

РАННИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

DOI: 10.17691/stm2016.8.4.15

УДК 618.36–008–037–039.11:616.155.194.8

Поступила 13.11.2015 г.



И.Д. Воронина, аспирант кафедры акушерства и гинекологии¹;
Т.Г. Щербатюк, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии¹;
М.А. Макушева, к.б.н., научный сотрудник НИИ профилактической медицины¹;
А.А. Артифксова, д.м.н., профессор, врач-методист²;
В.Ф. Россохин, к.ф.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики¹;
Л.В. Боровкова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Медицинский информационно-аналитический центр, Н. Новгород, 603006, ул. Решетниковская, 2

Цель исследования — выявить ранние прогностические критерии развития плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА).

Материалы и методы. Обследовано 143 беременных: 107 пациенток с ЖДА (основная группа) и 36 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Основная группа в свою очередь была разделена на две подгруппы: 1-я (n=28) — беременные с ЖДА, выявленной до 12 нед гестации, 2-я (n=79) — беременные с ЖДА, диагностированной в сроке 20–24 нед. При первичном обнаружении лабораторных признаков ЖДА у всех пациенток основной группы определяли степень окислительной модификации белков сыворотки крови по уровню карбонильных производных на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов (АДНФГ, КДНФГ). В такие же сроки уровень данных белков исследован в сыворотке крови беременных контрольной группы.

Результаты. Установлено, что изменение уровней АДНФГ и КДНФГ при спонтанном окислении является ранним прогностическим критерием формирования плацентарных нарушений у беременных с ЖДА, выявленной в I и II триместрах беременности. Разработана математическая модель развития плацентарной недостаточности у беременных с ЖДА, позволяющая сформировать группы риска.

Ключевые слова: железодефицитная анемия беременных; плацентарная недостаточность; окислительная модификация белков; прогнозирование; плацентарная недостаточность у беременных с ЖДА.

Как цитировать: Voronina I.D., Scherbatyuk T.G., Makusheva M.A., Artifeksova A.A., Rossokhin V.F., Borovkova L.V. Early prognostic criteria of placental insufficiency development in pregnant women with iron deficiency anemia. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 108–112, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.15>

English

Early Prognostic Criteria of Placental Insufficiency Development in Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia

I.D. Voronina, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology¹;
T.G. Scherbatyuk, DSc, Professor, Head of Biology Department¹;
M.A. Makusheva, PhD, Researcher, Scientific Research Institute of Preventive Medicine¹;
A.A. Artifeksova, MD, DSc, Professor, Physician-Methodologist²;
V.F. Rossokhin, PhD, Associate Professor, Department of Medical Physics and Informatics¹;
L.V. Borovkova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

Для контактов: Воронина Ирина Дмитриевна, e-mail: voroniny-kst@yandex.ru

²Medical Information and Analytical Center, 2 Reshetnikova St., Nizhny Novgorod, 603006, Russian Federation

The aim of the investigation was to detect early prognostic criteria of placental insufficiency development in pregnant women with iron deficiency anemia (IDA).

Materials and Methods. 143 pregnant women have been examined: 107 patients with IDA (main group) and 36 women with a physiological course of pregnancy (control group). The main group, in its turn, was divided into two subgroups: group 1 (n=28) included women with IDA found before 12 weeks of gestation, group 2 (n=79) comprised pregnant women with IDA diagnosed at 20–24 weeks. When laboratory signs of IDA were initially revealed, all patients of the main group were determined the degree of oxidative modification of blood serum proteins by the level of carbonyl derivatives based on the reaction of oxidized amino acid protein residues with 2,4-dinitrophenylhydrazine with formation of aldehyde- and ketondinitrophenylhydrazones (ADNPH, KDNPH). The level of the given proteins was investigated in the blood serum of the pregnant women in the control group at the same time.

Results. It has been established, that changes in ADNPH and KDNPH levels in spontaneous oxidation is an early prognostic criterion of forming placental disorders in pregnant women with IDA, detected in I and II trimester of pregnancy. A mathematical model of placental insufficiency development in pregnant women with IDA has been worked out, which enables one to form a group of risk.

Key words: iron deficiency anemia of pregnant women; placental insufficiency; oxidative protein modification; prognostication; placental insufficiency of pregnant women with IDA.

Железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее распространенной экстрагенитальной патологией при беременности [1, 2]. По данным ВОЗ (2011 г.), 38% беременных (32,4 млн. человек) в возрасте 15–49 лет страдают ЖДА. Частота данной патологии среди беременных в России составляет 32% [3]. ЖДА при беременности возникает в результате недостаточного удовлетворения повышенной потребности организма матери и плода в железе, необходимом для кровотока [4].

У 12% женщин ЖДА развивается до наступления беременности [5], в 22–28% случаев диагностируется в I триместре беременности, во II триместре частота ЖДА возрастает до 42% [6, 7]. Железодефицитное состояние во время беременности вызывает ряд осложнений: невынашивание беременности, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, первичную и вторичную плацентарную недостаточность [3, 8, 9]. Во время родов ЖДА приводит к аномалиям родовой деятельности, кровотечениям, акушерскому травматизму со стороны матери и плода, что ухудшает перинатальные исходы. В связи с этим при распространении анемии более 40% эксперты ВОЗ определяют проблему уже не как сугубо медицинскую, а затрагивающую государственные интересы.

До 60% перинатальной патологии формируется в антенатальном периоде, основной причиной ее является плацентарная недостаточность [10, 11]. При ЖДА плацентарная недостаточность развивается в 18–24% случаев [9]. В ряде исследований сочетание ЖДА и плацентарной недостаточности отмечено в 40,6% наблюдений [12].

Большая распространенность ЖДА среди беременных, частота проявления признаков железодефицита на ранних сроках гестации и высокий процент развития плацентарной недостаточности на фоне данной

экстрагенитальной патологии обуславливают поиск ранних прогностических критериев формирования плацентарных нарушений у беременных с ЖДА.

Цель исследования — выявить ранние прогностические критерии развития плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией.

Материалы и методы. Работа выполнялась в 2010–2015 гг. на базе женской консультации Городской клинической больницы №40 Н. Новгорода с функцией областного перинатального центра совместно с кафедрой биологии НижГМА.

Проведено обследование 107 беременных с ЖДА (основная группа) и 36 женщин без ЖДА с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Основная группа в свою очередь была разделена на две подгруппы: 1-я (n=28) — беременные с ЖДА, выявленной до 12 нед гестации; 2-я (n=79) — беременные с ЖДА, диагностированной в сроке 20–24 нед.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Алгоритм обследования женщин соответствовал положениям приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Все беременные с ЖДА имели легкую степень заболевания и получали антианемическую терапию (Сорбифер, содержащий двухвалентное железо, перорально в суточной дозировке 200–300 мг непрерыв-

ным курсом натошак за 1 ч до еды; при достижении нормального уровня гемоглобина по результатам общего анализа крови терапия тем же лекарственным средством продолжалась длительно в дозировке 100 мг на ночь через день с целью насыщения депо железа в организме беременной).

Критерии постановки диагноза ЖДА легкой степени: снижение уровня гемоглобина в общем анализе крови: в I триместре беременности — менее 110 г/л, во II триместре — менее 105 г/л; эритроциты — менее $3,9 \cdot 10^{12}/л$; гематокрит — менее 37%; средний объем эритроцитов — менее 80; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — менее 300;

уровень сывороточного ферритина — ниже 30 мг/дл.

Критерии исключения из групп:
ЖДА средней и тяжелой степени;
злокачественные новообразования;
бактериальные и вирусные инфекции;
воспалительные заболевания в острой фазе;
наследственная патология у матери и плода;
аномалии развития половой системы у матери;
привычные интоксикации (курение, алкоголь, наркотики);
многоплодие;
преэклампсия;
аномалии расположения и прикрепления плаценты.

В ходе исследования оценивали интенсивность процессов свободнорадикального окисления белков плазмы крови по уровню карбонильных производных для выявления маркеров плацентарной недостаточности. Исследовали реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов — АДНФГ, КДНФГ (Levine R.L., 1990; Дубинина Е.Е. и др., 1995). Уровни полученных соединений регистрировали на спектрофотометре Genesis-10UV (Thermo Scientific, США) при длинах волн 270 и 363 нм, выражали в единицах оптической плотности, отнесенных к 1 г белка, применяя коэффициент молярной экстинкции $22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Для определения концентрации общего белка использовали набор реагентов фирмы Vital Diagnostic (Россия).

Ретроспективно была изучена частота формирования плацентарной недостаточности в основной группе беременных на основании данных ультразвуковой фетометрии, плацентометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса (ультразвуковой аппарат MEDISON MYSONO U6-RUS; Samsung Medison, Южная Корея), морфологического исследования плацент по общепринятой методике, описанной Миловановым А.П. (1999), и установлена связь с уровнями АДНФГ и КДНФГ в сыворотке крови женщин данной группы.

С помощью логистического регрессионного анализа (Nilsson A.-K. et al., 2003; Gossec L. et al., 2005;

Жилина Е.В., 2010) была получена математическая модель развития плацентарной недостаточности у беременных с ЖДА.

Обработку результатов исследования проводили с использованием лицензионной программы Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Все беременные проживали на территории одного района Н. Новгорода; в основной и контрольной группах, а также подгруппах основной группы достоверно не различались по возрасту и социальному статусу ($p > 0,05$).

В анамнезе у беременных 1-й подгруппы (12; 42,9%) достоверно чаще отмечали тяжелые менструальные кровотечения по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что объясняет предсуществующий характер ЖДА у этих женщин. Частота хронического гастродуоденита у них (10; 35,7%) статистически значимо превышала частоту этой патологии в группе контроля (1; 5,6%), что соотносится с данными литературы о роли патологии желудочно-кишечного тракта в генезе ЖДА ($p < 0,05$) [13, 14]. 2-я подгруппа по количеству беременных с указанной выше патологией достоверно не отличалась от контрольной группы ($p > 0,05$).

При совместном с кафедрой биологии Нижегородской государственной медицинской академии исследовании интенсивности процессов свободнорадикального окисления белков плазмы крови по уровню карбонильных производных были определены два наиболее значимых фактора, влияющих на возможность развития плацентарной недостаточности у беременных с ЖДА — продукты окислительной деструкции белка при спонтанном окислении: АДНФГсп и КДНФГсп [15].

На основе полученных данных была разработана математическая модель расчета риска ($P_{\text{пн}}$) возникновения плацентарной недостаточности у женщин с ЖДА:

$$P_{\text{пн}} = \exp[(-4,156 + (0,432) \cdot \text{АДНФГсп} + (-0,038) \cdot \text{КДНФГсп})] / (1 + \exp[(-4,156 + (0,432) \cdot \text{АДНФГсп} + (-0,038) \cdot \text{КДНФГсп})]).$$

Установлено, что при $P_{\text{пн}} \geq 0,54$ вероятно развитие плацентарной недостаточности.

Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии, имели следующую характеристику (табл. 1).

Была выполнена оценка шансов осложнения плацентарной недостаточностью гестационного процесса у беременных с ЖДА (табл. 2). При возрастании на единицу значения i -й переменной шанс развития плацентарной недостаточности увеличивается в число раз, равное ОШ.

При этом интервал значений для каждой из переменных включает истинное значение с вероятностью 95%, а статистическая значимость параметров выражена в значении p -level [15].

Полученная регрессионная модель была проверена построением ROC-кривой. Значение показателя

Т а б л и ц а 1

Характеристика переменных в уравнении логистической регрессии

Переменные (n=107)	bi	p-level
АДНФГсп	0,432	0,0087
КДНФГсп	-0,038	0,0069

Здесь: значения b_i выражают натуральные логарифмы отношения (оценки) шансов (ОШ) развития плацентарной недостаточности для каждого из признаков. Значения p -level выражают уровень статистической значимости для каждого из b_i [15].

Т а б л и ц а 2

Оценка шансов развития плацентарной недостаточности

Переменные	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p-level
АДНФГсп	1,54	1,12; 2,11	0,0087
КДНФГсп	0,96	0,81; 1,42	0,0069

AUC оказалось равным 0,96, что свидетельствует о высоком качестве полученного результата [15].

Установлено, что диагностическая чувствительность полученного теста — 93%, диагностическая специфичность — 80%, диагностическая эффективность — 87%.

Среднее значение $P_{\text{пн}}$, согласно разработанной нами математической модели, в контрольной группе составило $0,052 \pm 0,052$, что статистически значимо отличалось от показателей в 1-й ($P_{\text{пн}}=0,821 \pm 0,096$) и 2-й подгруппах основной группы ($P_{\text{пн}}=0,688 \pm 0,155$) ($p < 0,05$).

Таким образом, разработанная математическая модель по значениям $P_{\text{пн}}$ у беременных с ЖДА с высокой диагностической чувствительностью и эффективностью позволяет сформировать группы риска по плацентарной недостаточности.

Заключение. Изменение уровней альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении (АДНФГсп и КДНФсп) является ранним прогностическим критерием формирования плацентарных нарушений у беременных с железодефицитной анемией, выявленной как в I, так и во II триместрах беременности.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Khalafallah A.A., Dennis A.E. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of

oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* 2012; 2012: 630519, <https://doi.org/10.1155/2012/630519>.

2. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I., Brillo E., Clerici G., Roura L.C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Women's Health* 2015; 11(6): 891–900, <https://doi.org/10.2217/whe.15.35>.

3. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Современная профилактика и терапия. Эффективная фармакотерапия 2016; 1: 34–41. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anemia in pregnancy. Current prophylaxis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2016; 1: 34–41.

4. Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol* 2015; 52(4): 339–347, <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.003>.

5. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Альтернативные подходы к анемии беременных. *Акушерство и гинекология* 2007; 3: 65–67. Radzinsky V.Ye., Ordians I.M. Alternative approaches to anemia in pregnant females. *Akusherstvo i ginekologiya* 2007; 3: 65–67.

6. Анчева И.А. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа. *Практическая медицина* 2015; 1(86): 41–43. Ancheva I.A. Comprehensive preconception preparation in women with iron deficiency. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 1(86): 41–43.

7. Кулаков В.И., Серов В.Н., Соколова М.Ю. Неионные препараты железа в лечении железодефицитной анемии у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2007; 7(5): 48–52. Kulakov V.I., Serov V.N., Sokolova M.Yu. Non-ionic irons in the treatment of iron-deficiency anemia in pregnant females. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2007; 7(5): 48–52.

8. Yasmeen S., Aktar N., Azim E., Siddique S., Shah S.M., Chaklader M.A., Khatun S., Debnath R.C., Rahman M.M., Bari M.N. Iron polymaltose complex in the treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. *Mymensingh Med J* 2016; 25(3): 506–513.

9. Айламазян Э.К., Самарина А.В., Тарасова М.А. Рекомбинантный эритропоэтин в лечении анемии беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология* 2003; 2: 68–70. Aylamazyan E.K., Samarina A.V., Tarasova M.A. Recombinant erythropoietin in the treatment of pregnant and puerperant women. *Akusherstvo i ginekologiya* 2003; 2: 68–70.

10. Жилиякова О.В., Захарова И.В., Нелидова Н.Э., Белугина О.С., Торопкина Е.Л., Белова Н.Г. Влияние анемии на маточно-плацентарный комплекс. *Сибирский медицинский журнал (Томск)* 2010; 4–2: 96–98. Zhilyakova O.V., Zakharova I.V., Nelidova N.E., Belugina O.S., Toropkina E.L., Belova N.G. The effect of anemias on fetoplacental complex. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)* 2010; 4–2: 96–98.

11. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2014; 18(27): 5–10. Lazareva G.A., Huraseva A.B., Klichiova O.I. Modern look to the problem of fetoplacental insufficiency. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2014; 18(27): 5–10.

12. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. *Российский медицинский журнал* 2010; 4: 157. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Mikhaylova O.I. Modern conceptions of treating placental insufficiency. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 4: 157.

13. Cantor A.G., Bougatsos C., Dana T., Blazina I., McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162(8): 566, <https://doi.org/10.7326/m14-2932>.

14. Siu A.L. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015; 163(7): 529, <https://doi.org/10.7326/m15-1707>.

15. Макушева М.А. Свободнорадикальный статус материнского организма на фоне абдоминальной декомпрессии при физиологическом течении. Дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород; 2013. Makusheva M.A. *Svobodnoradikal'nyy status materinskogo organizma na fone abdominal'noy dekompressii pri fiziologicheskom techenii. Dis. ... kand. biol. nauk* [Free radical status of the maternal organism with intercurrent abdominal decompression in the physiological course. DSc Dissertation]. Nizhny Novgorod; 2013.