

УДК 618.14-006:618.173]-037

ТАТАРЧУК Т.Ф., КОСЕЙ Н.В., ЗАНЬКО О.В., РЕТУНСЬКА І.М.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

## ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ

*У статті представлені алгоритм і математична модель прогнозування гіперпроліферативної патології ендометрія в постменопаузі.*

*Мета дослідження - виділення груп жінок з ризиком виникнення гіперпроліферативної патології ендометрія в постменопаузі на основі розробки алгоритму та створення математичної моделі прогнозування виникнення даної патології.*

*Матеріали та методи* Було обстежено 125 жінок постменопаузального віку, з них 67 - з гіперпроліферативною патологією ендометрія і 58 здорових жінок.

*Результати дослідження та їх обговорення.* Методом покрокового дискримінантного аналізу визначено 13 з 47 факторів, які найбільше вплинули на виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія в постменопаузі: початок менопаузи після 55 років, безпліддя, гіперпроліферативні захворювання ендометрія в анамнезі, наявність в анамнезі одного з гінекологічних захворювань: міома матки, аденоміоз, синдром полікістозу яєчників, перенесені запальні захворювання органів малого тазу, наявність цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії, захворювань печінки, значення показника індексу WHR > 0,85 мм, концентрація естрогену в сироватці крові >103нг/мл, концентрація лептину в сироватці крові >11,09 нг/мл, рівень вітаміну 25 ОН Д <75 нмоль / л. Чутливість даної моделі з прогнозування для групи високого ризику виникнення ГПЕ у жінок в постменопаузі становила 90,91%, середнього - 63,04%, а загальна точність методу для групи з високим або середнім ступенем ймовірності склала 89,83%, і 62, 5% для жінок з низькою ймовірністю виникнення даної патології. Збіг реальних результатів з теоретично очікуваними в групі високого та середнього ризику зафіксовано в 98,02% (ДІ 0,39-2,43; ВШ 1,56).

*Висновки.* Розроблений алгоритм і математична модель прогнозування гіперпроліферативної патології ендометрія в постменопаузі є високоінформативними і дають можливість формувати групи ризику розвитку захворювання з урахуванням ступеню ймовірності його виникнення для завчасного проведення індивідуалізованих профілактичних заходів.

*Ключові слова:* гіперпроліферативна патологія ендометрія, прогнозування, фактори ризику.

Гіперпроліферативна патологія ендометрія зустрічається у 15-40% гінекологічних хворих різних вікових груп і є передумовою виникнення раку ендометрія у 50% [1]. Рак ендометрія можна сміло вважати захворюванням жінок постменопаузального віку, адже 90% випадків цієї патології зустрічається у пацієток віком понад 50 років. Пік захворюваності РЕ припадає на вік 65 - 69 років і становить 104,6 на 100 тисяч жінок. Слід зазначити, що безсимптомний перебіг постменопаузального періоду не виключає наявності патологічного процесу в інволютивному ендометрії. У80% гіперпроліферативна патологія ендометрія носить безсимптомний характер і виявляється під час ультразвукового дослідження [1,4,5]. Однак,

в зв'язку з високим відсотком хибно позитивних результатів ультразвукового дослідження в виявленні патології ендометрію в постменопаузі, на сьогоднішній день скринінгові ультразвукові програми для пацієток без симптомів постменопаузальної кровотечі не рекомендуються. Саме тому виділення групи ризику по виникненню гіперпроліферативних процесів ендометрію за допомогою математичної моделі їх прогнозування може сприяти розробці диференційного підходу діагностики патології ендометрію, що відповідно збільшить відсоток її виявлення при відсутності симптомів, що в свою чергу дасть можливість своєчасного лікування та застосування профілактичних заходів.

**МЕТОЮ** даного дослідження стало виділення груп жінок з ризиком виникнення гіперпроліферативної патології ендометрія в постменопаузі на основі розробки алгоритму та створення математичної моделі прогнозування виникнення даної патології.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За спеціально розробленою анкетною для прогнозування виникнення даної патології було обстежено 125 жінок віком від 50 до 70 років, з них 67 пацієнок з гіперпроліферативними процесами ендометрія в постменопаузі (дослідна ретроспективна група) та 58 жінок в постменопаузі без даної патології ендометрія (контрольна група).

В якості математичної моделі використано метод покрокового дискримінантного аналізу, що дозволяє виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною  $F$  статистики Фішера, розробити алгоритм прогнозу та провести математичне моделювання. При цьому визначали величини двох дискримінантних функцій: функція  $f_1$  доводила ймовірність виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрію,  $f_2$  - заперечувала подібну можливість. Тому при  $f_1 > f_2$  прогнозується можливість виникнення даної патології, при  $f_1 < f_2$  подібну можливість вважали мало ймовірною. Рівень вірогідності ( $F_1$ )

параметра, що прогнозувався, обчислювали за формулою:

$$F_1 = \frac{1}{e^{K_1} + e^{K_2}}$$

Величини  $e^{K_1}$  та  $e^{K_2}$  визначали за допомогою показників функції  $e^x$ , які знаходили по таблицям А.К.Митропольского, де  $K_1$  - різниця між меншою і більшою величинами дискримінантних функцій,  $K_2 = 0$ . За величиною  $F_1$  визначено 3 ступеня ймовірності прогнозу: низький, середній та високий. При  $F_1 > 0,8$  ймовірність розвитку ГПЕ розцінювали як високу, при  $F_1 0,5-0,79$  - середньою, а при  $F_1 < 0,49$  - низькою. Статистичний аналіз даних виконували на персональному комп'ютері з використанням програм SPSS 2000 (SPSS Inc., США) та Exel 2000 (Microsoft Inc., США).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методом покрокового дискримінантного аналізу з 47 проаналізованих чинників виділено 13 факторів ризику, що найбільш впливали на виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок в постменопаузі.

Визначені фактори, що найбільше впливали на виникнення даної патології, та їх індексація представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Фактори та їх індексація, що найбільш впливали на виникнення ГПЕ у жінок в постменопаузі**

№ п/п	Фактори ризику	Індекс
1	2	3
$X_1$	Початок менопаузи: Вік до 55 років Вік після 55 років	1 2
$X_2$	Безпліддя в анамнезі Так Ні	1 0
$X_3$	Наявність гінекологічної патології в анамнезі: - немає - ендометріоз - лейоміома матки - СПКЯ - поєднання декількох патологій	0 1 1 3 4
$X_4$	Наявність в анамнезі гіперпроліферативної патології ендометрія: - відсутність - поліп ендометрію - гіперплазія ендометрію - декілька захворювань	0 1 2 3

$X_5$	Наявність запальних захворювань малого тазу в анамнезі: - відсутність - вульво-вагінальні запальні захворювання - хронічний ендометрит - декілька захворювань	0 1 2 3
$X_6$	Наявність гіпертонічної хвороби: - відсутність - наявна	0 1
$X_7$	Наявність захворювань печінки відсутність наявна	0 1
$X_8$	Наявність Цукрового діабету 2 типу: так ні	1 0
$X_9$	Наявність ожиріння: - немає - I ступеню - II ступеню - III ступеню	0 1 2 3
$X_{10}$	Значення показника індексу WHR(waist-hip ratio) - <0,85 мм - >0,85 мм	1 2
$X_{11}$	Концентрація естрогену в сироватці крові - <103пг/мл - >103пг/мл	1 2
$X_{12}$	Концентрація лептину в сироватці крові - <11,09 нг/мл - >11,09 нг/мл	1 2
$X_{13}$	Рівень вітаміну 25 ОН Д >75 нмоль/л 75-50 нмоль/л <50 нмоль/л	1 2 3

В результаті математичного аналізу визначені наступні дискримінантні функції (f1) та (f2):

$$f1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13},$$

$$f2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13},$$

де f1 – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок в постменопаузі; а функція f2 – цю ймовірність спростовувала, тобто виникнення даної патології не мало місце. Коефіцієнти для функцій f1 та для f2 мають постійні значення.

Чутливість даної моделі з прогнозування для групи високого ризику виникнення ГПЕ у жінок в постменопаузі становила 90,91%, середнього – 63,04%, а загальна точність системи склала 89,83%, тобто із 59 жінок, у яких прогнозувалось виникнення ГПЕ з високим або середнім ступенем імовірності у 53 виникла дана патологія, та 62,5

% (у 3 жінок із 8 з низьким ступенем прогнозування підтвердилась дана патологія) - в групі жінок з низькою імовірністю виникнення даної патології не прогнозувалось виникнення ГПЕ.

Для підтвердження чутливості розробленої математичної моделі з прогнозування також розраховували відносний ризик (ВР) розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок в постменопаузі, що представляє собою показник відношення частоти виникнення даної патології при врахуванні визначених факторів ризику, та показує на скільки ці фактори впливають на розвиток даної патології та довірчий інтервал (ДІ) при його значенні 95 % ( $p < 0,05$ ) [2,3].

При перевірці співпадання реальних результатів з теоретично очікуваними в групі високого та середнього ступеня виникнення ГПЕ у жінок в постменопаузі з прогнозом виявлена висока чутливість математичної моделі з прогнозування - 98,02% (ДІ 0,39-2,43; ВШ 1,56), що доводить високу прогностичну цінність розробленої математичної моделі.

Наводимо приклади використання математичної моделі з прогнозування ймовірності виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок в постменопаузі.

А) при анкетуванні і обстеженні пацієнтки В., 57 років (амбулаторна карта №2413), нами виявлено: вік настання менопаузи після 55 років ( $X_1 = 2$ ); безпліддя в анамнезі ( $X_2 = 1$ ); серед гінекологічної патології у пацієнтки в анамнезі СПКЯ ( $X_3 = 3$ ); пацієнтка робила діагностичне вишкрібання з приводу поліпа ендометрію ( $X_4 = 1$ ); лікувалась від кольпіту ( $X_5 = 1$ ); знаходиться на обліку у терапевта з приводу гіпертонічної хвороби ( $X_6 = 1$ ); також має захворювання з боку гепато-біліарної системи ( $X_7 = 1$ ); спостерігається у ендокринолога з приводу цукрового діабету 2 типу ( $X_8 = 1$ ); ожиріння III ступеню ( $X_9 = 3$ ); значення показника WHR  $> 0,85$  мм (ожиріння по абдомінальному типу) ( $X_{10} = 2$ ); відмічається підвищений рівень концентрації естрадіолу ( $X_{11} = 2$ ) та лептину ( $X_{12} = 2$ ) в сироватці крові; відмічається дефіцит вітаміну 25 ОН Д ( $X_{13} = 3$ ).

Згідно вищезазначеним формулам маємо:

$$f1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13} = 50,4;$$

$$f2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13} = 36,4.$$

Оскільки  $f_1 > f_2$ , а  $F1=0,87$ , то ймовірність виникнення гіперпроліферативних процесів прогнозувалось з високим ступенем. І дійсно, при ультразвуковому обстеженні малого тазу було виявлено збільшення товщини ендометрія до 8 мм, гетерогенність його структури за рахунок кістозних включень, наявність локусів енергетичного доплеру та визначено васкуляризацію при використанні тривимірних доплерометричних індексів: індекс васкуляризації склав 1,9%, індекс кровотоку 6,4 та відношення васкуляризації до кровотоку 0,29. Після проведеної гістероскопії та морфологічного дослідження ендометрія було підтверджено діагноз гіперплазії ендометрія в комбінації з гіперпластичним поліпом ендометрія.

б) при анкетуванні і обстеженні пацієнтки Ц., 60 років (амбулаторна карта №211), нами виявлено: вік настання менопаузи до 55 років ( $X_1 = 1$ ); в анамнезі 2 родів ( $X_2 = 0$ ); немає гінекологічної патології в анамнезі ( $X_3 = 0$ ); гіперпроліферативної патології ендометрія в анамнезі не має ( $X_4 = 0$ ); запальних захворювань малого тазу не має ( $X_5 = 0$ ); має нормальний артеріальний тиск ( $X_6 = 0$ ); з боку гепато-біліарної системи захворювань не відмічає ( $X_7 = 0$ ); немає цукрового діабету 2 типу ( $X_8 = 0$ ); ожиріння I ступеню ( $X_9 =$

3); значення показника WHR  $< 0,85$  мм ( $X_{10} = 1$ ); рівень концентрації естрадіолу ( $X_{11} = 1$ ) та лептину ( $X_{12} = 1$ ) в сироватці крові в нормі; показники рівня вітаміну 25 ОН Д в межах норми ( $X_{13} = 1$ ).

Згідно вищезазначеним формулам маємо:

$$f1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13} = 7,2$$

$$f2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13} = 12,1$$

Оскільки  $f_2 > f_1$ , а  $F1=0,091$ , то ймовірність виникнення гіперпроліферативних процесів не прогнозувалась. І дійсно, при ультразвуковому обстеженні ендометрій мав вигляд ехогетерогенної смуги товщиною 2,7 мм, а при використанні функції енергетичного доплеру як в двовимірному, так і тривимірному режимах васкуляризації виявлено не було, що свідчило про відсутність гіперпроліферативної патології ендометрію у даної пацієнтки.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, розроблений нами алгоритм і математична модель з прогнозування гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в постменопаузі мають високу інформативність і дають можливість виділити групи ризику виникнення даної патології. Висока ефективність та точність розробленого методу прогнозування дає підстави рекомендувати його для виділення груп ризику жінок в постменопаузі щодо виникнення ГПЕ для своєчасної профілактики та призначення індивідуальних схем лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т. Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугина, Т. Н. Тутченко. // Репродуктивная Эндокринология. – 2015. – №5. – С. 7–13.
2. Ким, Дж.-О., Мьюллер, Ч.У., Клекка, У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 215 с.
3. Мінцер, О.П., Москаленко, В.З., Веселий, С.В. Інформаційні технології в хірургії. – К.: Вища школа, 2004. – С. 109–173.
4. Kurjak A. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology / A. Kurjak, F. Chervenak. – New Delhi • Panama City • London: JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS, 2011. – 1035 С. – (3).

5. Leone F. Clinical history of asymptomatic endometrial polyps in postmenopausal women: a 10-year follow-up study / F. Leone, C. Marcianite, C. Lanzani. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – №48. – С. 1

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ТАТАРЧУК Т.Ф., КОСЕЙ Н.В., ЗАНЬКО  
Е.В., РЕТУНСКАЯ И.М.

В статье представлены алгоритм и математическая модель прогнозирования гиперпролиферативной патологии эндометрия в постменопаузе.

**Цель исследования** выделение групп женщин с риском возникновения гиперпролиферативной патологии эндометрия в постменопаузе на основании разработки алгоритма и создания математической модели прогнозирования возникновения данной патологии.

**Материалы и методы.** Было обследовано 125 женщин постменопаузального возраста, из которых 67 - с гиперпролиферативной патологией эндометрия и 58 здоровых женщин.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Методом пошагового дискриминантного анализа определены 13 из 47 факторов, которые больше всего повлияли на возникновение гиперпролиферативных заболеваний эндометрия в постменопаузе: начало менопаузы после 55 лет, наличие в анамнезе бесплодия, гиперпролиферативных заболеваний эндометрия, миомы матки, аденомиоза, поликистоза яичников, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, наличие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, заболевания печени, значение показателя индекса WHR > 0,85 мм, концентрация эстрогена в сыворотке крови >103пг/мл, концентрация лептина в сыворотке крови >11,09 нг/мл, уровень 25(ОН)Д <75 нмоль / л. Чувствительность данной модели по прогнозированию для группы высокого риска составила 90,91%, среднего - 63,04%, а общая точность метода для группы с высокой или средней степенью вероятности составила 89,83%, и 62,5% для женщин с низкой вероятностью возникновения данной патологии. Совпадение реальных результатов с теоретически ожидаемыми в группе высокого и среднего риска зафиксировано в 98,02% (ДИ 0,39-2,43; ВПШ 1,56).

**Выводы.** Разработанный алгоритм и математическая модель прогнозирования гиперпролиферативной патологии эндометрия являются

высокоинформативными и предоставляют возможность формирования группы риска развития заболевания с учетом степени вероятности его возникновения.

**Ключевые слова:** гиперпролиферативная патология эндометрия, прогнозирование, факторы риска.

## SUMMARY

### PREDICTION OF HYPERPROLIFERATIVE DISEASES OF THE ENDOMETRIUM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

TATARCHUK T.F., KOSEY N.V.,  
ZANKO O.V., RETUNSKA I.M.

The article presents an algorithm and a mathematical model for the prediction of hyperproliferative endometrial pathology in postmenopausal women.

**The purpose of the study** is to identify groups of women with the risk of hyperproliferative endometrial pathology in postmenopause on the basis of developing an algorithm and creating a mathematical model for predicting the occurrence of this pathology. **Materials and Methods.** 125 postmenopausal women, 67 of them hyperproliferative pathology of endometrium and 58 healthy women.

**Results of the research and their discussion.** By step-by-step discriminant analysis, 13 of the 47 factors that most influenced the occurrence of hyperproliferative endometrial diseases in postmenopausal women were identified: the onset of menopause after age 55, the history of infertility, hyperproliferative endometrial diseases, uterine fibroids, adenomyosis, polycystic ovaries, the presence of diabetes, obesity, hypertension, liver disease, the value of the index of the WHR index > 0.85 mm, the concentration of estrone in c blood serum >103 pg / ml, serum leptin concentration >11.09 ng / ml, urine level 25 OH D, / l <75 nmol / l. The sensitivity of this forecasting model for high-risk group was 90.91%, the average - 63.04%, and the overall accuracy of the method for a group with a high or medium probability was 89.83%, and 62.5% for women with a low probability of this pathology. The coincidence of real results with the theoretically expected in the high and medium risk group was recorded at 98.02% (DI 0.39-2.43; VS 1.56). **Summary.** The developed algorithm and mathematical model for predicting hyperproliferative pathology of the endometrium is highly informative and provides the possibility of forming a risk group for the development of the disease, taking into account the degree of probability of its occurrence.

**Keywords:** hyperproliferative endometrial pathology, prognosis, risk factors