

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

І.А. Анчева

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

Одеський національний медичний університет

**Резюме.** Метою дослідження є патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції плаценти, асоційованої із залізодефіцитною анемією. Показано, що для дисфункції плаценти, асоційованою із дефіцитом заліза, є характерними помірно виражені зміни гормонального профілю у вигляді зниження продукції прогестерону та пролактину, а також тісний зв'язок дисфункції плаценти з наявністю проявів сидеропенічного синдрому.

Проаналізовані результати комплексного лікування дисфункції плаценти в жінок із залізодефіцитною анемією, визначені основні напрямки патогенетично обґрунтованої терапії для даної категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** вагітність, дисфункція плаценти, залізодефіцитна анемія, патогенез, лікування.

**Вступ.** Одною з основних причин перинатальної захворюваності та смертності є дисфункція плаценти, при якій суттєво знижується здатність фетоплацентарного комплексу підтримувати адекватний обмін між організмами матері та плода, що веде до порушення транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної та інших функцій плаценти [1, 8, 10]. У патогенезі дисфункції плаценти провідну роль відіграють порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів спільно з циркуляторними порушеннями, інволюційно-дистрофічними змінами, зумовленими в тому числі хронічною гіпоксією, яка поглиблюється при анемії вагітних.

Відповідно до даних літератури частота маніфестного дефіциту заліза у вагітних у світі коливається від 25 до 50 % [9]. В Україні та інших країнах СНД за останні 10 років відзначається значне збільшення частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних [1]. За нашими даними, у 2009-2013 рр. частота анемії вагітних зросла з 15,0 % до 22,6 %. У кожному другому випадку причиною анемії у вагітних є залізодефіцит, а у 22,4 % жінок прояви помірної анемії відзначаються вже на ранніх термінах вагітності. Часта асоціація анемії вагітних та дисфункції плаценти характеризується об'єднанням гемодинамічних порушень у системах матково-плацентарного і плодово-пуповинного кровотоку в артеріях хоріальної пластинки, опорних ворсин, судин пуповини, зменшенням об'єму капілярної крові, розширенням венозної частини плацентарно-плодового кровообігу, депонуванням крові у венах при зниженні тону вен і розширення їх просвіту, з подальшим тромбоутворенням і дистрофічно-некротичними змінами ворсин [1, 2].

Запобігання та лікування дисфункції плаценти становлять певні труднощі, які ґрунтуються на різноманітності причин її розвитку, відсутності достовірних клініко-лабораторних критеріїв, пізній клінічній діагностиці, коли неможливо змінити структурно-функціональні зміни в плаценті. У літературі останніх років висловлюються різноманітні погляди щодо лікувальної тактики при дисфункції плаценти, проте більшість авторів

вважає, що основною ланкою в нормалізації функції плаценти є поліпшення матково-плацентарного кровообігу шляхом ліквідації артеріоспазму і застою, і тромбоутворення у венозній ланці [8, 10].

**Мета дослідження.** Патогенетично обґрунтувати корекцію дисфункції плаценти, асоційованої із залізодефіцитною анемією.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведене на базі міського пологового будинку № 2 (м. Одеса) протягом 2013 р. Обстежено 30 вагітних із проявами анемії та дисфункції плаценти в терміні вагітності 28-36 тижнів відповідно до Наказу МОЗУ № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [4]. Як контроль обстежено 20 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Вік вагітних коливався від 20 до 35 років (у середньому,  $27,3 \pm 1,4$  року), більшість з них (66,7 %) перебували в зареєстрованому шлюбі, 63,3% мали вищу освіту.

Діагностику дисфункції плаценти проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних – естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, а також специфічних маркерів ферокінетичного статусу – феритину та трансферину, проводили імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», Росія). При проведенні доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік із використанням імпульсної доплерометрії і кольорового доплерівського картування. Характерними ознаками порушення кровотоку в маткових артеріях вважали зниження діастолічного компонента при підвищенні 95-го процентиль нормативних значень індексу резистентності і поява «дикротичної» виїмки. Оскільки патологічним кривим швидкості кровотоку властива нестабільність, а від моменту реєстрації патологічних кривих швидкостей до появи клінічних про-

явів затримки розвитку плода, за даними літератури, може пройти від 4 до 16 тижнів, тому проводили динамічне спостереження за вагітними з інтервалом 10-14 діб.

При аналізі кривих швидкостей кровотоку визначали систоліадиастолічне співвідношення, індекс резистентності (ІР) і пульсаційний індекс (ПІ) за формулами:  $СД = С / Д$ ;  $ІР = (С / Д) / С$ ;  $ПІ = (С / Д) / М$ , де  $С$  – максимальна систолічна швидкість кровотоку,  $Д$  – кінцева діастолічна швидкість кровотоку,  $М$  – середня швидкість кровотоку [7].

Для виявлення ультрасонографічних маркерів плацентарної недостатності проводили оцінку стану структурних компонентів плаценти (хоріальної і базальної пластин і плацентарної рідини), рівномірності її потовщення, однорідності акустичної щільності, візуалізацію базальної мембрани і межворсинчастого простору.

Лікування пацієнток проводили відповідно до клінічних протоколів, затверджених Наказами МОЗУ № 624 від 03.11.2008 та № 900 від 27.12.06 [5, 6]. Жінкам з ознаками загрози переривання вагітності на тлі вираженої дисфункції плаценти призначали утрожестан у добовій дозі 300-400 мг, за потреби дозу збільшували до 800 мг на добу. Решті жінок із дисфункцією плаценти призначали актовегін та тивортин у стандартному дозуванні та спазмолітики. Всі вагітні з верифікованою залізодефіцитною анемією одержували замісну антианемічну терапію із застосуванням препаратів двовалентного заліза (сорбіфер та актиферин) у стандартному дозуванні.

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [3].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При оцінці індивідуальних даних репродуктивного анамнезу обстежених жінок встановлено: 60 % жінок були першовагітні, у 20 % – відзначалися в анамнезі спонтанні аборти, у 15 % – артіфіціаль-

ні. В одній жінки була позаматкова вагітність. У поодиноких випадках у пацієнток вагітність виникла на тлі різноманітних гінекологічних захворювань, зокрема дисплазії епітелію шийки матки (15 %), запальних захворювань органів малого таза (10 %). Рубець на матці відзначався в одній жінки.

При аналізі супутньої патології встановлено, що в 4 (13,3 %) жінок в анамнезі відзначалися випадки вірусного гепатиту А, у 10 % випадків – гепатиту В. Ожиріння відзначалося в одній жінки (3,3 %), хронічний пієлонефрит – у 4 (13,3 %), сечокам'яна хвороба – у 2 (6,7 %), у поодиноких випадках – хронічний бронхіт, хронічний гастрит, варикозна хвороба, геморої, міопія високого ступеня. Більшість із вагітних із ЗДА та плацентарною недостатністю мали високі титри збудників хронічних інфекцій, у тому числі ЦМВ (33,3%), ВПГ (40,0 %), хламідіозу (16,7 %), токсоплазмозу (36,7 %).

Гіпертонус матки спостерігався в 11 (36,7 %) вагітних основної групи, інші ознаки загрози передчасних пологів – у 4 (13,3 %) вагітних із синтропією дисфункції плаценти та залізодефіцитної анемії.

При оцінці вмісту заліза сироватки у вагітних визначено, що цей показник у середньому склав  $11,3 \pm 0,5$  мкмоль/л. Відповідно рівень трансферину в сироватці крові у вагітних із проявами анемії склав  $4,4 \pm 0,4$  г/л, а феритину –  $15,8 \pm 1,4$  мкг/л, що підтверджує діагноз залізодефіцитної анемії. Зважаючи на ту обставину, що корекція залізодефіциту проводиться починаючи з моменту виявлення патології на етапі жіночої консультації, у нашому дослідженні не було жодного випадку анемії середньої тяжкості, а тим більше – тяжких форм захворювання.

При проведенні доплерографії на момент надходження у 22 (73,3 %) вагітних у термін вагітності 28-30 тижнів виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях, що характе-

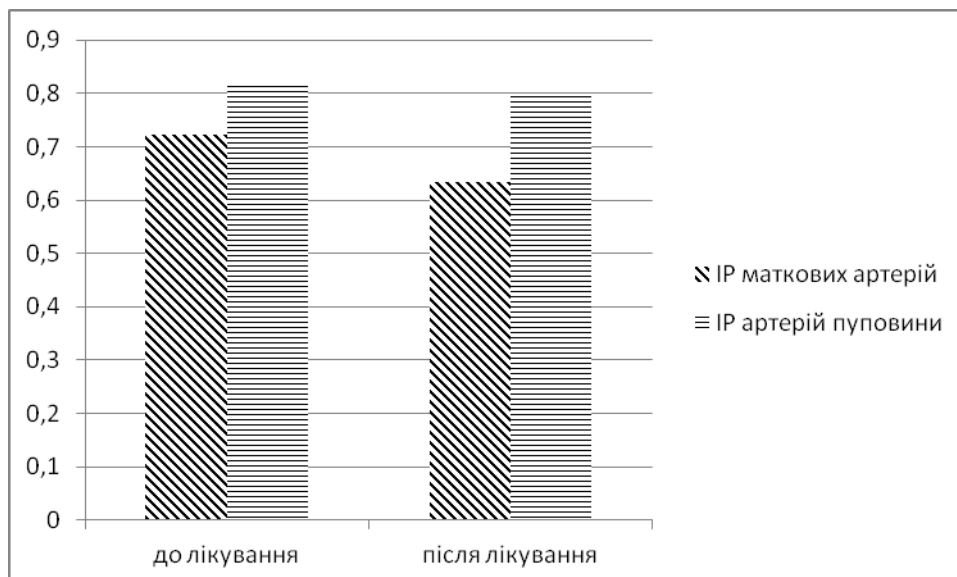


Рис. 1. Динаміка доплерометричних показників

ризувалося зниженням діастолічного компонента, індекс резистентності склав  $0,722 \pm 0,005$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало 95-й процентиль нормативних значень індексу резистентності для даного терміну вагітності ( $0,627 \pm 0,003$ ) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень. У 10 (13,3 %) вагітних (29-30 тижнів) діагностовано одночасне достовірне збільшення індексу резистентності артерій пуповини до  $0,815 \pm 0,009$  (при  $0,793 \pm 0,006$  при неускладненому перебігу гестаційного процесу) і систолодіастолічного співвідношення –  $3,58 \pm 0,05$  ( $3,22 \pm 0,08$  при неускладненій вагітності), що характерно для порушень кровотоку ІІ ступеня). Необхідно також відзначити, що більш виражені гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу спостерігалися більше в тих жінок, які мали більш виражені клінічні маніфестації дефіциту заліза.

Дослідження гормональної функції плаценти показало, що у 25 (83,3 %) вагітних мало місце зниження продукції пролактину – на рівні  $177,33 \pm 5,44$  нмоль/л ( $197,5 \pm 7,1$  нмоль/л при неускладненій вагітності) і рівня прогестерону в сироватці крові –  $229,4 \pm 12,5$  нмоль/л ( $364,7 \pm 13,3$  нмоль/л при неускладненому перебігу гестаційного процесу;  $p < 0,05$ ). Зміни концентрації ЕЗ у сироватці крові, що опосередковано свідчить про погіршення стану плода, визначалися переважно в жінок із вираженими клінічними проявами залізодефіциту, втім при зіставленні значень у контрольній та дослідній групі достовірних відмінностей визначено не було ( $3,2 \pm 0,3$  нмоль/л та  $2,5 \pm 0,3$  нмоль/л, відповідно). Таким чином, для дисфункції плаценти, асоційованою із дефіцитом заліза, є характерними помірно виражені зміни гормонального профілю у вигляді зниження продукції прогестерону та ПЛ, водночас зміни продукції естріолу є малозначимими. Це свідчить про доцільність застосування в комплексній терапії дисфункції плаценти гестагенних препаратів.

Як показали наші дослідження, застосування утроежестану дозволило значно покращити стан гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі (рис. 1), а також мінімізувати ризик несприятливих перинатальних наслідків.

Зокрема, після проведеного лікування показники життєвих функцій за шкалою Апгар склали на 1-й хвилині у групах порівняння відповідно  $7,2 \pm 0,1$  та  $7,7 \pm 0,3$  бала, а на 5-й хвилині –  $7,7 \pm 0,2$  та  $8,0 \pm 0,3$  бала ( $p > 0,05$ ), що свідчить про ефективність застосованого терапевтичного підходу.

Таким чином, фармакотерапію дисфункції плаценти раціонально проводити за наступними напрямками: корекція порушень матково-плацентарного кровотоку і мікроциркуляції, поліпшення метаболізму в плаценті та нормалізація газообміну в системі «мати-плід», при цьому вибір схеми лікування залежить від тяжкості патології та наявності супутніх патологічних станів, у тому числі залізодефіцитної анемії, клінічних проявів, побічної дії деяких ліків на організм

матері та плода. Суттєвою для успіху лікування є етапність у проведенні терапевтичних заходів, що зумовлює необхідність повторних лікувальних курсів у критичні терміни вагітності.

### Висновки

1. Для дисфункції плаценти, асоційованою із дефіцитом заліза, є характерними помірно виражені зміни гормонального профілю у вигляді зниження продукції прогестерону та пролактину.

2. Вираженість клінічних проявів дисфункції плаценти визначається тяжкістю залізодефіциту.

3. Основними напрямками патогенетично обґрунтованої терапії дисфункції плаценти, асоційованої із залізодефіцитною анемією, є корекція порушень матково-плацентарного кровотоку і мікроциркуляції, поліпшення метаболізму в плаценті та нормалізація газообміну в системі «мати-плід».

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з розробкою патогенетично обґрунтованої комплексної терапії та схем прегравідарної підготовки в жінок із високим ризиком виникнення залізодефіцитної анемії під час вагітності.

### Література

1. Анчева І.А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І.А. Анчева // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 112-114.
2. Барінова І.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / І.В. Барінова, Ю.Б. Котов // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2013. – № 4. – С. 22-26.
3. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
4. Наказ МОЗУ № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
5. Наказ МОЗУ № 624 від 03.11.2008 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги", наказу МОЗУ від 31.12.2004 року № 676 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". Електронний ресурс. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
6. Наказ МОЗУ № 900 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів». Електронний ресурс. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
7. Хачкарузов С.Г. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки: рук. для врачей / С.Г. Хачкарузов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – 661 с.
8. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29 (3). – P. 187-196.
9. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease / J.L. Miller // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2013. – Vol. 3(7). – P.a011866.
10. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction / A.A. Baschat, E. Cosmi, C.M. Bilardo [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 109 (2 Pt 1). – P. 253-261.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ,  
АССОЦИИРОВАННОЕ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ***И.А. Анчева*

**Резюме.** Целью исследования является патогенетическое обоснование коррекции дисфункции плаценты, ассоциированной с железодефицитной анемией. Показано, что для дисфункции плаценты, ассоциированной с дефицитом железа, характерны умеренно выраженные изменения гормонального профиля в виде снижения продукции прогестерона и пролактина, а также тесная связь дисфункции плаценты с наличием проявлений сидеропенического синдрома. Проанализированы результаты комплексного лечения дисфункции плаценты у женщин с железодефицитной анемией, определены основные направления патогенетически обоснованной терапии для данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** беременность, дисфункция плаценты, железодефицитная анемия, патогенез, лечение.

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF THE CORRECTION OF PLACENTAL  
DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA***I.A. Ancheva*

**Abstract.** The study aims to investigate the pathogenetic correction of placental dysfunction associated with iron deficiency anemia. It is shown that placental dysfunction associated with iron deficiency is characterized by moderate changes in hormonal profile in the form of reduced production of progesterone and prolactin and placental dysfunction is closely related to manifestations of sideropenic syndrome. The results of multimodality therapy of placental dysfunction in women with iron deficiency anemia have been analysed, the main directions of pathogenesis-based therapies for these patients were determined.

**Key words:** pregnancy, placental dysfunction, iron deficiency anemia, pathogenesis, treatment.

National Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. О.В. Кравченко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 10-13

Надійшла до редакції 07.05.2014 року