

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 618.291-02: 616.056.257-055.2]-037

DOI: 10.17816/pmj41480-86

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Е.Л. Макарова^{1*}, Н.А. Терехина², М.М. Падруль²

¹Городская клиническая больница имени М.А. Тверье, г. Пермь,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация

PREDICTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN OBESE WOMEN

E.L. Makarova^{1*}, N.A. Terekhina², M.M. Padrul²

¹M.A. Tverye City Clinical Hospital, Perm,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. В первом триместре беременности разработать способ прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 85 беременных с ожирением в сроке гестации 6–9 недель. Ожирение устанавливали по индексу массы тела (отношение роста в квадрате (м) к весу (кг)) при значении $> 30 \text{ кг/м}^2$. Всем пациенткам определяли содержание в сыворотке крови общей меди ($\text{Cu}_{\text{об}}$) колориметрическим методом, церулоплазмину по методу В.С. Камышникова и вычисляли процентное содержание свободной меди ($\text{Cu}_{\text{своб}}$). Расчет показателя свободной меди проводили

© Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М., 2024

тел. +7 904 849 37 70

e-mail: makarova_803@mail.ru

[Макарова Е.Л. (*контактное лицо) – соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 1, ORCID: 0000-0002-1330-8341; Терехина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, ORCID: 0000-0002-0168-3785; Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ORCID: 0000-0002-6111-5093].

© Makarova E.L., Terekhina N.A., Padrul M.M., 2024

tel. +7 904 849 37 70

e-mail: makarova_803@mail.ru

[Makarova E.L. (*contact person) – Degree Candidate of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, ORCID: 0000-0002-1330-8341; Terekhina N.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, ORCID: 0000-0002-0168-3785; Padrul M.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, ORCID: 0000-0002-6111-5093].

по формуле: $Cu_{своб} = (Cu_{об} - (церулоплазмин \cdot 3)) / Cu_{об} \cdot 100$, где $Cu_{своб}$ – содержание свободной меди в сыворотке крови, %; $Cu_{об}$ – содержание общей меди в сыворотке крови, мкмоль/л; ЦП – содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, мг/л; 3 – коэффициент пересчета. Всех беременных ранжировали на две группы в зависимости от показателя процента свободной меди: группа А – беременные с ожирением и содержанием свободной меди > 25 % ($n = 26$); группа В – беременные с ожирением при показателе процента свободной меди < 25 %, ($n = 59$).

Результаты. Среди изученных групп у беременных с ожирением выявлены статистически значимые различия в содержании общей меди ($p = 0,013$), процента свободной меди ($p = 0,041$). В группе беременных с содержанием свободной меди > 25 % в 1,5 раза чаще формировалась хроническая плацентарная недостаточность и в 6,4 раза чаще – синдром задержки роста плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди < 25 %.

Выводы. Показатель свободной меди, определяемый в первом триместре беременности, равный или более 25 %, может служить предиктором формирования задержки роста плода у беременных с ожирением.

Ключевые слова. Беременность, ожирение, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, медь, церулоплазмин.

Objective. To develop a way of prediction of fetal growth restriction in the first trimester of pregnancy in obese women.

Materials and methods. 85 obese pregnant women at 6–9 weeks of gestation took part in the study. Obesity was determined by body mass index, as squared height (m)-to-weight (kg) ratio, with a BMI > 30 kg/m². In the blood serum of all patients the level of total copper (Cu_{vol}) was determined by the colorimetric method, and ceruloplasmin (CP) by of V.S. Kamyshnikov's method and the percentage of free copper (Cu_{free}) was calculated. The free copper index was calculated using the formula: $Cu_{free} = (Cu_{vol} - (ceruloplasmin \cdot 3)) / Cu_{vol} \cdot 100$, where Cu_{free} is the percentage of free copper in the blood serum, %; Cu_{ob} – content of total copper in blood serum, μmol/l; CP – content of ceruloplasmin in blood serum, mg/l; 3 – conversion factor. All pregnant women were divided into two groups depending on the percentage of free copper: group A – pregnant women with obesity and free copper content > 25 % ($n = 26$); group B – obese pregnant women with a percentage of free copper < 25 %, ($n = 59$). The control group consisted of 20 pregnant women with normal body weight.

Results. Among the studied groups, in pregnant women with obesity statistically significant differences in the content of total copper ($p = 0.013$), and the percentage of free copper ($p = 0.041$) were revealed. In the group of pregnant women with a free copper content > 25 % chronic placental insufficiency occurred 1.5 times more frequently and fetal growth restriction syndrome was 6.4 times more frequent than in the group of patients with a free copper content of < 25 %.

Conclusion. The free copper level, determined in the first trimester of pregnancy equal to 25% or more, can be considered as a predictor of fetal growth restriction in obese pregnant women.

Keywords. Pregnancy, obesity, fetal growth restriction, placental insufficiency, copper, ceruloplasmin.

ВВЕДЕНИЕ

При ожирении матери развитие плода и формирование плаценты происходит в метаболически измененных условиях. Ожирение беременных сопровождается не только нарушением метаболизма углеводов и жиров, но и значимыми изменениями содержания микроэлементов и витаминов (железо, медь, марганец, витамин D, A, E и другие) [1–3]. При избытке жира в организме содержание микроэлементов может снижаться,

формируя дефициты, или кумулироваться, оказывая токсические эффекты [4; 5]. На основании данных наблюдений предполагается, что металлы и другие химические элементы могут быть вовлечены в патогенез ожирения и связанных с ним осложнений. Медь является незаменимым нутриентом для человека, однако как недостаток, так и ее избыток могут быть губительны для организма. Наблюдательные исследования связывают повышенный уровень меди с формированием заболеваний сердечно-сосудистой системы,

патологии печени, опорно-двигательного аппарата [6–8]. Роль свободной меди в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа опосредована прооксидантным и провоспалительным действием металла, о чем косвенно свидетельствует обратная взаимосвязь между повышенным уровнем меди в сыворотке крови пациентов с ожирением и снижением активности антиоксидантных систем сыворотки крови¹. Повышенное содержание свободной меди в организме увеличивает окислительный стресс и ускоряет повреждение тканей и органов, способствуя развитию заболеваний².

При ожирении во время беременности чаще формируются акушерские осложнения [9]. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, несмотря на избыточное питание матери, может приводить к прогрессирующей плацентарной недостаточности (ПН) и рождению маловесных к сроку гестации детей [10]. Кроме того, гестационный процесс при ожирении матери протекает на фоне изменений реологических и коагуляционных свойств крови – повышения общего коагулянтного потенциала, снижения фибринолитической активности, что приводит к нарушениям внутриплацентарной гемодинамики и развитию осложнений беременности [9]. Плацентарная недостаточность влечет за собой нарушение питательной, эндокринной, иммунной, газообменной функций с формированием синдрома задержки роста плода (ЗРП) [11]. Морфологические критерии плацентарной недостаточности формируются во время первой или второй волны инвазии

тритообласта (6–8 и 14–16 недель соответственно) [12], но клинические проявления в виде нарушения кровотока в маточно-плацентарном русле, задержки развития плода формируются во второй половине беременности. У матерей с ожирением в 2 раза чаще рождаются плоды с задержкой роста, что связано с нарушением функции плаценты и выработки инсулиноподобного фактора роста у плода внутриутробно [13]. Основные методы прогноза ЗРП основаны на ультразвуковом измерении размеров плода в течение беременности³, наличия биохимических и генетических маркеров [14].

Таким образом, задержка роста плода остается трудно прогнозируемой патологией и требует дальнейшего анализа, в том числе у женщин с ожирением.

Цель исследования – разработка способа прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением в первом триместре беременности на основании изучения показателя свободной меди в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, приведенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. Обследованы 85 беременных с ожирением в сроке 6–9 недель беременности в Центре планирования семьи и пренатальной диагностики поликлиники ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Ожирение устанавливали по индексу массы тела (ИМТ) (отношение роста в квадрате (м) к весу (кг)) при значении показателя $> 30 \text{ кг/м}^2$. Всех беременных ран-

¹ Тиньков А.А. Нарушения обмена химических элементов при ожирении и ассоциированных метаболических расстройствах и роль их коррекции в профилактике метаболического синдрома: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Специальность 14.03.03 «Патологическая физиология». 2022; 48.

² Copper. (2024, April 22). Linus Pauling Institute, available at: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/copper>

³ Недостаточный рост плода, требующий предостережения медицинской помощи матери: клинические рекомендации. М. 2020; 83.

жировали на две группы в зависимости от показателя процента свободной меди: группа А – беременные с ожирением и содержанием свободной меди $> 25\%$ ($n = 26$); группа В – беременные с ожирением при показателе процента свободной меди $< 25\%$ ($n = 59$). Контрольную группу составили 20 беременных с нормальной массой тела. Всем пациенткам определяли содержание в сыворотке крови общей меди ($Cu_{об}$) колориметрическим методом [15], церулоплазмينا (ЦП) по методу [16] и вычисляли процентное содержание свободной меди ($Cu_{своб}$). Расчет показателя свободной меди проводили по формуле: $Cu_{своб} = (Cu_{об} - (ЦП \cdot 3)) / Cu_{об} \cdot 100$, где $Cu_{своб}$ – содержание свободной меди в сыворотке крови, %; $Cu_{об}$ – содержание общей меди в сыворотке крови, мкмоль/л; ЦП – содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, мг/мл; 3 – коэффициент пересчета. Для анализа полученных результатов применяли методы описательной статистики, достоверность межгрупповых различий оценивали по t -критерию для независимых выборок. Разница считалась достоверной при уровне значимости $p < 0,05$. Расчет относительного риска проводился при доверительном интервале 95 %. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание меди в сыворотке крови беременных с нормальной массой тела составило $33,7 \pm 2,1$ мкмоль/л, достоверно отличаясь от такового у женщин из группы А ($45,4 \pm 8,6$ мкмоль/л, $p = 0,01$) и группы В ($41,5 \pm 7,3$ мкмоль/л, $p = 0,01$), при этом отличий между показателями групп А и В не выявлено, $p = 0,71$. Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови женщин с ожирением из группы А было ниже, чем у женщин из

группы В ($631,4 \pm 94,6$ против $734,3 \pm 81,8$ мг/л), и достоверно не отличалось от показателя пациенток с нормальной массой тела ($677,4 \pm 83,4$ мг/л). По формуле проведен расчет процента свободной меди, который отражает количество этого элемента, не связанного с белками, в основном с церулоплазмином. При расчете показателя свободной меди у женщин с нормальной массой тела выявлено значение $9,8 \pm 1,1\%$. Показатель свободной меди в группе А у беременных с ожирением оказался в 2,5 раза выше, чем у беременных из группы В ($34,6 \pm 6,9\%$ против $14,3 \pm 7,0\%$, $p = 0,041$). Показано, что свободная двухвалентная медь в избыточном количестве может повреждать клетки и вызывать экспрессию тканевого прокоагулянтного фактора [17]. Такие изменения в организме могут привести к развитию внутрисосудистого свертывания крови и формированию тромбов. Выраженная дисфункция эндотелия развивается при нарушениях обмена меди при беременности [18].

В группе А у беременных с содержанием свободной меди $> 25\%$ в плацентарной ткани в 1,5 раза чаще определяются изменения, характерные для хронической плацентарной недостаточности (таблица), при этом в 6,4 раза чаще формируется синдром задержки развития плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди менее 25% [$OR = 6,38$; 95 % ДИ 2,39–16,99 $p = 0,01$]. При ожирении в сочетании с высоким содержанием $Cu_{своб}$ ($\geq 25\%$) в 61,5 % случаев была выявлена ПН, которая в 38,5 % реализовалась в ЗРП, по сравнению с данными женщин с ожирением, где ПН выявлена в 39 %, а ЗРП только в 6 % ($p = 0,001$) (рисунок).

Формирование задержки роста плода при наличии плацентарной недостаточности у женщин с ИМТ более 30 кг/м^2 сопровождается достоверно более высоким содержанием процента свободной меди ($34,6 \pm 6,9$ против $14,3 \pm 7,0\%$, $p = 0,041$).

Относительный риск развития патологии плаценты (гистологические признаки) у женщин с ожирением, %

Гистологический признак	Группа А (n = 26), абс./%	Группа В (n = 59), абс./%	OR	95 % ДИ [НГ-ВГ]	p
Фиброз стромы ворсин	15/57,7	20/33,9	1,70	1,04–2,76	0,04
Тромбозы межворсинчатого пространства	10/38,5	9/15,2	2,52	1,16–5,46	0,01
Тромбоз пупочной вены	7/26,9	1/1,7	15,88	1,16–122,64	< 0,001
Диссоциация	21/80,8	16/27,1	2,98	1,88–4,71	< 0,001
Склерозирование	3/11,5	6/10,1	1,12	0,30–4,19	0,85
Облитерирующая ангиопатия стволых опорных ворсин	9/34,6	8/13,6	2,55	1,11–5,87	0,02
ПН хроническая (всего)	16/61,5	23/39,0	1,57	1,01–2,45	0,05
компенсированная	6/23,0	10/16,9	1,36	0,55–3,35	0,50
субкомпенсированная	4/15,4	6/10,1	1,51	0,46–4,91	0,49
декомпенсированная	6/23,0	7/11,9	1,62	0,56–4,63	0,36

Примечание: OR – относительный риск, 95 % ДИ [НГ-ВГ] – доверительный интервал, нижняя и верхняя границы.

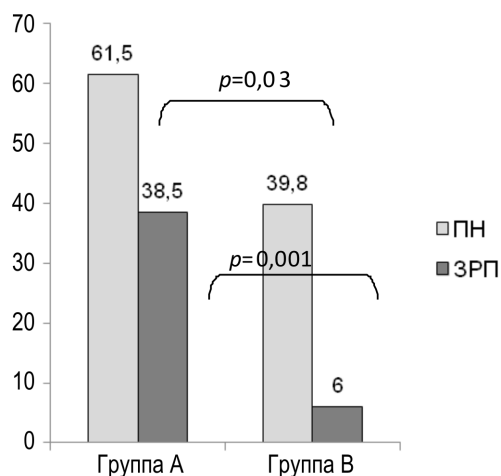


Рис. Количество случаев плацентарной недостаточности и задержки роста плода у женщин с ожирением, %. Группа А – женщины с ожирением и содержанием индекса свободной меди равно/более 25 %; группа В – женщины с ожирением и содержанием индекса свободной меди менее 25 %

В результате пошаговой логистической регрессии по прогнозу формирования задержки роста плода определены предикторы: плацентарная недостаточность и процент свободной меди > 25 %, где плацентар-

ная недостаточность дала долю верного предсказания 62,0 % ($p = 0,01$), а показатель свободной меди > 25 % увеличил долю верного предсказания до 74 % ($p = 0,02$). Прогнозирование задержки роста плода при плацентарной недостаточности осуществляют следующим образом: у женщины при постановке на диспансерный учет по беременности при первом скрининговом обследовании в женской консультации устанавливают нарушение жирового обмена. При сдаче обязательных скрининговых исследований в первом триместре в сыворотке крови беременной определяют содержание церулоплазмينا и общей меди, процент свободной меди. При содержании свободной меди > 25 % женщину с ожирением относят в группу риска задержки роста плода и прогнозируют это осложнение. Получен патент № 2785904 от 26.09.22 г.⁴

⁴ Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода у беременных женщин с ожирением: патент, № 2785904 Российская Федерация. Заявка № 2022125228 от 26.09.2022. Дата регистрации 14.12.22г, дата публикации 14.12.22. Бюл. № 35; 6 с.

ВЫВОДЫ

Показатель свободной меди > 25 %, определяемый в первом триместре беременности, может служить предиктором формирования задержки роста плода у беременных с ожирением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Макарова Е.Л., Терехина Н.А. Влияние беременности на показатели обмена железа и меди у женщин с нормальной массой тела и женщин с ожирением. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (4): 205–209. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-205-209 / Makarova E.L., Terekhina N.A. The effect of pregnancy on iron and copper metabolism in women with normal body weight and obese women. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021; 66 (4): 205–209. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-205-209 (in Russian).
2. Коденцова В.М., Буцкая Т.В., Ладодо О.Б., Рисник Д.В., Макарова С.Г., Олина А.А., Мошкина Н.А. Прием витаминно-минеральных комплексов во время беременности необходим: сравнительный анализ действующих рекомендаций. Вопросы практической педиатрии. 2022; 2 (17): 136–147 / Kodentsova V.M., Butskaya T.V., Ladodo O.B., Risnik D.V., Makarova S.G., Olina A.A., Moshkina N.A. Taking vitamin-mineral complexes during pregnancy is necessary: a comparative analysis of current recommendations. *Questions of practical pediatrics*. 2022; 2 (17): 136–147 (in Russian).
3. Макарова Е.Л., Терехина Н.А. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии. Уральский медицинский журнал 2020; 5 (188): 146–151. DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.30 / Makarova E.L., Terekhina N.A. Indicators of iron metabolism in the blood serum of pregnant women with extragenital pathology. *Ural Medical Journal* 2020; 5 (188): 146–151. DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.30 (in Russian).
4. Elobeid M.A., Padilla M.A., Brock D.W., Ruden D.M. Endocrine Disruptors and Obesity: An Examination of Selected Persistent Organic Pollutants in the NHANES 1999–2002 Data. Psychology Faculty Publications. 2010; 7 (7): 2988–3005. DOI: 10.3390/ijerph7082988.
5. Koeinig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014; 6 (8): 3062–83. DOI: 10.3390/nu6083062.
6. Song M., Vos M.B., McClain C.J. Copper-fructose interactions: A novel mechanism in the pathogenesis of NAFLD. *Nutrients*. 2018; 10 (11): 1815.
7. DiNicolantonio J.J., Mangan D., O'Keefe J.H. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart*. 2018; 5 (2): e000784.
8. Cabral M., Kuxhaus O., Eichelmann F. Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Eur J Nutr*. 2021; 60 (6): 3267–3278.
9. Канн Н.И., Сокур Т.Н. Особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением. Проблемы беременности 2004; 8: 28–34 / Kann N.I., Sokur T.N. Features of the functional state of the fetoplacental complex in obese pregnant women. *Problems of pregnancy* 2004; 8: 28–34 (in Russian).
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Practice bulletin no 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (5): 1122–1133.
11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа.

2014; 101 / *Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D.* Fetal growth restriction syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, obstetric tactics. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media 2014; 101 (in Russian).

12. *Akolekar R., Pérez Penco J.M.* Fetal Diagn Ther. Am J Obstet Gynecol. 2010; 2: 27.

13. *Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А.* Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. Педиатр 2019; 1 (10): 13–20 / *Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martiyagina M.A.* Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to obese mothers. *Pediatr* 2019; 1 (10): 13–20 (in Russian).

14. *Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатрян З.В.* Прогностическая значимость определения внеклеточной фетальной ДНК в плазме крови при задержке роста плода. Акушерство и гинекология 2021; 6: 60–65. DOI: 10.18565/aig.2021.6.60-65 / *Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Khachatryan Z.V.* Prognostic significance of determining extracellular fetal DNA in blood plasma during fetal growth retardation. *Obstetrics and Gynecology* 2021; 6: 60–65. DOI: 10.18565/aig.2021.6.60-65 (in Russian).

15. *Landers J.W., Zak B.* Determination of serum copper and iron in a single small sample. *Am J. Clin. Pathol.* 1958; 29 (6): 590–592.

16. *Камышников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. М.: Медпрессинформ 2024; 720 / *Kamysbnikov V.S.* Clinical and biochemical laboratory diagnostics: reference book. Moscow: Medpressinform 2024; 720 (in Russian).

17. *Ващенко В.И.* Церулоплазмин от метаболита до лекарственного средства. Психофармакология и биологическая наркология 2006; 6 (3): 1254–1269 / *Vashchenko V.I.* Ceruloplasmin from metabolite to drug. *Psychopharmacology and biological narcology* 2006; 6 (3): 1254–1269 (in Russian).

18. *Vukelis J.* Variations of Serum Copper Values in Pregnancy. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2012; 140 (1–2): 42–46.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 20.05.2024

Одобрена: 06.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Макарова, Е.Л. Прогнозирование задержки роста плода у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 80–86. DOI: 10.17816/pmj41480-86

Please cite this article in English as: Makarova E.L., Terekhina N.A., Padrul M.M. Prediction of fetal growth restriction in obese women. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 80–86. DOI: 10.17816/pmj41480-86