Манифестный дефицит железа у беременных: оценка допплерометрических параметров кровотока и феррокинетических показателей на фоне лечения

В.А. Бурлев, Ю.В. Федорова, Т.Н. Сокур, Н.А. Ильясова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва

«Российский вестник акушера-гинеколога» 6, 2011

Изучены феррокинетические показатели и допплерометрические параметры маточно-плацентарного (МПК) и фетоплацентарного кровотока у 36 беременных с манифестным дефицитом железа (МДЖ) легкой степени тяжести без исходного нарушения МПК и 20 беременных с МДЖ той же степени тяжести и исходным нарушением МПК. Все беременные были разделены на 2 подгруппы в зависимости от вида терапии МДЖ: железосодержащим препаратом или железосодержащим препаратом и флавоноидом. Комбинированное лечение с использованием железосодержащего препарата и флавоноида способствует статистически достоверному увеличению гематологических и феррокинетических показателей, исчезновению симптомов анемического и сидеропенического синдрома, положительным изменениям показателей скоростей кровотока в системе мать–плацента–плод, увеличению показателей массы и длины тела у новорожденных.

Ключевые слова: *беременность, манифестный дефицит железа, комплексная терапия.*

Несмотря на достижения в диагностике, профилактике и лечении железодефицитных состояний (ЖДС) у беременных, они остаются наиболее распространенной экстрагенитальной патологией. С прогрессированием беременности частота дефицита железа (ДЖ) возрастает не менее чем в 3–3,5 раза [3–5].

В связи с разработкой и получением нами разрешения на применение с 2010 г. медицинских технологий «Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц» и «Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц» возникли принципиально новые возможности повышения эффективности профилактики и лечения этого осложнения гестационного периода [11, 12].

Различают 3 стадии ДЖ в соответствии с предложенной В.А. Бурлевым и соавт. [5] классификацией: предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный (МДЖ). МДЖ – это заключительный этап железодефицитных состояний, возникающий при уменьшении гемоглобинового фонда железа [10]. Наши исследования и данные литературы указывают на то, что ЛДЖ способствует развитию различных осложнений при беременности.

К ним относятся нарушение функции плаценты и увеличение частоты развития плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, патология сократительной деятельности матки [13, 15, 19–21, 23].

В 2007 г. нами описан синдром неадекватной продукции эритропоэтина у беременных с МДЖ и гестозом [6].

Известно, что кроме железа для организма матери и плода важны и другие незаменимые микроэлементы, такие, как йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор [2]. Они входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ. Некоторые из них (медь, цинк, марганец, магний) участвуют в поддержании активности эритрона [4]. Медь входит в состав церулоплазмина, являющегося мощным антиоксидантом, участвует в окислении двухвалентного железа в трехвалентное и обеспечивает его поступление в митохондрии. Недостаток меди оказывает влияние на продолжительность жизни эритроцитов. Марганец способствует мобилизации железа плазмы и связан с синтезом функционально активных молекул гемоглобина.

«Золотым стандартом» лечения МДЖ является назначение препаратов железа (ПЖ). Однако в настоящее время возрос интерес к проблеме поиска новых методов лечения МДЖ, оказывающих многостороннее действие на организм беременной, в частности, на состояние эритрона, фетоплацентарного комплекса (ФПК) и плода.

Современные функциональные методы исследования ФПК проводятся в динамике и позволяют диагностировать патологию плода, которая может развиваться в том числе при ДЖ у матери. Пренатальная оценка состояния плода осуществляется на основании данных эхографии и фетометрии плаценты, кардиотокографии (КТГ), допплеровской флоуметрии в сосудах системы мать–плацента–плод.

Метод ультразвуковой допплерометрии позволяет осуществлять прямые измерения кровотока в различных сосудистых зонах системы мать–плацента–плод в динамике, оценивать состояние маточно-плацентарного кровотока (МПК), что имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Окончательный диагноз устанавливается с учетом взаимодополняющих данных комплексного обследования: эхографии, КТГ и допплерометрии.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о высокой диагностической ценности допплерометрии при исследовании кривых скоростей кровотока (КСК) в средней мозговой артерии (СМА) плода, маточных артериях левой и правой (МАЛ, МАП) и артериях пуповины (АП) (М.В. Медведева, 1991). Допплерометрическая оценка состояния ФПК дает возможность не только констатировать изменения кровотока у плода, но и определить тяжесть гемодинамических нарушений, а также стадию процесса.

Нами в 1996 г. после многолетних и всесторонних исследований опубликованы данные о применении троксерутина у женщин с привычным невынашиванием беременности при подготовке к беременности и в период гестации [8]. Было показано снижение частоты развития церебральных нарушений у новорожденных при хронической гипоксии плода после включения в терапию троксерутина. Данное исследование отражает первую успешную попытку использования флавоноида у беременных. В настоящее время этот препарат широко используется в акушерстве и гинекологии. Он является производным рутина, обладает Р-витаминной активностью; оказывает венотонизирую-

щее, ангиопротекторное, противоотечное, антиоксидантное и противовоспалительное действие; участвует в окислительно-восстановительных процессах, блокирует гиалуронидазу, стабилизирует гиалуроновую кислоту клеточных оболочек и уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, повышает их тонус; увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диапедез клеток крови; снижает воспаление в сосудистой стенке, ограничивая прилипание к ее поверхности тромбоцитов.

В настоящее время проводится интенсивное изучение биологических свойств флавоноидов – растительных пигментов, входящих в группу ОН-содержащих полифенолов.

Флавоноиды оказывают разнонаправленное действие, но ключевыми их свойствами являются антиоксидантные, антирадикальные и способность устранять гипоксию. В связи с этим препараты, содержащие флавоноиды, могут быть включены в комплекс мероприятий, направленных на профилактику и лечение целого ряда патологических состояний в акушерстве и гинекологии [7].

Данная работа является продолжением наших многолетних исследований по патогенетическому обоснованию и практическому применению флавоноидов в акушерстве и гинекологии.

Цель исследования: сравнительная характеристика фетоплацентарного и маточного кровотока, феррокинетических показателей при МДЖ у беременных для патогенетического обоснования и оценки эффективности комплексного применения флавоноида и железосодержащего препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 56 беременных в возрасте от 19 до 38 лет (28,7±1,5 года) с МДЖ легкой степени тяжести. В зависимости от исходного состояния МПК и/или фетоплацентарного кровотока по данным допплерометрического исследования все 56 беременных были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 36 беременных с МДЖ без исходного нарушения МПК, 2-ю группу составили 20 беременных с МДЖ и исходным нарушением МПК. Кроме того, в зависимости от вида терапии все беременные были разделены на подгруппы А и Б. В подгруппу А вошла 31 беременная (19 беременных 1-й группы и 12 беременных 2-й группы). Подгруппу Б составили 25 беременных (17 беременных 1-й группы и 8 беременных 2-й группы). Пациентки подгруппы А получали препарат железа Тотема по 1 ампуле *per os* 2 раза в день и Флебодиа 600 по 1 таблетке 1 раз в день. В подгруппу Б включены 25 беременных с МДЖ, получавших препарат Тотема по 1 ампуле *per os* 2 раза в день. Степень тяжести анемии оценивали по А.А. Митереву (1992), стадию дефицита железа – по В.А. Бурлеву и соавт. [5]. Набор больных в исследуемые группы осуществлялся методом подбора пар.

Критерии отбора беременных с МДЖ легкой степени тяжести соответствовали тому, как это описано в медицинской технологии «Лечение МДЖ у беременных и родильниц» [12]: концентрация гемоглобина (Hb) <110 г/л, сывороточного железа (СЖ) <12,5 мкмоль/л, ферритина (СФ) <20 мкг/л, гестационный срок 22–24 нед. Критерии исключения: наличие в анамнезе заболеваний крови (гемоглобинопатия, лейкоз острый и хронический, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура и др.), острые и хронические воспалительные заболевания почек и других органов. Симптоматическая терапия в обследованных группах больных в течение беременности не различалась.

Для коррекции феррокинетических показателей использовали препарат Тотема (Лаборатория Иннотек Интернасиональ, произведено Иннотера Шузи, Франция). Лекарство представляет собой раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, 1 ампула содержит железа глюконат, соответствующий 50 мг элементарного железа, марганца глюконат, соответствующий 1,33 мг элементарного марганца, меди глюконат в количестве, равном 0,70 мг элементарной меди.

Данное сочетание органической соли железа и двух микроэлементов в синергичной композиции позволяет быстро абсорбировать энтероцитами соль двухвалентного железа и микроэлементов, добиться быстрого положительного эффекта в лечении, восстановления гемограммы и запасов железа в организме. Медь и марганец в синергизме с железом участвуют в процессах гемопоэза и эритропоэза, а также являются важной составной частью ферментативных систем, участвующих в основных окислительно-восстановительных процессах в организме.

Для коррекции антиоксидантного, антирадикального, антигипоксического и ангиопротекторного состояний у наблюдаемых больных использовали флавоноидный препарат Флебодиа 600 (Лаборатория Иннотек Интернасиональ, произведено Иннотера Шузи, Франция). Высокоочищенный диосмин, входящий в препарат Флебодиа 600, обладает высокой тропностью к сосудистой стенке. Одна таблетка содержит 600 мг диосмина безводного очищенного. Препарат обладает ангиопротекторным свойством, улучшает микроциркуляцию, повышает резистентность капилляров, улучшает диффузию кислорода к тканям. В инструкции на препарат отсутствует описание или запрет на сочетанное использование Флебодиа 600 с Тотема или другими железосодержащими лекарствами.

Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать–плацента–плод проводилось на аппарате Aloka 3500 с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой допплеровской волны. МПК оценивался с помощью цветового допплеровского картирования (ЦДК) в D-режиме. В наших исследованиях проводилась регистрация кривых скоростей кровотока (КСК) в левой и правой МА. Учитывая, что завершение морфологических изменений спиральных артерий и окончательное формирование кровотока в бассейне МА происходят в 20–24 нед беременности, исследование проводились в указанные сроки, в положении беременной на спине. Нормативные значения допплерометрических показателей [1] приведены в табл. 1.

Нарушения гемодинамики в системе мать–плацента–плод оценивали согласно классификации, предложенной в 1988 г. М.В. Медведевым, выделяя 3 степени тяжести гемодинамических нарушений: 1А, 1Б, 2-я и 3-я степени.

1-я степень: А – нарушения КСК в МА при нормальных КСК в артериях пуповины. Б – нарушения КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в МА;

Таблица 1

Нормативные значения допплерометрических показателей кровотока в системе мать–плацента–плод при беременности [1]

Срок беременности	АП, см/с	МА, см/с	ПИ СМА		ИР СМА	
			10%	90%	10%	90%
21-25 нед	3,68±0,18	1,93±0,02	1,57±0,06	2,28±0,26	0,78±0,01	0,89±0,03
32-37 нед	2,49±0,06	1,71±0,025	1,39±0,14	2,25±0,2	0,75±0,03	0,89±0,02

2-я степень: одновременные нарушения КСК в МА и артериях пуповины, не достигающие критических изменений;

3-я степень: критические нарушения КСК в артериях пуповины при сохраненном или нарушенном МПК.

Определение гематологических и феррокинетических показателей

У каждой пациентки при сроке беременности 22–24 нед до начала приема Тотема и Флебодиа 600 и через 3 мес после начала лечения при сроке 34–36 нед определяли состояние эритрона – гематологических и феррокинетических параметров: гемоглобина, гематокрита, эритроцитов (RBC), СЖ, СФ, коэффициента насыщения железом трансферрина (КНТ). Определение Hb, Ht, RBC проводилось в стандартных условиях, измерение концентрации СЖ (мкмоль/л), СФ (мкг/л), КНТ (%) осуществлялось на биохимическом анализаторе с использованием стандартных реактивов.

Статистический анализ

Анализ полученных данных производился с использованием компьютерной программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версия 6.0) for Windows с применением непараметрических методов. Результаты исследования представлены как средние{стандартное отклонение (M±SD). В зависимости от конкретных условий применялся парный критерий Вилкоксона при сравнении показателей в динамике, U-критерий Манна–Уитни для независимых групп, сравнение показателей с помощью критерия Крускала–Уоллиса, попарное сравнение – по критерию Манна–Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ менструальной функции, перенесенных гинекологических и детских инфекционных заболеваний не выявил достоверных различий между пациентками обеих групп.

Различий между группами по числу случаев сердечно-сосудистых заболеваний не было: 2 (6,5%) и 3 (14,3%) пациентки соответственно в 1-й и во 2-й группах. Заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 1 (3,2%) в 1-й и у 3 (14,3%) – во 2-й группе. Хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ВПГ, ЦМВ) страдали 6 (19,4%) и 5 (23,8%) беременных в 1-й и 2-й группах соответственно. У одной (3,2%) беременной 1-й группы был аутоиммунный тиреоидит. Хроническим бронхитом страдали 2 (6,5%) беременные 1-й и 1 (4,7%) – 2-й группы. Урогенитальная инфекция (хламидиоз, трихомониаз, уреаплазмоз) в анамнезе имелась у 3 (9,7%) в 1-й и у 7 (33,3%) – во 2-й группе. Вирусный гепатит в анамнезе был у 2 (6,5%) беременных в 1-й и у 2 (9,5%) – во 2-й группе. МДЖ в анамнезе, во время предыдущей беременности, выявлялся у 6 (19,3%) женщин 1-й группы и у 5 (23,8%) – во 2-й. Накануне беременности гематологические показатели (гемоглобин, гематокрит и эритроциты) были в пределах нормы у всех пациенток.

Первобеременных было 11 (35,5%) и 10 (47,6%), соответственно в 1-й и во 2-й группах. У 2 (9,5%) беременных 2-й группы беременность наступила после консервативного лечения бесплодия.

По частоте развития осложнений беременности у пациенток 1-й и 2-й групп достоверной разницы не выявлено.

Так, угроза прерывания беременности наблюдалась у 2 (5,5%) и 1 (5%) беременных в 1-й и 2-й группах соответственно; угрозы преждевременных родов не было у женщин 1-й группы, а во 2-й была только у 1 (5%) беременной. Ранний токсикоз одинаково часто выявлялся в обеих группах: у 5 (13,9%) и 3 (15%) соответственно в 1-й и 2-й группах. Число наблюдений преэклампсии составило 6,5 и 9,5%, многоводия – 6,5 и 19% соответственно в 1-й и 2-й группах.

Распространенность признаков анемического и сидеропенического синдрома (общая слабость, быстрая утомляемость, одышка при легкой физической нагрузке, мелькание «мушек» перед глазами, головокружение) до начала лечения у пациенток с МДЖ в изучаемых группах не различалась.

Следовательно, достоверной разницы между группами по основным параметрам клинико-лабораторной характеристики до начала лечения не было, и группы были сопоставимы.

Признаками нарушения кровотока в МА считалось снижение диастолического компонента и превышение 95-го перцентиля нормативных значений индекса резистентности (ИР) при исследовании кровотока в средней мозговой артерии плода. Индекс резистентности СМА плода оставался без изменений. Патологические КСК в средней мозговой артерии плода характеризовались повышением диастолической скорости кровотока. При неосложненной беременности КСК в МАП и МАЛ различались незначительно. Проводилось также исследование кровотока и в АП.

В соответствии с тем, что существует зависимость нормативных значений допплерометрических показателей от срока гестации, анализ полученных данных проведен с

Таблица 2

Динамика показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока у беременных с МДЖ и без начальных нарушений МПК (M±SD)

Показатель	Норма	До лечения		Норма	После лечения	
		Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)		Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)
Срок беременности, нед	21-25	22,9±1,5	22,7±0,6	32-37	34,7±0,8	35,1±0,6
СК АП, см/с	3,68±0,18	3,5±0,09	3,36±0,08	2,49±0,06	2,51±0,03	2,36±0,02*,**
ПИ СМА	1,51±2,54	2,1±0,07	2,08±0,06	1,25-2,45	2,16±0,03**	2,01±0,04
ИР СМА	0,77±0,92	0,92±0,05	0,86±0,01	0,72-0,91	0,86±0,01**	0,80±0,01
СК МАП, см/с	1,93±0,02	1,90±0,02	1,89±0,01	1,71±0,025	1,7±0,01	1,69±0,01
СК МАЛ, см/с	1,93±0,02	1,91±0,02	1,91±0,01	1,71±0,025	1,7±0,01	1,72±0,02

Примечание. * – различие показателя по сравнению с его значением в норме достоверно ($p<0,05$); ** – различие показателей в подгруппе А и подгруппе Б достоверно ($p<0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока у беременных 2-й группы (M±SD)

Показатель	Норма	До лечения		Норма	После лечения	
		Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)		Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)
Срок беременности, нед	21-25	22,9±1,5	22,7±0,6	32-37	34,7±0,8	35,1±0,6
СК АП, см/с	3,68±0,18	3,76±0,04	3,89±0,03	2,49±0,06	2,46±0,01	2,25±0,04*
СМА	1,51±2,54	1,69±0,10	1,73±0,09	1,25-2,45	2,04±0,02	1,67±0,12*
ИР СМА	0,77±0,92	0,8±0,03	0,79±0,02	0,72-0,91	0,83±0,01	0,79±0,01*
СК МАП, см/с	1,93±0,02	1,80±0,06	1,83±0,05	1,71±0,025	1,69±0,01	1,73±0,03
СК МАЛ, см/с	1,93±0,02	1,81±0,06	1,83±0,05	1,71±0,025	1,68±0,01	1,71±0,03

Таблица 4

Динамика гематологических и феррокинетических показателей у беременных 1-й группы (M±SD)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)	Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)
Hb, г/л	104,8±0,7	107±0,7	113,7±0,8*	116±1,3*
RBC,*10^{12}/л	3,3±0,06	3,48±0,05	3,6±0,07*	3,82±0,07*
Ht, %	31,6±0,5	32,4±0,5	34,5±0,5*	35,1±0,48*
СЖ, ммоль/л	10,8±0,3	11,7±0,3	15,4±0,6*	14,9±0,5*
СФ, мкг/л	12,7±3,1	13,1±2,4	28,5±5,7*	29,2±2,7*
КНТ, %	16,2±1,7	15,3±2,7	19,5±2,6*	19,6±2,1*

Примечание. * – Здесь и в табл. 5 различие показателей до лечения и после него достоверно (p<0,05).

учетом срока беременности. Нарушения МПК и/или фетоплацентарного кровотока по данным допплерометрического исследования в сроки 21–25 нед обнаружены у 12 (38,7%) и у 8 (38,1%) беременных соответственно в А и Б подгруппах 2-й группы. В том числе нарушения 1А степени выявлены у 5 (41,7%) и 5 (62,5%); 1Б степени – у 5 (41,7%) и 2 (25%) соответственно к общему числу нарушений в А и Б подгруппах. По 1 случаю нарушений 2-й степени выявлено в каждой подгруппе беременных. После лечения при допплерометрическом исследовании кровотока в системе мать–плацента–плод у беременных в подгруппе А нарушений не было выявлено ни в одном случае, а в подгруппе Б нарушения кровотока сохранились у одной беременной.

Динамика допплерометрических показателей состояния кровотока в артериях пуповины, средней мозговой артерии, МА в сроки 21–25 и 35–37 нед на фоне лечения у беременных 1-й группы (без нарушения кровотока) представлена в табл. 2, а 2-й группы (с нарушением кровотока) – в табл. 3.

Исходные значения скоростей кровотока (СК) в артерии пуповины, правой и левой маточных артериях, пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) в СМА плода у беременных подгрупп А и Б 1-й группы достоверно не различались (см. табл. 2).

По мере прогрессирования беременности на фоне терапии различия между подгруппами по допплерометрическим показателям также отсутствовали.

После лечения скорость кровотока в АП (СКАП) в подгруппе А соответствовала нормативным значениям [1], а в подгруппе Б достоверно отличалась от нормативного значения для данного срока беременности и от показателя в подгруппе А (см. табл. 2).

Высокой диагностической ценностью обладает исследование КСК в средней мозговой артерии плода. Не только снижение, но и повышение сосудистого сопротивления выше нормативных значений является патологическим признаком. ИР МА увеличивается с 20 до 28–30 нед, а затем снижается. С увеличением срока беременности отмечается выраженное увеличение диаметра средних мозговых артерий с повышением средней и максимальной скоростей кровотока (М.В. Медведев, 1991).

В 1-й группе (см. табл. 2) исходные показатели ПИ и ИР в СМА у беременных подгрупп А и Б достоверно не различались и соответствовали нормативным (p>0,05).

После лечения данные показатели были достоверно выше в подгруппе А по сравнению с таковыми в подгруппе Б (p<0,05).

При сравнительном анализе исходных значений СК АП, ПИ, СМА ИР СМА, СК МАП, СК МАЛ в подгруппах беременных с нарушением кровотока в МА (см. табл. 3) достоверных различий между подгруппами А и Б не было выявлено (p>0,05). После лечения показатели кровотока в МАП и МАЛ нормализовались в соответствии с гестационной нормой и достоверно не различались (p>0,05). В то же время после лечения выявлена достоверная разница между подгруппами по значению допплерометрических показателей. В результате лечения показатели кровотока СК АП, ПИ СМА, ИР СМА у пациенток подгруппы А, получавших комбинированное лечение (Тотема + Флебодиа 600), достигли нормативных значений, а у беременных подгруппы Б, принимавших только Тотему, соответствовали нижней границе нормы (p<0,05), что характерно для повышенного сосудистого сопротивления.

На фоне лечения исчезли жалобы на слабость, одышку, быструю утомляемость у 88 и 78% беременных соответ-

Таблица 5

Динамика гематологических и феррокинетических показателей у беременных 2-й группы (M±SD)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)	Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)
Hb, г/л	104,9±0,7	105±0,7	112,9±0,8*	116±1,3*
RBC,*10^{12}/л	3,4±0,06	3,52±0,05	3,7±0,07*	3,82±0,07*
Ht, %	31,5±0,5	34,2±0,5	35±0,5*	35,1±0,48
СЖ, ммоль/л	10,9±0,3	12±0,3	15,8±0,6*	14,9±0,5*
СФ, мкг/л	11,3±1,8	11,6±2,5	27,5±2,7*	29,6±5,7
КНТ, %	16,1±2,7	17,8±3,1	19,9±1,8	19,8±1,3

ственно в 1-й и 2-й группах. Через 3 мес после лечения в обеих группах беременных с МДЖ отмечен достоверный рост гематологических показателей (p<0,001), СЖ (p<0,01), СФ (p<0,05), КНТ (p<0,05) по отношению к исходному уровню (табл. 4, 5).

У 56 беременных обеих групп родились 56 живых, в том числе 55 доношенных детей. Кесарево сечение по акушерским показаниям было выполнено в срок у 4 (11%) и 3 (15%), а срочные самопроизвольные роды произошли у 31 (86,1%) и 17 (85%) пациенток соответственно 1-й и 2-й групп. Новорожденные, родившиеся у женщин обеих групп (с нарушением МПК и без его нарушения), при рождении достоверно различались (p<0,05) по массе и длине тела (табл. 6).

В подгруппе А 1-й группы на фоне комбинированного лечения (Тотема + Флебодиа 600) масса плодов была максимальной и составила 3728±75 г. В подгруппе А 2-й группы на фоне того же лечения масса тела новорожденных составила 3617±163 г и не отличалась от таковой в аналогичной подгруппе 1-й группы (p>0,05).

Установлены достоверные различия показателей массы и длины тела у новорожденных, родившихся у матерей подгруппы Б как 1-й, так и 2-й групп (т.е. у женщин, получавших только Тотема).

Наименьшая длина новорожденных отмечена в подгруппе Б 2-й группы, т.е. после лечения только препаратом Тотема. Случаев перинатальной смерти не было. Достоверных изменений оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах и между группами не установлено.

Анализ особенностей течения и осложнений родов у обследованных беременных не выявил достоверной разницы между группами. Средний объем кровопотери в родах через естественные родовые пути был достоверно ниже (p<0,05) у женщин 1-й группы по сравнению с таковым у пациенток 2-й группы: 157,0±3,64 и 214,0±12,6 мл соответственно.

Взаимосвязь между допплерометрической оценкой фетоплацентарного и маточного кровотока и состоянием плода на фоне МДЖ, при котором наблюдается состояние гипоксии тканей и органов, обусловливает патологическое состояние новорожденного. Перфузия крови и ее оценка невозможна без современного представления об ангиогенезе. Известно, что ангиогенез является фундаментальным процессом развития, дифференцировки эндометрия, необходимым для имплантации зародыша и прогрессирования беременности. Координация многоступенчатого пути развития эндометрия, трофобласта, плаценты регулируется локально и системно действующими ангиогенными факторами роста [17].

Изменения маточно-плацентарной неоваскуляризации вследствие патологической экспрессии факторов роста и процессов ангиогенеза приводят к нарушению дифференцировки эндометрия, трофобласта, эндоваскулярных структур, интерстициальных и хориальных ворсин.

Это имеет значение в патогенезе таких внутриматочных повреждений, как расстройства менструального цикла и возникновение внезапных кровотечений [24], нарушение процессов имплантации и прерывание беременности в ранние сроки [22]. Повреждения эндоваскулярных структур в процессе дифференцировки трофобласта, интерстициальной инвазии спиральных артериол приводят к изменениям базальной пластины и как к ранним нарушениям течения беременности, так и к преэклампсии [14], а также внутриутробной задержке развития плода [20], плотному приращению плаценты, значительной кровопотере в родах и другим акушерским осложнениям [27].

Антиоксидантное действие различных субстратов, включая флавоноиды, в настоящее время рассматривается с точки зрения ангиогенеза. Снижение оксидантного стресса полифенолами приводит к блокаде формации реактивных оксигенных субстанций и изменению клеточно-

Таблица 6

Показатели физического развития и состояние новорожденных у женщин обследованных групп (M±SD)

Показатель	1-я группа		2-я группа с нарушением кровотока	
	Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)	Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)
Масса тела, г	3728±75	3402±49*	3617±163	3055±106*
Длина, см	53±0,4	51±0,2*	53±0,7	50±0,3*
Оценка по шкале Апгар:				
на 1-й минуте	8,1±0,05	8±0,05	8,1±0,04	8±0,05
на 5-й минуте	9,4±0,09	9±0,07	9,3±0,09	9±0,07
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. * – Различие показателей в подгруппе А и подгруппе Б 1-й и 2-й групп достоверно (p<0,05).

го баланса, что, в свою очередь, вызывает активацию таких факторов транскрипции, как AP-1, p53 и факторов некроза опухолей, регулирующих экспрессию уровня сосудистого эндотелиального фактора роста [26].

Флавоноиды способны ингибировать рост и миграцию клеток эндотелия, подавлять пролиферацию клеток (флаволигнаны) [9, 16]. На молекулярном уровне полифенольные ингибиторы подавляют активацию рецепторов триггеров фактора роста, протеинкиназу С (лютеолин, ресвератрол, кверцетин), тирозинкиназу (гинестеин), фосфоинозитид-3-киназу (лютеолин, кверцетин) и рецептор S6-киназного эпидермального фактора роста (гинестеин, кэмпферол) [25]. Они также блокируют функцию такого регулятора клеточного цикла, как циклинзависимая киназа, и таким образом сдерживают рост опухолей и удерживают эндотелиальные клетки в неповрежденном состоянии [16]. Другой механизм действия флавоноидов заключается в ингибировании митоген-активированной протеинкиназы и увеличении контроля над регуляцией клеточного цикла. Их способность подавлять ангиогенез может создавать противовоспалительный эффект и способствовать ингибированию таких протеаз, как матриксные металлопротеиназы, которые ассоциируются с антиангиогенезом [18].

Проведенное исследование показало, что как сочетанное применение железосодержащего Тотема в комплексе с Флебодиа 600, так и изолированное применение Тотема у беременных с МДЖ легкой степени тяжести приводят к достоверному повышению гематологических (Hb, Ht, RBC) и феррокинетических (СЖ) показателей, исчезновению клинических признаков анемического и сидеропенического синдрома. Эффективность коррекции нарушенного кровотока в системе мать–плацента–плод при лечении Тотема в сочетании с Флебодиа 600 выше, чем при лечении только Тотема, о чем свидетельствуют данные о достоверной нормализации кровотока в среднемозговой артерии плода.

Так, согласно полученным результатам, на фоне сочетанной терапии Тотема + Флебодиа 600 исходно более тяжелые нарушения МПК и фетоплацентарного кровотока по сравнению с таковыми в группе пациенток, получавших только Тотема, к концу лечения нормализовались.

Улучшение кровотока в системе мать–плацента–плод отразилось на функционировании плаценты, что подтверждается конечным результатом беременности – масса и длина тела новорожденных, родившихся у матерей, получавших сочетанное лечение, были достоверно выше таковых в группе матерей, получавших только препарат железа.

Действие ангиопротектора Флебодиа 600 не ограничивается улучшением микроциркуляции и гемодинамики в системе мать–плацента–плод и связано с функционированием других сосудов и состоянием ангиогенеза у беременной. Это было подтверждено в улучшении сократительной способности матки и отсутствии слабости родовой деятельности у наблюдаемых пациенток при средней продолжительности родов 7,7±1,5 ч, уменьшении среднего объема кровопотери в родах.

Таким образом, применение препарата органической соли железа с микроэлементами медью и марганцем (Тотема) у беременных с железодефицитным состоянием обеспечивает сохранение запасов железа, что было подтверждено ростом гематологических и феррокинетических показателей у матери, увеличением депонированного и транспортного железа, гематологических показателей, а также исчезновением клинических симптомов анемии. Комбинированное лечение с флавоноидным препаратом – ангиопротектором (Флебодиа 600) способствовало более быстрому росту указанных гематологических показателей у матери и увеличению массы тела плода по сравнению с традиционной терапией только препаратом железа. Ангиопротектор улучшает МПК и тем самым потенцирует действие препарата железа, воздействуя на патогенетические механизмы нормального роста и развития плода в условиях гипоксии, обусловленной железодефицитным состоянием, что повышает его адаптационные возможности к росту и развитию. Дальнейшие исследования по изучению воздействия флавоноидов на беременных с акушерской патологией позволят разработать дополнительные патогенетические показания к их применению и, несомненно, будут способствовать улучшению качества лечения.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с манифестным дефицитом железа легкой степени тяжести достоверно значимо в 35,7% случаев выявляются нарушения маточно-плацентарного и/или фетоплацентарного кровотока.

2. Комбинированное лечение беременных с манифестным дефицитом железа легкой степени тяжести препаратами железа **(Тотема)** и флавоноидом – ангиопротектором **(Флебодиа 600)** способствует достоверному увеличению гематологических и феррокинетических показателей, исчезновению симптомов анемического и сидеропенического синдрома, положительным изменениям показателей скоростей кровотока в системе мать–плацента–плод и может рассматриваться как терапия, направленная на нормализацию кровотока в системе мать–плацента–плод.

3. Монотерапия препаратами железа у беременных с манифестным дефицитом железа легкой степени тяжести достоверно влияет на увеличение феррокинетических показателей, но достоверно не изменяет показателей скоростей кровотока в системе мать-плацента-плод и достоверно не оказывает влияния на изменение массо-ростовых показателей у новорожденных.

4. Комбинированная терапия беременных с МДЖ препаратом железа **(Тотема)** и флавоноидом **(Флебодиа 600)**, обладающим ангиопротекторным свойством, приводит к достоверному повышению массо-ростовых показателей у новорожденных за счет нормализации кровотока в системе мать–плацента–плод и восстановления состояния эритрона.

Manifest iron deficiency in pregnant women: estimation of Doppler blood flow parameters and ferrokinetic indicators during treatment

V.A. Burlev, Yu.V. Fedorova, T.N. Sokur, N.A. Ilyasova

Ferrokinetic indicators and Doppler maternal-placental (MP) and fetoplacental blood flow parameters were studied in 36 pregnant women with mild manifest iron deficiency (MID) without baseline MP impairment and in 20 pregnant women with MID of the same degree and without baseline MP impairment. All the pregnant women were divided into 2 subgroups according to the therapy option for MID: those receiving an iron-containing drug and those taking this drug and a flavonoid. Combination therapy with an iron-containing agent and a flavonoid contributed to a statistically significant increase in hematological and ferrokinetc indicators, to the disappearance of the symptoms of anemic or sideropenic syndrome, to positive changes in MP blood flow velocities, and to increases in neonatal weight and height.

Key words: *pregnancy, manifest iron deficiency, combination therapy.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М: Видар-М 2000; 112.
2. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий: Учебно-методическое пособие. М 1999; 58.
3. Бурлев В.А., Мурашко Л.Е., Карибжанов О.К. Клиническое значение коррекции дефицита железа у беременных с анемией. Матер. 3-го Рос. форума «Мать и дитя». М 2001; 204–205.
4. Бурлев В.А., Павлович С.В. Железодефицит у беременных. Пробл репрод 2002; 4: 29–33.
5. Бурлев В.А., Орджоникидзе Н.В., Соколова М.Ю. и др. Возмещение дефицита железа у беременных с бактериально-вирусной инфекцией. Журн. Рос. общества акуш.-гин. 2006; 3: 11–14.
6. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина у беременных с гестозом. Вопр. гин. акуш. и перинатол. 2007; 6: 16–21.
7. Бурлев В.А., Ледина А.В., Ильясова Н.А. Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в акушерстве и гинекологии. Пробл репрод 2010; 1: 7–17.
8. Водолазская Т.И., Бурлев В.А., Буркова А.С. Антенатальные критерии риска развития церебральных нарушений у новорожденных при хронической гипоксии плода у женщин с привычным невынашиванием. Акуш. и гин. 1996; 4: 31–34.
9. Дигтярь А.В., Луценко Е.В., Луценко С.В., Фельдман Н.Б. Применение флаволигнанов для подавления избыточной и патологической пролиферации эндотелия сосудов. Бюллетень патентов 2007; патент № 2291706 от 20.01.2007 г.
10. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Кравченко Н.Ф. и др. Коэффициент насыщения трансферрина железом у беременных. Пробл. репрод. 2002; 6: 45–47.
11. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц: Медицинская технология. М: МедЭкспертПресс 2010; 16.
12. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц: Медицинская технология. М: МедЭкспертПресс 2010; 28.
13. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000; 71: 5 Suppl: 1280–1284.
14. Chaddha V., Viero S., Huppertz B., Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9: 5: 357–369.
15. De Andraca L., Castillo M., Walker T. Psychomotor development and behavior in iron deficient anemic infants. Nutr Rev 1997; 55: 125–132.
16. Fotsis T., Pepper M.S., Aktas E. et al. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. Cancer Res 1997; 57: 2916–2921.
17. Gale N.W., Yancopoulos G.D. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases:VEGFs, angiopoetins, and ephrins in vascular development. Genes and Developm 1999; 13: 1055–1066.
18. Garbisa S., Biggin S., Gavallarin N. et al. Tumor invasion: molecular shears blunted by green tea. Nat Med 1999; 5: 1216.
19. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. Brain Dev 2003; 25: 1: 3–8.
20. Kingdom J.C., Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. Adv Exp Med Biol 1999; 474: 259–275.
21. Kilbride J., Baker T.G., Parapia L.A. et al. Anemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anemia in infancy: a case-control study in Jordan. Epidemiology 1999; 28: 3: 461–468.
22. Nardo L.G. Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation window and early pregnancy. Curr Opin Obstet Gynec 2005; 17: 4: 419–423.
23. Scholl T.O., Reitty T. Anemia, iron and pregnancy outcome. J Nutr 2000; 130: 2 Suppl: 443–447.
24. Sharkey A.M., Day K., McPherson A. et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1: 402–409.
25. Stewart J.R., Ward N.E., Ioannides, O'Brain C.A. Resveratrol preferentially inhibits protein kinase C-catalized phosphorylation of a cofactor-independent, arginine-rich protein substrate by a novel mechanism. Biochemistry 1999; 38: 13244–13251.
26. Tosetti F., Ferrari N., De Flora S., Albini A. Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. FASEB J 2002; 16: 2–14.
27. Treng J.J., Chou M.M., Hsien Y.T. et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. Placenta 2006; 27: 1: 70–78.