

УДК 616-053.31-037:618.2/3

© 2014 г. С.В. Саберуллина

(Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск)

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ КРУПНОГО ПЛОДА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Рассматриваются результаты применения дискриминантного анализа, проводимого для прогнозирования крупного плода в первом триместре беременности на основании белковообразовательной функции плаценты, ультразвукового исследования плода и индекса массы тела матери.

Ключевые слова: крупный плод, дискриминантный анализ.

Введение

Дискриминантный анализ является одним из методов построения диагностических решающих правил в медицине [1, 2]. Он основывается на построении дискриминантного уравнения, наилучшим образом разделяющего две группы пациентов на основании измерения некоторого числа признаков (больные данным заболеванием и здоровые). Алгоритм применения дискриминантного анализа при разработке диагностических правил представляется следующим. Вначале с помощью пошагового дискриминантного анализа, входящего в состав программного комплекса, определяется набор переменных (показателей), наилучшим образом разделяющий обучающие выборки. Затем в программе по этим переменным строится дискриминантное уравнение и проводится классификация всех пациентов заданных выборок. Результаты классификации используются при расчете качества диагностики с помощью разработанного правила [3].

Применение дискриминантного анализа в акушерстве позволяет прогнозировать различные осложнения беременности (что важно для своевременной их профилактики), одним из которых является формирование крупного плода. Роды крупным плодом осложняются слабостью родовой деятельности, несоответствием размеров головки плода и таза матери, гипотоническим кровотечением в раннем послеродовом периоде, родовым травматизмом матери и плода, асфиксией новорожденного [4]. В раннем неонатальном периоде у крупных новорожденных чаще возникают церебральная ишемия гипоксического генеза, гипогликемия, в детском и подростковом возрасте – ожирение [4, 5].

Целью настоящего исследования является применение дискриминантного анализа для прогнозирования крупного плода в первом триместре беременности

на основании белковообразовательной функции плаценты, ультразвукового исследования плода и индекса тела матери при планировании беременности.

Материалы, методы и результаты исследований

В рамках данного исследования был проведен ретроспективный анализ индивидуальных карт беременных у 150 женщин, родивших крупных новорожденных (основная группа) и у 150 с нормальной массой тела (контрольная группа).

Нормальная масса тела новорожденного оценивалась по перцентильным таблицам с учетом масса-ростового коэффициента. Новорожденный с массой тела от 4000 до 5000 граммов считался крупным.

Критериями исключения были пациентки с сахарным диабетом, ожирением II и III степени, заболеваниями сердечно-сосудистой системы с нарушением кровообращения, органов дыхания с признаками дыхательной недостаточности, острыми инфекционными заболеваниями во время беременности, которые являются этиологическими факторами развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода, а также с врожденными пороками развития плода и хромосомными аномалиями.

Для выявления в первом триместре беременности наиболее достоверных предикторов риска формирования крупного плода оценивали объективные данные: возраст, рост, индекс массы тела (ИМТ) матери при планировании беременности. Изучали анамнез, который включал перенесенные соматические и инфекционные заболевания, вредные привычки (табакокурение), менструальную и репродуктивную функции.

Лабораторные методы исследования включали: определение в сыворотке крови при сроке 11 – 14 недель уровня белка, ассоциированного с беременностью (РАРР-А). С целью преемственности результатов исследования РАРР-А выражали не в абсолютных значениях, а в МоМ (multiples of median). Нормативными значениями для медиан принимались показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [6].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода выполнено при сроке 11 – 14 недель на аппарате «Mindray DC8» с использованием трасабдоминального датчика с частотой 5,0 МГц. Оценивали копчико-теменной размер (КТР), толщину воротникового пространства (ТВП) и анатомию плода.

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Итоговые результаты анализируемых показателей каждой выборки представлены в виде $M \pm \Delta$, где M – среднее арифметическое. Для нахождения искомых величин проводили промежуточные вычисления: ошибка среднего арифметического (m), среднее квадратичное (стандартное) отклонение (σ), критерий достоверности разности средних арифметических двух выборок (t). Сравнивая рассчитанный параметр t с табличным критерием Стьюдента (tSt), найденным по числу степеней свободы, определяли значение вероятности (p). Различия двух сравниваемых величин считались статистически значимым, если вероятность их тождества была менее 5% ($p < 0,05$). Значительность различий относительных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с по-

правкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее для сравнения данных использовался точный критерий Фишера.

Возраст беременных основной группы составил $26,66 \pm 0,48$ года, контрольной – $27,03 \pm 0,63$ года ($p > 0,05$). Анализ антропометрических данных показал, что у пациенток основной группы ИМТ при планировании беременности составил $24,4 \pm 0,38$ кг/м², в контрольной группе – $23,0 \pm 0,49$ кг/м² ($p < 0,05$). Повышенный ИМТ, свидетельствующий о избыточной массе тела и ожирении первой степени, отмечен у 40,1% пациенток основной группы, у 27,7% контрольной ($p < 0,001$). Рост пациенток основной группы составил $167 \pm 1,26$ см, контрольной – $163 \pm 0,45$ см ($p < 0,05$).

На курение во время беременности пациентки основной группы указывали реже 16 (10,5%), чем контрольной 36 (24%) ($p < 0,05$). В основной группе отмечена более высокая частота соматических заболеваний по сравнению с контрольной группой, преобладали нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу (9,4% против 1,8%; $p < 0,01$) и ожирение 1 степени (13,3% против 3,7%; $p < 0,05$). При анализе репродуктивной функции возраст менархе у пациенток основной группы составил $13,6 \pm 0,20$ года, контрольной – $13,1 \pm 0,18$ года ($p > 0,05$). В общей популяции девочек Амурской области средний возраст менархе составляет $13,3 \pm 0,6$ года [7]. При анализе паритета отмечено, что количество повторнородящих пациенток в основной группе больше ($p < 0,05$). Многоплодных пациенток в группах выявлено не было. У 28,8% пациенток основной группы предыдущие роды произошли крупным плодом ($p < 0,05$).

Частота медицинских абортов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей в группах не отличалась (см. табл.1, где представлены данные о значении репродуктивной функции у беременных с крупным плодом и с нормальной массой плода). Здесь и далее индекс (*) указывает на уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели, %	Основная группа, <i>n</i> = 150	Контрольная группа, <i>n</i> = 150
Первобеременные	39,4	27
Повторнобеременные	60,6	73
Повторнородящие	39,3*	26,7
Медицинский аборт	66,0	76,4
Самопроизвольный аборт	8,9	11,8
Несостоявшийся аборт	3,6	5,9
Роды крупным плодом в анамнезе	28,8*	7,5

Средний уровень PAPP-A в сыворотке крови у беременных основной группы в 11 – 14 недель был выше, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). При этом в основной группе у 18% беременных уровень PAPP-A $> 2,0$ МоМ превышал нормативные значения ($p < 0,01$). Уровень PAPP-A $< 0,5$ МоМ – ниже нормативных значений в основной группе встречался реже ($p < 0,05$). В табл. 2 показан уровень PAPP-A в сыворотке крови при сроке беременности 11 – 14 недель у пациенток с крупным плодом и с нормальной массой плода.

Таблица 2

РАРР-А	Основная группа, $n = 150$	Контрольная группа, $n = 150$
РАРР-А (предел значений) (МоМ)	0,42 – 3,69	0,28 – 3,07
Средние показатели РАРР-А (МоМ)	$1,426 \pm 0,15^*$	$1,144 \pm 0,74$
Уровень РАРР-А > 2,0МоМ (%)	18*	8
Уровень РАРР-А < 0,5МоМ (%)	2 *	8

РАРР-А – это гликопротеин, относящийся к металлоцинковому суперсемейству металлопротеиназ. Синтез белка при наступлении беременности происходит в цитотрофобласте, а к концу первого триместра – в децидуальной ткани, где белок участвует в регуляции процессов клеточного роста и межтканевых отношений [6]. Ассоциация повышенного содержания РАРР-А и макросомии, по данным J.V. Lawrence, возникает за счет протеолитических свойств РАРР-А на белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGF), который является основным регулятором плацентарного роста и переноса питательных веществ через плаценту к плоду [7]. При анализе данных ультразвукового исследования плода в 11 – 14 недель беременности было отмечено, что ТВП плода в основной группе была выше ($1,516 \pm 0,08$ мм), чем в контрольной ($1,311 \pm 0,04$ мм; $p < 0,05$). Увеличение ТВП плода выше нормативных значений в группах выявлено не было.

Проведенный анализ позволил выявить достоверные предикторы риска формирования крупного плода в первом триместре беременности: уровень РАРР-А (МоМ) в сыворотке крови, ТВП плода (мм), ИМТ матери при планировании беременности ($\text{кг}/\text{м}^2$), на основании которых определялась дискриминантная функция (рис. 1).

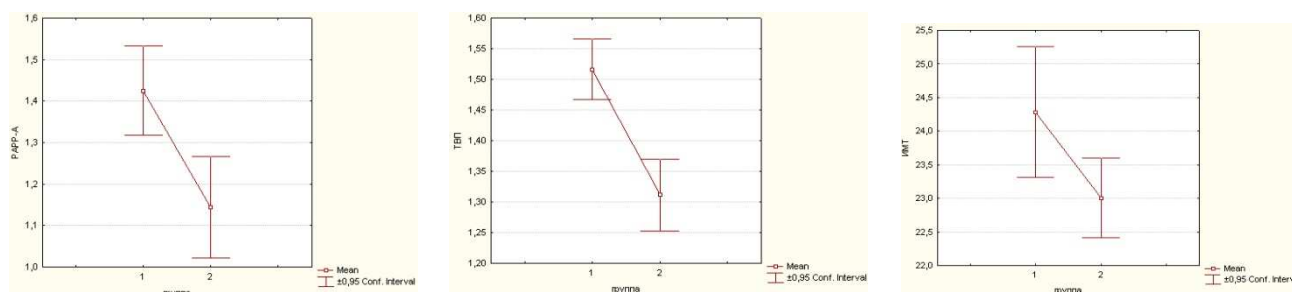


Рис. 1. Графическое изображение дискриминантной функции для прогнозирования крупного плода в первом триместре беременности.

Линейные дискриминантные уравнения имеют вид:

$$\begin{aligned}
 Y_1 &= -42,2018 + 1,5867 * x_1 + 5,7790 * x_2 + 23,9651 * x_3, \\
 Y_2 &= -34,2530 + 1,4983 * x_1 + 4,7243 * x_2 + 20,7219 * x_3,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

где x_1 – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$); x_2 – РАРР-А (МоМ); x_3 – ТВП (мм). Для определения в первом триместре беременности возможности рождения крупного плода использовались значения Y_1 и Y_2 , величины которых оценивались следующим образом: если $Y_1 > Y_2$, то у данной пациентки возможно формирование крупного плода; если $Y_1 < Y_2$, то у пациентки маловероятно формирование крупного плода.

Предложенная прогностическая модель позволяет с высокой статистической значимостью прогнозировать крупный плод в первом триместре беременно-

сти в 75% ($p < 0,001$). Например, у беременной А. (28 лет) в 12 недель в сыворотке крови определили уровень PAPP-A 1,48 (MoM), ТВП плода при ультразвуковом исследовании 1,7 мм, ИМТ = 26,4 кг/м². Согласно уравнению (1) имеем:

$$Y_1 = -42,2018 + 1,5867 \cdot 26,4 + 5,7790 \cdot 1,48 + 23,9651 \cdot 1,7 = 48,98067,$$

$$Y_2 = -34,2530 + 1,4983 \cdot 26,4 + 4,7243 \cdot 1,48 + 20,7219 \cdot 1,7 = 47,56571.$$

Так как $Y_1 > Y_2$, то у данной пациентки возможно формирование крупного плода, что подтвердилось массой тела новорожденного при рождении (4350 граммов).

Заключение

Метод дискриминантного анализа позволил разработать способ прогнозирования крупного плода в первом триместре беременности на основании уровня PAPP-A (MoM) в сыворотке крови, ТВП плода при УЗИ в 11 – 14 недель беременности и ИМТ матери при планировании беременности. Предложенная прогностическая модель позволяет прогнозировать крупный плод в первом триместре беременности с высокой статистической значимостью – 75% ($p < 0,001$). Применение дискриминантного анализа в медицине дает возможность разрабатывать диагностические решающие правила для классификации различных заболеваний и осложнений, что важно для своевременных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Пути построения прогнозных моделей в пульмонологии // Информатика и системы управления. – 2005. – №2 (10). – С.64-71.
2. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – Вып. 22. – С. 20-23.
3. Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил // Информатика и системы управления. – 2009. – №4. – С.13-15.
4. Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Отвагина Н.М. и др. Влияние углеводно-жирового обмена матери на внутриутробный рост плода и формирование патологических отклонений его массы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №2. – С.77-81.
5. Gu S., An X., Fang L. et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province // J. Biomed. Res. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P.235-240.
6. Заманская Т.А. Евсеева З.П. Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С.14-18.
7. Быстрицкая Т.С. Репродуктивное здоровье девочек и подростков Амурской области // Проблемы детской и подростковой гинекологии: Дальневост. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Благовещенск, 2010. – С.5-9.
8. Lawrence J.B., Oxvig C., Overgaard M.T., Sottrup-Jensen L., Gleich G.J., Hays L.G., Yates J.R. 3rd, Conover C.A. The insulin-like growth factor (IGF) – dependent IGF binding protein – 4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein – A // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 96, № 6. – P.3149-3153.

Статья представлена к публикации членом редколлегии Ю.М. Перельманом.

E-mail:

Саберуллина Светлана Викторовна –SAR17@yandex.ru.