
Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных

Н.В. Керимкулова¹, Н.В. Никифорова¹, И.С. Владимировна¹, И.Ю. Торшин², О.А. Громова^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново

²Российский сотрудничающий центр Института Микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

В настоящем исследовании применение современных методов интеллектуального анализа данных (в частности, метода метрических карт) позволило установить комплексные и зачастую неочевидные для врача взаимосвязи между различными проявлениями ДСТ и осложнениями беременности и родов. ДСТ и выявленный дефицит магния, достоверно подтвержденный снижением его содержания в эритроцитах, оказывают взаимное негативное влияние друг на друга. Полученные данные показали, что дефицит магния способствует развитию плацентарной недостаточности (ПН) с 12-кратным увеличением количества случаев задержки развития плода у беременных основной группы. Установленные в результате анализа данных корреляции позволяют прогнозировать наиболее вероятные осложнения беременности.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, патологии беременности, дефицит магния, интеллектуальный анализ данных.

Введение

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) характеризуются сочетанием множественных фенотипических признаков, представляющих собой те или иные проявления нарушений формирования соединительно-тканного каркаса. При этом тяжесть патологии определяется клинической значимостью и числом фенотипических проявлений синдрома ДСТ [1].

Особый интерес представляет недифференцированная ДСТ (нДСТ) в акушерстве, зачастую приводя к различным осложнениям беременности и родов [2–5]. Одним из основных кофакторов ферментов метаболизма соединительной ткани является магний [6, 7]. Недостаток магния также сопряжен с широким спектром осложнений беременности и родов, таких как выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия и эклампсия, артериальная гипертензия беременных, аритмия и мышечные судороги беременных, гестационный диабет и метаболический синдром в послеродовом периоде.

Таким образом, комплексное изучение взаимодействий между проявлениями ДСТ, метаболизмом соединительной ткани, микроэлементами и ослож-

нениями беременности и родов представляет собой весьма перспективное направление исследований. Следует подчеркнуть чрезвычайно сложный характер этих взаимодействий. Во-первых, синдром нДСТ характеризуется сочетанием множественных фенотипических проявлений. Во-вторых, существует огромное число аномалий соединительной ткани. Очевидно, что анализ столь сложного массива признаков требует применения особых методов анализа данных клинического исследования.

Результаты анализа позволят выявить группы риска акушерской патологии, а также прогнозировать и профилировать осложнения беременности на этапах предгравидарной подготовки, ранних сроках гестации, в родах и раннем послеродовом периоде у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, что позволит оптимизировать систему перинатальной помощи.

Материалы и методы

Выборка пациентов

Исследование проведено в процессе диспансерного наблюдения беременных в женских консультациях

№ 3, 4, 5, 6 Иваново и при поступлении в акушерский стационар (ОБУЗ родильные дома № 1 и № 4, ОБУЗ «Родильный дом № 1» Владимира). В основную выборку были включены беременные с нДСТ ($n = 47$), контрольную группу составили женщины, не имевшие проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани ($n = 29$). Критерий включения в основную группу — наличие не менее 5 внешних и/или висцеральных маркеров ДСТ.

Обследование пациенток включило общее клинико-лабораторное обследование; инструментальные методы (УЗИ, доплерометрия, КТГ, ЭКГ, ЭХО-КГ). Были использованы следующие специальные методы: определение магния сыворотки крови автоматизированным способом на биохимическом анализаторе KONELAB; определение содержания магния в эритроцитах — колориметрическим методом (цветная реакция с титановым желтым); исследование содержания свободного оксипролина в сыворотке крови (колориметрический метод L. Bergman и R. Loxley, в модификации С. С. Тетянец).

В настоящей работе использован современный метод интеллектуального анализа данных, основанный на математических концепциях «метрических сгущений» и «метрических карт». Эти методы разработаны в рамках алгебраического подхода к распознаванию научной школы академика РАН Ю.И. Журавлева, в которой в течение многих лет разрабатываются специализированные и высокоэффективные математические методы для анализа биомедицинских данных [8–12].

Результаты

В ходе настоящего исследования для каждой из пациенток был собран массив из 265 параметров, включающих антропометрические, демографические, клинико-лабораторные, иммуногистохимические и другие данные. Такой массив данных соответствует $265 \times 264 = 69960$ парных корреляций параметров, $265 \times 264 \times 263 = 1,8 \times 10^7$ тройственных корреляций и т. д. При использовании стандартных статистических

подходов невозможно получить наглядное визуальное представление всех этих взаимодействий между изученными параметрами. Применяемый в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив корреляций исследуемых параметров.

Анализ метрической карты исследования позволил установить наличие семи сгущений (кластеров) корреляций в настоящем исследовании (табл. 1).

В настоящей статье приведен анализ корреляций между клиническими признаками нДСТ, течением беременности и родов и уровнями магния и глюкозы (кластеры I, II, VII).

В кластере I представлены взаимосвязи между клиническими признаками нДСТ и осложнениями беременности и родов. Корреляции внутри этого кластера указывают как на комплекс взаимосвязей между различными проявлениями нДСТ, так и на взаимосвязи между определенными клиническими признаками нДСТ и акушерской патологией.

В первом случае достоверные корреляции были установлены между встречаемостью у пациенток *девиации мизинцев* и *тонкой кожи* ($P = 0,06$), между *сколиотической осанкой* и *тонкой кожей* ($p = 0,009$), *сколиозом* и *ростом более 165 см* ($p = 0,0011$). Эти корреляции указывают на типичный портрет конституции пациентки с нДСТ.

Во втором случае корреляции между отдельными «фенами» ДСТ и определенной патологией могут служить своего рода предикторами этой патологии. Например, наличие у беременной фена «*девиация мизинцев*» соответствовало повышению риска церебральной ишемии новорожденного в 8 раз (ОШ 7,9; 95 % ДИ 1,3–47, $P = 0,016$) и риска ХВЗОМТ также в 8 раз (ОШ 8,0; 95 % ДИ 1,1–56, $P = 0,025$). Отметим, что наличие ХВЗОМТ у пациентки было достоверно связано с повышенным в 6 раз риском экстренного кесарева сечения ($P = 0,01$).

Среди других фенов ДСТ *тонкая кожа* была связана с ПН, без гемодинамических нарушений ($P = 0,013$),

Таблица 1. Сгущения (кластеры) на метрической карте исследования

№	n (пар.)*	Описание сгущения параметров
I	28	Взаимосвязи между клиническими признаками нДСТ, гинекологической патологией и осложнениями беременности
II	16	Взаимосвязи между признаками нДСТ, течением беременности и состоянием новорожденного
III	29	Взаимосвязи между признаками нДСТ, биохимией крови, микроэлементами и гистологией плаценты (беременные моложе 25 лет)
IV	37	Комплекс взаимосвязей между признаками нДСТ, биохимией крови, микроэлементами и гистологией плаценты (беременные старше 25 лет)
V	60	Корреляции между уровнями микроэлементов в плаценте
VI	65	Корреляции между уровнями микроэлементов в плаценте
VII	13	Взаимосвязи между уровнями магния, глюкозы и признаками нДСТ
*Число параметров, корреляции между которыми установлены в данном кластере.		

и общей продолжительностью родов менее 7 часов ($P = 0,01$); *гипермобильность суставов* — с безводным промежутком менее 4 часов ($P = 0,015$). Наличие признака «стрии» было связано с толщиной коллаген III волокнистых структур вен створочных ворсин плаценты более $3,70 \text{ мкм}$ ($P = 0,023$) что, в свою очередь, было связано с меньшим по сравнению с контрольной группой удельным объемом структур коллагена III в плаценте (менее $4,70 \text{ мкм}$, $P = 0,04$) по данным иммуногистохимии. Интересно отметить существование достоверных корреляций между уровнями магния в крови, наличием отдельных проявлений нДСТ и акушерской патологией у обследованных. Так, сниженные уровни магния сыворотки в третьем триместре (менее $0,8 \text{ ммоль/л}$) были достоверно ассоциированы с наличием фена «*девиация мизинцев*» ($P = 0,021$), наличием у пациентки диагноза «геморрой» ($P = 0,023$), большей, по сравнению с контрольной группой, общей кровопотерей в родах ($141,3 \pm 64,6 \text{ мл}$ в группе с нДСТ и $125,4 \pm 36,9 \text{ мл}$ в контрольной группе, $P = 0,02$) и при операции кесарева сечения ($906,3 \pm 503,6 \text{ мл}$ и $700 \pm 241 \text{ мл}$ соответственно, $P = 0,02$). Аналогичная достоверная ассоциация тех же фенов была выявлена с церебральной ишемией новорожденного ($P = 0,007$), уровни магния сыворотки в третьем триместре менее $0,8 \text{ ммоль/л}$ соответствовали повышению риска церебральной ишемии новорожденного в 11 раз (ОШ $10,8$; 95 % ДИ $1,6-70$).

В настоящем исследовании были найдены ассоциации фенов нДСТ не только с осложнениями беременности, но и с состоянием новорожденного. Например, наличие у пациентки пролапса митрального клапана (ПМК) соответствовало 7-кратному повышению риска кольпита ($P = 0,021$); кольпит был ассоциирован с повышенным риском ОРЗ во втором триместре ($P = 0,02$) и массой новорожденного менее 3500 г ($P = 0,04$). Необходимо отметить, что одной из главных функций соединительной ткани является защитная (противоинфекционная защита, ограничение тканевых повреждений, репарация). Наличие ПМК также соответствовало 6-кратному повышению риска отклонений в течение периода постнатальной адаптации ребенка ($P = 0,025$), которые, в свою очередь, были достоверно ассоциированы с ростом новорожденного менее 52 см ($P = 0,051$) и массой менее 3500 г ($P = 0,012$).

Наличие у пациенток вегетососудистой дистонии (ВСД) по гипотоническому типу оказывало широкий спектр воздействия на течение беременности и состояние новорожденного. В настоящем исследовании ВСД была достоверно ассоциирована с такими феноми нДСТ, как гипермобильность суставов ($P = 0,054$), диспропорция размеров пальцев рук ($P = 0,0068$), тонкая кожа ($P = 0,0011$), и такими проявлениями нДСТ, как кариес ($P = 0,058$) и варикозная болезнь вен нижних конечностей ($P = 0,05$). ВСД по гипотоническому типу была ассоциирована с наличием ОРЗ во втором

триместре ($P = 0,04$), с отклонениями в течение периода постнатальной адаптации ребенка ($P = 0,0073$), желтухой новорожденных ($P = 0,058$), продолжительностью 3-го периода родов более 8 минут ($P = 0,014$) и массой новорожденного менее 3500 г ($P = 0,02$). Наличие ВСД по гипотоническому типу у пациентки также соответствовало 7-кратному риску угрозы прерывания беременности ($P = 0,038$) и 6-кратному риску возникновения ПН без гемодинамических нарушений ($P = 0,023$).

Приведенные выше результаты анализа кластеров корреляций биомедицинских параметров в группе беременных с нДСТ указали на многочисленные статистически достоверные ассоциации между наличием определенных «фенов» ДСТ и особенностями течения беременности. Для подтверждения этих ассоциаций и нахождения дополнительных особенностей течения беременности на фоне нДСТ нами было проведено сравнительное исследование типа «случай-контроль»: значения исследованных параметров группы беременных с нДСТ ($n = 47$) сравнивались со значениями параметров в группе беременных без нДСТ, но со схожими возрастными и антропометрическими показателями ($n = 29$).

Обе группы не имели существенных отличий в гинекологической заболеваемости (миома матки, эндометриоз, эрозия шейки матки, ХВЗОМТ, спаечный процесс таза, дисменорея, аменорея, гиперполименорея, кольпит и др.). Интересным отличием группы беременных с нДСТ был более поздний возраст менархе ($13,6 \pm 1,3 \text{ лет}$) по сравнению с группой без нДСТ ($12,9 \pm 1,0 \text{ лет}$, $P = 0,019$).

Как видно из анализа встречаемости отдельных проявлений нДСТ (табл. 2), наиболее характерными признаками нДСТ в исследованных группах беременных

Таблица 2. Встречаемость отдельных проявлений нДСТ

Проявление ДСТ	Беременные с нДСТ	Беременные без нДСТ	P
Гипермобильность суставов	n = 17	n = 1	0,0003
Диспропорция размеров пальцев рук	n = 14	n = 4	0,056
Арахнодактилия	n = 8	n = 0	0,01
Сколиотическая осанка	n = 14	n = 4	0,06
Гиперэластичность кожи	n = 5	n = 0	0,057
Тонкая кожа	n = 13	n = 1	0,004
Готическое нёбо	n = 7	n = 0	0,02
Астенический синдром	n = 14	n = 0	0,0004
Вегетососудистая дистония по гипотипу	n = 21	n = 7	0,021
Пролапс митрального клапана	n = 11	n = 0	0,0025
Варикоз вен нижних конечностей	n = 6	n = 0	0,036

Таблица 3. Осложнения беременности и родов

Осложнения	n1	n2	P (t-тест)	χ ²	P (χ ²)
Бессимптомная отслойка плодного яйца (первый триместр)	9	0	0,0009	6,3	0,012
Легкая и умеренная рвота беременных	16	3	0,006	5,4	0,02
Кровотечения при беременности (начавшийся выкидыш, первый триместр)	18	2	0,0003	9,1	0,0025
Плацентит (второй триместр)	5	0	0,012	3,3	0,06
Многоводие (третий триместр)	6	0	0,0064	4,0	0,045
Угрожающие преждевременные роды	13	2	0,02	4,8	0,027
Отеки, вызванные беременностью	33	10	0,0017	9,3	0,0022
АГ, вызванная беременностью, без значительной протеинурии	6	0	0,0064	4,0	0,045
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность	29	5	$2,9 \cdot 10^{-5}$	14,3	0,0001
Несвоевременный разрыв плодных оболочек	25	7	0,006	6,2	0,012
Слабость родовой деятельности	14	0	$3,1 \cdot 10^{-5}$	10,5	0,0011
Быстрые роды	5	0	0,012	3,3	0,06
Разрывы (ш/матки, влагалища)	9	0	0,0009	6,3	0,012
Балл по шкале Апгар ≤ 7	9	1	0,012	3,8	0,05

Примечание: n1 — число пациенток с данным признаком в группе с нДСТ; n2 — число пациенток с данным признаком в группе без нДСТ.

были гипермобильность суставов, арахнодактилия, тонкая/гиперэластичная кожа, «готическое» нёбо, астенический синдром, пролапс митрального клапана и варикозная болезнь вен нижних конечностей. В данном исследовании наличие у пациентки любого из этих признаков являлось достоверным предиктором нДСТ.

Наличие нДСТ у пациенток приводило к осложненному течению беременности по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Были выявлены достоверные различия в структуре осложнений беременности. Особого внимания заслуживает наличие у женщин с нДСТ бессимптомной отслойки, выявляемой при УЗИ, коррелирующее с низким содержанием магния в эритроцитах. Достоверно чаще в основной группе женщин встречались угроза прерывания беременности, гестозы, плацентарная недостаточность (ПН), несвоевременный разрыв плодных оболочек и аномалии родовой деятельности.

Следует особо подчеркнуть, что наличие нДСТ соответствовало 12-кратному повышению риска СЗРП

Таблица 4. Особенности течения родов

Признак	Беременные с нДСТ	Беременные без нДСТ	P
Общая кровопотеря в родах, мл	141,3 ± 64,6	125,4 ± 36,9	0,02
Общая кровопотеря (кесарево сечение), мл	906,3 ± 503,6	700 ± 241	0,02
Безводный период, часы	4,3 ± 3,2	5,6 ± 2,5	0,08
Оценка по шкале Апгар на 1 мин., балл	7,7 ± 0,5	8 ± 0,2	0,05

(ОШ 12,6; 95 % ДИ 1,5–106, P = 0,0015) и достоверному увеличению кровопотери в родах ($141,3 \pm 64,6$ мл в группе с нДСТ по сравнению с $125,4 \pm 36,9$ мл в контрольной группе, P = 0,02). Также имелись достоверные различия в общей кровопотере при операции кесарева сечения в группах наблюдения ($906,3 \pm 503,6$ мл и 700 ± 241 мл соответственно, P = 0,02). Новорожденные от пациенток с нДСТ показали небольшое, но значимое снижение бала по шкале Апгар на первой минуте жизни (–0,3 балла, P = 0,05).

Анализ ряда биохимических параметров крови показал выраженные отличия между группами беременных (табл. 5). В среднем по группе пациентки с нДСТ

Таблица 5. Биохимические показатели крови в исследовании «случай-контроль»

Показатель	Беременные с нДСТ	Беременные без нДСТ	P
Mg (эритроциты), первый триместр, ммоль/л	1,14 ± 0,58	1,70 ± 0,41	0,0027
Mg (эритроциты), второй триместр, ммоль/л	1,24 ± 0,41	1,75 ± 0,36	0,016
Mg (сыворотка), первый триместр, ммоль/л	0,91 ± 0,11	1,01 ± 0,09	0,013
Mg (сыворотка), третий триместр, ммоль/л	0,77 ± 0,09	0,85 ± 0,11	0,042
Оксипролин (сыворотка), первый триместр, мкмоль/л	3,23 ± 0,89	2,80 ± 0,38	0,06
Оксипролин (сыворотка), третий триместр, мкмоль/л	3,39 ± 0,63	2,68 ± 0,78	0,031
Глюкоза натощак, второй триместр, моль/л	4,40 ± 0,59	4,00 ± 0,56	0,03

характеризовались пониженными уровнями магния и в плазме, и в эритроцитах; отмечены более высокие уровни оксипролина (маркера деградации соединительной ткани) и глюкозы натошак (второй триместр). Взаимосвязь между уровнями магния и структурой соединительной ткани имеет фундаментальный характер, обусловленный участием таких магниевых белков, как гиалуронансинтезаза, в поддержке структуры соединительной ткани [6]. Более низкие уровни магния также соответствовали более высоким уровням глюкозы натошак. Действительно, магний участвует в энергетическом метаболизме и передаче сигнала от рецепторов инсулина внутрь клеток [7].

Заключение

В настоящем исследовании применение современных методов интеллектуального анализа данных (в частности, метода метрических карт) позволило установить комплексные и зачастую неочевидные для врача взаимосвязи между различными проявлениями нДСТ и осложнениями беременности и родов.

НДСТ и выявленный дефицит магния, достоверно подтвержденный снижением его содержания в эритроцитах, оказывают взаимное негативное влияние друг на друга. Полученные данные достоверно показали, что это способствует развитию ПН с 12-кратным увеличением количества случаев СЗРП у беременных основной группы.

Установленные в результате анализа данных корреляции позволяют прогнозировать наиболее вероятные осложнения беременности при наличии определенных клинических признаков нДСТ и значений лабораторных параметров (уровней магния, оксипролина, глюкозы в сыворотке крови).

Литература

1. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 2–3.
2. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. Обмен магния и терапия препаратами магния при гестозе // Фарматека. — 2005. — № 2.
3. Демура Т.А., Коган Е.А., Донников А.Е., Кан Н.Е., Кесова М.И., Мартынов А.И., Болотова О.В., Сухих Г.Т. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика миометрия при несостоятельности рубца матки после кесарева сечения у женщин с признаками недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани // Архив патологии. — 2012. — № 3. — С. 51–54.
4. Липман А.Д., Ищенко А.И., Козина О.В. Течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. — М.: АГ-инфо, 2008. — С. 35–38.

5. Козина О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 43 с.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. — 2008. Т. 16. № 4. С. 228
7. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. — М.: А-гриф, 2012. — 658 с.
8. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. — М.: Магистр, 1998. — 416 с.
9. Березина В.В., Рудаков К.В. О моделях алгоритмов распознавания для решения одной задачи медицинского прогнозирования // Кибернетика. — 1983. — № 4. — С. 116–119.
10. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий // Кардиология. — 2011. — № 2. — С. 19–25.
11. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды МФТИ. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 67–76.
12. Рудаков К.В. О проблемах классификации значений признаков в задачах распознавания // Международная конференция «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-8). — Кипр, г. Пафос, 17–23 октября 2010 г.

Effects of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth: a comprehensive survey of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining techniques

N.V. Kerimkulova, N.V. Nikiforova, I.S. Vladimirova, I.Y. Torshin, O.A. Gromova

Ivanovo State Medical Academy

Russian branch of the trace elements institute for UNESCO

Connective tissue dysplasia (CTD) stimulates conditions for pathologies such as miscarriage, preeclampsia, placental insufficiency and chronic intrauterine hypoxia. In the present study, the use of modern data mining techniques (in particular, the method of metric maps) allowed us to establish complex (and often not obvious to a physician) relationships between the various manifestations of CTD and complications of pregnancy and childbirth. In particular, CTD and identified magnesium deficiency significantly aggravate each other. These data demonstrated unambiguously that magnesium deficiency contributes to the development of placental insufficiency, with a 12-fold increase in the incidence of low fetal growth rate. The correlations established through the analysis permit making predictions of the most likely complications of pregnancy.

Key words: dysplasia of connective tissue pathology of pregnancy, magnesium deficiency, data mining