

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ім. П.Л.ШУПИКА

**МАРКЕВИЧ ВАЛЕНТИНА ВОЛОДИМИРІВНА**

**УДК 618.3-06:616.155.194**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ  
АНЕМІЄЮ**

14.01.01 - акушерство і гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Сумському державному університеті.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Вдовиченко Юрій Петрович,**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України,  
завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Сенчук Анатолій Якович**

Медичний інститут Української асоціації народної медицини МОЗ України, завідувач кафедри  
акушерства та гінекології

доктор медичних наук, професор

**Товстановська Валентина Олександрівна,**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри аку-  
шерства та гінекології №1

Захист відбудеться 31.01. 2008 року о < 14 > годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д  
26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України  
(04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної  
освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий 28. 12. 2007 року

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Т.Г. Романенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На частку залізодефіцитної анемії (ЗДА) у структурі всіх анемії припадає 80-90% [Дворецкий Л.И., 1997; Аркадьєва Г.В., 1999; Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В., 2001]. Дефіцит заліза особливо часто розвивається у вагітних жінок, що пов'язано з високою потребою та зниженням його депонування [Алан Фавьє, 2000; Hersberg S., Galan P. Polo-Lugue M., 2000; Hersberg S. et al., 2005]. Відомо, що дефіцит заліза є чинником 95% усіх анемії вагітних [Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., 2003].

В Україні ЗДА посіла провідне місце серед ускладнень вагітності [Коломейчук В.М., 1998; Проценко О.О., 1999]. Частота цієї патології за останні роки зросла більше ніж у 10 разів і становить 76,4-87% [Громова А.Н., Добровольська Л.М., 1994; Коломейчук В.М., 1997; 2006]. У кінці вагітності ЗДА діагностують у 73,0% - 91,7% жінок [Васюк Р. А., 1999; Klebanoff M.M., Shino P., Selbi S. et al., 1991].

ЗДА супроводжується достовірним збільшенням частоти гестозів, загрози переривання вагітності, спонтанних абортів, невиношування, викиднів, внутрішньочеревної загибелі плода, хронічної фетоплацентарної недостатності, несвоєчасного відходження вод, аномалій пологової діяльності, атонії матки, передчасного відшарування нормально розміщеного посліду, патологічної крововтрати, кесаревих розтинів [Ясніковська С.М., 1997; Пилипець І. В. 2001; Романенко Т.Г., 2002; Шилко В.И., Зеленцова В.Л., Попова Н.П., 2003; Хаца І.І., 2004, 2006; Бондар Е.В., 2006; Hersberg S. et al., 2005].

Наявність ЗДА значно впливає на структуру перинатальної захворюваності та смертності [Сенчук А.Я., 1996; Васюк Р.А., 1999]. Відсоток перинатальних втрат у жінок із ЗДА у 3,5 разу більший, ніж у жінок без анемії, і коливається від 1,8 до 20,7% [Сенчук А.Я. та ін., 1995; Ясніковська С.М., 1997, Горобець Н.І., 2000]. Хворіють 80% малюків від матерів з анемією [Яремчук Т.П., Тимошенко Л.В., Беседін В.М., 1993]. У таких немовлят є значно більший ризик формування залізодефіцитних станів з виникненням ЗДА [Безрук В.В., 2004].

Таким чином, ЗДА суттєво погіршує перебіг вагітності та пологів, сприяє підвищенню захворюваності жінок, порушує розвиток плода, значно підвищує частоту патологічних станів та захворюваність малюків.

Причини і механізми розвитку ЗДА залишаються предметом широкої дискусії. Потребують поглибленого вивчення стан депо заліза та значення дефіциту і дисбалансу заліза та інших мікроелементів, а також динаміка їх плазмового та еритроцитарного пулу під час розвитку ЗДА.

Перспективним уявляється встановлення ролі цитокінів у патогенезі ЗДА та дослідження еритропоетинсинтезувальної функції при фізіологічному перебігу гестаційного процесу та за розвитку ЗДА у вагітних жінок.

Надзвичайно актуальною залишається проблема розробки ефективної тактики та методики лікування ЗДА у вагітних з використанням сучасних препаратів заліза і мікроелементів. Перспективним є використання для лікування ЗДА феропрепаратів, основою яких є гідроксидполімальтозний комплекс заліза.

**Зв'язок роботи з науковими програмами та темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної програми медичного факультету Сумського держуніверситету "Етіопатогенетичні механізми анемії у вагітних та новонароджених дітей і шляхи їх корекції", № держреєстрації 0100U003228, та "Ефективність застосування різних методів феротерапії, індукторів синтезу еритропоетину та рекомбінантного еритропоетину при залізодефіцитних анеміях у вагітних жінок та дітей різного віку", № держреєстрації 0104U009634.

**Мета роботи** – оптимізувати тактику ведення вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією шляхом підвищення ефективності діагностичних заходів на підставі результатів вивчення показників червоної крові, динаміки депо заліза, стану еритропоетинсинтезувальної функції, забезпеченості мікроелементами та удосконалити терапевтичну тактику шляхом використання новітніх препаратів заліза.

**Завдання дослідження**

1. Вивчити особливості виникнення залізодефіцитної анемії у вагітних жінок.
2. Дослідити стан депо заліза та забезпеченість еритроцитарного та сироваткового пулу залізом (Fe), міддю (Cu), цинком (Zn), кобальтом (Co), нікелем (Ni) у здорових та вагітних, що хворіють на ЗДА.
3. З'ясувати особливості еритропоетинсинтезувальної функції при фізіологічному перебігу вагітності та при ЗДА у вагітних жінок.
4. На підставі результатів досліджень розширити знання патогенезу ЗДА у вагітних жінок та підвищити ефективність лікувальних заходів шляхом використання новітніх феропрепаратів.

*Об'єкт дослідження* - жінки без клінічних і лабораторних проявів ЗДА та вагітні із ЗДА.

*Предмет дослідження* - стан еритропоезу у вагітних жінок із ЗДА та вплив на нього сучасних феропрепаратів.

*Методи дослідження:* Клінічні, лабораторні, імуноферментні, атомно-абсорбційної спектрофотометрії, статистичні.

#### **Наукова новизна одержаних результатів**

Уперше вивчено та зіставлено стан еритропоетинсинтезувальної функції у жінок у ході гестаційного процесу та у разі розвитку ЗДА у вагітних.

Розширені знання з патогенезу ЗДА у вагітних жінок завдяки результатам дослідження стану еритропоетинсинтезувальної функції та депо заліза за показником сироваткового феритину в ході розвитку анемії.

Досліджена забезпеченість мікроелементами Fe, Cu, Zn, Ni, Co еритроцитарного та сироваткового пулу у разі ЗДА у вагітних.

Визначені нормативні показники вмісту сироваткового еритропоетину та мікроелементів Fe, Cu, Zn, Ni, Co у сироватці та еритроцитах при фізіологічному перебігу процесу гестації.

Обґрунтовані доцільність та ефективність використання для лікування ЗДА у вагітних жінок препаратів на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза.

**Практичне значення одержаних результатів.** У результаті виконання роботи доведено необхідність ретельного обстеження стану депо заліза, мікроелементного забезпечення та показників червоної крові у жінок з початку взяття їх на облік з приводу вагітності та корекції дефіциту заліза і дисбалансу мікроелементів.

Визначені нормативні показники рівня еритропоетину та вмісту мікроелементів (цинку, міді, кобальту, нікелю) у сироватці крові жінок у разі фізіологічного перебігу вагітності.

Використання препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза Мальтоферу для лікування ЗДА у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та фізіологічного балансу заліза з іншими мікроелементами, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в лекційний курс і використовуються у проведенні практичних занять на кафедрах акушерства і гінекології та педіатрії медичного факультету Сумського державного університету, а також на кафедрі перинатології акушерства і гінекології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику Сумського міського пологового будинку, Сумського обласного центру акушерства, гінекології та репродуктології, пологового відділення Київської міської клінічної лікарні №1.

**Особистий внесок здобувача.** Проаналізовано наукову та патентну літературу відносно етіології, патогенезу, поширеності, лікування ЗДА у вагітних жінок та її негативного впливу на розвиток плода і захворюваність новонароджених та малюків. Автором самостійно проведені підбір і клінічне обстеження вагітних з анемією та вивчення ефективності лікувальних засобів. Статистично опрацьовано отримані результати з їх детальним аналізом та узагальненням. Забезпечено впровадження отриманих результатів в діагностичну, лікувальну та навчальну практику. Сформульовані основні висновки та практичні рекомендації.

**Апробація роботи.** Основні положення і результати дослідження обговорені на спільних наукових засіданнях кафедр акушерства і гінекології та педіатрії (2000- 2006 рр.) Медичного інституту СумДУ. Матеріали дисертації повідомлені та обговорені на підсумкових наукових конфе-

ренціях Медичного інституту СумДУ (квітень 1998, 1999, 2004 рр., м. Суми), Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (квітень 2005-2007 років, м. Суми), 7-му Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених ( травень 2003 року, м. Тернопіль), 9-му Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (квітень 2005 року, м. Тернопіль), 3-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (квітень 2005 року, м. Ужгород).

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи опубліковані в 6 статтях фахових видань, рекомендованих ВАКом України, 10 наукових праць видано у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 142 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Бібліографія подана 294 джерелами вітчизняних та зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 27 таблицями, 7 рисунками, та 1 схемою.

## ЗМІСТ РОБОТИ

**Об’єкт та методи дослідження.** Відповідно до мети і завдань нами було обстежено 218 пацієнток, що були розділені на такі групи:

- 54 жінки з перебігом вагітності без клінічних та лабораторних проявів ЗДА (I група);
- 51 вагітна жінка, що спостерігалися з метою дослідження частоти виникнення ЗДА та особливостей її перебігу (II група);
- 87 жінок, що отримували лікування ЗДА феропрепаратом Глобїрон-Н (III група);  
26 вагітних із ЗДА, що лікувалися препаратом Мальтофер (IV група).

Жінки, що увійшли до III групи, у свою чергу, були розподілені на 3 підгрупи. До I підгрупи входили 29 вагітних у терміні гестації 18 – 25 тижнів, до другої підгрупи - 28 жінок у терміні гестації 28 –30 ( 28,38±1,22) тижнів. У 30 жінок III підгрупи термін гестації складав 33 –37 тижнів. При визначенні ступеня тяжкості ЗДА користувалися критеріями відповідно до класифікації, запропонованої кафедрою гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика [Видиборець С.В., Гайдукова С.М., 2001; Гайдукова С. М., Видиборець С. В., 2004].

Препаратами заліза проліковано 113 вагітних із ЗДА, у тому числі 87 отримували лікування феропрепаратом Глобїрон-Н, а 26 – препаратом Мальтофер.

Матеріалом для дослідження була периферична венозна кров вагітних жінок без клінічних та лабораторних проявів анемії, а також кров жінок з анемією вагітних I-III ступенів тяжкості. Кров у вагітних жінок забирали на 12 –15-му, 16-22-му, 31-35-му та 36-40-му тижнях вагітності. Кількісні та якісні параметри червоної крові досліджували на автоматичному аналізаторі “Minos/stex”, при цьому користувалися реактивами фірми “Roche” (Франція). Для оцінки даних використовували нормативні показники, отримані іншими дослідниками [Луговская С.А. и соавт., 1996; Кузнецов Д.В., Ковригина Д.С., Токарев Ю.Н., 1996; Видиборець С.В., 1999]. Для визначення ролі в розвитку анемії у вагітних дефіциту та дисбалансу таких мікроелементів, як залізо, мідь, цинк, кобальт, нікель, досліджувався їх вміст у сироватці крові та еритроцитах. Вміст мікроелементів визначали методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО “Selmi” (Україна). Забезпеченість вагітних біологічно активними сполуками (еритропоєтином, феритином, інтерлейкінами) досліджувалася за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Реєстрація та обчислення результатів проводилися за допомогою автоматичного імуноаналізатора “Multiskan” (Фінляндія).

Для дослідження сироваткового рівня еритропоєтину та інтерлейкінів (ІЛ –1, ІЛ – 4, ІЛ –6, ФНПа) використовували набори реактивів Pro Con EPO 24 TOO, Pro Con ІЛ-1β, Pro Con ІЛ-4, Pro Con ІЛ-6, Pro Con TNFα фірми “Протеиновый контур” (м. Санкт-Петербург). Стан депо заліза у вагітних жінок оцінювали за показником сироваткового феритину [Петухов В.И. и соавт., 2003]. Для цього використовували тест-системи ІФА-ФР фірми “Ілья Мечников” (м. Москва).

Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснювалося на персональному комп'ютері Celeron – 1,7 Гц за допомогою програми “Excel”.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Нами встановлено, що середній рівень гемоглобіну та кількості еритроцитів у здорових обстежених жінок на 12-15-му тижнях гестації становив відповідно  $121,18 \pm 1,52$  г/л та  $3,58 \pm 0,1$  т/л, на 16-22-му –  $123,45 \pm 1,21$  г/л, та  $3,81 \pm 0,12$  т/л, на 31-35-му –  $121,6 \pm 4,13$  г/л та  $3,81 \pm 0,26$  т/л, а на 36-40-му тижнях –  $126,0 \pm 4,39$  г/л і  $3,94 \pm 0,20$  т/л.

Роль своєрідного депо заліза відіграє феритин. У вагітних критичним рівнем феритину вважається показник 40-50 нг/мл [Проценко О.О., 1999].

На 12-15-му тижні вагітності у жінок без клінічних та лабораторних проявів анемії сироваткова концентрація феритину становила  $34,0 \pm 2,39$  нг/мл. У 25% жінок рівень його був ще нижчим і становив близько 21 нг/мл. Наприкінці II триместру стан депо заліза ще більше погіршувався – концентрація феритину зменшувалася до  $25,74 \pm 2,12$  нг/мл. У терміні вагітності 36-40 тижнів рівень феритину залишався низьким –  $28,68 \pm 1,65$  нг/мл. Більш ніж у 55% жінок він був нижчим від середньостатистичного показника ( $22,52 - 26,47$  нг/мл). Це свідчить, що запаси депо заліза вже на початку вагітності є досить низькими, а подальший її перебіг супроводжується його виснаженням.

У I та II триместрах у вагітних виявлялася тісна кореляція вмісту гемоглобіну та феритину – коефіцієнт кореляції складав  $r_{xy} = +0,828$  ( $p < 0,05$ ) та  $r_{xy} = +0,778$  ( $p < 0,05$ ) відповідно. У III триместрі вона ставала помірною ( $r_{xy} = +0,433$ ) та втрачалась її достовірність ( $p > 0,05$ ). Отже, наприкінці вагітності поряд зі зменшенням депо заліза відбувається порушення його кореляції з вмістом гемоглобіну.

Фізіологічний перебіг вагітності характеризувався сталим вмістом заліза та міді в сироватці крові. Вміст заліза в еритроцитах зменшувався майже на 40%, а міді зростав майже вдвічі. Коефіцієнт відношення вмісту заліза в сироватці відносно еритроцитів збільшувався з 1,17 на початку вагітності до 2,0 наприкінці її, а коефіцієнт сироватково-еритроцитарного вмісту міді, навпаки, зменшувався з 227 до 152. Це є проявом сироватково-еритроцитарного та внутрішньоеритроцитарного дисбалансу вмісту заліза та міді.

Між вмістом феритину в сироватці та заліза в еритроцитах на початку вагітності та у II триместрі спостерігалась від'ємна кореляція ( $r_{xy} = -0,590$  ( $p < 0,05$ ) та  $r_{xy} = -0,214$  ( $p < 0,05$ ) відповідно, проте у III триместрі вона збільшилася та стала позитивною ( $r_{xy} = +0,803$ ;  $p < 0,01$ ). У ході вагітності зменшувалася кореляція вмісту заліза в сироватці та еритроцитах – з  $r_{xy} = +0,848$  ( $p < 0,01$ ) до  $r_{xy} = +0,418$  ( $p < 0,01$ ) у I та III триместрах відповідно. Тобто відбувалося погіршення засвоєння заліза еритроцитами.

Наприкінці I триместру концентрація цинку в сироватці крові і становила  $20,15 \pm 1,27$  мкмоль/л. Наприкінці II триместру вона становила  $9,05 \pm 0,46$  мкмоль/л, а III –  $8,31 \pm 0,38$  мкмоль/л. Ознакою дефіциту цинку є його концентрація менше 13 мкмоль/л (Легонькова Т. І., 2002).

Еритроцитарний вміст цинку наприкінці вагітності, навпаки, збільшувався майже на 50%. Відповідно показник відношення сироватково-еритроцитарного вмісту цинку зменшувався протягом гестаційного процесу з 35 до 8,5. Сироватковий коефіцієнт залізо-цинк зменшувався майже втричі, а еритроцитарний – навпаки, збільшувався.

Отже, протягом вагітності виникає та в подальшому прогресує сироватково-еритроцитарний дисбаланс цинку, а також дисбаланс у парі залізо - цинк у сироватці і в еритроцитах.

Рівень кобальту у сироватці крові протягом I та II триместрів становив близько 7 ммоль/л, а до кінця III - зменшувався майже вдвічі. Еритроцитарний вміст його у III триместрі був майже на 40% більшим, ніж у I триместрі. Показник сироватково-еритроцитарного вмісту кобальту наприкінці вагітності був майже втричі меншим, ніж на її початку. Сироватковий коефіцієнт залізо-кобальт вдвічі збільшувався, а еритроцитарний – навпаки, більше ніж удвічі зменшувався у III триместрі вагітності порівняно з I триместром. Очевидно, це є проявом порушення фізіологічної рівноваги їх вмісту.

Близькою до попередньої була динаміка сироваткового вмісту нікелю. У I триместрі вона становила  $8,72 \pm 0,59$  мкмоль/л, у II –  $7,08 \pm 0,27$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), а у III – зменшувалася до  $5,57 \pm 0,42$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Еритроцитарний вміст його також зменшувався удвічі до кінця вагі-

тності. Сироватковий та еритроцитарний показники відношення залізо -нікель протягом гестації дещо збільшувалися. Це свідчить про помірний дисбаланс заліза та нікелю наприкінці вагітності.

Сироваткова концентрація ЕПО у I триместрі вагітності становила  $44,51 \pm 2,97$  мод/мл. Наприкінці II триместру вона зменшувалася ( $35,97 \pm 2,57$  мод/мл), а у III - вона зростала до  $85,06 \pm 4,38$  мод/мл, що було майже у три - чотири рази більше, ніж у невагітних жінок.

Вивчення вмісту цитокінів у сироватці крові у III триместрі вагітності при фізіологічному її перебігу показало, що для них властивий високий рівень IL-1 ( $526,3 \pm 63,02$  пг/мл), IL-4 ( $73,6 \pm 9,4$  пг/мл) та ФНПá ( $498,53 \pm 59,4$  пг/мл). Відзначимо, що, за нашими даними, у здорових дорослих людей рівень цих цитокінів становив відповідно  $32,09 \pm 19,56$  пг/мл ( $p < 0,01$ ),  $23,43 \pm 11,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $24,0 \pm 12,1$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Рівень IL -6, навпаки, був меншим ( $35,21 \pm 7,6$  пг/мл), ніж у здорових людей ( $45,0 \pm 4,9$  пг/мл;  $p > 0,05$ ).

Таким чином, перебіг вагітності у жінок без ЗДА характеризується сталим вмістом заліза та міді в сироватці крові, сироватковим дефіцитом цинку, кобальту та нікелю у II та III триместрах. В еритроцитах відбуваються різно-спрямовані зміни – вміст заліза та нікелю суттєво зменшується, а міді, цинку та кобальту - підвищується. Розвивається сироватково-еритроцитарний та внутрішньоеритроцитарний дисбаланс заліза та інших мікроелементів.

Кількість депонованого заліза наближається до нижньої межі фізіологічного рівня вже у I триместрі вагітності. Виснаження депо заліза супроводжується зменшенням вмісту заліза в еритроцитах.

Перебіг фізіологічної вагітності супроводжується активацією синтезу ЕПО. Сироваткова концентрація ЕПО зростає у I триместрі вагітності, а у III вона перевищує її удвічі порівняно з початком вагітності та у три-чотири рази порівняно з невагітними жінками.

Наприкінці вагітності в сироватці крові виявляється підвищений рівень IL 1, 4 та ФНПá.

Отже, з метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок, у зв'язку з розвитком у ранні терміни вагітності дефіциту заліза та мікроелементозу, доцільним є ретельне обстеження показників червоної крові, стану депо заліза і вмісту мікроелементів та корекція дефіциту заліза і мікроелементозу.

Ми дослідили частоту розвитку, ступінь тяжкості та особливості перебігу ЗДА в ході вагітності.

Методом сліпого скринінгу вивчені показники червоної крові у 51 жінки на 12-15-му, 16-22-му, 31-35-му та 36-40-му тижнях гестації.

На 12-15-му тижні гестації середня кількість еритроцитів у них становила  $3,307 \pm 0,056$  т/л, а гемоглобіну –  $109,098 \pm 1,81$  г/л. Тільки у 12 вагітних (23,53%) з 51 обстеженої не було клініко-лабораторних проявів анемії (RBC  $-3,78 \pm 0,042$  т/л, HGB –  $126,25 \pm 1,49$  г/л). Вагітних із переданемічним станом було 11 (21,57%) – показник HGB у них становив  $113,91 \pm 0,89$  г/л, а RBC –  $3,39 \pm 0,063$  т/л. У цьому терміні гестації анемію I ступеня діагностовано у 49,02% вагітних (25 жінок). Про це свідчили показники червоної крові -RBC -  $3,2 \pm 0,034$  т/л, а HGB –  $102,16 \pm 0,79$  г/л. Вагітних жінок з анемією II-III ступеня було 3 (5,88%). Показники RBC та HGB у них становили відповідно  $2,47 \pm 0,157$  т/л та  $80,67 \pm 5,33$  г/л.

Таким чином, анемію I-III ступенів тяжкості на 12-15-му тижнях гестаційного процесу мали 54,90% жінок та ще 21,57% - переданемічний стан. Оскільки ці обидва стани характеризуються виснаженням тканинного депо заліза, то слід відзначити, що вже в ранньому терміні гестації у 76,47% вагітних мав місце дефіцит заліза. У жінок з анемією вміст сироваткового феритину становив  $37,67 \pm 2,49$  нг/мл, тобто забезпеченість депо заліза знаходилась на нижній межі фізіологічного рівня.

Оскільки в цей термін гестації потреба плода в залізі мінімальна або практично відсутня, слід зробити висновок, що дефіцит депонованого заліза та анемія у цих жінок виникли ще до настання вагітності.

Дослідження мікроелементів у I триместрі вагітності встановило, що при анемії у сироватці крові мають місце значне зниження вмісту заліза та цинку, а також тенденція до зниження міді,

кобальту і нікелю. В еритроцитах також зменшувався вміст заліза, кобальту та нікелю і навпаки підвищувався рівень міді. Виникає сироватково-еритроцитарний дисбаланс міді, цинку, кобальту.

У терміні 16-22 тижні кількість еритроцитів ( $3,088 \pm 0,05$  т/л) та гемоглобіну ( $105,3 \pm 1,83$  г/л) достовірно зменшувалася ( $p < 0,05$ ). Майже в 2 рази знизився відсоток жінок (12,12%) з нормальними показниками гемоглобіну ( $123,5 \pm 1,85$  г/л). Дещо збільшився відсоток жінок з переданемічним станом (27,27%). Кількість вагітних з анемією складала 60,60%. Серед них з анемією I ступеня було 57,57%, II ступеня - 3,03%. Загальна кількість вагітних з виснаженим депо заліза становила 87,87%. Вміст феритину у сироватці крові становив  $29,21 \pm 4,57$  нг/мл.

У II триместрі у вагітних із ЗДА вміст міді у сироватці підвищувався, а цинку – зменшувався ( $p < 0,01$ ). Вміст цинку був у три рази, а кобальту - у два рази нижчим, ніж у вагітних без ЗДА. В еритроцитах зменшувався вміст заліза, нікелю і кобальту. Вміст останнього був у 6-7 разів меншим, ніж у здорових вагітних. Виникало порушення сироватково-еритроцитарного вмісту заліза, нікелю, цинку і кобальту.

На 36-40-му тижні гестації показник HGB у цих жінок складав  $102,22 \pm 1,83$  г/л, а RBC -  $3,24 \pm 0,13$  т/л. Серед них з нормальними показниками кількості еритроцитів ( $3,89 \pm 0,31$  т/л) та вмісту гемоглобіну ( $129,0 \pm 1,83$  г/л) було лише 11,11%. Вагітних з переданемічним станом (RBC  $-3,27 \pm 0,065$  т/л, HGB  $-112,75 \pm 0,73$  г/л) було 14,82%, з анемією I ступеня – 62,96% жінок (RBC  $-2,78 \pm 0,036$  т/л, HGB  $-98,59 \pm 1,06$  г/л), з анемією II ступеня було 11,11%, середній рівень HGB у них становив  $82,0 \pm 1,61$  г/л.

Забезпеченість депо заліза була низькою – вміст сироваткового феритину становив  $32,37 \pm 2,0$  нг/мл.

У III триместрі сироватковий та еритроцитарний вміст заліза та міді суттєво не змінювався. Зберігався сироватково-еритроцитарний дисбаланс заліза, цинку, кобальту та нікелю.

Як зазначалось вище, мікроелементоз виникає у вагітних жінок без анемії, особливо наприкінці гестаційного процесу. Слід зауважити, що дисбаланс мікроелементів у вагітних з анемією більш значний.

Еритропоетинсинтезувальна функція у вагітних із ЗДА у I та II триместрах була більш напруженою, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. У третьому триместрі навпаки спостерігалось її пригнічення.

Вміст II-1, II-4 та II-6 у сироватці крові вагітних з анемією I ступеня достовірно не відрізнявся від рівня у жінок без ЗДА. Проте при анемії тяжкого ступеня рівень їх, за винятком II-6, був достовірно вищим, ніж у здорових вагітних.

Сироватковий вміст ФНПа у жінок з анемією I та II-III ступенів був у 1,5-2,5 разу меншим, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Визначена від'ємна кореляція ФНПа з ЕПО ( $r_{xy} = -0,485$ ).

Таким чином, ЗДА та особливо дефіцит заліза спостерігається у значній кількості жінок ще до настання вагітності чи на її початку. Протягом вагітності спостерігається збільшення кількості жінок із залізодефіцитом, мікроелементозом та прогресивно зростає частота анемії середнього та тяжкого ступенів. Наприкінці вагітності лише 11,76% вагітних мали нормальні показники червоної крові, у 74,07% - діагностована анемія та ще 13,73% - перебували у переданемічному стані, тобто депо заліза у них було спустошеним. Загалом депо заліза було спустошеним у 87,80% вагітних.

У III триместрі вагітності у жінок з анемією спостерігається пригнічення синтезу еритропоетину та активація негативних регуляторів еритропоезу.

Отже, доцільним є ретельне обстеження стану депо заліза та показників червоної крові у жінок із самого початку взяття їх на облік з приводу вагітності та корекція дефіциту заліза, дисбалансу мікроелементів чи лікування вже наявної ЗДА.

Основою лікування ЗДА є використання препаратів  $\square$  з високим ступенем абсорбції заліза. Умовою ефективної терапії є довготривале призначення цих препаратів [Дворецкий Л. И., 1998; Гусева С. А., 2000].

Важливим є те, що гестаційний процес обмежений відповідним часом, з іншого боку, існує обмежений час з моменту виявлення анемії та завершення вагітності - все це дуже часто скорочує



термін її лікування [Шехтман М.М., 1999]. Ці фактори потребують використання в терапії ЗДА нових препаратів заліза.

Нами досліджена ефективність 30-денного курсу лікування анемії у 87 вагітних жінок шляхом використання препарату Глобірон-Н виробництва фірми “Аглоумед Лтд,” Індія. До складу препарату входить фумараторганічна сполука двовалентного заліза з високим вмістом елементарного заліза (до 33%). Його призначали перорально з розрахунку 3 мг/кг маси тіла чистого заліза на добу (дві капсули на добу після їжі, що еквівалентно 200 мг елементарного заліза) протягом одного місяця.

Глобірон-Н отримували 29 вагітних в терміні гестації 18-25 тижнів (I підгрупа), 28 вагітних в терміні гестації 28-30 тижнів (II підгрупа), та 30 жінок на 33-37 тижні гестації (III підгрупа).

Серед жінок I підгрупи у 6 був переданемічний стан, у 21 – анемія I ступеня та у 2 – анемія II ступеня. Середній рівень гемоглобіну та еритроцитів у них становив відповідно  $96,35 \pm 1,22$  г/л та  $2,82 \pm 0,03$  т/л.

Використання Глобірону-Н не привело до суттєвого підвищення показників червоної крові. Після закінчення місячного терміну лікування рівень гемоглобіну становив  $99,93 \pm 1,91$  г/л, а кількість еритроцитів –  $3,0 \pm 0,09$  т/л.

Разом з тим у 5 вагітних прийняття Глобірону-Н супроводжувалося побічною дією. У однієї вагітної була діарея, у 2 – закріп, у 1 – блювання, у 1 – алергічні на шкірні висипання.

Аналіз динаміки RBC та HGB показав, що за отриманими результатами можна виділити дві групи жінок. У переважної частини (20 жінок - 69%) результат лікування був позитивним. У них феротерапія сприяла підвищенню HGB з  $94,65 \pm 1,28$  г/л до  $104,4 \pm 2,03$  г/л ( $p < 0,05$ ), а RBC – із  $2,73 \pm 0,08$  т/л до  $3,22 \pm 0,05$  т/л ( $p < 0,05$ ). Підвищення вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів становило відповідно 10,2% та 18%. Середній показник збільшення гемоглобіну становив  $9,75 \pm 1,57$  г/л, а середній щодобовий темп збільшення - 0,33 г/л.

У меншій частини (9 вагітних - 31%), навпаки, спостерігалось погіршення показників. У них кількість гемоглобіну знижувалася зі  $100,11 \pm 2,26$  г/л до  $92,67 \pm 2,45$  г/л ( $p < 0,05$ ), а кількість еритроцитів - із  $2,96 \pm 0,06$  т/л до  $2,87 \pm 0,11$  т/л ( $p < 0,05$ ). Цю частину вагітних слід вважати резистентними до феротерапії.

У II підгрупі (28 жінок) курс феротерапії не забезпечував достовірного підвищення показників червоної крові. Так, кількість гемоглобіну мала тенденцію до збільшення з  $93,36 \pm 1,74$  г/л до  $98,54 \pm 1,57$  г/л ( $p > 0,05$ ), а кількість еритроцитів із  $2,79 \pm 0,05$  т/л – до  $2,95 \pm 0,10$  т/л ( $p > 0,05$ ). У більшій частини жінок (67,9%) другої підгрупи феротерапія забезпечувала тенденцію до підвищення вмісту гемоглобіну (з  $89,05 \pm 1,33$  г/л до  $100,32 \pm 1,77$  г/л ( $p > 0,05$ )) та кількості еритроцитів (з  $2,61 \pm 0,08$  т/л до  $2,997 \pm 0,14$  т/л ( $p > 0,05$ )). Збільшення кількості гемоглобіну та еритроцитів становило 12,3% та 15% відповідно. Середнє збільшення гемоглобіну досягало  $11,26 \pm 1,99$  г/л, а щоденне збільшення - 0,37 г/л.

У меншій частини вагітних (32,1%) по закінченні курсу феротерапії показники погіршувалися. Вміст гемоглобіну зменшувався із  $102,44 \pm 2,86$  г/л до  $94,78 \pm 2,87$  г/л ( $p > 0,05$ ), а кількість еритроцитів - із  $3,16 \pm 0,098$  т/л до  $2,83 \pm 0,088$  т/л ( $p < 0,05$ ).

У III підгрупі вагітних (30 жінок) застосування феротерапії сприяло лише тенденції покращання показників гемоглобіну (з  $94,83 \pm 1,24$  г/л до  $98,0 \pm 1,41$  г/л;  $p > 0,05$ ) та кількості еритроцитів (із  $2,92 \pm 0,04$  т/л до  $3,08 \pm 0,06$  т/л;  $p > 0,05$ ). Як і у двох попередніх підгрупах, у 70,3% жінок підвищувався вміст гемоглобіну з  $93,5 \pm 0,99$  г/л до  $99,73 \pm 1,01$  г/л ( $p < 0,001$ ) та еритроцитів з  $2,91 \pm 0,05$  т/л до  $3,13 \pm 0,06$  т/л ( $p < 0,05$ ). Тобто у цьому терміні гестації збільшення гемоглобіну та еритроцитів було найменшим і становило 6,5% та 7,5% відповідно. Середнє збільшення кількості гемоглобіну становило  $6,23 \pm 0,75$  г/л, а щодобове - лише 0,21 г/л. У

29,7% вагітних ці показники погіршувалися – вміст гемоглобіну зменшувався з  $98,28 \pm 4,17$  г/л до  $92,28 \pm 2,94$  г/л ( $p < 0,05$ ), а кількість еритроцитів – з  $3,17 \pm 0,20$  т/л до  $2,84 \pm 0,086$  т/л ( $p < 0,05$ ).

Отже, близько 30% вагітних із дефіцитом заліза чи ЗДА є резистентними до терапії Глобіроном-Н. При цьому частка ферорезистентних вагітних не змінюється в ході перебігу гестаційного процесу. У більшій частини вагітних (близько 70%) терапія Глобіроном-Н сприяє лише деякому покращанню показників червоної крові. Збільшення HGB та RBC було найнижчим ( $p < 0,05$ ) у вагітних, що лікувалися у III триместрі.

Умовою ефективної терапії ЗДА є довготривале призначення препаратів заліза. Проблемою є висока токсичність препаратів на основі двовалентного заліза. Отруєння препаратами заліза в токсикологічному реєстрі розглядаються як найбільш небезпечні (Маркова М. В., Афанасьєв В.В., Цибулькін Е.К., 1999; Соболева М.К., Кольцов О.В., 2002).

Це сприяло створенню "нового покоління" препаратів на основі ГПК-Fe<sup>3+</sup>. Такими препаратами є Мальтофер, Ферум лек та Мальтофер фол.

У 26 вагітних проведено лікування ЗДА препаратом Мальтофер з розрахунку 3 мг/кг маси тіла чистого заліза на одну добу протягом 30 днів.

У жінок на початку лікування середній рівень HGB складав  $86,15 \pm 1,40$  г/л, а RBC –  $2,60 \pm 0,041$  т/л. Показники MCV, MCH і MCHC становили відповідно  $90,96 \pm 0,78$  фл,  $33,79 \pm 0,28\%$  та  $371 \pm 3,65$ . Величина HGT знаходилася на рівні  $0,31 \pm 0,003$ , а ретикулоцитозу становила  $4,64 \pm 0,11\%$ . Такі показники свідчили про наявність анемії середнього ступеня тяжкості.

Клінічними проявами ЗДА у жінок були задишка при фізичному навантаженні (100%), тахікардія (100%), блідість шкіри (100%), запаморочення (88,5%), артеріальна гіпотензія (80,7%), біль у ділянці серця (88,5%), втомлюваність (100%), зниження пам'яті (100%), м'язова слабкість (88,5%), головний біль (19,2%), сухість та лущення шкіри (33,3%), заїди у куточках рота (3,8%), спотворення смаку (7,6%), випадіння волосся (7,6%).

Через 2 тижні з початку лікування виявлялася тенденція до підвищення HGB та RBC. Вміст HGB становив  $89,77 \pm 1,30$  г/л, кількість RBC –  $2,71 \pm 0,072$  т/л. Показники MCV, MCH та MCHC залишалися на вихідному рівні. Дещо збільшувався показник HGT ( $P < 0,05$ ). У цей термін відбувалося більш ніж подвійне підвищення кількості ретикулоцитів.

Після закінчення курсу лікування вміст HGB підвищувався до  $106,31 \pm 1,88$  г/л, кількість RBC зростала до  $3,13 \pm 0,026$  т/л. Показник HGT повертався до вихідного рівня. Зберігалися прояви ретикулоцитарного кризу. За період лікування збільшення HGB у жінок становило  $20,15 \pm 1,78$  г/л (23,48%). Середнє щодобове збільшення HGB досягало 0,67 г/л.

У всіх жінок зникали задишка при фізичних навантаженнях і тахікардія, а також скарги на втомлюваність, зниження пам'яті, м'язову слабкість, головний біль, спотворення смаку, запаморочення, біль у ділянці серця. Побічної дії Мальтоферу в жодному випадку не зареєстровано.

Дослідження динаміки депо заліза за показником сироваткового феритину встановило, що його вміст на початку лікування був  $26,97 \pm 3,61$  нг/мл. Призначення Мальтоферу сприяло підвищенню сироваткової концентрації феритину. На кінець терміну лікування її показник наближався до фізіологічного рівня. При цьому у 61,5% жінок він його досягав.

Застосування Мальтоферу сприяло відновленню вмісту мікроелементів як у сироватці, так і в еритроцитах. Так, на 7-му добу після призначення препарату відновлювався до фізіологічного сироватковий та еритроцитарний вміст заліза і нікелю, а також сироватковий вміст міді і кобальту. Через 14 днів відновлювався вміст цинку у сироватці. Відновлення сироваткового вмісту кобальту і нікелю було короткочасним – уже на 30-ту добу від початку лікування знову спостерігався їх дефіцит. Еритроцитарний вміст цинку суттєво не змінювався, кобальту прогресивно зменшувався і після 30-денної терапії він був більш ніж у три рази меншим, ніж на початку. Вміст нікелю після достовірного підвищення на 7- 14-ту добу наприкінці лікування досягав початкового рівня.

Завдяки терапії Мальтофером відновлювався фізіологічний сироватково-еритроцитарний баланс заліза і міді. Покращувався баланс заліза з цинком, кобальтом і нікелем. У сироватці крові відбувалося відновлення фізіологічного балансу в парах залізо - мідь і залізо - цинк. За рахунок

дефіциту сироваткового кобальту і нікелю зберігався дисбаланс у парах залізо - кобальт і залізо - нікель.

На третьому тижні від початку лікування вміст сироваткового ЕПО збільшувався майже удвічі.

Таким чином, пероральне застосування Мальтоферу протягом 30-денного терміну забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

Аналіз перебігу вагітності та пологів і частоти патологічних станів у новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування ЗДА феропрепаратами та тих жінок, що лікувалися Мальтофером, встановив високу його ефективність.

Так, лікування Мальтофером забезпечувало значне зменшення частоти хронічної фетоплацентарної недостатності (7,7% проти 37,8%), передчасного відходження навколоплідних вод (23,08% проти 35,55%), первинної слабкості пологової діяльності (19,23% проти 24,44%). Окрім того, у жінок, що лікувалися Мальтофером, не було випадків діагностики безводного періоду більше 10 годин, а також випадків закінчення пологів кесаревим розтином. У вагітних, що не отримували лікування, безводний період більше 10 годин спостерігався у 13,13% випадків, а частота ведення пологів кесаревим розтином становила 22,22%.

Серед новонароджених від матерів, що не отримували лікування ЗДА оцінку 6-7 балів за шкалою Апгар мали 22,22% (10) дітей, 7-8 балів - відповідно 22,22% (10) новонароджених та 55,56% (25) дітей отримали оцінку 8-9 балів. Ці показники були гіршими, ніж у новонароджених від матерів, що лікувалися Мальтофером. У останніх оцінку 7-8 балів на 1-й та 5-й хвилині отримали 7,69% (2) дітей, а решта – 92,31% (24) відповідно 8-9 балів. Обвиття пуповини навколо шиї та тулуба виявляли у 13,33% (6) новонароджених від матерів, що не отримували лікування, та не спостерігали у дітей від матерів, що лікувалися Мальтофером. Лікування Мальтофером сприяло зменшенню частоти внутрішньоутробної гіпотрофії. Так, гіпотрофія I-II ступенів діагностована у 15,55% (7) дітей від матерів, що не отримували лікування, та не спостерігалася жодного разу у дітей матерів, що лікувалися Мальтофером.

Грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у 80% (36) дітей, від матерів, що не лікувалися, та у всіх дітей, матері яких отримували Мальтофер. У задовільному стані на 5-6-ту добу життя з пологового будинку виписано відповідно 55,55% (25) та 84,61% (22) новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування, та тих, що лікувалися Мальтофером.

Отже, застосування Мальтоферу для лікування ЗДА у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та балансу мікроелементів, активацію синтезу ЕПО, сприятливий перебіг вагітності і пологів, зменшення частоти патологічних станів у новонароджених дітей, а також характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

Нами зіставлені клініко-лабораторні показники жінок, що отримували лікування Глобіроном-Н – саме тієї частки, що розпочинала прийом препарату у терміні гестації  $28,38 \pm 1,22$  тижня (28 пацієнток) та 26 вагітних, що лікувалися Мальтофером, починаючи з  $28,15 \pm 1,15$  тижня вагітності.

Ефективність використання Мальтоферу для лікування ЗДА у вагітних жінок була значно вищою, порівняно з препаратом Глобірон – Н. У жінок, що отримували Мальтофер рідше порівняно з вагітними, що лікувалися Глобіроном-Н, спостерігалася передчасне відходження навколоплідних вод (23,8% проти 35,7%) та первинна слабкість пологової діяльності (19,23% проти 21,41%). Окрім того, у жінок, що лікувалися Мальтофером, не було жодного випадку діагностики безводного періоду більше 10 годин, а також випадків закінчення пологів кесаревим розтином. У вагітних жінок, що лікувалися Глобіроном-Н, безводний період більше 10 годин спостерігався у 10,7% випадків, а частота ведення пологів кесаревим розтином становила 17,85%.

Серед новонароджених від матерів із ЗДА, що отримували лікування Глобіроном-Н, оцінку 6-7 балів за шкалою Апгар отримали 21,42% (6) дітей, 7-8 балів – відповідно 25% (7) новонароджених, 53,58% (15) дітей отримали оцінку 8-9 балів. Ці показники були гіршими, ніж у дітей, матері яких лікувались Мальтофером. У останніх оцінку 7-8 балів на 1-й та 5-й хвилині отримали 7,69% (2) дітей, а решта – 92,31% (24) відповідно 8-9 балів. Обвиття пуповини навколо шиї мало

місце у 1 дитини (3,57%) від матері, що лікувалася Глобіроном-Н, та не спостерігалось у дітей від матерів, що отримували Мальтофер. Внутрішньочеревна гіпотрофія I ступеня діагностована у 7,14% (2) дітей від матерів, що лікувалися Глобіроном-Н, та не зустрічалася жодного разу у дітей матерів, що отримували Мальтофер. Грудне вигодовування на першу добу життя розпочато у 89,29% (25) дітей матерів, що лікувалися Глобіроном-Н, та у всіх дітей, матері яких отримували Мальтофер. У задовільному стані на 5-6-ту добу життя з пологового будинку виписано 60,71% (17) дітей матерів, що лікувалися Глобіроном-Н, та 84,61% (22) новонароджених матерів, що лікувалися Мальтофером.

Отже, перебіг пологів у вагітних жінок, що отримували лікування Мальтофером, був більш сприятливим. У них з меншою частотою спостерігалися передчасне відходження навколоплідних вод та первинна слабкість пологової діяльності, не було жодного випадку тривалого безводного періоду, а також випадків ведення пологів кесаревим розтином. Частота патологічних станів у новонароджених дітей від матерів, що лікувалися Мальтофером, була меншою. У них не спостерігалися випадки внутрішньоутробної гіпотрофії, вони мали набагато кращі показники за шкалою Апгар, адаптація їх до позаутробного життя проходила значно краще.

Таким чином, з метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок із ЗДА раціональним є застосування препарату Мальтоферу.

Результати досліджень дозволяють суттєво розширити знання патогенезу анемії у вагітних. Початок та розвиток ЗДА відбувається за умови напруженості синтезу ЕПО у I та II триместрах і виснаження його у III триместрі. Певне значення має високий рівень негативних регуляторів еритропоезу (IL-1 та IL-4). Мікроелементоз є складовою патогенезу ЗДА. Вже у I триместрі він більш значний, ніж у здорових вагітних. Зменшується вміст сироваткового заліза, цинку, міді, кобальту і нікелю, еритроцитарний вміст заліза, кобальту та нікелю, а рівень міді, навпаки, підвищується. Завдяки цьому виникає та посилюється сироватково-еритроцитарний і внутрішньоеритроцитарний дисбаланс заліза та інших мікроелементів. У II триместрі прогресують порушення сироватково-еритроцитарного вмісту заліза, нікелю та особливо цинку і кобальту. Відбувається подальше зменшення вмісту заліза, нікелю та особливо кобальту в еритроцитах. Зберігається сироватково-еритроцитарний дисбаланс заліза і нікелю, прогресує дисбаланс цинку і кобальту. У III триместрі у вагітних із ЗДА зберігається сироватково-еритроцитарний дисбаланс заліза, цинку, кобальту та нікелю. Прогресує внутрішньоеритроцитарний дисбаланс у парах мікроелементів залізо-мідь, залізо-цинк, залізо-кобальт, залізо-нікель.

На нашу думку, дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) є важливим компонентом патогенезу ЗДА у вагітних та одним із головних чинників резистентності таких хворих до монотерапії препаратами заліза. Це збігається з даними інших дослідників (Кудрин А.В., 1998; Амонов И.И., 2004).

Найбільш значущим та провідним при анемічному мікроелементозі у вагітних жінок є сироватковий і особливо еритроцитарний дефіцит заліза. Про це свідчить те, що найбільш ранніми та вираженими при ЗДА були зміни саме вмісту заліза в еритроцитах та сироватці крові, а також можливість корекції мікроелементозу при монотерапії препаратом заліза Мальтофером.

Отже, відповідно до сучасної класифікації [Видиборець С.В., Гайдуко-ва С.М., 2001; Гайдукова С.М., Видиборець С.В., 2004] анемію у вагітних слід віднести до змішаної форми, при якій має місце поєднання ЗДА з дефіцитом та дисбалансом мікроелементів.

## ВИСНОВКИ

1. На початку гестаційного процесу ЗДА виявляється у 54,90% обстежених жінок, а дефіцит заліза - у 76,47%. Протягом вагітності збільшується кількість жінок із залізодефіцитом, дисбалансом мікроелементів (мікроелементозом) та прогресивно зростає частота анемії середнього та тяжкого ступенів. Наприкінці гестаційного процесу 11,76% вагітних жінок мають нормальні показники червоної крові, 74,51% - анемію різного ступеня тяжкості та 13,73% вагітних - переданемічний стан. У цілому в цей термін гестації дефіцит заліза виявляється у 88,24% обстежених вагітних.

2. Дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз), що виникає у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, створює передумови для розвитку ЗДА. Перебіг вагітності характеризується сиро-

ватковим дефіцитом цинку, кобальту та нікелю. В еритроцитах вміст заліза та нікелю зменшується, а міді, цинку та кобальту - підвищується. Це сприяє розвитку сироватково-еритроцитарного та внутрішньоеритроцитарного дисбалансу вмісту заліза та інших мікроелементів. Кількість депонованого заліза досягає мінімальної фізіологічної межі у другому триместрі. Наприкінці вагітності виснажується депо заліза та порушується позитивна кореляція вмісту заліза в депо та гемоглобіну.

3. У ході гестаційного процесу спостерігається значне напруження еритропоетинсинтезувальної функції. У першому триместрі сироваткова концентрація еритропоетину досягає  $44,51 \pm 2,97$  мод/мл, у третьому -  $85,06 \pm 4,38$  мод/мл, що у три – чотири рази більше, ніж у здорових невагітних жінок. Значна потреба в еритропоетині та підвищений наприкінці гестаційного процесу рівень негативних регуляторів еритропоезу - інтерлейкінів 1, 4 та фактора некрозу пухлин альфа спричиняють високу схильність до анемії.

4. Для вагітних з анемією властивий значний дисбаланс мікроелементів. Сироватковий вміст заліза, цинку та кобальту зменшений. В еритроцитах спостерігається прогресивне зменшення вмісту заліза, нікелю та кобальту. Порушується співвідношення сироватково-еритроцитарного вмісту заліза, нікелю та особливо цинку і кобальту. Показники співвідношення сироваткового заліза та інших мікроелементів (міді, цинку, кобальту, нікелю) значно менші, ніж у жінок без анемії. Також значно меншими є величини співвідношення в парах залізо – мідь та залізо - цинк в еритроцитах.

5. Провідними факторами патогенезу ЗДА у вагітних жінок є відносний дефіцит еритропоетину, особливо у III триместрі, активація негативних регуляторів еритропоезу – ІІ-1 та ІІ- 4, низький рівень забезпеченості депо заліза, сироватковий і особливо еритроцитарний дефіцит заліза, дисбаланс заліза та міді, цинку, кобальту, нікелю. Провідними при анемічному мікроелементозі у вагітних жінок є сироватково-еритроцитарний дефіцит та дисбаланс заліза.

6. Дослідження ефективності лікування ЗДА у вагітних шляхом використання препарату Глобірон-Н встановило, що близько 30% жінок є резистентними до терапії. Частина ферорезистентних вагітних не змінюється в ході перебігу гестаційного процесу. У більшій частині вагітних (близько 70%) терапія Глобіроном-Н сприяє деякому покращанню показників червоної крові. Відсотковий приріст кількості гемоглобіну та вмісту еритроцитів найнижчий у жінок, що розпочали лікування у третьому триместрі вагітності.

7. Застосування Мальтоферу для лікування ЗДА анемії забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та фізіологічного балансу мікроелементів у сироватці крові та еритроцитах, активацію еритропоетинсинтезувальної функції, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

8. У разі лікування Мальтофером відбувалося зменшення частоти розвитку хронічної фетоплацентарної недостатності (7,7% проти 37,8% жінок, що не отримували лікування), передчасного відходження навколоплідних вод (відповідно 23,08% проти 35,55%), первинної слабкості пологової діяльності ( відповідно 19,23% проти 24,44%), не виникали випадки тривалого безводного періоду та потреба у закінченні пологів кесаревим розтином. У новонароджених дітей спостерігалось зменшення частоти патологічних станів та покращання ранньої неонатальної адаптації.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.3 метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок, у зв'язку з розвитком у ранні терміни гестаційного процесу дефіциту заліза та мікроелементозу, доцільним є ретельне обстеження показників червоної крові, стану депо заліза і вмісту мікроелементів та корекція дефіциту заліза, дисбалансу мікроелементів (мікроелементозу) чи лікування наявної ЗДА.

2.Для оцінки стану забезпеченості вагітних жінок еритропоетином доцільно використовувати його нормативні показники. Концентрація еритропоетину в сироватці крові у жінок у першому триместрі вагітності становить  $44,51 \pm 2,97$  мод/мл з коливанням 30,75 - 55,89 мод/мл, у другому триместрі –  $35,97 \pm 2,57$  мод/мл з коливанням 24,38 – 47,35 мод/мл, у третьому триместрі –  $85,06 \pm 4,38$  мод/мл з коливанням 60,70 мод/мл – 103,01 мод/мл.

3. Сироватковий вміст мікроелементів у жінок з фізіологічним перебігом вагітності має становити у I, II та III триместрах відповідно для заліза  $17,60 \pm 1,43$  мкмоль/л,  $19,13 \pm 2,05$  мкмоль/л та  $18,69 \pm 1,52$  мкмоль/л, для міді  $18,20 \pm 1,45$  мкмоль/л,  $18,39 \pm 0,67$  мкмоль/л та  $19,84 \pm 1,74$  мкмоль/л, для цинку  $20,15 \pm 1,27$  мкмоль/л,  $9,06 \pm 0,46$  мкмоль/л, та  $8,30 \pm 0,38$  мкмоль/л, для кобальту  $7,03 \pm 0,69 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л,  $7,1 \pm 0,60 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л та  $3,62 \pm 0,42 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л, для нікелю  $8,72 \pm 0,59 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л,  $7,08 \pm 0,27 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л та  $5,57 \pm 0,42 \cdot 10^{-3}$  мкмоль/л.

4. Для лікування ЗДА у вагітних жінок раціональним є застосування препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза - Мальтоферу.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маркевич В.Е., Лобода А.М., Пилипець І.В., Тодерюк В.В. Сучасні аспекти лікування анемії у вагітних, новонароджених та дітей інших вікових груп (частина I) // Вісник Сумського державного університету. - 2002. - № 8 (41). - Ч.1.- С. 86-90 (Пошук і аналіз літературних джерел, написання та підготовка статті до друку).
2. Маркевич В.Е., Лобода А.М., Пилипець І.В., Тодерюк В.В. Сучасні аспекти лікування анемії у вагітних, новонароджених та дітей інших вікових груп (частина II) // Вісник Сумського державного університету. - 2002. - № 11 (44). - Ч.1. - С. 44-48 (Пошук і аналіз літературних джерел, написання та підготовка статті до друку).
3. Пилипець І.В., Маркевич В.В., Бабар Т.В. Поширеність залізодефіцитної анемії та ступінь її важкості у вагітних різного терміну гестації // Вісник Сумського державного університету. - 2004. - № 7 (66). - С. 120-124 (Набір матеріалу, статистична обробка, написання та підготовка статті до друку).
4. Пилипець І.В., Маркевич В.В., Бабар Т.В. Ефективність лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок залежно від терміну гестації // Вісник Сумського державного університету. - 2004. - № 7 (66). - С. 95-99 (Набір матеріалу, статистична обробка, аналіз і узагальнення отриманих результатів, написання статті).
5. Вдовиченко Ю.П., Маркевич В.В. Оцінка ефективності лікування залізодефіцитної анемії у вагітних препаратом Мальтофер. Збірник наукових праць співробітн. НМАПО ім. П.Л.Шупика. К.; 2006.- Вип. 15. - Кн.3. - С.107-114 (Набір матеріалу, статистична обробка, написання та підготовка статті до друку).
6. Маркевич В.Е., Тарасова І.В., Турова Л.О., Маркевич В.В. Мікроелементна забезпеченість у системі мати- плацента - плід - новонароджений // Вісник Сумського державного університету. - 2007. - № 1. - С. 52-58 (Набір матеріалу, статистична обробка, написання та підготовка статті до друку).
7. Маркевич В.В. Ефективність глобірону при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних // Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини. Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції. - Суми, 2004. - С. 85.
8. Маркевич В.В. Стан депо заліза та забезпеченість еритропоетином жінок з фізіологічним перебігом вагітності // Матеріали IX Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль, 2005. - С. 262.
9. Маркевич В.В. Мікроелементне забезпечення вагітних жінок із залізодефіцитною анемією // Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. - Суми, 2005. - С.103.
10. Маркевич В.В. Забезпеченість мікроелементами жінок з фізіологічним перебігом вагітності // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. - Ужгород, 2005. - С. 91.

11. Маркевич В.В. Лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок Мальтофером // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. – Суми, 2006. – С. 10-11.

12. Маркевич В.В. Забезпеченість еритропоетином вагітних жінок із залізодефіцитною анемією // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів.-Суми, 2007.-С. 15.

### АНОТАЦІЯ

Маркевич В.В. Оптимізація тактики ведення вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2008.

Наукова робота присвячена вирішенню актуального питання сучасного акушерства – оптимізації тактики ведення вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією. Автором досліджені особливості мікроелементного забезпечення, стану депо заліза, еритропоетинсинтезувальної функції та значення негативних регуляторів еритропоезу –інтерлейкінів 1, 4, 6 і ФНПа при фізіологічному перебігу вагітності та у разі розвитку залізодефіцитної анемії. Розширені знання з патогенезу залізодефіцитної анемії у вагітних жінок. Обґрунтовані доцільність та ефективність використання для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок препаратів на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, вагітність, мікроелементи, Мальтофер.

### ANNOTATION

Markevich V. V. Medical supervision of pregnant women, with iron deficiency anemia: the optimization of tactics. – Manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.01 –obstetrics and gynecology. – P. L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2008.

The research deals with an urgent problem of modern tocology – the problem of optimizing pregnancy management tactics with patients suffering from ferruddeficient anemia. The author analyses the peculiarities of trace elements supply, ferrum depot state, erythropoietin synthesis function, and the values of erythropoietin negative regulators, interleukines 1,4,6 and TNF $\alpha$ , for both physiologic run pregnancy and ferruddeficient anemia development. The research helped to enlarge on the information about pathogenesis of pregnant patients anemia. There are given some grounds for the conclusion that using medical preparations based on hydroxidepolymaltose ferrum complexes for treating pregnant patients suffering from ferruddeficient anemia is to be considered effective and expedient.

Key words: ferruddeficient, anemia, pregnancy, trace elements, Maltofer.

### АННОТАЦІЯ

Маркевич В.В. Оптимізація тактики ведення вагітності у жінок з залізодефіцитною анемією. – Рукопис.

Дисертація на соискание ученої ступеня кандидата медичних наук по спеціальності 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МЗ України, Київ, 2008.

Наукова робота присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасного акушерства – оптимізації тактики ведення вагітності у жінок з залізодефіцитною анемією (ЖДА). Автором вивчені особливості мікроелементного забезпечення, стан депо заліза, еритропоетинсинтезувальної функції та значення негативних регуляторів еритропоезу –інтерлейкінів 1, 4, 6 і ФНО $\alpha$  при фізіологічному перебігу вагітності та у разі розвитку ЖДА.

Течение вагітності у жінок без клініко-лабораторних проявів ЖДА характеризується стабільним вмістом заліза та міді в сироватці крові, виникненням сировоточного

дефицита цинка, кобальта и никеля во втором триместре и прогрессированием его в третьем триместре. В ходе гестационного процесса в эритроцитах происходят разнонаправленные изменения содержания микроэлементов – содержание железа и никеля существенно уменьшается, а меди, цинка и кобальта - увеличивается. Это способствует развитию сывороточно - эритроцитарного и внутриэритроцитарного дисбаланса содержания железа и других микроэлементов.

Количество депонированного железа приближается к нижней границе физиологического уровня уже в первом триместре беременности и достигает его во втором. Истощение депо железа сопровождается уменьшением содержания железа в эритроцитах.

В ходе физиологической беременности происходит активация эритропоэтинсинтезирующей функции. В конце гестационного процесса в сыворотке крови определяется повышенное содержание так называемых негативных регуляторов эритропоэза – интерлейкинов 1, 4 и ФНО $\alpha$ .

Поэтому для оптимизации тактики ведения беременности, в связи с развитием в ранние сроки гестационного процесса дефицита железа и микроэлементаза, целесообразно исследование показателей красной крови, состояния депо железа и содержания микроэлементов, а также коррекция дефицита железа и дисбаланса микроэлементов.

ЖДА и особенно дефицит железа встречаются у большого количества женщин еще до наступления беременности или в начале гестационного процесса. На протяжении беременности наблюдается увеличение количества женщин с железodefицитом, дисбалансом микроэлементов (микроэлементозом) и прогрессивно увеличивается частота анемии средней и тяжелой степени. В конце гестационного процесса только 11,76% беременных имели нормальные показатели красной крови, у 74,51% - диагностировали анемию разной степени тяжести, и еще 13,73% беременных находились в преданемическом состоянии, то есть депо железа у них было истощено. В целом депо железа было истощено у 88,24% беременных.

В третьем триместре беременности у женщин с анемией наблюдается угнетение эритропоэтинсинтезирующей функции и активация так называемых негативных регуляторов эритропоэза.

Таким образом, целесообразным является исследование депо железа и показателей красной крови у женщин с начала взятия их на учет в связи с беременностью с целью коррекции дефицита железа, дисбаланса микроэлементов (микроэлементоза) или лечения ЖДА.

Изучение эффективности Глобирона-Н при лечении ЖДА показало, что около 30% беременных женщин являются резистентными к его действию. У большей части беременных (около 70%) терапия Глобиромом-Н способствовала некоторому улучшению показателей красной крови. Прирост количества гемоглобина и содержания эритроцитов был наиболее низким ( $p < 0,05$ ) у беременных, лечение которых начинали в третьем триместре.

Использование препарата Мальтофера для лечения ЖДА у беременных женщин обеспечивает существенное улучшение показателей красной крови, восстановление депо железа и баланса микроэлементов, активацию эритропоэтинсинтезирующей функции, благоприятное течение беременности и родов, уменьшение частоты патологических состояний у новорожденных детей, а также характеризуется 100% комплаентностью и отсутствием побочного действия. Поэтому с целью оптимизации тактики ведения беременности у женщин с ЖДА рационально применение препарата Мальтофера.

Ключевые слова: железodefицитная анемия, беременность, микроэлементы, Мальтофер.



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

**ЗДА** – залізодефіцитна анемія

**ЕПО** – еритропоетин

**ФНП $\alpha$**  – фактор некрозу пухлин альфа

**IL** – інтерлейкін

**RBC (Red Blood Cells)** – еритроцити

**HGB (Hemoglobin)** – концентрація гемоглобіну

**HCT (Hematocrit)** – гематокрит

**MCH (Mean Cell Hemoglobin)** – середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті

**MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration)** – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

**MCV (Mean Cell Volume)** – середній об'єм еритроцитів

**Fe** – залізо

**Cu** – мідь

**Zn** - цинк

**Co** – кобальт

**Ni** - нікель

Підписано до друку 02.11.2007 р.

Замовлення №

Обл. – вид. арк. 0,9.

Видавництво СумДУ.

Формат 60x 90/ 16.

Наклад 100 прим.

Ум. друк. арк. 0,9.

Свідоцтво 2365 від 08. 12. 2005 р.

Папір офс.

Друк. офс.

40007, м. Суми, вул Римського-Корсакова, 2.

Друкарня СумДУ, 40007, м. Суми, вул. Римського – Корсакова, 2.