

Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей

Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

The impact of iron deficiency correction in pregnant women on the perinatal period and children's health status

E.A. Balashova, L.I. Mazur, Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov

Samara State Medical University, Samara, Russia

Цель исследования. Выявить особенности влияния гестационной железодефицитной анемии после лечения препаратами железа на течение перинатального периода и состояние здоровья детей 1-го года жизни, рожденных при доношенном сроке беременности.

Пациенты и методы. Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование доношенных детей I и II группы здоровья с рождения до 1 года. Течение беременности и родов проанализировано ретроспективно. Детям в 6 и 12 мес и матерям через 6 мес после родов проводилось определение общего анализа крови, уровня сывороточного ферритина и С-реактивного белка. Через 6 мес после родов лабораторное обследование прошли 140 пар мать–ребенок с гестационной анемией (1-я группа) и 166 пар – без анемии во время беременности (2-я группа), в 12 мес – 103 и 131 пара соответственно. Все женщины с железодефицитной анемией (1-я группа) во время беременности получали терапию.

Результаты. Гестационная анемия ассоциирована с повышенной частотой угрозы прерывания беременности (отношение шансов – ОШ 3,496; 95% доверительный интервал – ДИ 2,013–6,072), хронической плацентарной недостаточности (ОШ 1,907; 95% ДИ 1,025–3,548), оперативным родоразрешением (ОШ 2,729; 95% ДИ 1,651–4,502), повышенной инфекционной заболеваемостью у беременных (ОШ 1,079; 95% ДИ 1,025–3,548) и нарушением становления лактации (ОШ 1,990; 95% ДИ 1,209–3,277). Пролеченная анемия во время беременности не ассоциирована с низкой массой тела детей при рождении, в 6 и в 12 мес. У детей в возрасте 6 мес частота развития железодефицитной анемии в группе гестационной анемии была 8,6%, что в 2 раза ниже, чем в группе без анемии ($p=0,007$). В возрасте 12 мес частота железодефицитной анемии у детей не различалась ($p=0,543$).

Заключение. Терапия гестационной анемии препаратами железа снижает ее негативное влияние на состояние здоровья детей, в том числе на антропометрические показатели, запасы железа и инфекционную заболеваемость. Сохраняется опосредованное влияние через неблагоприятное течение перинатального периода и низкую продолжительность лактации.

Ключевые слова: дети, биологическая система мать–ребенок, беременность, железодефицитная анемия, перинатальная патология, сывороточный ферритин.

Для цитирования: Балашова Е.А., Мазур Л.И., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 51–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–51–58

Purpose. To identify the effects of gestational iron deficiency anemia after treatment with iron-containing drugs during the perinatal period on the health status of full-term children during their 1st year of life.

Patients and methods. The authors carried out a prospective observational cohort study of full-term infants of I & II health group from their birth to twelve months. The course of pregnancy and labor was analyzed retrospectively. Hemoglobin, serum ferritin and C-reactive protein were measured in the six and twelve months old children and their mothers in 6 months after giving birth. We examined 140 couples of mother-child with gestational anemia (Group 1) and 166 couples without anemia during pregnancy (Group 2) in 6 months after giving birth, and in 12 months – 103 and 131 couples respectively. All women with iron deficiency anemia (Group 1) received therapy during pregnancy.

Results. Gestational anemia is associated with threatened miscarriage (Odds Ratio (OR) 3.496; 95% CI 2.013–6.072), chronic placental insufficiency (OR 1.907; 95% CI 1.025–3.548), delivery by cesarean section (OR 2.729; 95% CI 1.651–4.502), increased infectious morbidity in pregnant women (OR 1.079; 95% CI 1.025–3.548) and insufficient lactation (OR 1.990; 95% CI 1.209–3.277). Treated anemia during pregnancy is not associated with low birth weight and low weight of 6 and 12 months old children. 8.6% of 6 months old children suffered from iron deficiency anemia, which is two times lower than in the group without anemia ($p=0.007$). The frequency of iron deficiency anemia did not differ in 12 months old children ($p=0.543$).

Conclusion: Iron supplementation reduces the negative impact of anemia on child's health, including anthropometric indicators, iron stores, and risk of infectious diseases. The indirect effect is maintained through the adverse course of the perinatal period and the low duration of lactation.

Key words: children, mother-child biological system, pregnancy, iron deficiency anemia, perinatal pathology, serum ferritin.

For citation: Balashova E.A., Mazur L.I., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. The impact of iron deficiency correction in pregnant women on the perinatal period and children's health status. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(1): 51–58 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–51–58

По данным ВОЗ, гестационная анемия остается распространенным состоянием, осложняющим течение беременности у 30–80% женщин в мире, оказывая неблагоприятное влияние на исходы родов

и состояние здоровья плода и ребенка [1]. Распространенность анемии значительно колеблется в зависимости от уровня экономического развития страны, культурных особенностей, влияющих на пищевые

привычки, и состояния службы здравоохранения [2]. Известно, что в Юго-Восточной Азии почти 50% женщин страдают анемией во время беременности, тогда как в Америке – только 25%. Основной этиологической формой анемии у беременных, составляющей до 90% всех случаев, является железодефицитная анемия [1, 2]. Несмотря на активные направленные профилактические и лечебные мероприятия, распространенность железодефицитной анемии в Российской Федерации остается высокой. По данным Минздрава России, в среднем ее частота развития у беременных колеблется от 39 до 44%, а у рожениц – от 24 до 27% [3], при этом частота латентного дефицита железа значительно выше [4].

Анмию считают одной из ведущих причин осложненного течения беременности, в частности плацентарной недостаточности с задержкой роста и хронической гипоксией плода, гипо- и гиперплазии плаценты с нарушением ее васкуляризации, преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, несвоевременного излития околоплодных вод, нарушения созревания родовых путей к концу беременности, что реализуется в аномалиях родовой деятельности, патологической кровопотере, повышении частоты возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [5–7].

Считается, что негативное влияние анемии во время беременности на состояние фетоплацентарной системы и здоровье ребенка не ограничивается перинатальным периодом, но продолжается в дальнейшем. По данным разных авторов, гестационная анемия приводит к отставанию в массе и длине тела, повышению инфекционной заболеваемости, даже несмотря на нормализацию гематологических показателей [2, 5, 8]. К отдаленным последствиям перинатального дефицита железа относят повышение риска развития «болезней цивилизации»: метаболического синдрома, артериальной гипертензии, шизофрении, сахарного диабета [7].

Систематический обзор, в который вошло 6 рандомизированных контролируемых и 13 наблюдательных клинических исследований, выявил связь

разной силы и достоверности между дефицитом железа у беременных и неблагоприятным нервно-психическим, моторным и когнитивным развитием, проблемами в поведении у детей [9]. Вероятным объяснением могут служить как степень тяжести анемии и ее этиология, так и нерациональная ферротерапия во время беременности. Несомненно, сочетанный дефицит железа, белка и витаминов группы В повлияет на состояние здоровья ребенка с большей вероятностью, чем умеренное снижение запасов железа и вызванная им легкая железодефицитная анемия [9, 10].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос об эффективности коррекции железодефицитной анемии: возможно ли устранение негативного воздействия после успешной терапии? По результатам оценки ВОЗ, обнаружено снижение риска перинатальной смерти на 28% с каждым увеличением на 10 г/л концентрации гемоглобина у матерей (отношение шансов – ОШ 0,72; 95% доверительный интервал – ДИ 0,62–0,89) [10]. При этом важно учитывать то, что анемия запускает патологические гестационные реакции в системе мать–плод до получения эффекта от медикаментозного вмешательства [3, 5, 6].

Парадокс заключается в том, что не только снижение уровня гемоглобина во время беременности может оказывать неблагоприятное влияние. Так, метаанализ J. Jung и соавт. [11] обнаружил связь неблагоприятного течения и исходов беременности не только с низким, но и с высоким уровнем гемоглобина, причем эта особенность наиболее характерна для экономически развитых стран. В связи с этим большой интерес представляют результаты другого метаанализа, которые показали ассоциацию частоты мертворождений с уровнем гемоглобина ≥ 140 г/л, превышающим «норму беременности» [12]. Вероятно, необходимо рассматривать уровень гемоглобина как непрерывный параметр, влияющий на течение беременности за счет, например, повышения вязкости крови, нарушения трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ, а также изменения физиологической гиперволемии во II–III триместре беременности [10–12].

Цель исследования: выявить особенности влияния гестационной железодефицитной анемии после проведенной терапии препаратами железа на течение перинатального периода и состояние здоровья детей 1-го года жизни, рожденных при доношенном сроке беременности.

Характеристика детей и методы исследования

Данная работа представляет часть исследования дефицита железа и железодефицитной анемии у детей на 1-го году жизни. Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование с ретроспективным анализом течения беременности и родов (по данным формы 113/у), включающее детей

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5766-6741
e-mail: mine22@yandex.ru

Мазур Лилия Ильинична – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4373-0703

Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8946-501X

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7277-7431

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

начиная с момента прикрепления к поликлинике (не позднее 14-го дня жизни) до достижения возраста 1 года. Исследование осуществлялось в 2016–2018 гг. в детских поликлинических отделениях Самарского региона (11 детских поликлинических отделений Самары и 3 поликлинических отделения Тольятти). Отбор детей для участия в исследовании выполнен методом сплошной выборки.

Критерии включения: 1) доношенные дети I и II групп здоровья, установленных на первом патронаже по результатам опроса родителей и физикального обследования участковым педиатром; 2) письменное информированное добровольное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и/или вирусным гепатитам (по данным обменной карты, форма 113/у); 2) прикрепление к детской поликлинике, участвующей в исследовании, позднее 14-х суток жизни.

Исследование лабораторных показателей, отражающих статус железа в организме, проводили детям в возрасте 6 (1-й этап) и 12 (2-й этап) мес, а также матерям на момент достижения ребенком 6 мес. Общий анализ крови осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i («Sysmex», Япония). На автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus («Roche», Швейцария) определяли сывороточный ферритин методом иммуноферментного анализа для оценки запасов железа и уровень С-реактивного белка, повышение которого при сопутствующем воспалении сопряжено с высокими уровнями сывороточного ферритина, что может маскировать снижение запасов железа в депо [13].

У детей 6 и 12 мес жизни анемией считали снижение уровня гемоглобина <110 г/л [13], дефицит железа диагностировали при снижении сывороточного ферритина <30 нг/мл [14]. Железодефицитную анемию верифицировали при сочетании низкого уровня гемоглобина (<110 г/л) и сывороточного ферритина (<30 нг/мл). При снижении концентрации гемоглобина <110 г/л и нормальной концентрации сывороточного ферритина >30 нг/мл устанавливался диагноз анемии без дефицита железа.

Анемия во время беременности устанавливалась ретроспективно на основании медицинской документации (форма 113/у). Через 6 мес после родов анемия у женщин диагностировалась при уровне гемоглобина <120 г/л, а дефицит железа – при снижении уровня сывороточного ферритина <15 нг/мл при уровне С-реактивного белка <5 мг/л [13, 14].

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование включено 449 пар мать–ребенок. В первые 6 мес лабораторное обследование прошли 306 детей, исключены из исследования 143 (31,8%) ребенка (41 – отказ родителей от участия;

9 – смена места жительства; 18 – не получены результаты общего анализа крови и/или показателя сывороточного ферритина; 75 – нарушение плана наблюдения). В период от 6 до 12 мес исключены еще 72 ребенка (29 – отказ родителей от участия; 2 – смена места жительства; 11 – не получены результаты общего анализа крови и/или показателя сывороточного ферритина; 30 – нарушение плана наблюдения). Исследование в полном объеме (в 6 и 12 мес) завершили 234 (52,1%) ребенка.

Анализ результатов исследования, построение таблиц и диаграмм выполняли с использованием программ Microsoft Excel, Statistica10.0 и SPSS 16.0. Все полученные данные обрабатывали с применением методов дескриптивной статистики. Для измерения силы связи между двумя нечисловыми (качественными) признаками были построены таблицы сопряженности и рассчитан коэффициент сопряженности Чупрова–Крамера. По таблицам сопряженности были рассчитаны точечные значения отношения шансов (ОШ) и построены 95%-е доверительные интервалы (ДИ).

Результаты и обсуждение

По результатам приверженности условиям исследования в первые 6 мес пары мать–ребенок разделены на 2 группы: 1-я группа – с гестационной анемией (140 пар), 2-я группа – без анемии во время беременности (166 пар). Следовательно, в когорте включенных в ретроспективный анализ беременных частота гестационной анемии составила 45,8%. В соответствии с классификацией ВОЗ [1] практически все случаи анемии были легкой степени, в 2,9% ($n=4$) наблюдений диагностирована средняя степень тяжести анемии. Все женщины 1-й группы получали терапию препаратами железа. В связи с выбыванием пациентов из исследования в 12 мес численный состав пар мать–ребенок был следующим: 1-ю группу составили 103 пары, 2-ю группу – 131 пара.

Влияние гестационной анемии на течение беременности. В настоящее время доказана связь формирования здоровья детей с особенностями течения перинатального периода. Анемия считается важным фактором неблагоприятного течения беременности и ее неблагоприятных исходов. Основные характеристики групп сравнения представлены в табл. 1.

Практически одинаково часто в группах встречались юные первородящие и женщины старше 35 лет. Женщины также не различались по уровню образования и акушерскому анамнезу. Достоверно чаще женщины 1-й группы страдали хронической соматической патологией, преимущественно сердечно-сосудистой системы ($p=0,007$). Большинство детей рождены от первой беременности ($p=0,295$). Несмотря на то что повторные беременности [15] и короткий интергенетический интервал традиционно считаются факторами риска развития

анемии [5], мы не обнаружили значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Метаанализ от 2019 г. выявил ассоциацию анемии во время беременности с недоношенностью и низкой массой плода при рождении, а также мертворождением, оперативным родоразрешением и преэклампсией [11]. Однако авторы отмечают, что при изучении в группах, составленных с учетом социально-экономического уровня страны, в которой проводилось исследование, наибольшая корреляция обнаружена в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Большое значение имеют степень снижения уровня гемоглобина и сроки манифестации анемии: наибольшее негативное влияние ассоциировано с уровнем гемоглобина < 70 г/л и анемией, возникшей в преконцептуальном периоде [12].

В нашем исследовании различия по частоте развития преэклампсии не обнаружено ($p = 0,569$), что, вероятно, объясняется легкой степенью тяжести анемии и проведенным лечением. При этом в 1-й группе достоверно чаще диагностировались угроза прерывания беременности (ОШ 3,496 при 95% ДИ 2,013–6,072) и хроническая плацентарная недостаточность (ОШ 1,907 при 95% ДИ 1,025–3,548). Кроме того, у женщин с анемией во время беременности отмечен более высокий (ОШ 1,079 при 95% ДИ 1,025–3,548) уровень инфекционной заболеваемости (ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей). По данным литературы, с одной стороны, инфекционно-воспалительный фактор, наряду с алиментарным дефицитом железа и белка, является важным в генезе анемии во время беременности [5]. С другой стороны, хорошо известно негативное влияние дефи-

Таблица 1. Основные характеристики пар мать–ребенок в сравниваемых группах
Table 1. Main characteristics of mother–child dyads of comparison groups

Характеристика	1-я группа (n=140)	2-я группа (n=166)	Всего (n=306)	p
Юные первородящие (≤ 18 лет)	0	3% (5)	1,6% (5)	0,065
Возраст матери ≥ 35 лет	12,1% (17)	14,5% (24)	13,4% (41)	0,553
Осложненный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная беременность, неразвившаяся беременность)	20,7% (29)	25,3% (42)	23,2% (71)	0,343
Высшее образование у матери	59,3% (83)	60,8% (101)	60,1% (184)	0,782
Хроническая соматическая патология у матери	55% (77)	34,9% (58)	44,1% (135)	0,000
в том числе хронические заболевания ЖКТ* (хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит)	34,3% (48)	28,3% (47)	31% (95)	0,262
хронические заболевания мочевой системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	10% (14)	11,4% (19)	10,8% (33)	0,684
хронические заболевания органов дыхания (хронический обструктивный и необструктивный бронхит)	10% (14)	12% (20)	11,1% (34)	0,569
хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана)	20,7% (29)	9,6% (16)	14,7% (45)	0,007
хронические заболевания эндокринной системы (диффузное и узловое увеличение щитовидной железы, ожирение, метаболический синдром)	2,9% (4)	7,2% (12)	5,2% (16)	0,121
аллергические заболевания (атопический дерматит, нейродермит, аллергический ринит, бронхиальная астма)	12,1% (17)	13,3% (22)	12,7% (39)	0,772
Неполная семья	5,7% (8)	6,6% (11)	6,2% (19)	0,742
Рождены от первой беременности	76,4% (107)	81,3% (135)	79,1% (242)	0,295
Многодетная семья (≥ 3 детей)	2,9% (4)	4,2% (7)	3,6% (11)	0,760
Промежуток между беременностями < 2 лет	5,7% (8)	2,4% (4)	3,9% (12)	0,153
Рвота беременных	32,1% (45)	26,5% (44)	29,1% (89)	0,280
Преэклампсия	10% (14)	12% (20)	11,1% (34)	0,569
Угроза прерывания беременности	37,1% (52)	14,5% (24)	24,8% (76)	0,000
Хроническая плацентарная недостаточность	20,7% (29)	12% (20)	16% (49)	0,040
Инфекционные заболевания во время беременности	60,7% (85)	47,6% (79)	53,6% (164)	0,022

Примечание. *ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

цита железа на иммунную систему [16] и, соответственно, на инфекционную заболеваемость [17].

Общая частота оперативного родоразрешения составила 30,7% (94 из 306 случаев). В 1-й группе путем операции кесарева сечения было рождено в 2 раза больше детей: 42,1% ($n=59$) против 21,1% ($n=35$) во 2-й группе ($p<0,001$). Между частотой выявления железодефицитных состояний и оперативных родоразрешений обнаружена положительная связь средней силы ($\kappa=0,227$; $p<0,05$).

Анализ состояния запасов железа у женщин через 6 мес после родов, оцененный по уровню сывороточного ферритина в соответствии с диагностическими критериями, выявил отсутствие межгрупповых различий ($p=0,334$). Несмотря на то что определение сывороточного ферритина рекомендуется ВОЗ в качестве метода для диагностики дефицита железа [13], уровень ферритина служит суррогатным маркером, его чувствительность и специфичность зависят от выбранных предельных значений. В настоящее время в качестве порогового уровня сывороточного ферритина предлагается 15 нг/мл. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что это специфичное, но мало чувствительное пороговое значение и его применение приведет к пропуску значительного числа пациентов с дефицитом железа, возможно, вплоть до 50% [18]. Пороговое значение 30 нг/мл позволяет повысить чувствительность данного показателя в диагностике дефицита железа, но приводит к увеличению числа ложноположительных результатов. Использование порогового значения 30 нг/мл также позволяет

повысить чувствительность метода определения уровня сывороточного ферритина в диагностике железодефицитной анемии (подтверждение диагноза железодефицитной анемии во взрослой популяции результатами костномозговой пункции) с 25 до 92% при сохраняющейся специфичности 98% [19]. В связи с этим мы оценили частоту возникновения дефицита железа у женщин с использованием порогового значения уровня сывороточного ферритина 30 нг/мл и также не обнаружили достоверных различий между группами ($p=0,675$).

Железодефицитная анемия легкой степени обнаружена у 13 (4,2%) женщин и достоверно чаще ($p=0,025$) – в 1-й группе (см. рисунок). Полученные результаты по диагностике железодефицитных состояний через 6 мес после родов позволяют считать ферротерапию в 1-й группе женщин во время беременности достаточно результативной, чтобы оценить влияние скорректированного гестационного дефицита железа на формирование здоровья детей.

Влияние гестационной анемии на течение неонатального периода и первых 6 мес жизни детей. Частота развития острой асфиксии и родовой травмы в группах не различалась. Родовая травма диагностирована у 4 (2,9%) детей 1-й группы, тогда как во 2-й группе – у 7 (4,2%; $p=0,760$). В состоянии острой асфиксии родились по 4 ребенка в 1-й (2,9%) и 2-й (2,4%) группах ($p>0,05$). По данным метаанализа, гестационная анемия повышает риск перинатальной асфиксии в 3,57 раза (95% ДИ 1,53–8,29), снижает оценку по шкале Апгар (<7 баллов) на 1-й минуте в 2,11 раза (95% ДИ 1,12–3,96), на 5-й минуте –

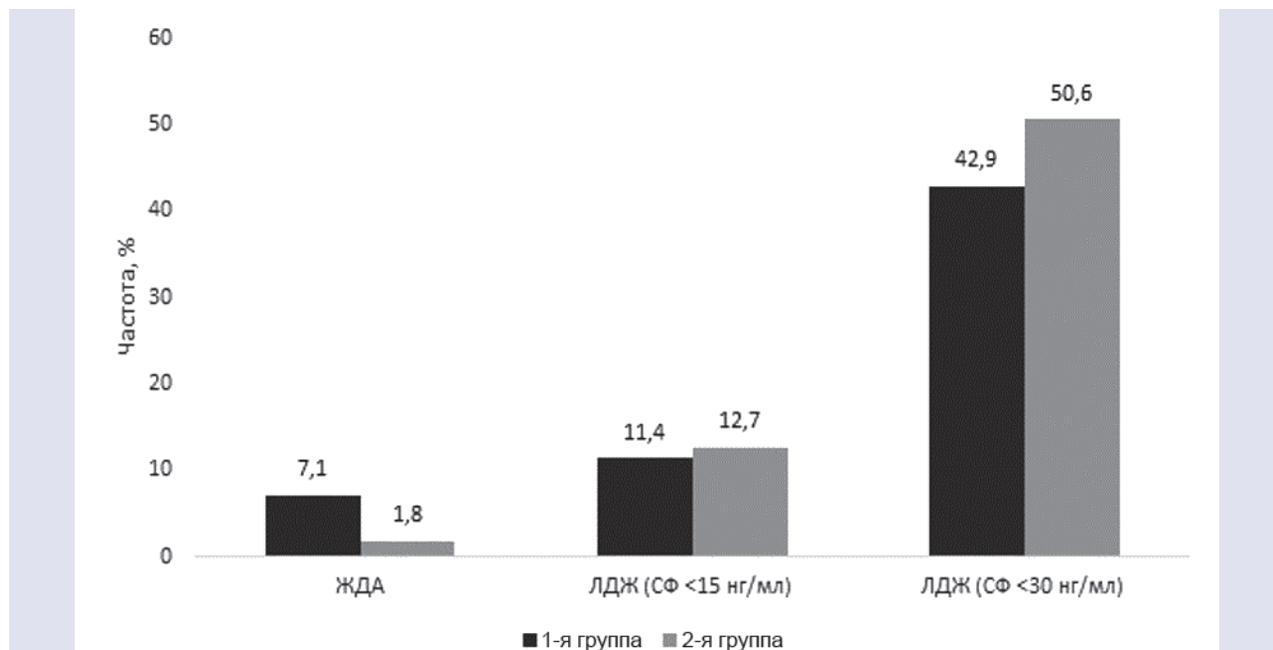


Рисунок. Частота выявления железодефицитных состояний у женщин сравниваемых групп через 6 мес после родов.

ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа; СФ – сывороточный ферритин.

Figur. The frequency of iron deficiency in women of comparison groups 6 months after birth.

ЖДА – iron deficiency anemia; ЛДЖ – latent iron deficiency; СФ – serum ferritin.

в 1,57 раза (95% ДИ 1,10–2,27) [11]. С учетом этого можно предположить, что терапия препаратами железа повышает устойчивость к формированию родовой травмы смешанного генеза. В то же время в соответствии с дизайном исследования в него не включались недоношенные, морфофункционально незрелые дети, у которых риск развития острой асфиксии с низкой оценкой по шкале Апгар, интранатальной травматизации тканей плода значительно выше.

Анемии беременных считают основной причиной рождения недоношенных и маловесных детей [4]. Однако существуют данные о связи гестационной анемии только с преждевременными родами, но не с низкой массой тела при рождении [20, 21]. Похожие результаты получены в исследовании А.В. Козловской [22], согласно которому масса тела у детей, рожденных от женщин с анемией во время беременности, была выше.

Анализ массы тела при рождении в соответствии со стандартами ВОЗ [23] показал, что с массой тела ниже средних значений ($<2\sigma$) родились 8 (5,7%) детей в 1-й группе и только 3 (1,8%) во 2-й группе, однако различия недостоверны ($p=0,120$). При этом из 15 детей, родившихся с массой выше средних значений, 14 относятся ко 2-й группе и только 1 ребенок – к 1-й группе ($p=0,002$). Корреляционный анализ выявил отсутствие связи между пролеченной железодефицитной анемией во время беременности и низкой массой тела при рождении ($\kappa=0,105$; $p>0,05$). По-видимому, анемия во время беременности влияет на риск рождения маловесного ребенка, но ее терапия позволяет в значительной степени нивелировать негативные эффекты.

Поскольку описано влияние анемии во время беременности на риск развития гипогалактии [2], мы провели анализ продолжительности естественного вскармливания в группах. На искусственное вскармливание в первые 3 мес жизни переведены 52 (37,1%) ребенка 1-й группы и только 38 (22,9%) 2-й группы ($p=0,007$). Исключительно грудное вскармливание к 6 мес сохранили 6 (4,3%) женщин в 1-й группе и 20 (12%) – во 2-й группе ($p=0,013$). Полученные данные подтверждают нарушение лактопоза у женщин 1-й группы, несмотря на коррекционные мероприятия в отношении железодефицитных состояний во время беременности.

Большинством авторов гестационная анемия считается основной причиной анемии у детей грудного возраста [2]. В исследованиях приводятся данные о возникновении или прогрессировании железодефицитной анемии у 68% детей до 1 года при наличии железодефицитной анемии у матери во время беременности [24]. Однако существует мнение о неоднозначности этой связи. В этом случае большее значение имеет не наличие анемии, а степень ее тяжести и глубина дефицита железа [25].

Анализ возможного влияния гестационной анемии на запасы железа у ребенка (табл. 2) показал, что в 1-й группе частота развития железодефицитной анемии у детей в возрасте 6 мес достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p=0,007$). Вероятно, у детей 1-й группы сочетание нетяжелой степени анемии у матерей с адекватной терапией могло привести к формированию оптимальных антенатальных запасов железа по сравнению с таковыми у детей, матери которых не получали дополнительно препаратов железа. В пользу данного положения свидетельствует отсутствие статистически значимых различий по частоте выявления латентного дефицита железа в группах ($p=0,495$), а также то, что в 1-й группе детей отсутствие железодефицитных состояний диагностировалось в 1,4 раза чаще. Расчет отношения шансов показал защитное влияние приема препаратов железа и необходимость в большинстве случаев дополнительного поступления данного эссенциального элемента в антенатальном периоде (ОШ 0,393 при 95% ДИ 0,194–0,796; $p<0,05$).

Влияние гестационной анемии на течение второго полугодия жизни детей. Данные по особенностям течения второго полугодия жизни представлены по 234 детям, полностью выполнившим программу исследования. Состояние здоровья во втором полугодии оценивалось по антропометрическим данным, острой заболеваемости и частоте выявления железодефицитных состояний.

У большинства детей обеих групп в возрасте 12 мес масса тела находилась в средних значениях. Масса тела, превышающая среднюю на 2 сигмальных отклонения и более, обнаружена у 8 (7,8%) детей 1-й группы и 15 (11,5%) 2-й группы ($p=0,343$). Масса тела меньше средней выявлена только у 3 детей, все наблюдения относились к 1-й группе ($p=0,084$).

Таблица 2. Частота выявления железодефицитных состояний у детей групп сравнения в 6 мес

Table 2. Prevalence of iron deficiency at 6 months of age in children born from mothers with and without IDA during pregnancy

Патология	1-я группа (n=140)	2-я группа (n=166)	Всего (n=306)	p
ЖДА	8,6% (12)	19,3% (32)	14,4% (44)	0,007
ЛДЖ	25% (35)	21,7% (36)	23,2% (71)	0,495
Анемия без дефицита железа	2,9% (4)	13,9% (23)	8,8% (27)	<0,001
Отсутствует	63,6% (89)	45,2% (75)	53,6% (164)	0,002

Примечание. ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа.

Таблица 3. Частота выявления железодефицитных состояний у детей сравниваемых групп в 12 мес

Table 3. Prevalence of iron deficiency at 12 months of age in children born from mothers with and without IDA during pregnancy

Патология	1-я группа (n=103)	2-я группа (n=131)	Итого (n=234)	p
ЖДА	22,3% (23)	19,1% (25)	20,5% (48)	0,543
ЛДЖ	51,5% (53)	46,6% (61)	48,8% (114)	0,458
Анемия без дефицита железа	0	0	0	1,000
Отсутствует	26,2% (27)	34,4% (45)	30,8% (72)	0,179

ЖДА – железодефицитная анемия; ЛДЖ – латентный дефицит железа.

Резистентность к инфекционным заболеваниям и проявления специфической иммунологической чувствительности в группах статистически значимо не различались. За 12 мес болели острыми респираторными заболеваниями 4 раза и более 23 (22,3%) ребенка 1-й группы и 25 (19,1%) 2-й группы ($p=0,543$), не болели острыми респираторными заболеваниями 24 (23,3%) и 44 (33,6%) соответственно ($p=0,084$). Проявления пищевой аллергии обнаружены у 33 (23,6%) детей 1-й группы и 39 (23,5%) 2-й группы ($p=0,988$). Различия по частоте выявления железодефицитных состояний у детей сравниваемых групп в возрасте 12 мес жизни не обнаружено, что свидетельствует о снижении влияния антенатальных и интранатальных факторов риска во втором полугодии жизни (табл. 3).

Заключение

Таким образом, по нашим данным, железодефицитная анемия во время беременности при рациональной ферротерапии преимущественно ограничивает свое влияние перинатальным периодом, повышая частоту угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности и инфекционной заболеваемости беременных, что закономерно объясняет обнаруженную ассоциативную связь с оперативным родоразрешением. Отсутствие статистически значимых различий по частоте рождения маловесных детей также, вероятно, связано с адекватно проведенной терапией препаратами железа. Кроме того, своевременная

коррекция железодефицитных состояний позволяет значительно снизить их негативное влияние на риск развития железодефицитной анемии у детей в постнатальном периоде жизни. Наиболее ярко отрицательное влияние анемия во время беременности оказывает на продолжительность естественного вскармливания, что само является фактором риска развития патологии. Данное обстоятельство возможно объяснить развитием хронической плацентарной недостаточности, влияющей на гестационный маммогенез и становление лактации. Успешная терапия гестационной анемии значительно снижает риск развития инфекционной и аллергической патологии у детей на 1-м году, а также способствует формированию нормальных антропометрических показателей.

В заключение необходимо отметить, что анемия – фактор нарушения фетального программирования здоровья детей через влияние гипоксии на фетоплацентарный комплекс, что с учетом полученных данных объективизирует необходимость снижения ее негативного влияния путем своевременной медикаментозной профилактики, активного выявления и терапии. Комплексный подход к ведению биологической пары мать–ребенок высокого риска развития железодефицитным состоянием должен полностью отвечать требованиям модели «4П-медицины»: «персонализация, предикция, своевременная превенция, партисипативность», что, несомненно, является залогом успешного ведения пациентов с данной системной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization, 2015; 43.
2. Буданов П.В. Дефицит железа у беременных – прагматичный подход к профилактике и терапии. Трудный пациент 2014; 1–2 (12): 16–21. [Budanov P.V. Iron Deficiency in Pregnant Women – Pragmatic Approach to Prevention and Treatment. Trudnyi patsient 2014; 1–2 (12): 16–21. (in Russ.)]
3. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Докуева Р.С.-Э. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Медицинский совет 2017; 13: 58–62. [Tyutyunik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Dokueva R.S.-E. Iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. Medicinskij sovet 2017; 13: 58–62. (in Russ.)]
4. Коноводова Е.Н., Докуева Р.С.-Э., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология. Русский медицинский журнал 2011; 20: 1228–1231. [Konovodova E.N., Dokueva R.S.-E., Jakunina N.A. Iron deficiency in obstetrics and gynecology practice. Russkii meditsinskii zhurnal 2011; 20: 1228–1231. (in Russ.)]
5. Паенди О.Л., Оразмурадов А.А., Князев С.А., Апресян С.В., Шешко П.Л., Дмитриева Е.В., Ермолова Н.П. Особенности течения беременности при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (анемия, пиелонефрит, артериальная гипертензия). Вестник РУДН. Серия: Медицина 2012; 5: 515–524. [Paendi O.L., Orazmuradov A.A., Knyazev S.A., Apresyan S.V., Sheshko P.L., Dmitrieva E.V.,

- Ermolova N.P. Some details of development of pregnancy with extragenital diseases (anemia, pyelonephritis, arterial hypertension). *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina* 2012; 5: 515–524. (in Russ.)]
6. Moeller S.L., Schmiegelow C., Larsen L.G., Nielsen K., Msemo O.A., Lusingu J.P.A. et al. Anemia in late pregnancy induces an adaptive response in fetoplacental vascularization. *Placenta* 2019; 80: 49–58. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.009
 7. Таупова И.М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности. *Вестник Башкирского университета* 2015; 20 (3): 1100–1104. [Таупова И.М. Medical and social aspects of iron deficiency anemia in pregnancy. *Vestnik bashkirskogo universiteta* 2015; 20 (3): 1100–1104. (in Russ.)]
 8. Шаховская И.Н., Цуркан С.В. Региональные аспекты профилактики и лечения анемии у беременных. *Практическая медицина* 2011; 5 (53): 129–131. [Shakhovskaya I.N., Tsurcan S.V. Regional aspects of the prevention and treatment of anemia in pregnant. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 5 (53): 129–131. (in Russ.)]
 9. Iglesias L., Canals J., Arija V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58 (10): 1604–1614. DOI: 10.1080/10408398.2016.1274285
 10. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282 (5): 577–580.
 11. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T., Islam M.R., Rahman M.O., Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450 (1):69–82. DOI: 10.1111/nyas.14112
 12. Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450 (1):47–68. DOI: 10.1111/nyas.14093
 13. World Health Organization/UNICEF/UNU. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2017
 14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. <http://nodgo.org/> [Federal clinical guidelines for diagnostics and treatment of iron deficiency anemia. (in Russ.)]
 15. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *РМЖ. Мать и дитя* 2018; 2 (1): 59–64. [Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMJ* 2018; 26 (2–1): 59–64. (in Russ.)]
 16. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей. *РМЖ* 2013; 14: 789–792. [Zakharova I.N., Machneva E.B. Treatment and prophylactics of iron deficiency in children. *RMJ* 2013; 14: 789–792. (in Russ.)]
 17. Somuk B.T., Sapmaz E., Soyalic H., Yamanoglu M., Mendil D., Arici A., Gurbuzler L. Evaluation of iron and zinc levels in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Am J Otolaryngol* 2016; 37 (2): 116–119. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.11.002
 18. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., La Salle B.D., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl): 1634S–1639S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155960
 19. Short M.W., Domagalski J.E. Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2013; 87 (2): 98–104. <https://www.aafp.org/afp/2013/0115/p98.html>
 20. Mireku M.O., Davidson L.L., Boivin M.J., Zoumenou R., Massougboji A., Cot M., Bodeau-Livinec F. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function. *Pediatrics* 2016; 138 (6). pii: e20161319. DOI: 10.1542/peds.2016-1319
 21. Kozuki N., Lee A.C., Katz J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational age outcomes. *J Nutr* 2012; 142 (2): 358–362. DOI: 10.3945/jn.111.149237
 22. Козловская А.В. Анемия у матери и масса тела новорожденного. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2015; 7 (1): 97–104. [Kozlovskaya A.V. Maternal anemia and birthweight. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikov (Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov)* 2015; 7 (1): 97–104. (in Russ.)]
 23. ВОЗ. Нормы для оценки роста детей. <https://www.who.int/childgrowth/standards/ru/> [WHO. Child growth standards. (in Russ.)]
 24. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных: принципы современной терапии. *Медицинский совет* 2015; 20: 58–63. [Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anaemia in pregnant women. Principles of therapy today. *Meditsinskii sovet* 2015; 20: 58–63. (in Russ.)]
 25. Kumar A., Rai A.K., Basu S., Dash D., Singh J.S. Cord Blood and Breast Milk Iron Status in Maternal Anemia. *Pediatrics* 2008; 121 (3): e673–e677. DOI: 10.1542/peds.2007-1986

Поступила: 17.10.19

Received on: 2019.10.17

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 17-44-630537\17.

Source of financing:

The study was carried out with the financial support of the Russian Federal Property Fund and the Government of the Samara Region in the framework of the scientific project No. 17-44-630537 \ 17.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.