

4. Прогнозирование и диагностика гипоталамического синдрома с репродуктивными нарушениями.

4.1. Результаты использования метода логистической регрессии для прогнозирования и диагностики гипоталамического синдрома.

С помощью метода логистической регрессии определяют вероятность принадлежности конкретного объекта к тому или иному состоянию, что позволяет использовать его для прогнозирования развития заболеваний и диагностики. В качестве потенциальных предикторов мы рассматривали как качественные признаки (характеризующие, в основном, анамнез жизни, особенности становления менструальной функции, репродуктивный анамнез), так и количественные признаки (гормональные, биохимические, иммунологические и некоторые другие показатели). Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда χ^2 (Wald Chi-Square) а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). Вероятность отнесения отдельного пациента к градации, имеющих ГС или риск его развития, вычисляли исходя из уравнений регрессии. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (Concordant), а также величина коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D), отражающий связь фактической частоты и предсказываемой по уравнению логит-регрессии. Общая оценка согласия модели и реальных данных производилась с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test). В данной главе для всех представленных моделей достигнутый уровень значимости для этого критерия $p > 0,05$, т.е. принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Уровень значимости для включения (исключения) предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости статистики Вальда χ^2 ($P > \text{Chi-Square}$) для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10%. В тех случаях, когда достигнутый уровень значимости для свободного члена β_0 (INTERCPT) в уравнении регрессии превышал 5%, производилась повторная оценка уравнения регрессии без включения β_0 .

Для прогнозирования возникновения гипоталамического синдрома пубертатного периода с репродуктивными нарушениями у девушек были использованы в качестве потенциальных предикторов данные о характере течения беременности и родов у матери, перенесенных заболеваниях, менструальной и половой функции, также учитывался социальный статус.

Для прогнозирования развития ГСПП с овариальными нарушениями наибольший процент правильной переклассификации получен для уравнения:

$$\beta = 1,26 + 1,46 \times V14 + 1,72 \times V13 - 0,16 \times V83 - 1,39 \times V15 + 0,54 \times V16 - 0,59 \times V7 + 0,52 \times V9$$

($R^2 = 0,23$, Max-rescaled RSquare = 0.2712, Concordant 72,1%, Somers' D = 0.483), где 1,26- свободный член (β_0)

V14-заболевания щитовидной железы с детства (0-нет, 1-были)

V13-ожирение с детства (0-нет, 1-было)

V83-длительность половой жизни (лет)

V15-гепатит (0-нет, 1-был)

V16-детские инфекции (0-нет, 1-были)

V7-профессия (1-студентка или учащаяся, 2-домохозяйка, 3-служащая, 4- раб., 5- сельхоз.раб.)

V9-перинатальные факторы(0-нет, 1-были)

Вероятность принадлежности к группе риска развития ГСПП с ПКЯ вычисляется по следующей методике: значение « β » вычисляется как сумма произведений коэффициентов на значения соответствующих признаков. Вероятность отнесения

обследуемой к первой градации признака (в данном случае к группе здоровых) или «PRED 1» вычисляется по формуле:

$$\text{PRED1} = (\text{EXP}(\beta)) / (1 - \text{EXP}(\beta)),$$

а вероятность ее отнесения ко второй градации (больные ГС):

$$\text{PRED2} = 1 - \text{PRED1}$$

Когда вероятность P1 более 0,5, обследуемый относится к первой градации (в данном случае – к здоровым).

Для создания диагностической модели ГСПП с репродуктивными нарушениями использовали два набора потенциальных предикторов.

В частности, при создании модели диагностики ГСПП с ПКЯ на первом этапе использовали данные о наличии клинических симптомов ГСПП, лабораторные (гормональные, биохимические, иммунологические) показатели и данные о пусковом моменте. Диагностика гипоталамического синдрома традиционно основывается не только на клинической симптоматике и данных дополнительного (лабораторного, инструментального) обследования. Принимается во внимание связь клинических проявлений с типичными провоцирующими факторами, или пусковыми моментами. Это объясняет использование нами при создании модели предиктора «пусковой момент».

Для диагностики ГСПП с овариальными нарушениями наибольший процент правильной переклассификации был получен для уравнения:

$$\beta = 3,36 + 5,4 + 1,73 \times V40 - 3,99 \times \text{otn}14 - 1,26 \times V54 + 3,17 \times \text{otn}15 - 0,52 \times V51 + 1,44 \times V43 - 0,19 \times V49 - 0,24 \times V20,$$

$$\text{RSquare} = 0.3672 \quad \text{Max-rescaled RSquare} = 0.4401$$

$$\text{Concordant} = 83.0\% \quad \text{Somers' D} = 0.660$$

Где:

3,36 и 5,4 – свободные члены (β_0)

V40-нарушения функции щитовидной железы (0-нет, 1-есть)

Otn 14-соотношение МДА/токоферол

V54-ДК(мкмоль/л)

Otn 15- соотношение ДК/токоферол

V51-ТТГ(мМЕ/мл)

V43-ВСД(0-нет, 1-есть)

V49-ЛП(мкмоль/л)

V20-пусковой момент заболевания (1-пубертат, 2-начало половой жизни, 3-роды, 4-аборт, 5-операции, 6-заболевания, 7-переезд)

На следующем этапе для создания диагностической модели ГСПП с овариальными нарушениями дополнительно были использованы данные анамнеза и в данном случае удалось добиться повышение процента правильной переклассификации (Concordant) до 85,2%:

$$\beta = 7,31 + 8,85 - 0,62 \times V51 + 1,96 \times V43 - 5,34 \times \text{otn}14 + 4,13 \times V13 - 0,22 \times V34 - 2,41 \times V15 + 3,28 \times \text{otn}15 - 1,13 \times V54$$

$$\text{Concordant} = 84.2\% \quad \text{Somers' D} = 0.685$$

$$\text{RSquare} = 0.3913 \quad \text{Max-rescaled RSquare} = 0.4683$$

Где:

7,31 и 8,85- свободные члены

V51-ТТГ(мМЕ/мл)

V43-ВСД(0-нет, 1-есть)

Otn 14-соотношение МДА/токоферол

V13-ожирение с детства (0-нет, 1-есть)

- V34-индекс массы тела(кг/м2)
- V15- гепатит (0-нет,1-есть)
- Otn 15-соотношение ДК/токоферол
- V54-ДК(мкмоль/л)

Вероятность принадлежности к группе лиц, имеющих ГСПП с овариальными нарушениями вычисляется по методике, описанной выше.

Для прогнозирования возникновения гипоталамического синдрома у женщин, как и в младшей возрастной группе, в качестве потенциальных предикторов использовались данные о характере течения беременности и родов у матери, перенесенных заболеваниях, менструальной и половой функции, также учитывался социальный статус. Но в группе женщин закономерно больше информации было получено о репродуктивном анамнезе, что повлияло на состав предикторов, вошедших в модель.

Для прогнозирования развития ГС у женщин получено уравнение с достаточно высоким процентом правильной переклассификации:

$$\beta_1 = 0,98 - 1,15 \times V30 + 1,03 \times V24 - 4,4 \times \text{otn}3 + 0,84 \times V13 + 0,68 \times V16$$

(Concordant = 68.3% , Somers' D = 0.369, $R^2 = 0.2136$, Max-rescaled $R^2 = 0.2406$), где:

- 0,98- свободный член,
- V30-гинекологические заболевания (0-не было,1-были)
- V24- количество родов
- otn3- соотношение «длительность половой жизни/возраст»
- V13-ожирение с детства (0-не было, 1-было)
- V16-детские инфекции (0-не было,1-были)

Вероятность принадлежности к группе риска развития ГС у женщин репродуктивного возраста вычисляется по методике, описанной выше.

Для создания диагностической модели ГС с репродуктивными нарушениями у женщин использовали два набора потенциальных предикторов. На первом этапе использовали данные о наличии клинических симптомов ГСПП, лабораторные (гормональные, биохимические, иммунологические) показатели и данные о пусковом моменте заболевания. А далее в число потенциальных предикторов вводились данные анамнеза.

Полученное уравнение для диагностики ГС представлено ниже:

$$\beta = 14,5 - 2,8 \times \text{otn}11 - 27,34 \times \text{otn}12 - 1,8 \times \text{otn}15 + 6,68 \times V20 + 42,35 \times V29 - 1,29 \times V34 + 57,35 \times V41 + 16,72 \times V43 - 42,7 \times V44 - 22,18 \times V45 - 0,004 \times V48 - 1,3 \times V52 + 15,1 \times V53 - 1,66 \times V55 - 7,16 \times V62a$$

(Concordant = 86,% , Somers' D = 0.853, $R^2 = 0.8349$, Max-rescaled $R^2 = 0.9296$), где:

- 14,5- свободный член,
- otn11-соотношение МДА/ДК
- otn12-соотношение МДА/ОАА
- otn15-соотношение ДК/токоферол
- V20- пусковой момент заболевания (1-пубертат,2-начало половой жизни, 3-роды, 4-аборт, 5-операции, 6-заболевания, 7-переезд)
- V29-(0-не регул., 1-регул., 2- аменорея I, 3- аменорея II)
- V34- индекс массы тела (кг/м2)
- V41-трофические нарушения (0-нет,1-есть)
- V43-ВСД (0-нет,1-есть)
- V44-нарушения терморегуляции (0-нет,1-есть)
- V45-нарушения сна (0-нет,1-есть)
- V48-пролактин (мМЕ/мл)

V52-ОАА (у.е.)

V53-МДА (ммоль/л)

V55-токоферол (ммоль/л)

V62a-бесплодие (0-нет,1-первичное,2-вторичное)

В целом эффективность уравнений логистической регрессии для предсказания отнесения обследуемых к группам здоровых или больных гипоталамическим синдромом с репродуктивными нарушениями, а также – для отнесения обследуемых к группам риска развития данной патологии достаточно высока и, выделяя наиболее значимые предикторы, позволяет формировать группы риска развития ГС с овариальными нарушениями у девушек с точностью -72%, у женщин - 68,3%. Уровень диагностики ГС с репродуктивными нарушениями составляет у девушек 85,2% и у женщин -86%, при этом уравнения логистической регрессии включают как наиболее значимые клинические симптомы ГС, так многие лабораторные показатели, изменения которых наиболее типичны для данной патологии.

4.2. Выявление полиморфизма локуса Аро В 3`HVR у больных с ГС.

В данном исследовании нами была предпринята попытка обнаружения генетического маркера гипоталамического синдрома. При исследованиях полиморфизма гипервариабельного локуса, расположенного на второй хромосоме и названного Аро В 3`HVR, ранее отмечалось, что для здоровых лиц не характерно увеличение аллелей с числом tandemных повторов более 36. Нами показано, что при гипоталамическом синдроме пубертатного периода статистически значимым явилось увеличение в сравнении с контрольной группой частоты выявления локуса АроВ 3`HVR с числом tandemных повторов более 36 (таблица 4).

Таблица 4.

Частота выявления аллелей локуса АроВ 3`HVR у девушек с ГСПП и их здоровых сверстниц.

HVR аллели	Группа здоровых	Больные ГСПП
<34	5%	10%
34	10%	5%
36	50%	25%
>36	35%	60%**

Примечание: ** - $p=0,01$ (для χ^2)

Существенно, что значительная частота встречаемости таких аллелей была характерна как для подростков, так и для женщин репродуктивного возраста с ГС с дебютом заболевания в пубертате, однако в целом в группе женщин с ГС частота встречаемости локуса АроВ 3`HVR с числом tandemных повторов более 36 не отличалась от контрольных значений (p для χ^2 везде более 0,05).

Таким образом, метод определения полиморфизма гипервариабельного локуса, расположенного на второй хромосоме, названного Аро В 3`HVR, можно рассматривать как дополнительный диагностический тест при гипоталамическом синдроме пубертатного периода и у молодых женщин с ГС, имеющих дебют гипоталамической дисфункции в пубертате.