

ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С.А. Леваков^{1,2}, Е.В. Кожурина^{1,2}, А.Г. Кедрова², Н.И. Стуклов³, С.Ф. Торубаров^{2,4}.

¹ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА РФ,

²кафедра акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА РФ,

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

⁴Родильный дом № 16 CAO, Москва

Железодефицитная анемия у беременных – одна из важных проблем общественного здравоохранения не только в России, но и во всем мире, так как является одним из факторов ухудшающим здоровье беременной женщины и плода. Тяжесть анемии во время беременности зависит от многих факторов риска, которые должны учитываться при выборе корректирующей терапии.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, такие беременные должны получать современные пероральные препараты железа не менее 50-100 мг/сут с фолиевой кислотой 500-1000 мкг/сут с первого триместра гестации.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, репродуктивное здоровье, беременность, трехвалентные препараты железа, Ферлатум-Фол®

PROPHYLAXIS ANEMIA IN PREGNANCY

Levakov SA, Kozhurina EV, Kedrova AG, Stuklov NI, Torubarov SF

Pregnancy anemia is one of the important public health problems not only in Russian but also in another countries. Indeed, it is a known risk factor for many maternal and fetal complications. Anemia put to the worse many risk factors: young age, obstetrical factors (history of previous preterm or small-for gestational-age deliveries, plurality of pregnancy multiple or singleton); behavioral factors (smoking or tobacco usage, alcohol usage); medical conditions (diabetes, renal or cardio-respiratory diseases, chronic hypertension). If all pregnant women receive routine iron and folic acid, it is possible to prevent nutritional anemia. Therefore, 50 -100milligrams elemental iron and 500-1000 micrograms of folic acid daily for 100 days must be taken into national nutritional anaemia prophylaxis program to all pregnant women.

Key words: anemia in pregnancy; iron deficiency anemia; prophylactic of anemia; folic acid; oral iron tablets, ferrous protein succinate + calcium folinate.

Современная нацеленность Российского здравоохранения на улучшение качества медицинской помощи беременным требует нового взгляда на давно известные заболевания, в частности, анемический синдром. Всем известно, что даже физиологически протекающая беременность предъявляет организму женщины повышенные требования и меняет все виды обмена [1]. Как показывает практика, здоровый организм успешно справляется с такими возросшими нагрузками и нормально переносит изме-

нения, повышающие потребление кислорода до 70% от максимального [2, 3]. Однако адаптационные и компенсаторные резервы оказываются недостаточными при развитии анемического синдрома у беременных во время третьего триместра гестации и родовой деятельности, особенно при наличии экстрагенитальной патологии [4, 5]. По данным экспертов ВОЗ, высокая частота гипохромной железодефицитной анемии (ЖДА), которая диагностируется почти у 80% беременных, связана с алиментарны-

ми факторами и вредными привычками цивилизации (прирост заболеваемости за 10 лет составил более 60%) [6, 7].

Актуальность экстренной разработки региональных государственных программ по профилактике ЖДА связана с проблемой обострений хронических экстрагенитальных заболеваний на фоне хронической гипоксии матери и плода, возникающей из-за недостатка железа. Например, сердечно-сосудистая недостаточность и выраженные изменения обменных процессов (почечно-печеночная декомпенсация, сахарный диабет и т.д.), в 5 раз чаще наблюдаются у пациенток с уровнем гемоглобина ниже 10 г/л [8, 9]. Нарушения метаболизма железа сказываются на обменных процессах важных эссенциальных микроэлементов, входящих в состав ферментов, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ, таких как йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром и фтор. Также хорошо известно о взаимосвязи между акушерской патологией и тяжестью анемии [10]. Такая связь обусловлена системным белковым и минеральным дефицитом, что дает основание рассматривать ЖДА как тотальную органную патологию, развивающуюся преимущественно во II или III триместрах беременности [12].

Патогенез анемии беременных во многом связан с физиологическими факторами гестации. Например, у большинства женщин к 26-38-й нед. беременности развивается полицитемическая гемодилюция, приводящая к увеличению объема циркулирующей плазмы и снижению относительного числа эритроцитов. Данное состояние выявляется в лабораторных тестах в виде снижения гематокрита, гемоглобина, уровня эритроцитов [13]. Подобные нарушения могут носить транзиторный характер, не отражаясь на самочувствии беременной. Однако при наличии в анамнезе ранних токсикозов, гормональных изменений, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменяющих биодоступность препаратов железа, магния и фосфора, показано более тщательное об-

следование больных [14]. При этом обязательно следует проводить дифференциальный диагноз между железодефицитными состояниями и редкими формами анемий: апластическими, мегалобластными, гемолитическими, наследственными (сидерохрестическими и талассемией), так как они требуют специфической коррекции и лечения. Практика показывает, что железодефицитные анемии встречаются не более чем в 5-8% случаев от всех анемий беременных, и поэтому существует низкая осведомленность акушеров-гинекологов об их специфике, что приводит к многим тактическим ошибкам, усугубляющими заболевание [15].

Необходимо помнить, что во время беременности существуют множество дополнительных факторов, влияющих на тяжесть и лечебную резистентность анемического синдрома. Это и метаболический ацидоз с задержкой жидкости в интерстициальной ткани, и повышение концентрации меди при одновременном дефиците кобальта, марганца, цинка и никеля; угнетение эритропоэза за счет гиперэстрогении, и т.д. [16]. Модные диеты, нерациональное питание с вредными привычками, частые или многоплодные беременности способствуют исходной сидеропении с дефицитом фолиевой кислоты с нарушениями окислительно-восстановительных процессов [17], при этом аллоиммунизация матери приводит к угнетению неспецифического иммунитета, повышая риски развития как воспалительных, так и соматических заболеваний [18].

Таким образом, анемический синдром можно рассматривать, как экстремальный фактор, оказывающий существенное отрицательное влияние на систему мать-плацента-плод, и требующий профилактических и лечебных мероприятий. Возможные осложнения, связанные с развитием железодефицитной анемии, указаны в табл. 1.

Диагностика железодефицитного состояния у беременных – не всегда легкая задача, так как оно может быть связано как с дефицитом поступления железа, так и с

**Перечень вероятных осложнений во время беременности и родов
у пациенток с анемическим синдромом**

I триместр	<ul style="list-style-type: none"> - плацентарная недостаточность, - гипоплазия амниона и хориона, - формирование аномалий плаценты, - угроза прерывания беременности.
II и III триместры	<ul style="list-style-type: none"> - преждевременное прерывание беременности (поздний – самопроизвольный выкидыш или преждевременные роды), - гипоксия и задержка развития плода (по асимметричному типу во II триместре и по симметричному – в III), - обострение хронических заболеваний; - гестоз и сердечно-сосудистая недостаточность.
Родовой период	<ul style="list-style-type: none"> - гипотония или слабость родовой деятельности; - преждевременная отслойка плаценты, - преждевременное излитие околоплодных вод.
Последовый период	<ul style="list-style-type: none"> - повышен риск ДВС-синдрома и коагулопатических кровотечений; - атонические или гипотонические кровотечения; - гнойно-септические заболевания; - гипогалактия.
Осложнения у новорожденных	<ul style="list-style-type: none"> - асфиксия плода и изменения функции внешнего дыхания плода; - гипотрофия плода; - инфекционные заболевания; - врожденные аномалии развития и функциональные расстройства.

его низкой усвояемостью. Клиническая тактика по коррекции железодефицита зависит от стадии процесса. Например, в предлатентном периоде, диагностируемом только по тесту абсорбции $^{59}\text{Fe}^{3+}$ (норма 10-15%), незначительно снижается депонирование железа, но не уменьшается эритропоэз. Это приводит к повышенному всасыванию экзогенного железа, поэтому помимо оптимизации режима и качества питания (увеличивается рацион гемовых продуктов: мясо, печень, рыба), назначают профилактические дозы пероральных препаратов железа (50-100 мг/сут). В латентной стадии, которая уже сопровождается сидеропеническими симптомами, обусловленными дефицитом железа в тканях и недостатком его транспорта, депо железа истощено. Для нее характерно снижение концентрации сывороточного ферритина (5-15 мкг/л) и увеличение трансферрина при сохраненных показателях красной периферической крови. В латентной стадии ЖДА уже назначаются лечебные дозы пе-

роральных препаратов железа (100-150 мг/сутки) с фолиевой кислотой – не менее 500 мкг. Клинически значимым является манифестный дефицит железа или ЖДА, характеризующаяся симптомами гипоксии, анемии, гипосидероза и снижением гемоглобинового фонда железа. В лабораторных тестах можно выявить снижение большинства гематологических показателей красной крови: цветного показателя (ЦП), гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), количества эритроцитов (RBC – red blood cell count); среднего объема самих эритроцитов (MCV – mean corpuscular volume), среднего содержания Hb и его концентрации в эритроците (MCH – mean cell hemoglobin и MCHC – mean cell Hb concentration), при этом повышается процентный показатель анизоцитоза (RDW – red cell distribution width). При ЖДА сами эритроциты изменяются, что выявляется при микроскопии мазка крови. Например, появляются: неравномерность и бледность окраски – гипохромия; уменьшение разме-

ра и их гетерогенность по размеру и форме, т.е. микроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз [15]. Согласно рекомендациям ВОЗ, при лечении ЖДА тактика выбира-

ется на основании степени тяжести болезни (табл. 2) и проходит в 3 этапа (восстановительный, депонирования и поддерживающий).

Таблица 2

**Основные принципы коррекции ЖДА
в зависимости от тяжести состояния (по [19])**

Степень тяжести анемии	Принципы лечебной тактики	Примечание
легкая: Hb 115-100 г/л, RBC 3,9-3,6×10 ¹² /л, Ht 39-34%	- оптимизация питания; - профилактические дозы пероральных препаратов железа 50-150 мг/сутки; - нормализация работы ЖКТ.	Эффект к 3-4-й нед., при его отсутствии и наличии патологии ЖКТ необходимо перейти на парентеральные препараты железа 2-3 раза в неделю
умеренная: Hb 100-70 г/л, RBC 3,5-2,5×10 ¹² /л, Ht 33-24%	- оптимизация питания; - лечебные дозы пероральных препаратов железа 150-200 мг/сут в сочетании с аскорбиновой и фолиевой кислотой в дозе 400 мкг; - нормализация работы ЖКТ.	
тяжелая: Hb 69-40 г/л; RBC 2,5-1,5×10 ¹² /л, Ht 23-13%	- переливание одногруппной эритроцитарной массы; - сочетанное в/в применение препаратов железа (100-300 мг/сут) с рекомбинантным эритропоэтином 4 раза в нед. под контролем коагулограммы, при отсутствии высоких рисков тромбоэмболии.	При отсутствии эффекта провести комплексное обследование: ЖКТ, почек, печени, исключая: почечно-печеночную недостаточность, полипы и рак толстой кишки, паразитарное заражение, хроническую инфекцию, гемолиз, скрытые кровотечения.
очень тяжелая: Hb ≤40 г/л; RBC < 1,5×10 ¹² /л, Ht ≤13%	- переливание одногруппной эритроцитарной массы; - сочетанное в/в применение препаратов железа (300 мг/сут) с рекомбинантным эритропоэтином ежедневно, при отсутствии высоких рисков тромбоэмболии.	

К особенностям такого лечения у беременных можно отнести очень медленное нарастание эффекта (6-8 нед.), зависящее от сроков гестации [19], поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ, большое внимание должно уделяться предупреждению развития анемии. Профилактика ЖДА у беременных групп риска заключается в назначении небольших доз препаратов железа (50-120 мг/сут) в течение 6 мес. с фолиевой кислотой (500-1000 мкг/сут). Успех профилактики зависит от раннего начала, желательные сроки 10-12 нед. гестации.

Некоторые авторы рекомендуют курсовое назначение препаратов железа по 3 нед., с перерывами на 14-21 день, всего от 3 до 5 курсов [19]. Еще одна важная проблема профилактики ЖДА – убедить женщину отказаться от вредных привычек и пересмотреть режим и качество питания. Включение в ежедневный рацион мяса, рыбы, печени, шпината и других продуктов способствует быстрому восстановлению депо железа. Говоря о профилактике ЖДА, необходимо учитывать, что общее количество резервного железа составляет примерно

1500 мг. Основное его предназначение – поддержание гемопоэза. Депо постоянно пополняется за счет внутреннего поступления железа, полученного при физиологическом гемолизе, и экзогенного, всасываемого в кишечнике. Клинические исследования показали, что поступление железа из крови матери к плоду осуществляется через плаценту. Экзогенное железо из материнского организма уже через 40 мин поступает в плазму плода, а через два часа находится в его эритроцитах, создавая депо в его печени, селезенке и костном мозге. Таким образом, в III триместре беременности потребности экзогенного железа возрастают до 1000 мг/сут, что требует обязательного дополнительного поступления его с пищей. Для этой цели широко применяются пероральные препараты, которые содержат либо двухвалентное – закисное, либо трехвалентное – окисное железо. Биодоступность железа улучшает аскорбиновая и фолиевая кислоты, поэтому многие лекарственные формы содержат их в средней дозе 400 мкг. Данные мировых исследований показали, что предполагаемая оптимальная суточная доза перорального железа должна составлять в среднем 120 мг с 1 мг фолиевой кислоты для предотвращения развития ЖДА у беременных [20, 21].

К современным лекарственным препаратам трехвалентного железа относится Ферлатум-Фол®, восполняющий недостаток как железа, так и фолатов. В нем трехвалентное железо (Fe^{+3}) соединено с белковым носителем (железо-протеин сукциниллат) для защиты от окисления в желудке. Это не только минимизирует побочные эффекты со стороны ЖКТ, но и улучшает биодоступность [22], так как всасывание происходит непосредственно в 12-перстной кишке. Применение белковых препаратов трехвалентного железа показано у беременных женщин для профилактики и лечения латентной и легкой форм анемии. Наличие пероральной жидкой лекарственной формы делает удобным его использование в рекомендуемых дозах – 1 флакон (15 мл) в сутки (40 мг Fe^{+3} + 185 мкг фолиевой кислоты). Применение его в течение всей беременности и лактации является хорошей профилактикой ЖДА. Лечебную дозу можно увеличивать в 2-5 раз в зависимости от тяжести патологии. Наш опыт применения у 36 беременных с умеренной формой ЖДА показал, что рекомендуемая доза Ферлатум-Фол® – 30 мл (2 фл.) в сутки была эффективной у 32 (88,9%) больных к 6-й нед. наблюдения при ее хорошей переносимости (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели красной крови у беременных с умеренной ЖДА до и после лечения
Ферлатум-Фол®**

Показатель	1-я неделя	2-я неделя	4-я неделя	6-я неделя
Всего больных	36	36	36	36
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$3,7 \pm 0,39$	$3,9 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,8^{**}$	$4,6 \pm 0,16^{**}$
Гемоглобин, г/л	$85,5 \pm 8,0$	$89,4 \pm 3,6^{***}$	$107,6 \pm 6,8^{***}$	$123,1 \pm 3,3^{****}$
Гематокрит, %	$26,3 \pm 1,9$	$31,4 \pm 2,8^{**}$	$37,0 \pm 2,3^{***}$	$39,1 \pm 2,3^{****}$
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), pg	$22,1 \pm 2,3$	$23,1 \pm 1,8$	$26,3 \pm 1,03^{**}$	$29,5 \pm 2,4^{**}$
СОЭ, мм/ч	$23,5 \pm 8,9$	$18,0 \pm 4,9$	$15,2 \pm 1,5$	$13,5 \pm 1,2^*$

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,05$; **** $p < 0,05$ различия достоверны в сравнении с 1-й неделей

Нежелательные эффекты в виде запоров, которые купировались ко 2-3-й нед. лечения, наблюдались в начале приема препарата у 4 (11,1%) пациенток. Необходимо отметить, что до начала лечения сами беременные еще не чувствовали клинических проявлений анемии, а свою слабость и пониженную работоспособность связывали с гестацией. ЖДА диагностировалась на основании сниженных исходных показателей красной крови: Hb от 85 до 110 г/л, МСН 20,9-22,0 пг. Сохранение общего числа эритроцитов и отсутствие корреляции с СОЭ позволяли установить диагноз гипохромной железодефицитной анемии беременных. В 88,9% случаев полное восстановление показателей красной крови (Hb \geq

120 г/л; МНС \geq 29 пг) наблюдали от 4- до 6-й нед. лечения, у двух пациенток эффект достигнут к 8-й нед. и у одной – к 10-й нед., одна пациентка переведена на парентеральные формы железа.

Таким образом, с учетом отрицательного влияния железодефицитных состояний на перинатальную заболеваемость необходимо проводить профилактические мероприятия у беременных с высоким риском развития ЖДА. Это пациентки, имевшие в анамнезе обильные и длительные менструации или ациклические кровотечения; многорожавшие или женщины с многоплодием, а также все беременные с исходным уровнем Hb < 120 г/л, выявленным на ранних сроках гестации.

Литература

1. Breymann C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy. C. Breymann. //Blood Cells Mol. Dis. 2002. Vol. 29. № 3. P. 506-516.
2. Стуклов Н.И., Луговая Е.О., Леваков С.А. //Новые возможности прогнозирования и оценки эффективности лечения железодефицитной анемии // Фарматека. 2010. № 9. С. 72-76
3. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М., 1998. 37 с..
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии // Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 2007. С. 281-287.
5. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютюнник В.Л. Рациональные схемы лечения родильниц с железодефицитной анемией // РМЖ. 2005. Т 13, №1. С. 25-27.
6. World Health Organization statistic 2010 // сайт WHO http://www.who.int/whosis/indicators/WHIS10_IndicatorCompendium_20100513.pdf
7. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у женщин в различные возрастные периоды. Когда начать Ферлатум? // РМЖ. 2007. Т. 15, № 3. С. 189-193.
8. Преображенский Д.В., Ермакова Т.А. Сидоренко Б.А. Частота обнаружения анемии и ее причины у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2007. Т. 47, № 10. С. 22-26.
9. Ebrahim S.H., Kulkarni R., Parker C., Atrash H.K. Blood disorders among women: Implications for preconception care // Am. J. Preventive Medicine. 2010; 38 (4S): S459-467.
10. Персианинов Л.С., В.Н. Демидов Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и родильниц. М.: Медицина, 1977. 288 с.
11. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия – акушерские и перинатальные аспекты // РМЖ. 2004. 12 (1). С. 12-15.
12. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцев Л.Д. Избранные лекции по акушерству и гинекологии. Ростов на Дону: Изд-во «Феникс», 2000. С. 390-410.
13. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т. Лабораторная диагностика анемий. М., 2001. 84 с.

14. Национальное руководство. Акушерство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. 2009. С.26-39.
15. Katsuragi S., Sameshima H., Omine M. Pregnancy-induced hemolytic anemia with a possible immune-related mechanism // Obstet. Gynecol. 2008; 111 (2 Pt 2): 528-529.
16. Курбанов Д.Д. Динамика микроэлементов крови при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2004. № 4. С. 23-25.
17. Джаминаева К.Б. Патогенетические механизмы развития анемии беременных. // Акуш., гинек. и перинат. 2000; № 4: 24-28.
18. Посисеева Л. В. Иммунология беременности // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 42-45.
19. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy // Obstet. Gynecol. 2007; 109 (1): 229-237.
20. Pena-Rosas J.P., Viteri F.E. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. Jul 19 2006; 3: CD004736.
21. Маликова, Г.Б. Сравнение эффективности и переносимости препаратов железа для внутримышечного введения у женщин с железодефицитной анемией в конце II триместра беременности // Гематология и трансфузиология. 2004. Т. 49, № 2. С. 27-30.
22. Национальное руководство. Акушерство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Контактная информация:

Леваков Сергей Александрович,
Заведующий отделением гинекологии ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГУО ДПО ИПК ФМБА России.
Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28 ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России
Кафедра Акушерства и гинекологии
Тел.: (495) 395 05 44
e-mail: levakoff@yandex.ru

Кожурина Екатерина Владимировна,
ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГУО ДПО ИПК ФМБА России.
Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28 ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России
Кафедра Акушерства и гинекологии
Тел.: (916) 181-0912
e-mail: kat-kozhurina@yandex.ru

Кедрова Анна Генриховна,
д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГУО ДПО ИПК ФМБА России.
Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28 ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России
Кафедра Акушерства и гинекологии
Тел.: (916) 135-96-00
e-mail: kedrova.anna@gmail.com