією. В основу моделі покладено фактори, які значуще впливають на шанси несприятливого перебігу вагітності для цієї групи жінок. Клінічне значення прогнозування полягатиме у формуванні диференційованого підходу до ведення вагітності залежно від отриманого внаслідок застосування моделі значення ймовірності перинатальних ускладнень.

Ключові слова: логістична регресія; прогнозування; гіпергомоцистеїнемія; дистрес плода; гіпертензивні розлади; артеріальна гіпертензія.

Вступ. У прогнозуванні розвитку дистресу плода, який призводить до зростання перинатальної патології та смертності, значну роль відіграє раннє обрання правильної лікарської стратегії і тактики, що дозволить надійно керувати перебігом вагітності та ефективно застосовувати новітні методи внутрішньоутробного захисту плода.

Прогнозування виникнення дистресу плода пов'язане з аналізом первинного матеріалу та вибором даних для проведення ефективного математичного моделювання. Відсутність у вітчизняній клінічній практиці методів короткострокового прогнозу подібних ускладнень зумовили пріоритетність напрямку нашого дослідження.

Метою дослідження стала побудова математичної моделі прогнозування розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами та гіпергомоцистеїнемією з урахуванням факторів, які впливають на шанси несприятливого завершення вагітності.

Матеріали і методи. Ми провели аналіз даних щодо анамнезу життя, паритету, перебігу вагітностей у 90 вагітних з гіпертензивними розладами і 30 практично здорових жінок, які увійшли в контрольну групу. Дослідження проводили на базі Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова та Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2.

Для кожної жінки розроблено індивідуальну анкету, де фіксували: вік, соціальний статус, спосіб життя, професійні шкідливості, шкідливі звички, антропометричні дані, характер менструальної та дітородної функцій, екстрагенітальну патологію в них та їхніх батьків, лабораторні показники, перебіг теперішньої вагітності, результати пологів і стан новонародженого в ранньому неонатальному періоді. Дані вносили до анкет протягом усього періоду спостереження. Потім необхідні показники вносили в електронну базу та провели аналіз загального масиву.

Серед усіх досліджуваних факторів виділено ті, що передують вагітності (або властиві жінці на ранніх термінах вагітності), можуть зумовлювати схильність до розвитку дистресу плода (ДП), а також мали прямий чи опосередкований зв'язок із гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) та її проявами.

Для аналізу ролі гомоцистеїну, гормонального фону (рівнів прогестерону, естрадіолу), віку, рівнів спонтанної окисної модифікації білка (СОМБ) та

металкаталізованої окисної модифікації білка (МОМБ), повторності пологів та наявності артеріальної гіпертензії (АГ) у батьків у формуванні ДП у вагітних з огляду на незбалансований план дослідження «випадок–контроль без зіставлення за факторами змішування» (unmatched case-control design) та з'ясування сили незалежного впливу кожного з наведених факторів з метою розроблення прогностичної моделі ризику розвитку ДП ми використали один із методів багатовимірного аналізу даних – логістичну регресію. Використання саме логістичної процедури обумовлено логістичним розподілом залишків, які наслідують логістичний розподіл змінних моделі (рівняння 1). Більш того, процедура оцінювання менш чутлива до колінеарності між деякими предикторними змінними (рівняння 2) [9].

Логістична регресія відрізняється від множинної тим, що залежна змінна дихотомна (приймає лише 2 цілочисельні значення: 0 – нема ДП, 1 – є ДП), не обов'язкова вимога багатовимірного нормального розподілу предикторів, форма залежностей довільна (у тому числі нелінійна), незалежні змінні можуть бути як безперервними, так і дискретними. Багатовимірний регресійний аналіз розглядає зв'язок між залежною дихотомічною змінною, яка вимірює наявність чи відсутність досліджуваного стану, та рядом предикторів, які можуть впливати на виникнення цього явища. Такий зв'язок зображується у вигляді математичного рівняння, де кожен з предикторів має власний коефіцієнт, що відображає ступінь його впливу [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Побудова рівняння логістичної регресії дає змогу моделювати вплив сукупності незалежних змінних (предикторів) на досліджувану змінну; виділяти ті змінні, які статистично значуще впливають на неї; розраховувати ймовірність того, що досліджуване явище відбудеться залежно від певних значень предикторів [4].

Основне рівняння логістичної регресії у нашому випадку має вигляд:

$$\text{Prob}(Y = 1) = \{1 + \text{Exp}[-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)]\}^{-1}$$

$$\text{Prob}(Y = 0) = 1 - \text{Prob}(Y = 1), \quad (1)$$

де x – незалежні змінні (предиктори); Y – бінарна залежна змінна (ДП); $\text{Prob}(Y = 1)$ – функція вірогідності того, що Y приймає ціле значення 1; $\text{Prob}(Y = 0)$ – функція вірогідності того, що Y приймає ціле значення 0; Exp – експонента; b_i – коефіцієнт регресії на змінній i .

Знаходження параметрів моделі здійснювали на основі методу Гіббса з функцією втрат виду:

$$\sum [Y \ln \hat{Y} + (1 - Y) \ln(1 - \hat{Y})],$$

де Y – наявність ДП; \hat{Y} – модельна оцінка вірогідності виникнення ДП.

Оцінювач МСМС використовує функцію правдоподібності L виду:

$$L = \prod_{i=1}^m [1 - \Lambda(X_i\beta)] \prod_{i=m+1}^n \Lambda(X_i\beta) = \prod_{i=1}^n [1 - \Lambda(X_i\beta)]^{1-y_i} \Lambda(X_i\beta)^{y_i}, \quad (2)$$

де $\Lambda(X_i\beta)$ – значення функції логістичного розподілу за аргумента $X_i\beta$ у i -го пацієнта з вектором предикторів X_i ; $y_i^* = X_i\beta + \varepsilon_i$; ε_i – залишки моделі, які мають логістичний розподіл; y_i^* – латентна змінна прогностичного значення наявності ДП; y_i – значення прогностичного значення наявності ДП; $y_i = 1$ (є ДП), якщо $y_i^* > 0$; $y_i = 0$ (немає ДП), якщо $y_i^* < 0$.

Розрахунок коефіцієнтів проводили за інтегративною процедурою регресивного аналізу.

Ми проводили описативний аналіз у пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R.app 1.64 на базі

платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit IntelCore i7, а саме використано пакет STATS.

Аналітичний програмний модуль для оцінювання параметрів логістичної моделі написано мовою Win BUGS. Розрахунок параметрів моделей здійснювали в середовищі пакета Win BUGS версії 1.4, з використанням семплеру Гіббса. Для діагностики конвергенції використані тести Гюке (Z) та Хейделберга – Велча (H – W) [7].

Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакета CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет GRAPHICS).

Особлива потужність MCMC методології полягає в можливості отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого неможливо уявити в рамках оцінювачів класичної статистики. Це одна із суттєвих переваг, яка доклала до швидкої популярності аналізу даних за MCMC-алгоритмами. Ми виділили значення 2,5 % (0,025) і 97,5 % (0,975) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів, які відповідають 5 % площі двостороннього тестування гіпотез. Якщо вказаний інтервал включає нуль, ефект не достовірний і приймається нульова гіпотеза [8].

Співвідношення шансів (СШ) вираховувалося як:

$$\frac{\text{Співвідношення осіб з експозицією і без неї серед випадків}}{\text{Співвідношення осіб з експозицією і без неї серед контролю}}$$

за умови контролю усіх інших змішувальних факторів (ефектів), тобто в математичному виразі як:

$$SE_i = e^{b_i(x_i(1) - x_i(0))},$$

де $x_i(1)$ – найбільше значення фактора x_i , $x_i(0)$ – найменше значення фактора x_i .

Довірчі інтервали (ДІ) SE на рівні достовірності 95 % ($p = 0,05$) визначали за формулою:

$$DI_i = e^{(x_i(1) - x_i(0)) \left(\frac{b_i \pm z}{1-p} \right) s_i},$$

де z – значення стандартного розподілу на 1-р центилі.

Індивідуальні рівні гомоцистеїну, прогестерону, естрадіолу, СОМБ та МОМБ трансформувались у їх відхилення від верхніх/нижніх нормативних значень, так як саме перевищення нормативних значень гіпотетично модифікує ризик виникнення ДП [2].

Дескриптивна характеристика предикторів наведена в табл. 1.

Таблиця 1. Дескриптивна характеристика трансформованих предикторів

Предиктори	Середні	Мінімальні	Максимальні	Сигма	K асиметрії	K ексцесу
Вік	27,55	16	42	6,1	0,585722	-0,63319
Прогестерон	-66,77	-362	265	163	0,089591	-0,8665
Естрадіол	6,3944	-10,2	37,4	11,2707	0,915096	-0,15023
Гомоцистеїн	7,253	0,6	14,33	4,0807	0,070373	-1,37895
СОМБ356	0,1158	0	1,21	0,2741	2,54338	5,67355
СОМБ370	0,5988	-0,06	3,18	0,8258	1,257126	0,69192
СОМБ430	0,0989	-0,23	1,08	0,2433	2,378693	5,50116
СОМБ530	0,0775	0	0,829	0,1426	2,465194	8,10356
МОМБ356	0,558	-1,83	7,36	1,4686	2,394759	6,44896
МОМБ370	0,1416	-2,580	4,49	1,2403	0,864893	2,27237
МОМБ430	0,2924	-0,7	2,33	0,5531	1,422442	1,7932
МОМБ530	0,0826	-0,69	1,57	0,3719	1,268972	2,97636

Таблиця 2. Матриця парних коефіцієнтів кореляції Пірсона r між вимірами
(обсяг вибірки 90, нульова гіпотеза $r = 0$)

Предиктори	Вік	Прогестерон	Естрадіол	Гомоцистеїн	СОМБ 356	СОМБ 370	СОМБ 430	СОМБ 530	МОМБ 356	МОМБ 370	МОМБ 430	МОМБ 530
Вік	1	-0,16	-0,22	-0,01	0,03	0,07	-0,01	0,12	0,03	0,13	0,19	0,14
Прогестерон	-0,16	1	0,71	-0,60	-0,45	-0,22	-0,52	-0,6	-0,36	-0,63	-0,61	-0,59
Естрадіол	-0,22	0,71	1	-0,59	-0,35	-0,23	-0,44	-0,51	-0,37	-0,66	-0,52	-0,47
Гомоцистеїн	-0,01	-0,60	-0,59	1	0,48	0,12	0,53	0,51	0,43	0,37	0,48	0,47
СОМБ356	0,03	-0,45	-0,35	0,48	1	0,74	0,86	0,73	0,72	0,63	0,63	0,45
СОМБ370	0,07	-0,22	-0,23	0,12	0,74	1	0,63	0,44	0,59	0,55	0,36	0,18
СОМБ430	-0,01	-0,52	-0,44	0,53	0,86	0,63	1	0,79	0,69	0,73	0,76	0,59
СОМБ530	0,12	-0,6	-0,51	0,51	0,73	0,44	0,79	1	0,59	0,72	0,85	0,65
МОМБ356	0,03	-0,36	-0,37	0,43	0,72	0,59	0,69	0,59	1	0,53	0,45	0,29
МОМБ370	0,13	-0,63	-0,66	0,37	0,63	0,55	0,73	0,72	0,53	1	0,7	0,51
МОМБ430	0,19	-0,61	-0,52	0,48	0,63	0,36	0,76	0,85	0,45	0,7	1	0,68
МОМБ530	0,14	-0,59	-0,47	0,47	0,45	0,18	0,59	0,65	0,29	0,51	0,68	1

Як видно з табл. 1, що індивідуальні виміри досить широко варіювали і охоплювали переважну більшість їх реальних комбінацій. Значення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу (за модулем перевищують 5 для СОМБ356, СОМБ530, МОМБ370) свідчать про логістичний характер розподілу предикторів, що стало підставою для використання логістичної процедури моделювання.

Для перевірки колінеарності вимірів ми дослідили матрицю парних коефіцієнтів кореляції Пірсона з відповідними значеннями достовірності P . Результати наведені в табл. 2. Нижній рядок містить значеннями достовірності P . У разі якщо $P < 0,05$, коефіцієнт можна вважати достовірним.

З табл. 2 видно, що ряд вимірів є закономірно висококолінеарними, як, наприклад, рівні СОМБ356 і СОМБ430 ($r = 0,84$), рівні СОМБ356 і СОМБ370 ($r = 0,74$), рівні СОМБ430 і МОМБ430 ($r = 0,85$), що доводить необхідність додаткової ідентифікації пов'язаних ефектів моделі. На кожному кроці алгоритму ми центрували ефекти МОМБ і СОМБ, а також приписали їм інформативні апріорні нормальні розподіли з нульовим середнім і точністю 0,1 (дисперсією 10). Високі кореляції змінних МОМБ і СОМБ також унеможливають логічну інтерпретацію СШ на цих змінних, так як регресійні ефекти обрахування змінних МОМБ і СОМБ крім інформативної складової впливу на ризик ДП також ділять між собою співнаправлений вплив, тобто містять дисперсійні ваги.

Для підвищення клінічної цінності прогнозів вирішено об'єднати випадки прояву дистресу ДП під час даної вагітності з гіпертензивними розладами (ГР). За даними попередніх досліджень, такі ускладнення мають прямий зв'язок з тромбофілічними станами, передумовою яких часто є ГГЦ [3].

Таким чином, сформовано залежну змінну, яка характеризує ризик розвитку ДП, що гіпотетично обумовлюється підвищенням рівня ГЦ. Змінна набуває значення «1», коли розвивається окреслене нами акушерське ускладнення (легка прееклампсія, прееклампсія середнього ступеня тяжкості, тяжка прееклампсія), або значення «0», коли жодного з наведених ускладнень гіпотетично не існує [12, 13].

Завданнями побудови математичної моделі були: з'ясування факторів, які впливають на шанси розвитку ДП; оцінювання відносного впливу кожного з них; розроблення методу кількісного визначення ступеня ризику його розвитку.

Під час побудови прогностичної математичної моделі дотримано таких принципів: кількість факторів була мінімальною; значущість факторів – максимальною; предиктори відображали схильність, тобто передували вагітності і мали зв'язок з ГГЦ [7].

Після проведення багатофакторного аналізу вирішено використати в моделі такі змінні: рівень гомоцистеїну, ГР (які характеризують глибину ендотеліальної дисфункції), ДП, наявність АГ в батьків вагітних (що характеризує спадкову схильність), вік вагітних (який характеризує експозицію дії шкідливих факторів на організм вагітної), рівні естрадіолу, прогестерону (які характеризують плацентарну функцію), показники СОМБ та МОМБ крові вагітних, (які характеризують наявність оксидантного стресу), паритет (пологи за рахунком) [5].

Отже, до фінального варіанта рівняння було введено такі незалежні змінні (табл. 3).

Таблиця 3. Незалежні змінні, які ввійшли до рівняння логістичної регресії

Змінна	Характеристика змінної
Гомоцистеїнемія	Концентрація гомоцистеїну в крові, ммоль/л
Дистрес плода	Набуває значення «1» або «0» залежно від наявності фактора
Паритет	Будь-яке натуральне число або «0»
АГ в батьків вагітної	Набуває значення «1» або «0» залежно від наявності фактора
Естрадіол	Концентрація естрадіолу в крові, ммоль/л
Прогестерон	Концентрація прогестерону в крові, ммоль/л
Спонтанна ОМБ	Кількість од. опт. щ./л
Металкаталізована ОМБ	Кількість од. опт. щ./л

Загальна оцінка адекватності повної моделі представлена в табл. 4.

Таблиця 4. Загальна оцінка адекватності логістичної моделі регресії предикторів виникнення дистресу плода

Параметри	Оцінки
R-квадрат	0,537 (0,442)
DIC	135,2 (139,5)
Ступені свободи	14,6 (13,9)
Значення χ^2 -квадрата	120,6 (111,2)
P – рівень достовірності	< 0,0001
-2 Log L, Dhat	106

Примітка. У дужках наведені дані щодо виключення рівня гомоцистеїну.

Як видно з табл. 4, всі враховані предиктори відповідають за 53,7 % поведінки результативної змінної – наявність/відсутність ДП (значення R-квадрата = 0,537), що оцінюється значенням χ^2 -квадрата 120,6 за числа ступенів свободи 14,6 на рівні достовірності $P < 0,0001$. Такі значення уможливають використання моделі для цілей індивідуального прогнозу ризику ДП за відомими

значеннями предикторів (гомоцистеїну, прогестерону, естрадіолу, віку, рівнів СОМБ та МОМБ, повторності пологів та наявності АГ у батьків).

Очевидно, що в разі виключення гомоцистеїну модель значно втрачає потужність у передбаченні ДП. Значення інформаційної потужності моделі за критерієм DIC знижується (DIC зростає на 4,3 одиниці), що супроводжується падінням значення χ^2 -квдрата з 120,6 до 111,2 із суттєвою різницею $\Delta\chi^2 = 9,4$ ($P = 0,0022$). Значення R -квдрата знижується на 0,095, тобто на 9,5 %.

Як видно з табл. 4, вік на межі суттєвості ($P < 0,05$) збільшує ризик ДП, так як ліва межа 95 % ДІ ($\beta_{2,5} = -0,01834$) мало відрізняється від «0». Медіанний регресійний ефект кожного додаткового року становить $\beta_{50} = 0,01359$.

Повторні пологи теж дають позитивний медіанний регресійний ефект, який становить $\beta_{50} = 0,8452$, тобто збільшує ризик ДП. Ефект суттєвий, оскільки «0» перебуває за межами 95 % ДІ ($\beta_{2,5} = 0,01608$; $\beta_{97,5} = 1,912$).

Зниження від норми рівня естрадіолу є важливим суттєвим предиктором виникнення ДП з медіанним регресійним ефектом $-0,074$.

Перевищення норми рівня гомоцистеїну є важливим суттєвим предиктором виникнення ДП з позитивним медіанним регресійним ефектом 0,1941.

Фактори «наявність АГ у батьків» та «рівень прогестерону» виявились не суттєвими, оскільки «0» перебуває в межах 95 % ДІ апостеріорного розподілу вказаних регресійних ефектів.

Ефекти змінних МОМБ, як зазначалося вище, модифіковані їх структурними вагами внаслідок високої колінеарності змінних. Загалом ефект МОМБ негативний, тобто зі зменшенням значень показників (менше від норми) МОМБ очікується збільшення ризику ДП. Найбільше спільний ефект виражений через ефект МОМБ530.

Ефекти змінних СОМБ аналогічно до МОМБ модифіковані їх структурними вагами внаслідок високої колінеарності. Загалом ефект СОМБ позитивний, тобто зі збільшенням значень показників СОМБ (понад норму) ризик ДП підвищується. Найбільше спільний ефект виражений через ефекти СОМБ430 та СОМБ530.

Для наочної інтерпретації ролі окремих предикторів ми розраховали СШ та їх 95 % ДІ для предикторів моделі (табл. 5) [6].

Таблиця 5. Аналіз співвідношень частот наявності експозицій (предикторів) за наявності/відсутності дистресу плода (СШ) у вагітних за результатами логістичної моделі

Предиктори	СШ	Нижня межа 95 % ДІ	Верхня межа 95 % ДІ
Вік	1,014	0,981	1,16
Повторні пологи	2,328	1,01	3,048
Δ Естрадіол	0,929	0,825	0,981
Δ Гомоцистеїн	1,214	1,019	1,49
АГ у батьків	1,745	0,811	2,211
Δ Прогестерон	1,001	0,802	1,329

Кожний додатковий рік віку (можна розглядати як кожний додатковий рік експозиції до факторів ризику поряд з біологічним ефектом) збільшує вірогідність розвитку ДП в 1,014 раза (на 1,4%) за умови контролю впливу всіх інших факторів (СШ = 1,014 з 95% ДІ від 0,981 до 1,16). Як видно з меж ДІ, який включає 1, це збільшення, проте, не є суттєвим, що відповідає недостовірному ефекту віку (див. табл. 5).

Повторні пологи обумовлюють практично 2-разовий ризик розвитку ДП, порівняно з першими, за умови контролю впливу всіх інших факторів (СШ = 2,328 з 95% ДІ від 1,01 до 3,048). Як видно з меж ДІ, який не включає

1, це переважання є суттєвим. На вірогідне збільшення ризику ДП за повторних пологів свідчить і висока достовірність коефіцієнта регресії b ($P < 0,05$): ($b = 0,8452$) (див. табл. 6).

Кожна додаткова одиниця відхилення від меж норм концентрації естрадіолу достовірно зменшує ризик ДП в 0,929 раза (приблизно на 7 %).

Кожна додаткова одиниця відхилення від меж норм концентрації гомоцистеїну достовірно збільшує ризик ДП в 1,214 раза (на 21,4 %) [10].

Відхилення від норми прогестерону фактично не впливає на ризик ДП ($CSH = 1,001$).

Наявність АГ у батьків збільшує ризик ДП в 1,745 раза, проте не доведена суттєвість ефекту.

Виділено три основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з ГР: 1) вік матері (ВШ 1,25; 95 % ДІ 1,04–1,51 на кожен рік); 2) гіпергомоцистеїнемія (ВШ 36,3; 95 % ДІ 3,4–386,7); 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95 % ДІ 3–2900); 4) підвищення спонтанної окисної модифікації білка (ВШ 1,65; 95 % ДІ 1,8–457,5).

У модель прогнозу ДП ми вирішили включити всі предиктори, так як навіть несуттєві ефекти можуть сприяти точності прогнозу. Це особливо очевидно для показників МОМБ і СОМБ, деякі з них мають різну спрямованість, проте, зважаючи на дистрибуційне навантаження коефіцієнтів, їх слід використовувати лише разом.

Алгоритм визначення ймовірності окресленої патології ДП полягає в проведенні нескладних математичних розрахунків. Таким чином, лінійний предиктор моделі (ЛПМ) за отриманими параметрами можна представити як рівняння:

$$\begin{aligned} \text{Logit (ДП)} = & 1.317 + 0.01359 \cdot \text{Вік} + 0.8452 \cdot \text{Повторні пологи} + 0.5565 \cdot \\ & \Delta\text{АГ у батьків} - 0.074 \cdot \Delta\text{Естрадіол} + 0.00122 \cdot \Delta\text{Прогестерон} + 0.1941 \cdot \\ & \Delta\text{Гомоцистеїн} + 0.222 \cdot \Delta\text{МОМБ356} - 0.3394 \cdot \Delta\text{МОМБ370} - 1.23 \cdot \Delta\text{МОМБ430} - \\ & 1.651 \cdot \Delta\text{МОМБ530} + 0.5868 \cdot \Delta\text{СОМБ356} - 0.396 \cdot \Delta\text{СОМБ370} + 6.499 \cdot \\ & \Delta\text{СОМБ430} + 3.301 \cdot \Delta\text{СОМБ530}, \end{aligned}$$

де $\text{Logit} = \text{Loge}(r/1 - r)$; r – ймовірність (ризик) виникнення ДП.

Сама ж модель прогнозу ДП має вигляд:

$$\text{Вір (Y = 1)} = 1/[1 + \text{Exp}(-\text{ЛПМ})].$$

Вір ($Y = 1$) – вірогідність того, що у вагітної виникне ДП.

Тоді вірогідність виникнення ДП розраховується як:

$$\text{Вір (Y = 1)} = 1/[1 + \text{Exp}(-4,8095)] = 0,992,$$

тобто становить 99,2 %.

Значення коефіцієнтів B являють собою натуральні логарифми співвідношення шансів (Odds Ratio) для відповідних змінних. Збільшення значення незалежної змінної на одиницю вимірювання підвищує шанси виникнення ДП у EXP (B) разів. Наприклад, шанси потрапити до групи з ускладненням у разі збільшеної концентрації гомоцистеїну на одиницю вимірювання збільшуються в 1,94 раза (див. табл. 6).

Усі змінні впливають на ймовірність виникнення ДП різною мірою, проте, як бачимо з показників EXP (B), підвищення рівня гомоцистеїну, наявність АГ у батьків, наростання показників СОМБ, збільшення віку вагітної, повторні пологи та зменшення показників МОМБ збільшують ймовірність потрапити до групи, в якій виникне ДП (див. табл. 6).

Для практичного використання формули, а також для візуального аналізу поведінки вірогідності ДП від значень лінійного предиктора їх взаємозв'язок зображений на рис. 1.

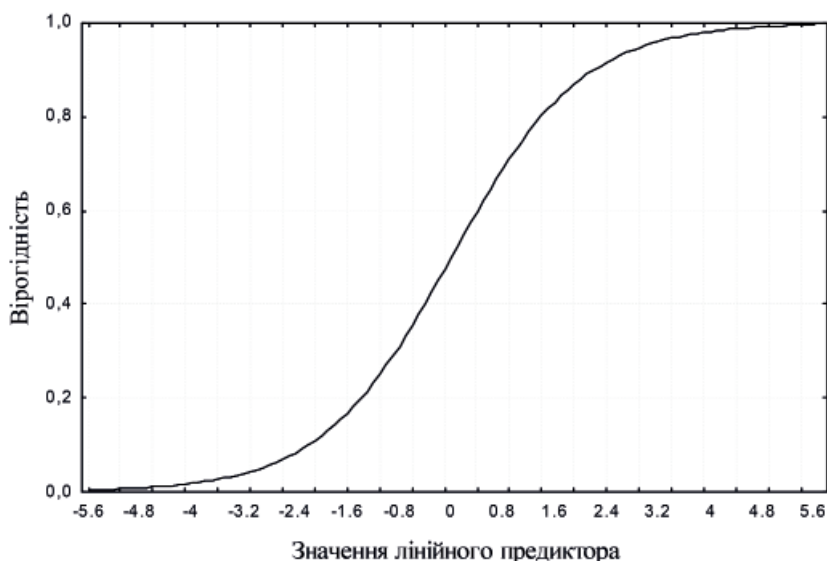


Рис. 1. Взаємозв'язок вірогідності дистресу плода від значення лінійного предиктора

Оцінювання прогностичної потужності моделі прогнозу ДП проведена на основі ROC-аналізу, а саме оцінено зв'язок між спостереженими випадками та прогнозованими за моделлю. Так, відсоток правильно класифікованих випадків за результатами застосування логістичної моделі прогнозування наявності/відсутності ДП [11] за відомими значеннями предикторів становить 82,2 % (табл. 6), що підтверджує практичну ефективність застосування моделі. Коефіцієнт асоціації Сомера стверджує наявність сильного прямого кореляційного зв'язку (0,711).

Таблиця 6. Оцінка зв'язку між спостереженими та прогнозованими за моделлю ризиками

Оцінка	Значення
Відсоток конкордантних пар	82,2 %
Відсоток дискордантних пар	17,8 %
Відсоток пов'язаних пар	0,4 %
Коефіцієнт Сомера	0,711

Детальні результати класифікації з відповідними значеннями чутливості та специфічності у розрізі порогових рівнів ризику наведені в табл. 7.

Таблиця 7. Результати класифікації одиниць спостережень з відповідними значеннями чутливості та специфічності у розрізі порогових рівнів ризику

Поріг	Чутливість	Специфічність
0,05	0,9767	0,06383
0,1	0,9767	0,1277
0,15	0,9535	0,2128
0,2	0,907	0,2766
0,25	0,8837	0,3404
0,3	0,8372	0,4043

Закінчення табл. 7

Поріг	Чутливість	Специфічність
0,35	0,7907	0,4681
0,4	0,7209	0,5319
0,45	0,6744	0,5957
0,5	0,6047	0,6596
0,55	0,5349	0,7234
0,6	0,4884	0,766
0,65	0,4186	0,8085
0,7	0,3721	0,8723
0,75	0,3023	0,9149
0,8	0,2558	0,9362
0,85	0,186	0,9574
0,9	0,1163	0,9787
0,95	0,06977	1

Дані табл. 7 свідчать про непогані характеристики насамперед специфічності моделі, що доводить її ефективність для практичного використання. **Чутливість** застосовується як статистичний індекс прогностичної точності моделі і означає властивість моделі правильно ідентифікувати розвиток ДП. Наприклад, на пороговому рівні 0,25 – 88,37 % чутливість означає, що 88,37 % пацієнтів з ДП будуть виявлені моделлю, а 11,63 % випадків патології будуть пропущені. **Специфічність** означає здатність моделі правильно ідентифікувати вагітних, у яких ДП немає, тобто отримати «правильно негативні» результати. Так, на пороговому рівні 0,75 – 91,49 % специфічність прогнозу означає, що 91,5 % пацієнтів без патології за результатами прогнозу будуть ідентифіковані правильно як «негативні», і лише 8,5 % будуть хибно ідентифіковані як пацієнти з ДП.

Для отримання оперативної характеристики тесту ми побудували ROC криву, яка зображена на рис. 2.

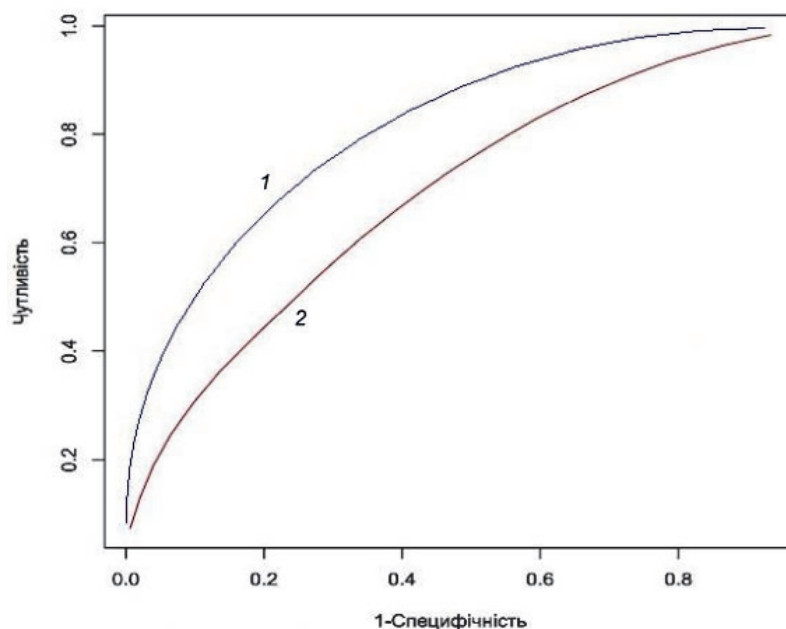


Рис. 2. ROC криві тестів прогнозу дистресу плода з включеним (1) і виключеним (2) гомоцистеїном

Крива побудована на основі площі кумулятивного логістичного розподілу, а саме:

$$P\{Y \geq u | \alpha, \beta, X^{(1)}, x = -1/2, u\}, \quad P\{Y \geq u | \alpha, \beta, X^{(1)}, x = 1/2, u\}$$

де P – функція кумулятивного логістичного розподілу; α – константа моделі; β – регресійні коефіцієнти; X – відповідні ефектам предиктори; x – додатковий предиктор, уведений для побудови ROC кривої, значення якого $1/2$ свідчить про наявність ДП, тоді як значення $1/2$ свідчить про відсутність ДП.

Перша площа позначає вірогідність правильно позитивного результату (чутливість), друга площа позначає вірогідність хибнопозитивного результату (1 – специфічність). Ці площі на діапазоні порогів класифікації u (від 0 до 1) і утворюють ROC криву.

Для аналізу ролі гомоцистеїну ми побудували дві ROC криві (див. рис. 2) – одна без включення гомоцистеїну (крива 2), інша, більш глибока, з включенням гомоцистеїну в лінійний предиктор моделі (крива 1). Очевидна краща оперативна характеристика тесту з включенням гомоцистеїну з візуальною перевагою правильно позитивних і особливо правильно негативних результатів.

Висновки. 1. Побудова рівняння логістичної регресії надала змогу не тільки продемонструвати ступінь впливу рівнів естрадіолу, прогестерону, гомоцистеїну, окисної модифікації білка, спадкових факторів, віку, повторності пологів на ризик розвитку дистресу плода, а й оцінити рівень необхідної клінічної настороженості щодо небезпечних акушерських ускладнень за наявності поєднання цих факторів. 2. Клінічне значення прогнозування полягає у формуванні диференційованого підходу до ведення вагітності залежно від отриманого внаслідок застосування моделі значення імовірності перинатальних ускладнень. Особливу увагу слід приділяти жінкам, у яких рівень гомоцистеїну понад 5–7 мкмоль/л. 3. З наростанням віку вагітної збільшується відсоток ризику розвитку дистресу плода, як збільшення експозиції дії негативних факторів поряд з іншими причинами розвитку перинатальної патології. 4. Виділено три основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з гіпертензивними розладами: 1) вік матері (ВШ = 1,25; 95 % ДІ 1,04–1,51 на кожен рік); 2) гіпергомоцистеїнемія (ВШ 36,3; 95 % ДІ 3,4–386,7); 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95 % ДІ 3–2900); 4) підвищення спонтанної окисної модифікації білка (ВШ 1,65; 95 % ДІ 1,8–457,5).

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Гайструк Н. А., Рудь В. О., Мазченко О. О. Профілактика перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 50–54.
2. Гайструк Н. А., Мазченко О. О., Надеждін М. В. та ін. Профілактика та лікування дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику виникнення гіпертензивних розладів // Биол. терапия. – 2012. – № 2. – С. 42–46.
3. Гайструк Н. А., Мазченко О. О., Надеждін М. В. Сучасні аспекти діагностики та терапії дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних // Здоровье
1. Gajstruk N. A., Rud' V. O., Mazchenko O. O. Profilaktika perinatal'nih uskladnen' gipergomocisteinemiі u vagitnih z gipertenzivnimi rozladami // Zdorov'e zhenshchiny. – 2009. – № 3. – P. 50–54.
2. Gajstruk N. A., Mazchenko O. O., Nadezhdin M. V. ta in. Profilaktika ta likuvannya distresu ploda i rannih sudinnih porushen' u vagitnih grupi riziku viniknennya gipertenzivnih rozladiv // Biol. terapiya. – 2012. – № 2. – P. 42–46.
3. Gajstruk N. A., Mazchenko O. O., Nadezhdin M. V. Suchasni aspekti diagnostiki ta terapii distresu ploda i rannih sudinnih porushen' u vagitnih // Zdorov'e

- женщины. – 2012. – Вип. 74, № 8. – С. 98–101.
4. Гайструк Н. А., Мазченко О. О. Разработка эффективной системы диагностики и профилактики дистресса плода путём изучения метаболических процессов у беременных с гипертензивными расстройствами и плацентарной недостаточностью // J. of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 155–176.
5. Геряк С. М. Стан системи гемостазу у вагітних із преєклампсією // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 2. – С. 89–90.
6. Жукова В. Б., Протасов Ю. В., Гніденко К. Ю., Зелена І. І. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 87–92.
7. Гойда Н. Г. Державна політика України щодо збереження репродуктивного здоров'я // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 72–74.
8. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К. МОРИОН, 2001. – 408 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа сфера, 2003. – 312 с.
10. Aksornphusitaphong A., Phupong V. Risk factors of early and late onset preeclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Vol. 39, N 3. – P. 627–631.
11. Cotton D. B., Lee W., Huhta J. C., Dolman K. F. Hemodynamic profile in severe pregnancy-induced hypertension // Am. J. of Obstetrics and Gynecology. – 1988. – Vol. 158. – P. 523–529.
12. Dall'Asta A., Brunelly V., Frefumo F. et al. Early onset fetal growth restriction // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 30, N 2. – P. 412–417.
13. Kinzler W. L., Vintzileos A. M. Fetal growth restriction: a modern approach // Curr. Opin. Obstet. – 2008. – Vol. 20, N 2. – P. 125–131.
- zhenshchiny. – 2012. – Vip. 74, № 8. – P. 98–101.
4. Gajstruk N. A., Mazchenko O. O. Razrabotka effektivnoj sistemy diagnostiki i profilaktiki distressa ploda putyom izucheniya metabolicheskikh processov u beremennyh s gipertenzivnymi rassstrojstvami i placentarnoj nedostatochnost'yu // J. of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 155–176.
5. Geryak S. M. Stan sistemi gemostazu u vagitnihiz preeklampsieyu // Visn. nauk. doslidzhen'. – 2011. – № 2. – P. 89–90.
6. Gojda N. G. Derzhavna politika Ukraïni shchodo zberezheniya reproduktivnogo zdorov'ya // Pediatriya, akusherstvo i ginekologiya. – 2004. – № 1. – P. 72–74.
7. Zhukova V. B., Protasov Yu. V., Gnidenko K. Yu., Zelena I. I. Gipergomocisteïniemiya: stan problemi // Suchasna gastroenterologiya. – 2006. – T. 27, № 1. – P. 87–92.
8. Lapach S. N., Gubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem EkheL. – K. MORION, 2001. – 408 p.
9. Rebrova O. Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. – M.: Media sfera, 2003. – 312 p.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИСТРЕССА ПЛОДА
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ
И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Н. А. Гайструк, О. А. Мазченко, А. Н. Гайструк,
И. В. Пролыгина, С. А. Тарасюк (Винница)

В статье представлена попытка математического прогнозирования дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами и гипергомоцистеинемией. В основу модели положены факторы, которые существенно влияют на шансы неблагоприятного течения беременности для данной группы женщин. Клиническое значение прогнозирования необходимо для формирования дифференцированного подхода к ведению беременности, в зависимости от полученного вследствие применения модели значения вероятности перинатальных осложнений.

Ключевые слова: логистическая регрессия; прогнозирование; гипергомоцистеинемия; дистресс плода; гипертензивные расстройства; артериальная гипертензия.

PROGNOSIS OF THE FETAL DISTRESS IN PREGNANT
WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS
AND HYPERHOMOCYTEINEMIA

*N. A. Gastruk, O. O. Mazchenko, A. N. Gastruk,
I. V. Prolygina, S. A. Tarasiuk (Vinnitsa, Ukraine)*

Vinnitsa National Memory University named after N. I. Pirogov,
cathedra of Obstetrics and Gynecology N 2

In the article the reissapresentation of mathematical prediction of fetal distress in pregnant women with hypertensive disorders and hyperhomocysteinemia. In the basis of the model, the factors that significantly affect the chance of an unfavorable course of pregnancy for a given group of women. The clinical significance of the prediction is necessary for the formation of a differentiated approach to the management of pregnancy, depending on the probability of perinatal complications resulting from the application of the model. The most important role belongs to the detection of factors, which preceding development distress of fetus and are accompanied by the presence of extragenital diseases and pathology of pregnancy. All of these factors should be known, when evaluated prenatal fetal condition, placental function, determination of laboratory-instrumental research methods for pregnancy with hypertensive disorders. Based on the results of the research, the algorithm of examination of the pregnant women with fetus distress symptoms was created. Parametric criteria are described for the diagnosis of fetal distress based on the determination of the level of homocysteine and oxidative modification of protein in the blood of pregnant women. The original method of forecasting the development of the fetal distress in pregnant women with hypertension is proposed. The use of drugs with metabolic action has led to credibly positive results, namely the reduction of the incidence of fetal distress, asphyxiation of newborns and prenatal morbidity and mortality. As a result of this we can see an improvement in reproductive health of women with hypertensive disorders.

Key words: logistic regression; forecasting; hyperhomocysteinemia; fetal distress; hypertensive disorders; arterial hypertension.