

Синотова С.Л., Лимановская О.В., Плаксина А.Н.

ОТБОР ИЗ АКУШЕРСКОГО АНАМНЕЗА ЖЕНЩИН ПРИЗНАКОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ, ПОЛУЧЕННОЙ С ПОМОЩЬЮ ЭКО

Аннотация. В данной статье был проведен корреляционный анализ для поиска факторов из акушерского анамнеза женщины, влияющих на исход беременности, полученной с помощью ЭКО. Исходные данные включают сроки и способы родоразрешения, диагнозы детей на этапе роддома.

Ключевые слова: корреляционный анализ, достигаемый уровень значимости, анализ малых данных, вспомогательные репродуктивные технологии, V Крамера, критерий согласия хи-квадрат, точный критерий Фишера, математическая статистика.

Abstract. This article conducted a correlation analysis to search for factors from the obstetric history of a woman that affect the outcome of IVF pregnancy. Initial data include terms and methods of childbirth, diagnoses of children at the stage of the maternity hospital.

Keywords: p-value, analysis of small data, assisted reproductive technologies, Cramer's V, Chi-square test, Fisher's exact test, mathematical statistics.

Введение

ЭКО – медицинская технология, помогающая родить ребенка в случае бесплодия. Успешность ЭКО для будущих родителей определяется не только возникновением беременности, но и здоровьем будущего ребенка. Отсутствие систематических данных о результатах беременностей и рожденных детях существенно осложняют проведение объективного анализа.

В настоящее время не определен единый набор факторов, который мог бы прогнозировать исход полученной беременности.

Работа посвящена поиску влияния на исход текущей беременности, полученной с помощью ЭКО, таких факторов как внематочная беременность, самостоятельные/оперативные срочные или преждевременные роды, выкидыш, аборт, регрессирующая беременность, указанных в акушерском анамнезе женщины. Исход включает в себя данные о сроке и способе родоразрешения, диагноз ребенка на этапе родильного дома.

Образцы и методика эксперимента

Выводы сделаны на основе базы, полученной в Автоматизированной системе «Региональный акушерский мониторинг» (АС «РАМ») (свидетельство о государственной программе для ЭВМ № 2017619189 от 16.08.2017). Для

анализа использовались акушерский анамнез и результаты беременности 338 женщин и данные о состоянии здоровья их 402 детей. В качестве исходов выбраны сроки и способы родоразрешения, а также диагнозы детей на этапе родильного дома. Исход беременности и здоровье ребенка на этапе родильного дома описывался в виде 36 бинарных откликов (Таблица 1), данные акушерского анамнеза женщины были представлены с помощью 11 бинарных признаков (Таблица 2). Вычисления выполнены с использованием Python 3.6 в дистрибутиве Anaconda [1].

Таблица 1 – Исходы беременности и данные о здоровье детей после родов, использованные для анализа

№	Исходы беременности и данные о здоровье детей после родов				
1	вакуум-экстракция плода				
2	неотложное кесарево сечение				
3	плановое кесарево сечение				
4	преждевременные роды				
5	прерывание беременности				
6	ранние роды				
7	самостоятельные роды				
8	сверххранние роды				
9	срочные роды				
10	экстренное кесарево сечение				
11	P00.2	20	P24.0	29	P91.0
12	P03.4	21	P25.3	30	P92.1
13	P05.0, P05.1, P05.2	22	P28.9	31	Q21.0
14	P07.3	23	P29.1	32	Q24.9
15	P08.0, P08.1	24	P54.8	33	Q66.4
16	P12.0	25	P55	34	Q79.0
17	P20.0, P20.1, P20.9	26	P59.8	35	Z37.0, Z37.2
18	P21.0, P21.1	27	P61.9	36	Z38.0, Z38.3
19	P22.0, P22.1	28	P70.0		

Таблица 2 – Признаки из акушерского анамнеза женщин, использованные для анализа

№	Признаки из акушерского анамнеза женщины
1	аборт до 12 недель
2	внематочная беременность
3	индуцированный поздний выкидыш
4	кесарево сечение
5	не было беременностей
6	поздний самопроизвольный выкидыш
7	преждевременные роды
8	регрессирующая беременность
9	самопроизвольный выкидыш в малом сроке
10	самостоятельные роды
11	срочные роды

Для поиска значимых признаков применялись несколько методов:

1. Корреляционный анализ при помощи непараметрических критериев

Позволяет обнаружить статистически значимую связь между признаком и целевой переменной с помощью коэффициента корреляции [2, 3]. Данный коэффициент выбирается с учетом имеющейся задачи. Подход строится на обнаружении признаков, коррелирующих с целевой переменной, но не коррелирующих друг с другом. Для поиска связи между двумя независимыми категориальными или бинарными переменными используются таблицы сопряженности.

После построения таблицы сопряженности для текущего признака и исхода, выбор критерия для поиска корреляции происходил по следующему алгоритму:

- Если в таблице сопряженности есть хотя бы одно низкочастотное событие (встречается реже 5 раз):

Применение точного критерия Фишера для поиска корреляции текущего признака и исхода.

- Иначе:

- Если в таблице хотя бы одно событие встречается реже 10 раз:

Применение критерия согласия хи-квадрат (критерий согласия Пирсона) с коррекцией Йетса для поиска корреляции текущего признака и исхода.

- Иначе:

Применение критерия согласия хи-квадрат (критерий согласия Пирсона) для поиска корреляции текущего признака и исхода.

Корреляция оценивалась на уровне значимости 0,05.

Точный критерий Фишера основан на исчерпывающем поиске всех возможных вариантов заполнения таблицы сопряженности для заданного числа групп, поэтому он обычно используется для выборок малого объема и дает более точную оценку, чем хи-квадрат Пирсона, который сравнивает реальные и ожидаемые частоты появления признака [2, 4, 5]:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E} \quad 1)$$

В формуле (1) O – наблюдаемое число в ячейке таблицы сопряженности, E – ожидаемое число в той же ячейке. Для таблиц 2×2 критерий хи-квадрат может чаще отклонять нулевую гипотезу, чем это должно быть из-за непрерывности теоретического распределения и дискретности действительного, поэтому имеет смысл применять коррекцию Йетса (поправку на непрерывность) для небольшого числа значений в таблице сопряженности [2]. Формула для расчета критерия хи-квадрат с использованием поправки Йетса имеет вид [2, 4]:

$$\chi^2 = \sum \frac{(|O - E| - \frac{1}{2})^2}{E} \quad (2)$$

Более того, хи-квадрат Пирсона неприменим, когда значение любой из клеток таблицы сопряженности меньше пяти. Критерий Фишера, в отличие от хи-квадрат Пирсона имеет односторонний вариант. Формула для вычисления двустороннего критерия, использованного в исследовании:

$$P = \frac{R_1!R_2!C_1!C_2!}{N! O_{11}!O_{12}!O_{21}!O_{22}!} \quad (3)$$

R_1 и R_2 – суммы по строкам таблицы сопряженности, C_1 и C_2 – суммы по столбцам, O_{11} , O_{12} , O_{21} , O_{22} – числа в клетках таблицы, N – общее число наблюдений. Далее нужно рассчитать вероятности всех возможных таблиц, построенных при тех же суммах по строкам и столбцам, и просуммировать вероятность исходной таблицы с вероятностями не превосходящими ее. Полученное значение P – величина вероятности для двустороннего варианта критерия.

2. Доверительные интервалы.

Доверительный интервал (ДИ) – характеристика, позволяющая не только понять, есть ли различия, но и установить их величину. Есть мнение, что они лучше справляются с задачами нахождения различий между группами [6]. Для

отбора признаков достаточно разделить данные на две группы: первую будут составлять образцы, у которых признак присутствует, вторую – образцы с отсутствующим признаком. Далее строятся доверительные интервалы для каждой выборки (чаще 95% ДИ). В случае их не пересечения, можно сделать вывод о том, что выборки различны, то есть признак значим. В случае малых выборок используются доверительные интервалы для доли. Формула вычисления 95% ДИ для доли в случае бинарных выборок [2]:

$$\bar{p}_n - 2\sqrt{\frac{\bar{p}_n(1-\bar{p}_n)}{n}} \leq p \leq \bar{p}_n + 2\sqrt{\frac{\bar{p}_n(1-\bar{p}_n)}{n}} \quad (4)$$

где p – значение параметра выборки, \bar{p}_n – выборочное среднее, n – число элементов в выборках.

Для проведения текущего анализа имелись выборки малого объема с преобладанием нулей, поэтому для построения интервальной оценки доли использовался метод Уилсона. 95 % доверительный интервал по формуле Уилсона вычисляется следующим образом [7, 8]:

$$\frac{p + \frac{1,96^2}{2N} - 1,96\sqrt{\frac{p(1-p)}{N} + \frac{1,96^2}{4N^2}}}{1 + \frac{1,96^2}{N}} \quad (5)$$

где $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ равно 1,96 при расчете 95% ДИ, N – количество наблюдений, p – частота встречаемости признака в выборке.

3. Z-критерий для разности двух долей.

Проверяет справедливость нулевой гипотезы о равенстве выборок. Это можно делать для любой двусторонней или односторонней альтернативы. Выборки, представляющие собой данные, разделенные по наличию признака, значимость которого проверяем, в случае нашей задачи независимы. Для расчета выборочных средних используется только первая строка таблицы сопряженности (количество единиц в первой и во второй выборках деленое на числе элементов в выборках), статистика выглядит следующим образом [2]:

$$Z(X_1^{n_1}, X_2^{n_2}) = \frac{\bar{p}_1 - \bar{p}_2}{\sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad \text{где} \quad P = \frac{\bar{p}_1 n_1 + \bar{p}_2 n_2}{n_1 + n_2} \quad (6)$$

где X_n – выборки, p – выборочное среднее, n – число элементов в выборках.

Нулевые гипотезы для каждого признака и исхода были построены по следующему принципу: выборка, в которой у женщины есть текущий признак,

не отличается от выборки, в которой у женщин этого признака нет. Уровень значимости принимался равным 0,05.

Значимыми приняты корреляции, отобранные с помощью всех трех подходов.

Для оценки силы связи отобранных пар «признак» – «исход» использовался критерий V Крамера, вычисляемый по формуле [4]:

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n(r-1)(c-1)}} \quad (7)$$

В формуле (7) r – число строк, c – число столбцов в таблице сопряженности.

Интерпретация значений V Крамера осуществлялась согласно рекомендациям Rea & Parker [4].

Результаты и обсуждение

Результатом проведенного исследования стало обнаружение 10 значимых корреляций (Таблица 3, Таблица 4).

Таблица 3 – P-value непараметрических критериев для значимых корреляций

№	значимые корреляции	непараметрические критерии	
		p-value	использованный критерий
3	внематочная беременность – плановое кс	0,0040	критерий согласия хи-квадрат
2	поздний самопроизвольный выкидыш – прерывание	0,0004	точный критерий Фишера
7	поздний самопроизвольный выкидыш – ранние роды	0,0340	точный критерий Фишера
8	поздний самопроизвольный выкидыш – срочные роды	0,0019	точный критерий Фишера
10	преждевременные роды – P25.3	0,0296	точный критерий Фишера
9	регрессирующая беременность – P20.0, P20.1, P20.9	0,0290	точный критерий Фишера
1	самопроизвольный выкидыш в малом сроке – прерывание	$1,15 \cdot 10^{-6}$	критерий согласия хи-квадрат
5	самостоятельные срочные роды – самостоятельные роды	0,0003	критерий согласия хи-квадрат
4	срочные оперативные роды – плановое кс	$2,44 \cdot 10^{-6}$	критерий согласия хи-квадрат
6	срочные оперативные роды – самостоятельные роды	$4,2 \cdot 10^{-6}$	точный критерий Фишера

Таблица 3 – Интервальная оценка долей и p-value Z-критерия для разности двух долей

№	значимые корреляции	интервальная оценка долей	Z-критерий для разности двух долей (p-value)
1	внематочная беременность – плановое кс	(0,1914 ; 0,3704) (0,1006 ; 0,1869)	0,0040
2	поздний самопроизвольный выкидыш – прерывание	(0,0731 ; 0,3852) (0,0032 ; 0,0275)	4,07e-08
3	поздний самопроизвольный выкидыш – ранние роды	(0,0374 ; 0,3788) (0,0066 ; 0,0357)	0,0017
4	поздний самопроизвольный выкидыш – срочные роды	(0,0007 ; 0,0227) (0,0302 ; 0,1351)	0,0004
5	преждевременные роды – P25.3	(0,2065 ; 1,0) (0,0141 ; 0,05)	9,72*10 ⁻⁸
6	регрессирующая беременность – P20.0, P20.1, P20.9	(0,2307 ; 0,8824) (0,1158 ; 0,1925)	0,0060
7	самопроизвольный выкидыш в малом сроке – прерывание	(0,2326 ; 0,6127) (0,0568 ; 0,1178)	1,15*10 ⁻⁶
8	самостоятельные срочные роды – самостоятельные роды	(0,2088 ; 0,3644) (0,0847 ; 0,1728)	0,0003
9	срочные оперативные роды – плановое кс	(0,1454 ; 0,3121) (0,0281 ; 0,0833)	2,44*10 ⁻⁶
10	срочные оперативные роды – самостоятельные роды	(0,0014 ; 0,0439) (0,1045 ; 0,1992)	3,05*10 ⁻⁵

В обнаруженных 10 корреляциях имелись 7 значимых факторов, влияющих на 5 различных показателей результата беременности и 2 показателя здоровья новорожденного. Согласно значениям V Крамера (Таблица 4), среднюю силу связи имеют зависимости между выкидышами в анамнезе и прерыванием текущей беременности, кесаревым сечением в анамнезе и способом родоразрешения в текущей беременности (плановое кс/самостоятельные роды). Остальные связи слабые.

Таблица 4 – Значение критерия Крамера для значимых корреляций

№	значимые корреляции	Критерий Крамера
1	внематочная беременность – плановое кс	0,1478
2	поздний самопроизвольный выкидыш – прерывание	0,2564
3	поздний самопроизвольный выкидыш – ранние роды	0,12
4	поздний самопроизвольный выкидыш – срочные роды	0,1678
5	преждевременные роды – P25.3	0,1512
6	регрессирующая беременность – P20.0, P20.1, P20.9	0,1157
7	самопроизвольный выкидыш в малом сроке – прерывание	0,2449
8	самостоятельные срочные роды – самостоятельные роды	0,1903
9	срочные оперативные роды – плановое кс	0,245
10	срочные оперативные роды – самостоятельные роды	0,2163

Заключение

Была обнаружена корреляционная зависимость между наличием выкидыша в анамнезе и прерыванием, сроком родов в текущей беременности. Есть связь между способом родоразрешения в анамнезе и в текущей беременности, внематочной беременностью в анамнезе с плановым кесаревым сечением в текущей. Наличие регрессирующей беременности в анамнезе влияет на наличие внутриутробной гипоксии плода (P20), преждевременные роды в анамнезе – на диагноз P25.3 (пневмоперикард, возникший в перинатальном периоде). Значимые признаки ($p < 0,05$) в дальнейшем будут использованы для построения прогностической модели вероятности появления отклонений в здоровье ребенка.

Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-37-90121.

Библиографический список

1. Платформа для обработки данных и машинного обучения Anaconda. – URL: <https://www.anaconda.com> (дата обращения 17.05.2020).
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
3. Петров В. И. Медицина, основанная на доказательствах : учеб. пособие / В. И. Петров, С. В. Недогода. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 144 с.
4. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68.
5. Huan Liu. Chi2: feature selection and discretization of numeric attributes / Huan Liu, R. Setiono // Proceedings of 7th IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence (Herndon, VA, USA, 1995). – Herndon : [s. n.], 1996. – P. 388–391.
6. Rothman K. J. A show of confidence / K. J. Rothman // The New England Journal of Medicine. – 1978. – Vol. 299, Is. 24. – P. 1362–1363.
7. Wilson E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference / E. B. Wilson // Journal of American Statistical Association. – 1927. – Vol. 22, Is. 158. – P. 209 – 212.
8. Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 57–60.