

5. Половинкин, П. В. Анестезиологическая практика в Шотландии / П. В. Половинкин // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 2. — С. 68–72.

6. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави [и др.]. — Екатеринбург: Филантроп, 2003. — 352 с.

7. Assessment of the safety and tolerance of 6 % hydroxyethyl starch (200/0,5) solution a randomized controlled epidemiology study / U. Bothner [et al.] // Anaesth. Analg. — 1998. — V.86. — P. 850–855.

8. Bone, R. C. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management / R. C. Bone // Clin. Chest. Med. — 1996. — Vol. 17, № 2. — P. 175–181.

**ПРОНОЗА Александр Валентинович**, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог Городской больницы № 8.

**СТЕПАНОВА Галина Васильевна**, врач акушер-гинеколог, главный врач Городской больницы № 8.

**МЕЛЬНИК Елена Анатольевна**, врач анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением реанимации Городской больницы № 8.

**МИНАЕВА Наталья Никитична**, врач акушер-гинеколог, заведующая вторым гинекологическим отделением Городской больницы № 8.

**ЛАРИОНОВА Ольга Васильевна**, врач акушер-гинеколог, заведующая третьим гинекологическим отделением Городской больницы № 8.

**КОРЖУК Ольга Васильевна**, врач акушер-гинеколог, заместитель главного врача по лечебной работе Городской больницы № 8.

**СТЕПАНОВ Сергей Степанович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры эмбриологии и гистологии Омской государственной медицинской академии.

Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 29.03.2013 г.

© А. В. Проноза, Г. В. Степанова, Е. А. Мельник, Н. Н. Минаева, О. В. Ларионова, О. В. Коржук, С. С. Степанов

УДК 618.3-008.6+612.111.11

**Р. Ш. САБИТОВ  
В. Н. ЛУКАЧ  
Ю. П. ОРЛОВ**

Омская государственная  
медицинская академия

## РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Исследование проведено у 59 женщин с различными сроками при нормальном и патологическом течении беременности. Выявлено, что развитие у беременных гестоза есть результат нарушения обмена железа, так как высокие концентрации сывороточного железа, ферритина и трансферрина имеют прямую корреляционную связь с высокими концентрациями эндотелина-1, способствующего вазоконстрикции, высокому артериальному давлению и развитию преэклампсии.

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, обмен железа, эндотелин-1.

Как известно, гестоз — это иммунокомплексная патология, в основе которой лежит активация свободнорадикального окисления (СРО), следствием чего являются тотальный эндотелиоз [1–3] и эндотоксикоз, способствующие гемолизу эритроцитов [4–6]. Однако рекомендаций по исследованию уровня свободного гемоглобина, концентрации сывороточного железа, ферритина и трансферриновой емкости железа в публикациях, посвященных гестозу, отнюдь не достаточно.

**Цель исследования** — изучение возможного отрицательного влияния нарушенного обмена железа на течение беременности.

**Материал и методы исследования.** В сравнительное исследование были включены клиничко-лабораторные данные 59 женщин фертильного возраста ( $24,6 \pm 3,4$  года), которых рандомизировали по срокам и течению беременности на три группы. I группу составила 21 женщина ( $23,5 \pm 2,4$  года) со сроком беременности 34–39 недель, находившаяся на ле-

чении по поводу гестоза (12 — с гестозом средней степени и 9 — с гестозом тяжелой степени) с учетом классификации Г. М. Савельевой (1989). Во II группу были включены 13 женщин ( $24,1 \pm 2,1$  года) со сроком беременности 38–39 недель с нормально протекавшей беременностью. В III группу вошли 15 повторно беременных ( $26,1 \pm 3,1$  года) со сроком 8–12 недель, в анамнезе которых при первой беременности имел место гестоз различной степени тяжести. IV группу (контрольную) составили 10 практически здоровых женщин аналогичного возраста ( $24,2 \pm 2,7$  лет) без признаков беременности.

У всех женщин однократно исследовали содержание общего гемоглобина, показатель гематокрита, концентрацию сывороточного железа (с помощью набора реактивов компании «Диасис»), ферритина (с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin), трансферрина (на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab-20), эндотелина-1 и общую антиоксидантную актив-

Таблица 1

## Показатели обмена железа, общей антиоксидантной активности и концентрации эндотелина-1 в разных группах (M ± m)

Показатель	Группа			
	I, n=21	II, n=13	III, n=15	IV, n=10
Сроки беременности	34 – 39 недель	38 – 39 недель	8 – 12 недель	
Гемоглобин, г/л	137,3 ± 2,8*	102,3 ± 2,1* #	116,3 ± 3,2*	124,4 ± 2,7
Эритроциты, 10 <sup>-12</sup> /л	5,2 ± 1,7*	2,9 ± 0,8* #	3,6 ± 1,1*	4,1 ± 0,9
Гематокрит, %	42,1 ± 1,4	34,2 ± 2,8* #	41,3 ± 2,1	40,2 ± 1,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	18,4 ± 2,2	9,6 ± 1,6* #	21,2 ± 2,3	19,2 ± 1,8
Ферритин, мкг/мл	38,4 ± 2,4*	23,5 ± 2,1*	22,3 ± 1,9	22,9 ± 2,5
Трансферрин, мг/дл	178,3 ± 8,8*	56,6 ± 4,3* #	181,3 ± 7,7*	220 ± 18
ОАА, мкмоль/л	110 ± 18*	340 ± 20* #	310 ± 26*	280 ± 30
Эндотелин-1, ммоль/л	0,802 ± 0,093*	0,082 ± 0,077* #	0,302 ± 0,068*	0,203 ± 0,011
АД сист., мм рт. ст.	156,5 ± 5,5*	105,5 ± 2,5* #	121,5 ± 2,8*	116,5 ± 4,5

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверно при сравнении с данными контроля;  
# —  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с данными I и III групп.

ность (ОАА) в МЕ/л (с помощью колориметрического теста и реактивов фирмы Labor Diagnostica Nord GmbH). Исследование проводили в I и II группах при поступлении в родильный дом, в III группе при постановке на учет по поводу беременности, в IV — при сдаче крови на донорском пункте.

Данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Все результаты были проверены на нормальность распределения с помощью одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента), а при негауссовском распределении — непараметрических (Манна – Уитни) критериев, пакета прикладных программ Primer of Biostatistics, Statistica 6.1 и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Наиболее интересные результаты были получены при сравнении данных первых двух групп (табл. 1). Так, концентрация общего гемоглобина и показатель гематокрита в I группе превышали на 25 и 19 % соответственно аналогичные показатели во II группе. Общее количество эритроцитов у пациенток с гестозом превышало данные во II группе на 79 % и было выше, чем у небеременных женщин, что свидетельствовало о явной гемоконцентрации. Уровень сывороточного железа в третьем триместре беременности был выше в I группе, чем во II, на 50 %, а концентрация ферритина и трансферрина — на 40 и 68,5 % соответственно. При этом концентрация эндотелина-1 у пациенток с гестозом была выше, чем во II группе, в 9,7 раза, что и объясняло высокий уровень систолического артериального давления (АД сист.), который превышал контрольные значения и данные во II группе на 36 и 48 % соответственно.

У женщин III группы со сроком беременности 8–12 недель концентрация эндотелина-1 превышала аналогичный показатель у небеременных женщин на 33 %, а при нормально протекавшей беременности — на 72 %. Данный факт позволяет предположить развитие тяжелого гестоза в более поздних сроках беременности. При этом показатели

обмена железа исключали его дефицит: при общем гемоглобине на уровне 116,3±3,2 г/л содержание сывороточного железа в плазме крови соответствовало 21,2±2,3 мкмоль/л, а концентрация ферритина достоверно не отличалась от контрольных значений.

Как известно, регуляция сосудистого тонуса осуществляется за счет сбалансированного действия на эндотелий сосудов вазодилатора оксида азота (NO) и вазоконстриктора эндотелина-1 [4]. В частности, метаболизм NO тесно связан с гемоглобином, который является его ингибитором, что, безусловно, сказывается на длительности вазодилатирующего эффекта [7, 8]. Значит, чем выше концентрация гемоглобина, тем быстрее идет инактивация NO и менее выражен вазодилатирующий эффект, что позволяет проявить свои противоположные свойства эндотелину-1. Повышение уровня последнего на фоне гемоконцентрации способствует созданию более выраженной вазоконстрикции и артериальной гипертензии.

Полученные результаты показывают, что концентрация эндотелина-1 у пациенток с гестозом практически в 10 раз выше данных контроля. При этом прослеживается определенная зависимость между обменом железа и концентрацией эндотелина-1. Чем выше уровень общего гемоглобина, тем выше концентрация эндотелина-1 ( $r=0,6551$  при  $p<0,002$ ), что вполне закономерно. Во II группе женщин с нормально протекающей беременностью на фоне низкого содержания железа (но без истинного дефицита) концентрация вазоконстриктора была выше контрольных значений только на 44,5 %.

Как известно, обмен железа тесно связан с процессами СРО, где его взаимодействием с супероксидным радикалом ( $O^{-2}$ ) способствует течению патологической реакции Фентона (1) и разветвлению реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), что в конечном итоге приводит к развитию антиоксидантной недостаточности [9]:



Процессы СРО обеспечивают устранение избытка свободных радикалов. Это особенно актуально и

важно для внутриутробного развития плода и нормального течения беременности [10]. Логика событий может выглядеть таким образом: уменьшение концентрации общего гемоглобина, как следствие физиологической гемодилюции [11], способствует не только уменьшению концентрации ионов железа и интенсивности течения реакций СРО и ПОЛ, но и повышению ОАА организма матери в целом. При низком уровне гемоглобина, а значит, и низком содержании ионов железа реакция 1 лишается основного субстрата ( $Fe^{2+}$ ), а продуцирующийся  $O^{-2}$  вступает в реакцию с NO, посредством чего синтезируется пироксинитрит (2), известный вазодилатор [9]:



Как свидетельствуют данные таблицы и литературы, избыток железа может стать причиной развития гестоза [5]. У беременных с гестозом (I группа) на момент госпитализации отмечались рост общего гемоглобина и гемоконцентрация, увеличение концентрации ферритина и трансферрина, которые тесно коррелируют ( $r=0,5993$  и  $r=0,6399$  соответственно при  $p<0,002$ ) с высоким уровнем эндотелина-1, что объясняет наличие артериальной гипертензии. При этом в I группе наблюдалось уменьшение ОАА, которая меньше контрольных данных более чем в 2 раза.

Во II группе на фоне отсутствия дефицита железа, физиологической анемии, гемодилюции и низкого содержания железа регистрировали, с одной стороны, низкие концентрации эндотелина-1 и более низкие значения АД сист., а с другой — высокую ОАА как элемент защиты от свободных радикалов [5].

**Заключение.** Расстройства обмена железа при беременности являются физиологическими и носят защитную направленность. Снижение концентрации общего гемоглобина в группе женщин с нормально протекающей беременностью отмечается на фоне физиологической гемодилюции, низкого уровня сывороточного железа, нормальной концентрации ферритина, что обеспечивает наличие низких концентраций эндотелина-1, снижение активности реакций свободнорадикального окисления, нормальную циркуляцию крови и поддерживает сосудистый тонус в режиме вазодилатации с умеренной гипотензией.

Избыток железа при беременности, напротив, может играть существенную роль в патогенезе гестоза, так как высокое содержание гемоглобина способствует быстрой инактивации оксида азота и превалированию синтеза эндотелина-1, вазоконстрикции и артериальной гипертензии, характерной для гестоза.

## Библиографический список

1. Ванько, Л. В. Значение оксидативного стресса в развитии осложнений беременности и послеродового периода / Л. В. Ванько, В. Г. Сафронова, Н. К. Матвеева // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 2. — С. 7–11.
2. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for  $\alpha(1)$ -microglobulin / M. G. Olsson [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* — 2012. — Vol. 17, № 5. — P. 813–46.
3. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 3–5.
4. Lum, H. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction / H. Lum, K. A. Roebuck // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 719–724.
5. Casanueva, E. Iron and oxidative stress in pregnancy / E. Casanueva, F. E. Viteri // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133, № 5. — P. 1700–1708.
6. Kaibara, M. Erythrocytes and coagulated system within healthy pregnant and female suffering from eclampsia / M. Kaibara, Y. Mitsinashi // *Am. J. of Obstetrics and Gynecology.* — 1999. — № 2. — P. 77–85.
7. Bryan, N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / K. Bryan, F. Murad // *Frontiers in Bioscience.* — 2009. — № 14. — P. 1–18.
8. Boulanger, H. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications / H. Boulanger, M. Flamant // *Nephrol Ther.* — 2007. — Vol. 3, № 7. — P. 437–48.
9. Владимирова, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимирова // *Соросовский образовательный журнал.* — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 12–19.
10. Rayman, M. P. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia / M. P. Rayman, J. Barlis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, № 2. — P. 412–418.
11. Медведев, Б. И. Исходы беременности и родов у женщин с гестозом и анемией / Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков, Е. Г. Сюндюкова // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 2. — С. 24–29.

**САБИТОВ Руслан Шамильевич**, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.

**ЛУКАЧ Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

**ОРЛОВ Юрий Петрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

Адрес для переписки: vnlucach@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.03.2013 г.

© Р. Ш. Сабитов, В. Н. Лукач, Ю. П. Орлов