

УДК 616.155.194.8-08:615.03

©О.П. Гнатко

ШЛЯХИ І ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЗА ЦИХ УМОВ ДЕЯКИХ ОБМІННИХ ФОНДІВ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

ШЛЯХИ І ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЗА ЦИХ УМОВ ДЕЯКИХ ОБМІННИХ ФОНДІВ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ. Проведена оцінка гематологічних та ферокінетичних показників у вагітних в III триместрі гестації за умов залізодефіцитної анемії різного ступеню важкості. Визначені шляхи та послідовність розвитку дефіциту заліза, обмінних фондів та продуктів гемоксигеназної реакції. Доведено, що виразність змін величин вивчених показників залежить від ступеню важкості анемічного синдрому.

ПУТИ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ЭТИХ УСЛОВИЯХ НЕКОТОРЫХ ОБМЕННЫХ ФОНДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ. Проведена оценка гематологических и ферокинетических показателей у беременных в III триместре гестации при железодефицитной анемии разной степени тяжести. Определены пути и последовательность развития дефицита железа, обменных фондов и продуктов гемоксигеназной реакции. Доказано, что выраженность изменений величин изученных показателей зависит от степени тяжести анемического синдрома.

PATHWAYS AND SEQUENCE OF IRON DEFICIENCY DEVELOPMENT AND RELATIONS OF SOME METABOLIC POOLS IN PREGNANT WOMEN IN THESE CONDITIONS. Hematological and ferrokinetic parameters were evaluated in pregnant women in their III gestation trimesters in iron deficiency of different intensity. Pathways and sequence of iron deficiency development, metabolic pools and hemoxigenase reaction products were determined. It was proved that the intensity of changes in the studied parameters depend on the anemic syndrome intensity.

Ключові слова: анемія, залізодефіцит, вагітність.

Ключевые слова: анемия, железодефицит, беременность.

Key words: anemia, iron deficiency, pregnancy.

ВСТУП. За даними ВООЗ частота залізодефіцитної анемії у вагітних в різних країнах світу становить від 21 до 80 %, а прихованого залізодефіциту на кінець вагітності досягає майже 100 % [1,2]. Незважаючи на численні дослідження з проблеми анемії вагітних не спостерігається суттєвої тенденції до її зниження. Актуальність та важливість даної проблеми пояснюється тим, що анемія вагітних є тим патологічним фоном, на якому розвиваються різні ускладнення вагітності, пологів, і які мають суттєве значення у збільшенні перинатальної та материнської захворюваності і смертності [3,4].

Висока частота залізодефіцитних станів, їх негативний вплив на здоров'я жінки, особливо під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стан плода та новонародженого, обумовлюють важливе медичне та соціальне значення проблеми залізодефіцитних станів у жінок і потребують значної уваги та грамотних дій лікарів [5,6].

Залізодефіцитний стан (сідеропенія) характеризується недостатністю заліза в організмі, який проходить три стадії розвитку:

– прелатентний дефіцит заліза – це втрата заліза тільки з депо при збереженні транспортного і гемоглобінового фонду;

– латентний дефіцит заліза (преданемія) пов'язаний із втратою заліза із депо і зниженням його рівня у сироватці крові;

– маніфестний дефіцит заліза (залізодефіцитна анемія) – синдром, при якому знижений вміст заліза в депо, сироватці крові та кістковому мозку. Наслідком цього є порушення утворення гемоглобіну (Hb), а в

подальшому – і еритроцитів, виникає гіпохромна анемія, а також трофічні розлади у тканинах і органах.

Рівень заліза в плазмі залежить від ряду факторів: взаємовідношення процесів руйнування та утворення еритроцитів, стану запасного фонду заліза та його звільнення із фондів депо, ефективності всмоктування у шлунково-кишковому тракті, однак найбільш важливою причиною, що визначає рівень плазматичного заліза, є взаємодія процесів утворення та розпаду еритроцитів. Основна роль заліза в організмі – перенос кисню та участь у прямих та опосередкованих окислювальних процесах, які здійснюються за допомогою 72 різних залізовміщуючих ферментів [7]. Важлива роль заліза у забезпеченні нормального функціонування імунної системи, розвитку нервово-психічних функцій, діяльності наднирників. Залізодефіцитний стан обумовлює важкі порушення діяльності чотирьох важливих систем: киснюзабезпечення, нервової системи, імунної системи та системи адаптації, що веде до гіпоксії, послабленню імунітету та адаптивних процесів, зміні нервово-психічної сфери [6,8].

Дефіцит заліза навіть в ранній латентній стадії залізодефіцитного стану має біохімічні ознаки, що дозволяють визначити його наявність в організмі. Визначення ранньої стадії залізодефіцитного стану у вагітних неможливо здійснити тільки на основі дослідження гематологічних показників. Вирішальне значення має визначення параметрів, що характеризують обмін заліза (феритин, сироваткове залізо, трансферин, коефіцієнт насиченості трансферина залізом). Тільки за таких умов у кожній вагітній з підтвердженим де-

фіцитом заліза буде можливою індивідуальна, своєчасна та адекватна профілактика залізодефіцитної анемії шляхом корекції дефіциту заліза.

Мета роботи: оцінити рівень дефіциту заліза і стан деяких обмінних фондів, а також продуктів гемоксигеназної реакції у вагітних з анемією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено обстеження 86 вагітних з анемією (1 група) у третьому триместрі вагітності. Контрольну групу становили 34 здорових вагітних (2 група) в ті ж терміни гестації. Стан анемії у вагітних 1 групи діагностовано у третьому триместрі. До початку обстеження пацієнткам лікування з приводу анемії не проводилось.

Клінічними ознаками анемічної гіпоксії (саме гіпоксичного синдрому) вважали: блідість шкіри та слизових оболонок, тахікардію, скарги на загальну слабкість, запаморочення, періодичні болі в серці, задишку за умов фізичного навантаження.

Основу лабораторної діагностики анемії становив загальноклінічний аналіз крові.

Критеріями включення вагітних в дослідження були наступні показники: зниження рівня гемоглобіну 110 г/л і нижче; еритроцитів в об'ємі крові ($3,8 \cdot 10^{12}/л$) і нижче; зниження величини цвіткового показника (0,85 і нижче), середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (нижче 27 пг), зменшення розмірів еритроциту та його об'єму (нижче 80 мкм³), наявність анізо- чи пойкилоцитозу з переважанням мікроцитозу.

Лабораторними ознаками залізодефіциту також вважали: зниження рівня сироваткового заліза нижче 12,5 мкмоль/л, підвищення загальнозв'язуючої здатності сироватки (> 85 мкмоль/л), зменшення насичення відсотку трансферину залізом (< 15 %).

Ступінь анемії оцінювали відповідно до рівня гемоглобіну в периферичній крові: 110-90 г/л – легкий ступінь, 89–70 г/л – середній ступінь, <70 г/л – важкий ступінь.

Для характеристики біохімічних маркерів анемії було також досліджено вміст гемоглобіну не тільки в суспензії еритроцитів, а й в плазмі крові, що дозволяло оцінити інтенсивність ендегенного процесу гемолізу та ступінь компенсаторних механізмів. Вміст еритроцитарного та позаеритроцитарного гемоглобіну визначали стандартним спектрофотометричним методом [9].

В сироватці крові вагітних жінок визначали вміст продуктів гемоксигеназної реакції: рівень білірубину за Йендрашеком [9], заліза – колориметрично [10].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили методом варіаційної статистики за допомогою пакету програм Excel. Різницю оцінювали за критерієм Ст'юдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік обстежених 1 групи становив $26,4 \pm 1,6$, 2 групи – $23,8 \pm 1,3$ року.

Аналіз анамнестичних даних показав, що порушення менструальної функції в анамнезі серед вагітних 1 групи мали 13 (15,1 %) жінок: ювенільні кровотечі – 5 (38,5 %), дисфункціональні маткові кровотечі – 8 (61,5 %).

Запальні захворювання статевих органів в анамнезі мали 19 (22,1 %) вагітних, 9 (10,5 %) – доброякісні пухлини яєчників та матки. Хронічні захворювання сечовивідних шляхів відмічали 23 (26,7 %) вагітних, захворювання шлунково-кишкового тракту – 28 (32,6 %), серцево-судинної системи – 15 (17,4 %).

Першовагітних в 1 групі було 34 (39,5 %), в 2 групі – 14 (41,2 %). Повторновагітних відповідно в групах – 52 (60,5 %) та 20 (58,8 %). З числа повторновагітних пологи в анамнезі мали 21 (40,4 %) пацієнтка 1 групи і 9 (45,0 %) – 2 групи; аборти (мимовільні та артифіціальні) мали 19 (36,5 %) жінок 1 групи і 6 (30,0 %) – 2 групи; пологи і аборти були у 12 (23,1 %) пацієнток 1 групи і у 5 (25,0 %) – 2 групи.

Ускладнений перебіг попередніх вагітностей (загроза переривання, анемія, передчасні пологи, пре-еклампсія, гестаційний пієлонефрит, плацентарна дисфункція, дистрес плода) відмічено у 22 (66,7 %) повторнонароджуючих жінок 1 групи. У жінок 2 групи ускладнень вагітності не відмічалось.

Ускладнення в пологах (передчасне вилиття навколоплідних вод, аномалії пологової діяльності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, гіпотонічні маткові кровомечі) мали місце у 11 (33,3 %) пацієнток 1 групи і 2 (9,5 %) – 2 групи.

Оперативне родорозрішення (кесарів розтин, акушерські щипці, вакуум-екстракція плода) проведено у 9 (27,3 %) вагітних 1 групи та у 1 (3,0 %) – 2 групи.

Перебіг даної вагітності у 8 (9,3 %) жінок 1 групи ускладнився загрозою переривання в ранні терміни (до 12 тижнів), гестаційним пієлонефритом – у 9 (10,5 %), плацентарною дисфункцією – у 11 (12,8 %), затримкою розвитку плода – у 4 (4,7 %).

У жінок контрольної групи перебіг даної вагітності був без ускладнень.

В результаті клініко-лабораторного обстеження було встановлено, що легкий ступінь залізодефіцитної анемії мали 45 (42,5 %) вагітних, середній ступінь – 34 (32,1 %) і важкий ступінь – 27 (25,5 %).

Оцінка гематологічних показників обстежених вагітних (табл. 1) показала, що у пацієнток 1 групи спостерігалось зниження кількості еритроцитів та рівня еритроцитарного гемоглобіну в порівнянні з величинами даних показників у вагітних контрольної групи.

Таблиця 1. Показники рівня заліза та обмінних фондів у вагітних з анемією (M±m)

Групи вагітних	Кіл-сть еритроцитів * $10^{12}/л$	Hb мг/мл суспенз. еритроцитів	Hb плазми мг/100 мл	Вміст Fe ²⁺ нмоль/мл	333С нмоль/мл	% насичення трансферину залізом
1 група - n=106	3,3 ± 0,5	96,1 ± 3,8	17,9 ± 1,0	6,9 ± 0,8	93,4 ± 4,1	12,5 ± 2,2
2 група - n=34	3,89 ± 0,25	116,8 ± 4,2	9,6 ± 0,8	13,5 ± 1,1	57,2 ± 5,8	39,5 ± 4,6

Примітка: * вказана вірогідність $p < 0,05$ між групами 1–2.

Результати оцінки вмісту еритроцитарного гемоглобіну свідчили про зниження його рівня у жінок з анемією в порівнянні зі здоровими вагітними (табл. 1). В той же час вміст позаеритроцитарного (гемолізованого) гемоглобіну був вище у вагітних 1 групи в порівнянні з контрольною. У фізіологічних умовах незначна кількість позаеритроцитарного гемоглобіну визначає нормальний стан метаболічного гомеостазу, тому підвищення рівня плазмового гемоглобіну у вагітних 1 групи може бути свідченням посилення процесів гемолізу еритроцитів і розвитку анемічного стану.

Аналіз показника величини плазмового рівня заліза показав, що у вагітних з анемією має місце достовірне його зниження в порівнянні з контрольною групою (табл. 1). Оцінка стану транспортного фонду заліза у обстежених вагітних показала, що у жінок з анемією суттєво збільшується загальна загальнозв'язую-

ча здатність плазми в порівнянні зі здоровими вагітними ($p < 0,05$).

Визначення рівня запасного фонду заліза у обстежених вагітних свідчило про зменшення його запасів і характеризувалось зниженням відсотку насичення трансферину залізом у вагітних з анемією в порівнянні із здоровими вагітними.

Аналіз характеру та інтенсивності метаболізму заліза та процесів, що з ним пов'язані показали значно вищі показники величини біохімічного маркера деградації гема – білірубину у вагітних з анемією, ніж у здорових вагітних (табл. 2), що може побічно свідчити про можливе підвищення активності гемоксигенази, яка регулює даний процес. Гем вивільнюється з гемоглобіну та метаболізується гемоксигеназою для утворення оксиду вуглецю, білівердину та вільного заліза. Ці продукти деградації гема проявляють численні біологічні ефекти, опосередковуючи їх у фізіологічних та патологічних умовах.

Таблиця 2. Вміст біохімічного маркера деградації гема – білірубину у вагітних з анемією ($M \pm m$)

Групи вагітних	Білірубін, мкмоль/л		
	загальний	прямий	непрямий
1 група – n=106	* 22,5±2,1	* 2,8±0,3	* 20,0±1,1
2 група – n=34	12,3±1,4	2,0±0,2	9,2±0,9

Примітка: * вказана вірогідність $p < 0,05$ між групами 1–2.

Доведено, що залізо, може виступати в якості ініціатора реакцій утворення вільних радикалів і посилювати оксидативний стрес, який легко виникає у вагітних за умов анемії [8]. Білірубін є могутнім антиоксидантом і захищає клітини від оксидативного стресу з одного боку, а з іншого проявляє нейротоксичність. Оксид вуглецю є основним регулятором серцево-судинної системи, але може конкурувати з киснем за умов зв'язування з гемоглобіном. Рівень продуктів деградації гема може бути як наслідком недостатку вихідного субстрату (гемоглобін – гем), так і зміни активності гемоксигенази. Поскільки кожен з продуктів цієї реакції опосередковує в організмі певні біологічні ефекти, важливим є питання оцінки вкладу різних

шляхів їх утворення у вагітних з анемією для з'ясування патогенетичних механізмів їх розвитку.

Оцінка виразності встановлених змін величин гематологічних та ферокінетичних параметрів в залежності від ступеню важкості анемії (табл. 3) показала, що їх зміни в цілому відображують ступінь важкості анемічного процесу.

Аналізуючи отримані дані можна говорити, що зміни гематологічних та ферокінетичних параметрів у вагітних 1 групи характеризують картину залізодефіцитної анемії, за умов якої нижується концентрація плазмового заліза та підвищується рівень загальної залізов'язуючої здатності плазми при зменшенні еритроцитарного (гемоглобінового) фонду.

Таблиця 3. Гематологічні та ферокінетичні показники в залежності від важкості анемії, ($M \pm m$)

Ступінь анемії	Кількість еритроцитів * $10^{12}/л$	Hb мг/мл суспенз. еритроцитів	Hb плазми мг/100 мл	Вміст Fe^{2+} нмоль/мл	ЗЗЗС нмоль/мл	% насичення трансферину залізом
Легкий n=45	3,5±0,2	* 102,1±4,2	* 10,6±1,0	* 10,9±0,7	* 63,3±1,8	* 29,5±1,2
Середній n=34	** 3,1±0,1	** 89,1±2,8	** 13,7±1,1	** 8,9±0,5	** 98,4±1,6	** 24,3±1,0
Важкий n=27	*** 2,6±0,1	*** 68,1±1,7	*** 16,9±1,2	*** 5,9±0,6	*** 104,1±2,1	*** 10,6±1,1

Примітка: вказана вірогідність $p < 0,05$ між групами *1–2; **2–3; ***1–3.

Підвищення загальної залізов'язуючої здатності плазми має компенсаторний характер і забезпечує прискорення обміну заліза для утримання його запасного фонду. Однак з наростанням важкості анемії запаси заліза значно виснажуються, що супроводжується зниженням рівня плазмового заліза.

Зниження кількості еритроцитів веде до зменшення концентрації гемоглобіну, який виконує в організмі газотранспортну функцію. Водночас підвищення концентрації позаеритроцитарного гемоглобіну і підвищення рівня білірубину в плазмі відображує інтенсивність гемолітичних процесів при анемії, що свідчить про роз-

виток гемічної гіпоксії в організмі вагітних з анемією. Отже, за умов розвитку залізодефіцитної анемії в організмі вагітної в певній послідовності відбуваються метаболічні процеси, які спрямовані на запуск компенсаторних механізмів подалання дефіциту. Ступінь анемії, яка розвивається відображує існуючий в організмі дефіцит заліза та рівень його компенсації, що і визначає необхідність та обсяг лікувальної тактики.

ВИСНОВКИ.

1. У вагітних з анемією зміни гематологічних та ферокінетичних показників свідчать про стан залізодефіциту із збідненням його запасного та транспортного фондів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hercberg S. Iron deficiency in Europe / S. Hercberg, P. Preziosi, P. Galan // *Public Health Nutr.* – 2001. – V.4. – №2. – P. 537–545.
2. Breyman C. Iron supplementation during pregnancy / C. Breyman // *Fetal and Maternal Medicine Review*, 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 1–29
3. WHO. Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control–Geneva. 2001. – 114 p.
4. Гайдукова С.М. Залізодефіцитна анемія / С.М Гайдукова., С.В. Видиборець., І.В. Колесник К.: Науковий світ, 2001. – 132 с.
5. Медведь В.И. Еще раз про анемию / В.И.Медведь // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2002. – №1(10). – С.11–14.
6. Шехтман М.М. / М.М.Шехтман *Руководство по экстр-*

2. Виразність змін визначених гематологічних та ферокінетичних показників залежить від ступеню важкості анемії.

3. Рівень продуктів гемоксигеназної реакції визначає вклад різних шляхів їх утворення і біологічний ефект у вагітних з анемією

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Подальше вивчення залізодефіцитного стану у вагітних з анемією у співставленні з клінічними проявами та особливостями перебігу вагітності і стану плода дозволить визначити механізми розвитку даного ускладнення і шляхи його подолання для поліпшення результатів вагітності і пологів як для матері, так і плода.

рагенитальной патологии у беременных. – М.:Триада- X. – 2011. – 892 с.

7. Морщакова Е.Ф. Регуляция гомеостаза железа / Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлова // *Гематология и трансфузиология.* – 2003. – Т.48, №1. – С. 39–43.

8. Горячев В.В. Метаболизм железа при беременности / В.В. Горячев. – Астрахань – 1994. – 99 с.

9. Справочник по функциональной диагностике / под ред. И.А. Кассирского. Москва: Медицина, 1970. – 847 с.

10. Кольцова Г.Н. Колориметрический метод определения железа в сыворотке крови / Г.Н. Кольцова, В.В. Гладун, И.В. Смирнов // *Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург, 6–8 июня 2000 г.) Материалы научно-практической конференции, СПб, 2000, С. 169.)*

Отримано 30.01.12 р.