

УДК 616.12-073. 97

UDC 616.12-073.97

**СОРБИФЕР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНО-
СТИ****SORBIFER IN A COMPLEX TREATMENT OF
FETOPLACENTAL
INSUFFICIENCY.**Гудков Георгий Владимирович
к.мед.н.Gudkov Georgy Vladimirovich
Cand. Med. SciПоморцев Алексей Викторович
д.мед.н.
*Краснодарский краевой перинатальный центр
МУЗ ГБ №2 "КМЛДО"
Краснодар, Россия*Pomortsev Aleksey Viktorovich
Dr. Sci. Med
*Krasnodar Regional Perinatal Centre, Krasnodar,
Russia*

Клиническое течение беременности, данные доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока, анализа сердечного ритма плода, определения кислотно-щелочного и газового состава пуповинной крови, а также состояние ферментных систем, обеспечивающих оксигенацию гемоглобина и энергетический метаболизм в эритроцитах пуповинной крови убедительно показали высокую эффективность назначения препарата "Сорбифер Дурулес" в комплексном лечении фето-плацентарной недостаточности.

The clinical course of pregnancy, the data of the Doppler-metric of uterine fetoplacental blood flow, the analysis of a heart rhythm of a fetus, definition of acid-alkaline and gas structure of an umbilical blood and also a condition of the fermental systems providing oxygenation of hemoglobin and a power metabolism in erythrocytes of umbilical blood have convincingly shown high efficiency of application of "Sorbifer Durules" in a complex treatment of fetoplacental insufficiency.

Ключевые слова: КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, АНАЛИЗ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА

Keywords: CLINICAL COURSE OF PREGNANCY, FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY, ANALYSIS OF A HEART RHYTHM OF A FETUS

Введение

Одной из основных причин высокого уровня перинатальной заболеваемости и смертности в настоящее время считается фето-плацентарная недостаточность (ФПН) [17, 18]. Патология плаценты, в том числе и ее недостаточность в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности составляет 20-28 % [17, 21].

Функциональное состояние фето-плацентарной системы и характер метаболизма в ней во многом определяются уровнем ферментативной активности, отражающим состояние процессов обмена веществ в организме матери и плода. Во время беременности потребление кислорода увеличивается на 15-33%, что приводит к сокращению запасов железа в организме [2, 11, 21]. Это

сказывается не только на количестве гемоглобина, но и на процессах тканевого дыхания [11]. Даже клинически слабо выраженный дефицит железа у беременных в условиях развившейся фето-плацентарной недостаточности усугубляет гипоксию и вызываемую ею патологию [3, 5, 9, 23]. Это говорит о целесообразности профилактического назначения препаратов железа у беременных с ФПН [2, 3, 8].

Оптимальным для лечения железодефицитных состояний во время беременности может быть назначение препарата "Сорбифер Дурулес" [9, 10]. Уникальная технология его производства обеспечивает пролонгированное выделение ионов двухвалентного железа по мере прохождения препарата через желудочно-кишечный тракт, что обеспечивает хорошее всасывание и позволяет избежать патологически высокого местного содержания ионов железа, раздражающих слизистые оболочки [10].

Одними из наиболее объективных признаков кислородной недостаточности плода во время беременности является изменение доплерометрических кривых кровотока в системе мать-плацента-плод (МПП), показателей его биофизического профиля и кардиомониторного контроля [2, 6, 8, 14, 16, 19].

Дополнительную информацию о состоянии плода при рождении можно получить при исследовании пуповинной крови [2]. В условиях относительно дефицита железа в первую очередь страдают ферментные системы эритроцитов, процессы оксигенации гемоглобина, свободно-радикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной защиты, нарушается кислотно-щелочное равновесие и газовый состав крови [3, 5, 11, 23].

Среди ферментных систем эритроцитов прямое отношение к биологическому окислению имеют глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и супероксиддисмутаза (СОД). Этим ферментам

приписывается также определенная роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина [20, 23]. Состояние метаболизма в эритроцитах может быть удобным объектом исследования как для определения тяжести гипоксических состояний, так и для оценки эффективности терапевтических воздействий во время беременности [11, 21, 23].

Целью настоящего исследования было показать эффективность назначения "Сорбифера" в комплексном лечении беременных "высокого" риска с фето-плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы исследования.

Всего проспективно было изучено 200 результатов обследования беременных на сроке гестации с 30 по 32 неделю до момента родоразрешения, которые в связи с поставленной целью были разделены на 3 клинические группы. 1-ю клиническую группу (контрольную) составили 40 здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов, нормоксическим состоянием плода и благоприятным течением раннего неонатального периода. 2-ю клиническую группу составили 80 беременных "высокого" риска с фето-плацентарной недостаточностью, в комплексное лечение которых включался "Сорбифер Дурулес" по 2 таблетки в сутки, начиная с середины 2-го триместра беременности. 3-я клиническая группа также включала 80 беременных "высокого" риска с фето-плацентарной недостаточностью, которым "Сорбифер" не назначался. Сравнимые группы были статистически однородных по комплексу исследованных показателей функционального состояния матери и плода, возрасту, весу, сроку гестации и акушерско-гинекологическому анамнезу. Всем пациенткам наряду с лечением осложнений беременности проводилась однотипная терапия фето-плацентарной недостаточности (актовегин, дезагреганты, β -адреномиметики, антикоагулянты и витаминотерапия).

Чтобы обеспечить статистическую однородность сравниваемых групп (2-й и 3-й) проводилось расширенное исследование функционального состояния системы МПП, что уменьшало субъективность в экспертной оценке клинического материала при формировании клинических групп. Состояние внутриутробного плода оценивалось по данным его биофизического профиля (Vintzileos et al., 1987), доплерометрии кровотока в маточных артериях, в артерии пуповины и в аорте плода, а также при анализа сердечного ритма плода. Диагностическими критериями нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока были числовые значения систолодиастолического (СДО): в маточных артериях 2,0 и выше; в артерии пуповины 3,0 и выше; в аорте плода 8,0 и выше. Ультразвуковую плацентографию, фетометрию и доплерометрию проводили на приборах "Combison 420" и "Combison 530". Кардиотокограммы оценивали по шкале M. Fisher, а также при помощи методов вариационной пульсометрии.

Интегральная оценка функционального состояния плода в баллах производилась на основе алгоритма, разработанного А.В. Поморцевым [15], в котором значения "информационных весов" оцениваемых параметров (биофизического профиля, доплерометрии и кардиоритмографии) были рассчитаны методом многофакторного и дискриминативного анализов. Определение состояния адаптации плода производилось по алгоритму, представляющему собой сумму произведений информационных "весов" оцениваемого критерия на значение балла одного из трех его возможных состояний, представленных в таб. 1.

В соответствие с предлагаемым алгоритмом в 1-й группе состояние плода соответствовало нормоксическому состоянию (от 0 до 0,9 баллов). В сравниваемых группах (2-й и 3-й) исходно было примерно одинаковое количественное соотношение беременных с различной степенью выраженности деза-

даптации плода. У этих беременных внутриутробное состояние плода на сроке гестации 30-32 недели расценивалось как дезадаптация легкой (от 1,0 до 3,2 баллов) и средней (от 3,3 до 6,5 баллов) степени соответственно в 53 (66,3 %) и в 27 (33,7 %) случаях во 2-й группе и в 51 (63,7 %) и в 29 (36,3 %) случаях в 3-й группе. Среди обследованных беременных с ФПН на сроке гестации 30-32 недели случаев с тяжелой степенью дезадаптации плода (от 6,6 до 10,0 баллов) не было.

Таблица 1 - Показатели комплексной оценки состояния биофизического профиля плода (БПП).

| № | Показатели БПП | Состояние показателей БПП и соответствующий им балл | | Информационный вес |
|-----|---|---|--|--------------------|
| X1 | Пропорциональность развития | 0 | соответствие гестационному сроку | 3,701 |
| | | 1 | ЗВУР 1 ст. | |
| | | 2 | ЗВУР 2 и 3 ст. | |
| X2 | Дыхательная активность | 0 | не менее 1 эпизода дыхательных движений продол. 60 сек и > | 2,548 |
| | | 1 | не менее 1 эпизода дыхательных движений от 30 до 60 сек | |
| | | 2 | отсутствие дыхательных движений или их продолжительность менее 30 сек. | |
| X3 | Двигательная активность | 0 | не менее 3 генерализованных движений (туловища, конечностей) | 4,733 |
| | | 1 | 1-2 генерализованных движения (туловища, конечностей) | |
| | | 2 | отсутствие двигательной активности | |
| X4 | Тонус плода | 0 | более 2 эпизодов возвращения из разогнутого положения в согнутое, позвоночника или конечностей | 6,068 |
| | | 1 | менее 2 эпизодов возвращения из разогнутого положения в согнутое, позвоночника или конечностей | |
| | | 2 | Атония (конечности в разгиб. пол.) | |
| X5 | Маловодие | 0 | нет | 5,0364 |
| | | 1 | умеренное | |
| | | 2 | выраженное | |
| X6 | Многоводие | 0 | нет | 4,8544 |
| | | 1 | умеренное | |
| | | 2 | выраженное | |
| X7 | Ἰπὸ εὐδοκίᾳ ἢ ἀπὸ ἀσθένειας ἢ ἄλλης νόσου | 0 | 2-3 πῶται αἰὺν φάσει πῶτε ἡ δὲ αἰτίη ἢ ἐξ αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε | 3,5801 |
| | | 1 | ἡ δὲ ἀσθένεια αἰτίη ἢ ἀπὸ φάσεως ἐὰν ἐπαίῳ οὖ | |
| | | 2 | 1 πῶται αἰὺν φάσει πῶτε ἢ ἐπαίῳ οὖ ἡ δὲ αἰτίη ἢ ἐξ αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε | |
| X8 | Ἄξον (ὁ.α./ἡ. εἰ) | 0 | ἡ δὲ 120 - 160 | 4,556 |
| | | 1 | ἡ δὲ 100 - 120 ἢ ἐξ 160 - 180 | |
| | | 2 | ἡ δὲ αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε 180 | |
| X9 | Ἄξον (ὁ.α./ἡ. εἰ) | 0 | ἡ δὲ 10 αἰ 25 | 4,733 |
| | | 1 | ἡ δὲ 5 αἰ 10 | |
| | | 2 | ἡ δὲ αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε 25 | |
| X10 | Ἰπὸ εὐδοκίᾳ ἀποεὐδοκίᾳ | 0 | 5 ἐξ αἰσθητικῶν αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε 15 ὁ.α./ἡ. εἰ ἢ ἀπὸ ἀσθένειας ἢ ἄλλης νόσου | 4,3082 |
| | | 1 | 2-4 ἀποεὐδοκίᾳ αἰτίων πῶτε 15 ὁ.α./ἡ. εἰ ἢ ἀπὸ ἀσθένειας ἢ ἄλλης νόσου 15 | |
| | | 2 | 1 ἀποεὐδοκίᾳ αἰτίων πῶτε 20 ἢ ἐξ αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε | |
| X11 | Ἰπὸ εὐδοκίᾳ ἀποεὐδοκίᾳ | 0 | ἡ δὲ | 5,2184 |
| | | 1 | 1 | |
| | | 2 | αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε 1 | |
| X12 | Ἄξον ἢ ἐξ αἰσθητικῶν αἰτίων | 0 | ἡ δὲ | 5,5218 |
| | | 1 | ἡ δὲ 2 πῶται αἰσθητικῶν αἰτίων | |
| | | 2 | 3 πῶται αἰσθητικῶν αἰτίων | |
| X13 | Ἄξον, ὁ.α. ἢ ἄλλης νόσου | 0 | ἡ δὲ αἰσθητικῶν αἰτίων 500 ὁ.α. ἢ ἄλλης νόσου | 4,856 |
| | | 1 | ἡ δὲ 500 αἰ 1000 ὁ.α. ἢ ἄλλης νόσου | |
| | | 2 | αἰσθητικῶν αἰτίων πῶτε 1000 ὁ.α. ἢ ἄλλης νόσου | |

Первобеременных в 1 группе было 20 (50,0 %) случая, во 2-й - 43 (53,7 %) случая и в 3-й - 44 (55,0 %) случая. Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин 2-й и 3-й групп как по частоте, так и по структуре были примерно одинаковыми. В сравниваемых группах (2-й и 3-й) относительно часто встречалась экстрагенитальная патология - у 58 (72,5 %) беременных 2-й

группы и у 63 (78,5 %) - в 3-й группе, в структуре которой наиболее часто встречались: синдром вегетативной дистонии, нейроэндокринные нарушения, гестационный пиелонефрит, заболевания сердца без недостаточности кровообращения, гипертензивные состояния, гипотония.

Течение настоящей беременности у всех женщин 2-й и 3-й групп было осложненным. Особенно выделялись угроза прерывания беременности - в 38 (47,5 %) и в 42 (52,5 %) случаях соответственно, ранний токсикоз - в 29 (36,3 %) и в 26 (32,5 %) случаях, гестоз легкой и средней степени - в 22 (27,5 %) и в 24 (30,0 %) случаях соответственно. Во всех группах беременность закончилась плановым оперативным родоразрешением путем операции кесарева сечения. Основным показанием к операции кесарева сечения у беременных с ФПН была прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода, а в контрольной группе - функционально узкий таз, рубец на матке, тазовое предлежание плода.

Перинатальное состояние новорожденного определяли на основании клинической оценки по шкале Апгар, течению раннего неонатального периода, выраженности неврологической симптоматики и данным нейросонографии.

Для оценки степени внутриутробной гипоксии сразу после рождения исследовали кислотно-основное состояние крови в сосудах пуповины, рН, гемоглобин, газовый состав пуповинной крови (pO_2 , pCO_2), активность процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты, а также количество эритроцитов и активность их ферментных систем (Г-6-ФДГ, СДГ и СОД).

Газовый состав и рН пуповинной крови определяли методом "Микро-Аstrup", гемоглобин и количество эритроцитов в пуповинной крови на гематологическом анализаторе "Cobas Micros". Уровень ПОЛ в пуповинной крови оценивали несколькими методами: по уровню малонового диальдегида

(МДА) [1]; первичных и промежуточных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов ($E_{232_{\text{нм}}}$) и карбонильных соединений ($E_{278_{\text{нм}}}$) соответственно [4].

Общую антиоксидантную активность сыворотки пуповинной крови устанавливали по подавлению образцом окисления кверцетина [12]. Определение активности СОД эритроцитов проводилось на основе способности фермента тормозить автоокисление эпинефрина в адренохром [20]. Состояние клеточных мембран оценивалось по устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу [3]. Активность ферментов эритроцитов (Г-6-ФДГ, СДГ и СОД) определяли согласно С. А. Сторожук [20].

Достоверность различий оценивалась с помощью вычисления параметрического критерия Стьюдента (t -распределение). При сравнении выраженности отклонения исследуемых показателей в клинических группах применяли метод квантования. В качестве базисной величины для квантования использовали численное значение t -критерия соответствующих рядов по отношению к контролю. Индекс отклонения по группе однородных показателей рассчитывался как отношение суммы соответствующих значений t -критерия (без учета знака) на их число показателей.

Результаты исследования

По результатам доплерометрических исследований в динамике комплексного лечения ФПН преимущество имели пациентки 2-й группы, которой получали "Сорбифер" (рис.1). Так, среди беременных, с выявленными в 30-32 недели гестации нарушениями МПП кровотока у 53 (88,3 %) из 60 пациенток 2-й группы и у 49 (77,8 %) из 63 пациенток 3-й группы на 10-14-е сутки отмечалось улучшение показателей гемодинамики на фоне положительной динамики акушерской патологии (гестоз, угроза прерывания беременности).

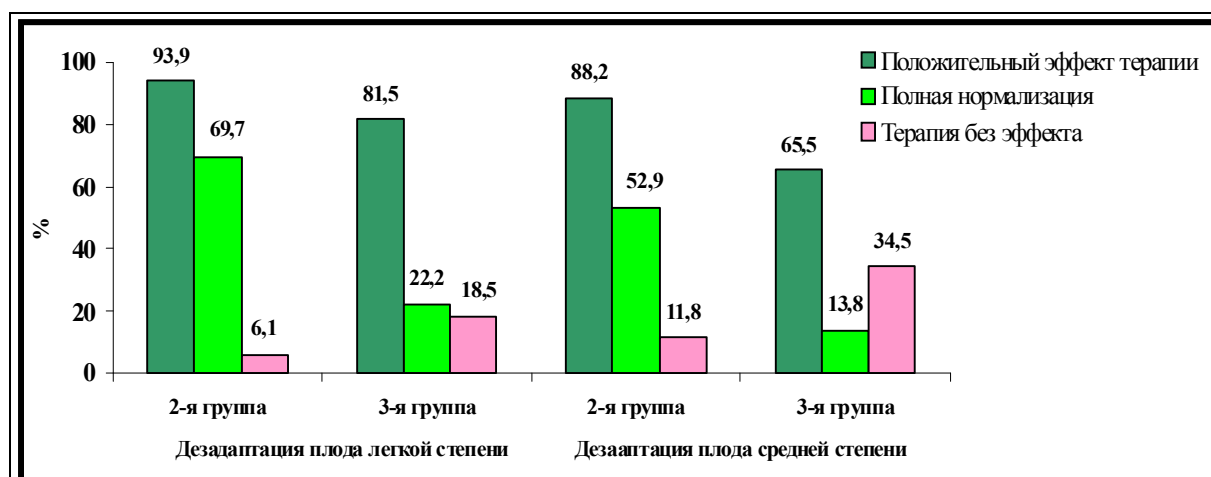


Рисунок 1 - Количество беременных 2-й и 3-й групп, с различной эффективностью терапии гемодинамических нарушений в МПП комплексе в зависимости от степени исходной дезадаптации плода.

У беременных с нарушениями МПП кровотока положительный эффект от терапии - снижение СДО в аорте плода или артерии пуповины более чем на 0,2 усл.ед., отмечался у всех беременных с ФПН, имеющих исходно легкую степень дезадаптации плода. Полная нормализация показателей кровотока (соответствие СДО в указанных сосудах нормативным значениям) наступила у 23 (69,7 %) из 33 беременных 2-й группы и у 18 (52,9 %) из 34 беременных 3-й группы. При исходно средней степени дезадаптации плода положительный эффект от терапии отмечался в 22 (81,5 %) случаях из 27 - во 2-й группе и в 19 (65,5 %) случаев из 29 - в 3-й группе, однако полная нормализация показателей кровотока наступила лишь в 6 (22,2 %) из 27 наблюдениях во 2-й группе и в 4 (13,8 %) из 29 - в 3-й группе. Проводимая терапия не дала эффекта при исходно легкой степени дезадаптации плода в 2 (6,06 %) случаях во 2-й группе против 4 (11,8 %) - в 3-й группе, а при исходно средней степени дезадаптации плода - в 5 (18,5 %) случаях против 10 (34,5 %) соответственно. У этих беременных функциональное состояние плода расценивалось как выраженная степень дезадаптации (сумма баллов колебалась от 6,6 до 10), в ре-

зультате чего преждевременно на сроке гестации 34-36 недель операцией кесарева сечения было родоразрешено 7 (11,7 %) пациенток 2-й группы и 14 (22,2 %) - 3-й группы. В остальных случаях проводимая терапия позволила пролонгировать беременность до доношенного срока - в 73 (91,2 %) случаях во 2-й группе и в 66 (82,5 %) - в 3-й группе.

Исходно на сроке гестации 30-32 недели анализ сердечного ритма плода не выявил существенных различий в сравниваемых группах. Как во 2-й, так и в 3-й группе значения ИН достоверно не превышали контрольные значения - $494,7 \pm 112,4$ усл.ед. и $589,9 \pm 121,6$ усл.ед. соответственно против $389,9 \pm 81,6$ усл.ед. в контроле. Непосредственно перед родами различия между показателями сердечного ритма в сравниваемых группах были выражены значительно. Так прирост ИН в родах у здоровых беременных 1-й группы составил 25,2 %, а во 2-й и 3-й - 36,5 % и 53,1 % соответственно, что говорит о более высоком напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов организма плода у беременных 3-й группы.

За период наблюдения с 30-32 недель до момента родоразрешения количество беременных с легкой дезадаптацией плода возросло на 11,2 % во 2-й группе и на 3,7 % в 3-й группе, а с дезадаптацией средней степени снизилось на 20,0 % и 21,3 % соответственно. Случаев с выраженной дезадаптацией плода на сроке гестации 30-32 недели в сравниваемых группах не было, однако на момент родоразрешения их число во 2-й группе составило 7 (8,8 %) случаев, а в 3-й группе - 14 (17,5 %) случаев (рис.2).

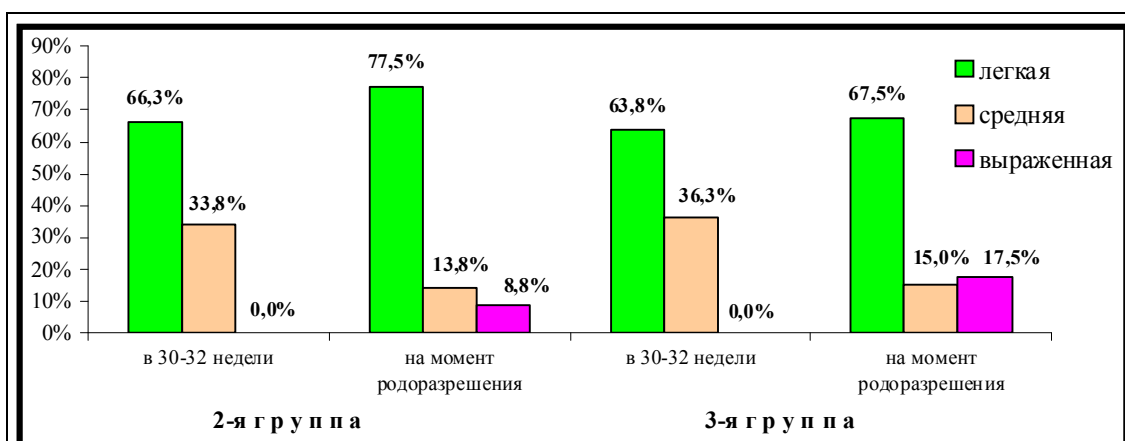


Рисунок 2 - Количество беременных 2-й и 3-й групп с различной степенью дезадаптации плода в 30-32 недели гестации и на момент родоразрешения

Таблица 2 - Показатели исследования пуповинной крови в обследованных группах беременных ($M \pm m$)

| Показатель | Клинические группы | | | Достоверность, t | | |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------|------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | | | |
| | n = 40 | n = 80 | n = 80 | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | |
| Кол-во эритроцитов, 10^9 /мл | 5,42 \pm 0,18 | 5,12 \pm 0,19 | 4,61 \pm 0,21 | 1,15 | 2,93 | 1,80 |
| Гемоглобин (Hb), г% | 15,8 \pm 0,71 | 14,9 \pm 0,51 | 14,2 \pm 0,68 | 1,03 | 1,63 | 0,82 |
| pH | 7,33 \pm 0,034 | 7,28 \pm 0,052 | 7,21 \pm 0,045 | 0,80 | 2,13 | 1,02 |
| pCO ₂ , мм.рт.ст. | 39,8 \pm 3,74 | 43,8 \pm 3,88 | 47,5 \pm 4,12 | 0,74 | 1,38 | 0,65 |
| pO ₂ , мм.рт.ст. | 23,96 \pm 1,75 | 21,7 \pm 0,18 | 17,2 \pm 1,68 | 1,28 | 2,79 | 2,66 |
| Коэффициент pO ₂ /Hb | 1,52 \pm 0,13 | 1,46 \pm 0,12 | 1,21 \pm 0,11 | 0,34 | 1,79 | 1,51 |
| СДГ эритроцитов, ед./мл | 794,3 \pm 49,8 | 647,4 \pm 42,6 | 539,6 \pm 31,7 | 2,24 | 4,31 | 2,03 |
| Г-6-ФДГ эритроцитов, ед./мл | 1452,6 \pm 105,9 | 1686,7 \pm 107,8 | 1997,2 \pm 111,6 | 1,55 | 3,54 | 2,00 |
| ПГЭ, % | 23,3 \pm 1,65 | 27,2 \pm 1,73 | 32,4 \pm 2,86 | 1,63 | 2,76 | 1,56 |
| ПОЛ первич. E232/E220 | 8,07 \pm 0,72 | 10,2 \pm 1,13 | 13,8 \pm 1,24 | 1,59 | 4,00 | 2,15 |
| ПОЛ промежут. E278/E220 | 2,11 \pm 0,24 | 2,34 \pm 0,27 | 2,65 \pm 0,31 | 0,64 | 1,38 | 0,75 |
| МДА, нмоль/мл | 3,41 \pm 0,12 | 3,62 \pm 0,13 | 3,81 \pm 0,17 | 1,19 | 1,92 | 0,89 |
| СОД, Ед/мл | 47,5 \pm 3,71 | 42,6 \pm 4,02 | 36,5 \pm 3,83 | 0,90 | 2,06 | 1,10 |
| Антиоксидантная активность, Ед/мл | 44,2 \pm 1,93 | 40,8 \pm 2,46 | 35,6 \pm 2,15 | 1,09 | 2,98 | 1,59 |
| Индекс нарушения метаболизма | | 1,15 | 2,54 | | | |

При исследовании пуповинной крови у беременных контрольной группы (1-й группа) среднее количество эритроцитов было $5,42 \pm 0,18 \times 10^9$ /мл, а

удельная активность Г-6-ФДГ и СДГ в них составляла $1452,6 \pm 105,9$ ед./мл и $794,2 \pm 49,6$ ед./мл соответственно.

Степень оксигенации гемоглобина, выраженная в значениях коэффициента pO_2/Hb ($1,52 \pm 0,13$), pCO_2 ($39,8 \pm 3,74$ мм.рт.ст.) а также pH крови ($7,33 \pm 0,034$) соответствовали нормоксическому состоянию (таб.2). Интенсивность свободно-радикального окисления в сыворотке пуповинной крови, оценивалась по концентрации различных продуктов ПОЛ: концентрация первичных продуктов (диеновые конъюгаты) с максимумом поглощения при 233 нм составила $8,07 \pm 0,72$; промежуточных продуктов (триеновых конъюгатов и диенкетонов) с максимумом поглощения при 278 нм - $2,11 \pm 0,24$; малонового альдегида - $3,41 \pm 0,12$ нмоль/мл. Состояние антиоксидантной системы эритроцитов пуповинной крови при определении перекисной устойчивости их к гемолизу составило $23,3 \pm 1,65$ %, а при исследовании ферментативной активности СОД в эритроцитах - $47,5 \pm 3,71$ Ед/мл. Общая антиоксидантная активность сыворотки пуповинной крови была $44,2 \pm 1,93$ Ед/мл.

У беременных с признаками ФПН кислотно-основное состояния крови в сосудах пуповины расценивалось как метаболический ацидоз разной степени выраженности у 51 (63,7 %) пациентки 2-й группы и у 68 (85,0 %) - 3-й группы, причем средние значения pH пуповинной крови в сравниваемых группах достоверно не различались - $7,28 \pm 0,052$ против $7,21 \pm 0,045$, соответственно во 2-й и 3-й группах. Низкие показатели оксигенации гемоглобина (pO_2) отмечались у пациенток как 2-й, так и 3-й группы (соответственно $21,7 \pm 0,18$ мм.рт.ст. и $17,2 \pm 1,68$ мм.рт.ст. против $23,96 \pm 1,75$ мм.рт.ст. в контроле), причем между группами различие также было достоверным, что говорит о существенных нарушениях газового состава в пуповинной крови у беременных 3-й клинической группы.

Исследование ферментативной активности СДГ и Г-6-ФДГ в эритроцитах выявило существенные нарушения окислительных и энергетических процессов у беременных с признаками ФПН, которые в наибольшей степени были выражены у пациенток 3-й группы. Активность обоих ферментов изменялась разнонаправлено и в сравниваемых группах достоверно различалась, причем активность СДГ была достоверно снижена относительно контроля как во 2-й, так и в 3-й клинических группах (соответственно $647,4 \pm 42,6$ ед/мл и $539,6 \pm 31,7$ ед/мл против $794,3 \pm 49,8$ ед/мл), что указывало на значительные нарушения процессов оксигенации гемоглобина при ФПН. Динамика активности Г-6-ФДГ претерпевала противоположные изменения и сопровождалась ростом активности фермента, однако достоверным относительно контроля он был только в 3-й группе беременных ($1997,2 \pm 111,6$ ед/мл против $1452,6 \pm 105,9$ ед/мл); во 2-й группе различие с контролем было не достоверным. Из полученных данных следует, что исследованные ферменты эритроцитов (Г-6-ФДГ и СДГ) достаточно чувствительны к изменению внутренней среды организма беременных с ФПН.

Анализ активности процессов свободно-радикального окисления липидов в сыворотке пуповинной крови у беременных с ФПН показал преимущественное и достоверное нарастание первичных (максимумом поглощения при 232 нм) продуктов ПОЛ - на 20,9 % во 2-й группе и на 41,5 % в 3-й группе. Несмотря на некоторое повышение концентрации как промежуточных (максимумом поглощения при 278 нм) продуктов ПОЛ - на 9,83 % во 2-й группе и на 20,4 % в 3-й группе, так и вторичных продуктов (МДА) - на 5,8 % и 10,5 % соответственно, их значения в сыворотке пуповинной крови в обеих сравниваемых группах достоверно не отличались от контрольных значений. Это дает основание полагать, что на этих стадиях еще достаточно эффективно срабатывают антиоксидантные защитные механизмы.

Более полное представление об интенсивности свободно-радикальных процессов можно получить, проанализировав активность антиоксидантной системы в эритроцитах и сыворотке пуповинной крови. Прежде всего следует отметить снижение общей антиоксидантной активности сыворотки пуповинной крови по сравнению с контролем у беременных с ФПН - на 7,7 % во 2-й группе и на 19,4 % в 3-й группе, причем в последнем случае оно было достоверным. Исследование ферментативного звена антиоксидантной системы эритроцитов пуповинной крови по активности одного из ее ключевых ферментов - СОД, свидетельствовало об угнетении активности СОД на 10,3 % во 2-й группе и на 23,2 % в 3-й группе. Устойчивость клеточных мембран эритроцитов к перекисному гемолизу в 3-й группе была существенно ниже чем у беременных 2-й группы, что отражалось в достоверном росте процента гемолизированных эритроцитов - $32,4 \pm 2,86$ % против $27,2 \pm 1,73$ %. Таким образом, выраженные нарушения антиокислительного барьера у беременных с ФПН объясняет существенное накопление в крови продуктов ПОЛ (особенно первичных), а также снижение устойчивости их мембран к перекисному гемолизу.

Интегральная оценка нарушений метаболизма в пуповинной крови, выраженная как отношение суммы отклонений исследованных показателей на их число составила 1,15 и 2,54 соответственно во 2-й и 3-й группах, что указывает на более значительное отклонение исследованных параметров гомеостаза от нормы у беременных 3-й клинической группы.

Сравнительный анализ исходов беременности показал более благоприятное состояние новорожденного во 2-й клинической группе. Количество родившихся детей соответствовало количеству беременных. Средняя масса тела новорожденных составила $2780,2 \pm 268,3$ г во 2-й группе и $2623,8 \pm 273,1$ г в 3-й группе, длина тела составила соответственно $51,3 \pm 2,2$ см и $50,4 \pm 2,1$ см соот-

ветственно, а средний балл по шкале Апгар $8,2 \pm 1,83$ и $7,73 \pm 1,64$ соответственно. Легкая асфиксия (оценка по шкале Апгар 6-7 баллов) была у 42 (52,5 %) детей во 2-й группе и у 58 (72,5 %) в 3-й группе, тяжелая асфиксия - у 11 (13,7 %) и у 17 (21,3 %) детей соответственно.

Ранний неонатальный период у 38 (47,5 %) детей 2-й группы и у 27 (33,7 %) - 3-й группы протекал без осложнений, при нейросонографии, проведенной на 3-4-е сутки после рождения, изменения ЦНС выявлены не были. Все эти новорожденные были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5-е сутки после рождения.

Соответственно 42 (52,5 %) и 53 (66,2 %) новорожденных 2-й и 3-й групп имели осложненное течение раннего неонатального периода. Отмечалась патологическая потеря и поздняя прибавка массы тела, гипогликемия, симптомы нарушения мозгового кровообращения 2-3 степени. У этих новорожденных имелись клинические проявления нарушений функций ЦНС, причем они расценивались как легкие у 22 (53,6 %) и 24 (42,8 %) новорожденных соответственно, а в остальных случаях - как тяжелые.

Обсуждение

Во время беременности железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ. В соответствии с потребностями организма беременной и ее плода происходит обеднение депо железа более чем на 50 %. В конце беременности практически у всех женщин имеется скрытый дефицит железа, причем у 1/3 из них развивается железодефицитная анемия. В условиях относительного дефицита железа, в связи с ростом потребления кислорода на 13-33 %, возможно развитие гемической гипоксии с последующим развитием вторичных метаболических расстройств как в организме матери, так и плода. Поскольку железо является составной частью не только гемоглобина,

но и целого ряда ферментов обеспечивающих энергетический обмен в организме, у беременных высок риск развития не только гемической, но и тканевой гипоксии.

Для наглядной демонстрации специфического влияния железосодержащих препаратов, в частности "Сорбифера", на функциональное состояние системы МПП у беременных с ФПН при формировании клинических групп случаи течения беременности на фоне железодефицитной анемии не рассматривались. Проведенный сравнительный анализ течения беременности и родов, а также полученные данные о функциональном состоянии системы МПП позволяют утверждать о более благоприятном состоянии плода и новорожденного у беременных, получающих в составе комплексного лечения ФПН железосодержащий препарат "Сорбифер".

По данным анализа сердечного ритма у беременных с ФПН уже в 30-34 недели отмечалось некоторое напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов плода. Непосредственно перед родоразрешением, по данным КТГ и вариационной пульсометрии, у беременных получающих "Сорбифер" отмечалась умеренная активация симпато-адреналовой системы, что в большинстве случаев не приводило к ее истощению в раннем неонатальном периоде. У плодов 3-й группы отмечалась более выраженная симпато-адреналовая реакция, которая в раннем неонатальном периоде приводила к быстрому истощению и угнетению адаптационных механизмов, и как следствие, к более частым перинатальным осложнениям.

Под влиянием проводимой терапии динамика показателей доплерометрии кровотока в сосудах МПП комплекса при исходной однородности их нарушений на сроке гестации 30-32 недели проявлялась более выраженным положительным эффектом в группе беременных, получающей "Сорбифер", что

дало возможность пролонгировать беременность до 37-38 недель в 91,2 % случаев во 2-й группе и в 82,5 % - в 3-й группе.

Анализ газового и кислотно-щелочного состава пуповинной крови показал, что сравниваемые группы существенно различались по количеству детей, родившихся в асфиксии. Даже здоровый ребенок рождается с "физиологическим, транзиторным ацидозом", однако он к нему адаптирован. Патологическим считался ацидоз при рН меньше 7,2 [23]. Если в целом по 2-й группе среднее значение рН артериальной крови соответствовало небольшому ацидозу - $7,28 \pm 0,052$ (от 7,2 до 7,29), что соответствовало баллу по шкале Апгар на 1-й минуте в среднем $7,12 \pm 0,68$ баллов (колебания от 6 до 8 баллов), то в 3-й группе среднее значение рН соответствовало более выраженному ацидозу - $7,21 \pm 0,045$ (от 7,1 до 7,25), а балл по Апгар на 1-й минуте - $6,61 \pm 0,75$ баллов (колебания от 5 до 8 баллов). Количество детей с патологическим ацидозом составило 13,7 % во 2-й группе и 21,3 % в 3-й группе.

Чем тяжелее была асфиксия, тем более выраженный ацидоз отмечался при рождении и тем более высокое напряжение углекислоты (pCO_2) и более низкое напряжение кислорода (pO_2) отмечалось в пуповинной крови. Оценивая динамику показателей газового состава крови у детей, перенесших разной степени выраженности перинатальную гипоксию, необходимо отметить, что реоксигенация, следующая за гипоксией, стимулирует процессы ПОЛ, продукты которого повреждают биомембраны ("кислородный парадокс") прежде всего клеток мозга. Кроме того, при переходе новорожденного к самостоятельному дыханию резко повышается активность окислительно-восстановительных процессов, так называемый "окислительный стресс", который вызывает быстрое образование активных форм кислорода уже в первые моменты жизни ребенка.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных с ФПН при активации процессов СРО происходит накопление не только первичных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты), соответствующих в известной степени обратимым стадиям окисления липидов, но и отмечается повышенное содержание в пуповинной крови вторичных продуктов (карбонильных соединений и МДА), причем если во 2-й группе антиоксидантные защитные механизмы эффективно срабатывают еще на ранних стадиях, ограничивая тем самым дальнейшее окисление липидов, то в 3-й группе уже наблюдалось существенное накопление промежуточных и вторичных продуктов ПОЛ, что указывало на более выраженное угнетение антиоксидантной защиты.

При недостаточной активности антиоксидантной системы повышается риск возникновения различных патологических состояний, и в частности, снижается устойчивость эритроцитов к гемолизу, особенно у беременных с ФПН, у которых показатели ПГЭ возрастали на 14,3 % во 2-й группе и на 28,1 % в 3-й группе.

Одной из причин, ведущих к усилению гемолиза эритроцитов является угнетение активности СОД, которая является одним из ключевых ферментов внутриклеточной антирадикальной защиты эритроцитов и других клеток организма. СОД защищает гемоглобин и мембрану эритроцита от окислительной деструкции активными формами кислорода, а также способствует образованию H_2O_2 необходимой для инициации процессов оксигенации гемоглобина [20]. У всех беременных с ФПН активность СОД эритроцитов была снижена, однако в наибольшей степени активность фермента была угнетена в группе беременных не получающих "Сорбифер". Активность ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты определяют степень деструкции макромолекул в результате гипоксии, перенесенной плодом во время беременности, что по-

зволяет прогнозировать развитие неблагоприятных постгипоксических осложнений у новорожденного.

Г-6-ФДГ является ключевым ферментом гликолиза и пентозофосфатного цикла, являющихся основными источниками энергии в эритроцитах. Поскольку в эритроцитах отсутствуют митохондрии пентозное окисление глюкозы является основным путем, при помощи которого образуется НАДФН, который используется для превращения метгемоглобина в гемоглобин, и превращения оксигемоглобина в дезоксигемоглобин, а также для предохранения мембран эритроцитов от перекисного окисления липидов при помощи глутатиона, СОД и каталазы [20].

При гипоксических состояниях активность Г-6-ФДГ повышается как в эритроцитах, так и в различных тканях, что подтвердили и наши исследования, причем рост активности фермента был достоверно выше в группе беременных не получающих "Сорбифер". Среди механизмов повышения активности Г-6-ФДГ эритроцитов при гипоксиях лежат различные механизмы, среди которых наиболее вероятными могут быть понижение значения рН среды и накопление неокисленного субстрата (глюкозо-6-фосфата).

СДГ является энзимом цикла трикарбоновых кислот, который локализован и функционирует в митохондриях. Хотя в эритроцитах митохондрии отсутствуют, активность этого фермента в них очень высока, что связывают с участием его в функционировании ферментной системы, инициирующей оксигенацию гемоглобина [20, 23]. СДГ тонко реагирует на различные стрессовые ситуации организма. Является чувствительным ферментом к различного рода токсичным эндогенным и экзогенным метаболитам и физическим факторам, причем активность СДГ, при их действии, как правило, понижается [11, 23].

Нарушение функционального состояния липидов плазматических мембран эритроцитов при гипоксии и повышение их проницаемости способствует частичному выходу из эритроцитов СДГ, что является одной из причин снижения активности фермента в них. В наших исследованиях мера снижения активности СДГ эритроцитов коррелировала с тяжестью состояния новорожденного. Достоверно более высокие значения активности фермента в группе беременных, получающих "Сорбифер" в комплексном лечении фето-плацентарной недостаточности, указывало на благоприятное течение беременности. Явление разнонаправленного изменения активности ферментов (Г-6-ФДГ и СДГ) эритроцитов может быть использовано для оценки степени тяжести гипоксии плода во время беременности.

Таким образом, клиническое течение беременности, данные доплерометрии МПП кровотока, анализа сердечного ритма плода, определения кислотно-щелочного и газового состава пуповинной крови, процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в ней, а также состояние ферментных систем, обеспечивающих оксигенацию гемоглобина и энергетический метаболизм в эритроцитах пуповинной крови в сочетании с отсутствием побочных эффектов убедительно показали высокую эффективность назначения препарата "Сорбифер Дурулес" в комплексном лечении беременных "высокого" риска с фето-плацентарной недостаточностью.

Литература

1. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишлун А. А. // Лаб. дело. - 1988. - №11. - С. 41-43.
2. Бурлев В. А., Высоколян Э. И., Оганесян А. Ж. Взаимосвязь между показателями активности некоторых ферментов крови и состоянием маточно-плацентарного кровотока у беременных с высоким риском перинатальной патологии. // Акуш. и гин. - 1989. - № 1. - С. 38-42.

3. Бурмистров С. О., Дубинина Е. Е., Арутюнян А. В. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых // *Акуш. и гин.* - 1997. - № 6. - С. 36-40.
4. Волчегорский И. А., Налимов А. П., Яровинский Б. П., Лившиц Р. И. // *Вопр. мед. химии.* - 1989. - № 1. - С. 127-131.
5. Говорова Н. Ю., Конадратьева Л. Д., Лызлова С. Н., Шаропов Б. Н. К механизму бактерицидного действия миелопероксидазы. Роль супероксиддисмутазы и каталазы бактерий. // *Вестн. ЛГУ.- Сер.3.* - 1989. - №1. - С. 103-105.
6. Громыко Г. Л., Шпаков А. О. Современные представления о механизмах регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности. // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* - 1995. - № 4. - С. 35-41.
7. Гудмундссон С. // *Ультразвук, диагн. акуш., гин., педиатр.* - 1994. - № 1. - С. 15-26.
8. Демидов В. Н., Розенфельд Б. Е. // *Ультразвук, диагн. акуш., гин., педиатр.* - 1995. - № 1. - С. 28-33.
9. Дворецкий Л. И. Железодефицитные анемии. // *Русский медицинский журнал*, 1997, 5 (19): 1234-42.
10. Дворецкий Л. И., Колендо С. Е. Сорбифер Дурулес в лечении железодефицитных анемий // *Русский медицинский журнал*, 1999, 3 (4): 1014-24.
11. Дубинина Е. Е. Антиоксидантная защитная система крови: особенности ее становления при нарушении метаболизма кислорода у новорожденных детей: Дис. ... д-ра мед. наук. - Л., 1989.
12. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. // *Вопр. мед. химии.* - 1990. - №2. - С. 88-91.
13. Львовская Е. И., Волчегорский И. А., Шемаков С. Е., Лившиц Р. И. // *Вопр. мед. химии.* - 1991. - №4. - С. 92-93.
14. Побединский Н. М., Волощук И. Н., Ляшко Е. С., Ковганко П. А. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока // *Акуш. и гин.* 1999. - № 2. - С. 7-9.
15. Поморцев А. В. Прогнозирование перинатальных постгипоксических осложнений // *Автореф. дисс. канд. мед. наук.* - Ростов-на-Дону: - 1995.
16. Розенфельд Б. Е. Роль доплерометрии в оценке состояния плода во время беременности. *Ультразвук. диагн.* - 1995. - № 3. - С.21-26.
17. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Керимова З. М., Калашников С. А., Панина О. Б. Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов // *Акуш. и гин.* - 1999. - № 3. - С. 10-15.
18. Савельева Г. М., Федорова М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Г. Плацентарная недостаточность. - М., 1991.
19. Сладкявичюс П. П. Измерение методом ультразвуковой доплерометрии характеристик кровотока в системе мать-плацента-плод при нормальном и патологическом течении беременности. *Автореф. дисс. канд. мед. наук.* - Минск. - 1989.
20. Сторожук С. А. Содержание гидроперекисей в липидах, активность СОД и Г-6-ФДГ эритроцитов при алкогольной аиноксикации. // *Вопр. мед. химии.* - 1983. - вып.6. - С.31-33.
21. Федорова М. В., Котов Ю. Б., Лукашенко С. Ю., Ларичева И. П., Петрухин В. А., Антипова И. И. Прогнозирование нарушений состояния плода и новорожденного // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* - 1995. - № 4. - С. 14-20.

22. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акуш. и гин. - 1997. - № 5. - С. 40-43.

23. Шабалов Н. П., Любименко В. А., Пальчик А. Б., Ярославский В. К. Асфиксия новорожденных, М.: МЕДпресс, 1999, с. 409.