



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

I. ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.36-002.3-007.4-037:618.2+616.155.194

Код специальности ВАК: 14.01.01

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСЧЕТА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

И.Д. Воронина, Л.В. Боровкова,

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Воронина Ирина Дмитриевна – e-mail: voroniny-kst@yandex.ru

Дата поступления
28.07.2017

В статье представлены результаты исследования по поиску ранних прогностических критериев развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией I и II триместра гестации. Нами изучены концентрации продуктов окислительной модификации белков (альдегиддинитрофенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении) в крови беременных женщин с железодефицитной анемией. Установлено, что повышение концентрации данных метаболитов коррелирует с развитием плацентарных нарушений. На основании изучения содержания продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови предложена прогностическая модель развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией, выраженная в виде математической формулы. Она позволяет сформировать группы риска по развитию хронической плацентарной недостаточности при железодефицитной анемии I и II триместра беременности.

Ключевые слова: прогностическая модель, плацентарная недостаточность, беременность, железодефицитная анемия.

The article represents results of the study of early prognostic criteria selection in the development of chronic placental deficiency in the case of the pregnant having iron deficiency anemia in I and II gestation trimesters. The authors studied protein oxidative modification product concentrations (of aldehydedinitrophenylhydrazones and ketondinitrophenylhydrazones in the course of spontaneous oxidation) in blood of the pregnant having iron deficiency anemia. It was noted that increase of concentration of these metabolites correlates to the development of placental disorders. Based on the study of the content of protein oxidative modification products in the blood serum, a prognostic model of chronic placental deficiency development expressed in the form of a mathematical formula was defined for the pregnant having iron deficiency anemia. It allows to form the risk groups from the point of view of the development of chronic placental deficiency in the case of iron deficiency anemia in I and II pregnancy trimesters.

Key words: prognostic model, placental deficiency, pregnancy, iron deficiency anemia.

Введение

Одной из актуальных проблем при профилактике хронической плацентарной недостаточности является выделение групп риска по развитию данной патологии. К формированию плацентарных нарушений приводит значительное число факторов и заболеваний [1, 2, 3, 4]. Для практикующего врача анализ всего спектра возможных рисков достаточно сложен. Была разработана универсальная математическая модель расчета вероятности развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА).

Цель исследования: выявить ранние прогностические критерии развития хронической плацентарной недостаточности и разработать прогностическую математическую модель развития плацентарных нарушений у беременных с ЖДА I и II триместра.

Материал и методы

Данная работа выполнена совместно с кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (зав. кафедрой, д. б. н.,

профессор Т.Г. Щербатюк). Под наблюдением была взята 141 беременная женщин. 77 беременных с ЖДА: 52 беременные с ЖДА, развившейся до 12 недель гестации; 56 беременных с ЖДА, развившейся в 20–24 недели гестации.

Контрольную группу составили 33 беременные женщины с нормальным уровнем гемоглобина в крови и физиологическим течением беременности.

Диагноз ЖДА выставлялся на основании гематологических показателей (снижение уровня гемоглобина в I, III триместрах – менее 110 г/л, в II триместре – менее 105 г/л; количества эритроцитов – менее $3,9 \times 10^{12}$ /л; гематокрита – менее 37%; среднего объема эритроцита – менее 80; средней концентрации гемоглобина в эритроците – менее 300). Для подтверждения железодефицитного характера анемии использовалось определение содержания ферритина в сыворотке крови. При снижении уровня сывороточного ферритина ниже 15 мг/л диагностировалось железодефицитное состояние.

Мы исследовали степень окислительной модификации белков (ОМБ) в плазме крови 141 беременной женщины по уровню карбонильных производных на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) (Levine R.L., 1990; Дубинина Е.Е. и др., 1995) [5, 6, 7, 8, 9]. Образовавшиеся при спонтанном окислении соединения регистрировались на спектрофотометре (Genesis-10UV, Thermo Scientific, USA) при длинах волн 270 нм и 363 нм, выражались в единицах оптической плотности, отнесенных к 1 г белка, используя коэффици-

циент молярной экстинкции $22 \times 10^3 \times \text{M}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Общий белок определялся с помощью набора реагентов фирмы «Vital Diagnostic» (Санкт-Петербург) [5].

Диагноз хронической плацентарной недостаточности выставлялся на основании ультразвуковых критериев плацентарных нарушений (нарушение маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии, преждевременное созревание плаценты по данным плацентографии, признаки задержки роста плода (ЗРП)) и оценки новорожденных (наличие гипотрофии I или II степени, умеренной или тяжелой асфиксии новорожденных при рождении).

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены средние значения АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} для каждой группы беременных с ЖДА I триместра гестации. В таблице 2 представлены средние значения АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} для каждой группы беременных с ЖДА II триместра гестации.

В таблице 2 представлены средние значения АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} для каждой группы беременных с ЖДА II триместра гестации.

Как видно из таблиц 1 и 2, имеются достоверные различия уровней АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} между группами беременных без признаков плацентарных нарушений и группами беременных, у которых сформировалась хроническая плацентарная недостаточность, независимо от срока верификации ЖДА ($p < 0,05$). Значимых различий концентраций АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} в крови беременных с легкой и средней степенью тяжести ЖДА не обнаружено.

ТАБЛИЦА 1.

Сравнительная характеристика групп беременных с железодефицитной анемией первого триместра беременности по уровню метаболитов окислительной модификации белков ($M \pm m$)

Метаболиты окислительной модификации белка	Контрольная группа (n=33)	Беременные с ЖДА без хронической плацентарной недостаточности (n=29)		Беременные с ЖДА с хронической плацентарной недостаточностью (n=23)	
		ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести	ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести
АДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	15,2±3,2	16,5±4,0	18,3±3,7	35,7±5,3 ^C	39,9±7,3 ^D
КДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	15,58±4,4	17,71±2,9	19,85±5,1	37,1±4,8 ^C	42,2±6,6 ^D

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительная характеристика групп беременных с железодефицитной анемией второго триместра беременности по уровню метаболитов окислительной модификации белков ($M \pm m$)

Метаболиты окислительной модификации белка	Контрольная группа (n=33)	Беременные с ЖДА без хронической плацентарной недостаточности (n=30)		Беременные с ЖДА с хронической плацентарной недостаточностью (n=26)	
		ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести	ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести
АДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	15,0±2,5	17,2±3,6	16,5±4,2	32,9±6,6 ^C	35,0±7,1 ^D
КДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	17,55±3,7	21,8±4,9	22,6±2,6	36,4±5,7 ^C	38,8±7,4 ^D

Примечания к табл. 1 и 2: коэффициент различия с контрольной группой и группой беременных без плацентарной недостаточности с ЖДА легкой степени: C – $p < 0,05$; с ЖДА средней степени – D – $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3.

Характеристика переменных в уравнении логистической регрессии

Переменные, n=179	bi	p-level
АДНФ _{сп}	0,432	0,0087
КДНФ _{сп}	-0,038	0,0069

ТАБЛИЦА 4.

Оценка шансов развития плацентарной недостаточности

Переменные	ОШ	95% ДИ	p-level
АДНФ _{сп}	0,84	0,72— 1,79	0,0087
КДНФ _{сп}	0,96	0,81— 1,42	0,0069

Нами впервые построена математическая модель расчета вероятности возникновения хронической плацентарной недостаточности у всех беременных основной группы. Для этого использовался логистический регрессионный анализ, позволяющий вычислить вероятность события в зависимости от значений независимых переменных [10]. В качестве независимых переменных нами были представлены: уровень альдегиддинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении (АДНФГ_{СП}) и уровень кетондинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении (КДНФГ_{СП}) [5].

$$P_{\text{ПН}} = \frac{\exp(-4,156 + 0,432 \times \text{АДНФГ}_{\text{СП}} - 0,038 \times \text{КДНФГ}_{\text{СП}})}{1 + \exp(-4,156 + 0,432 \times \text{АДНФГ}_{\text{СП}} - 0,038 \times \text{КДНФГ}_{\text{СП}})}$$

При $P_{\text{ПН}} \geq 0,54$ вероятно развитие хронической плацентарной недостаточности.

В таблице 3 представлена характеристика переменных, используемых в уравнении логистической регрессии [5].

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 .

В таблице 4 показана оценка шансов осложнения гестационного процесса плацентарной недостаточностью у беременных с ЖДА. При возрастании на единицу значения i переменной шанс развития плацентарных нарушений увеличивается в число раз, равное ОШ [5].

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

Полученная регрессионная модель была проверена построением ROC-кривой (рис.). Значение показателя AUC оказалось равным 0,96, что свидетельствует о высоком качестве полученного результата [5].

Нами установлено, что диагностическая чувствительность полученного теста – 93%; диагностическая специфичность – 80%; диагностическая эффективность – 87%.

Заключение

Таким образом, разработанная нами математическая модель, обладая высокой диагностической чувствитель-

ностью, специфичностью и эффективностью, позволяет успешно использовать ее на практике с целью ранней диагностики хронической плацентарной недостаточности и улучшения перинатальных исходов у беременных с ЖДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. 1200 с.
2. Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.K. Ajlamaziana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoi. M.: GEOTAR-Media, 2013. 1200 s.
3. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». 2014. № 18 (189). Вып. 2. С. 5-10.
4. Lazareva G.A., Xuraseva A.B., Klycheva O.I. Sovremennij vzglyad na problemu fetoplacentalnoj nedostatochnosti. Nauchnye vedomosti. Seriya «Medicina. Farmaciya». 2014. № 18 (189). Vyp. 2. S. 5-10.
5. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.
6. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Placentalnaya nedostatochnost: patogenez, prognozirovanie, diagnostika, profilaktika, akusherskaya taktika. Samara: OOO «Ofort», 2014. 239 s.
7. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Рябова С.А., Приходько А.В., Жернакова Е.В. Программа ведения беременных высокого риска развития плацентарной недостаточности. Тольяттинский медицинский консилиум. 2016. С. 34-39.
8. Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Kalinkina O.B., Ryabova S.A., Pridodko A.V., Zhernakova E.V. Programma vedeniya beremennykh vysokogo riska razvitiya placentalnoj nedostatochnosti. Tolyatinskij medicinskij konsilium. 2016. S. 34-39.
9. Макушева М.А. Свободнорадикальный статус материнского организма на фоне абдоминальной декомпрессии при физиологическом течении беременности: Автореф. дис. ... к. б. н.: 03.03.01 / Макушева Марина Александровна. Нижний Новгород, 2013. 136 с.
10. Makusheva M.A. Svobodnoradikalnyj status materinskogo organizma na fone abdominalnoj dekompressii pri fiziologicheskom techenii beremennosti: avtoref. dis. ... k. b. n.: 03.03.01 / Makusheva Marina Aleksandrovna. Nizhnij Novgorod, 2013. 136 s.
11. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков. Успехи современной биологии. 1993. Т. 113. № 1. С. 71-79.
12. Dubinina E.E., Shugalej I.V. Okislitel'naya modifikaciya belkov. Uspexi sovremennoj biologii. 1993. T. 113. № 1. S. 71-79.
13. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях. Укр. біохім. журн. 2008. Т. 80. № 6. С. 5-18.
14. Dubinina E.E., Pustygina A.V. Jksislitel'naya modifikaciya proteinov, ee rol pri patologicheskix sostoyaniyax. Ukr. bioxim. zhurn. 2008. T. 80. № 6. S. 5-18.
15. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
16. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcionalnoj aktivnosti kletok (zhizn i smert, sozidanie i razrushenie). fiziologicheskie i kliniko-bioximicheskie aspekty. SPb.: Medicinskaya pressa, 2006. 400 s.
17. Вьюшина А.В. Влияние пренатального стресса на процессы окислительной модификации белков и активность Zn-Cu-супероксиддисмутазы в головном мозге крыс: автореф. дис. ... к. б. н.: 03.00.13, 03.00.04 / Вьюшина Анна Вадимовна. Санкт-Петербург, 2006. 122 с.
18. Vyushina A.V. Vliyaniye prenatalnogo stressa na processy okislitel'noj modifikacii belkov i aktivnost zn-cu-superoksidismutazy v golovnom mozge krys: avtoref. dis. ... k. b. n.: 03.00.13, 03.00.04 / Vyushina Anna Vadimovna. SPb., 2006. 122 s.
19. Дрейпер Н., Смитт Г. Прикладной регрессионный анализ / перевод М. Власенко, Р. Имамудинова. 3-е изд. Киев: Диалектика, 2016. 912 с.
20. Drejper N., Smitt G. Prikladnoj regressiynnyj analiz / perevod M. Vlasenko, R. Imamudinova. 3-e izd. Kiev: Dialektika, 2016. 912 s.

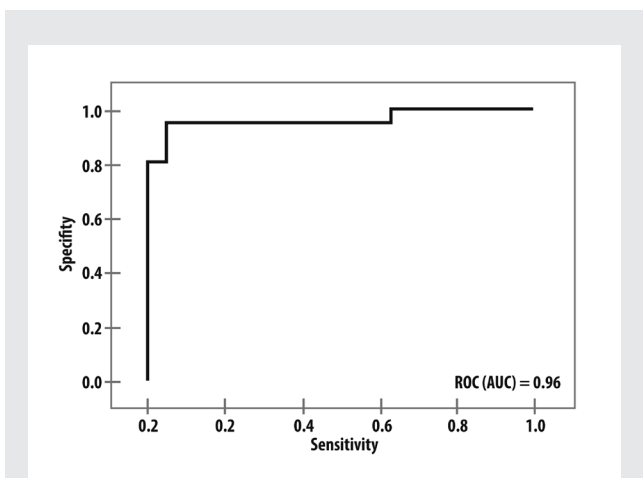


РИС.

ROC-кривая логистической регрессии.