

А.В. МУРАШКО, д.м.н., профессор, А.А. МУРАШКО,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Дефицит железа по-прежнему является одним из самых распространенных макроэлементозов, а железодефицитная анемия (ЖДА) – наиболее частой формой анемии. К основным группам риска дефицита железа относят женщин детородного возраста, беременных и кормящих матерей.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность, Ферро-Фольгамма

Для борьбы с этой проблемой разработаны различные программы обогащения пищевых продуктов железом, выпускаются железосодержащие пищевые добавки и железосодержащие ЛС как для перорального, так и внутривенного введения. Однако несмотря на все эти усилия, проблемы, касающиеся дефицита железа и анемии, еще до конца не решены, и тема дефицита железа во время беременности остается актуальной [24].

Ряд других заболеваний, таких как гемоглобинопатии, также способствуют высокой распространенности анемии во всем мире. Кроме того, на распространенность анемии влияет недостаточное поступление витаминов (например, фолиевой кислоты, витаминов B12, A, D, C), наличие инфекционно-воспалительных заболеваний, паразитарных инвазий, а также недостаточного поступления продуктов питания, содержащих железо.

Эпидемиология

ЖДА – частое осложнение беременности (более 80–90% случаев). Ее распространенность варьирует в зависимости от изучаемой популяции, срока беременности и наличия или отсутствия пищевых добавок. В развитых странах железодефицитную анемию выявляют в III триместре у 10–20% беременных женщин [25, 26].

В первой половине беременности анемия развивается реже (2–5%) и только при наличии дополнительных факторов риска: недостаточном поступлении железа с пищей, низком социально-экономическом статусе и наличии эндемичных инфек-

ций (паразитарные заболевания пищеварительной системы) [1, 2].

Потребности железа во время беременности

В организме взрослого человека содержится около 3–4 г железа (50 мг/кг). Около 1 г железа необходимо для покрытия потребностей беременной в соответствии со следующим распределением: увеличение массы эритроцитов (500 мг), рост плода (300 мг), развитие плаценты (90 мг) в дополнение к физиологическим метаболическим потерям (+250 мг). Потребности в железе увеличиваются с развитием фетоплацентарного комплекса и увеличением эритроцитарной массы от ~1 мг/сут в I триместре до 8 мг в день в III триместре. Запасы железа в организме матери при отсутствии исходной анемии, составляющие около 500 мг, во время беременности быстро мобилизуются вследствие увеличения массы эритроцитов, что приводит к физиологическому распаду ферритина в конце II триместра. Для удовлетворения возросшей потребности в железе используются следующие механизмы: аменорея, увеличение абсорбции в кишечнике. Сбалансированная диета обеспечивает поступление в пищеварительную систему в среднем 20 мг железа в сутки, из которых поглощается только 10–15% в зависимости от происхождения железа (животного или растительного) и состояния его запасов. Эти механизмы предохраняют женщин детородного возраста от дефицита железа, создавая условия для нормального течения беременности [3, 4].

В плаценте специфические рецепторы трансферрина экспрессируются на поверхности синцитиотрофобласта и позволяют передавать ионы железа от матери плоду. Количество железа, переда-

ющегося плоду во время беременности (примерно 75 мг/кг), почти всегда достаточно для синтеза нормального количества гемоглобина (Hb) к моменту рождения независимо от запасов железа у матери. Однако тяжелая анемия у матери при Hb менее 70 г/л, сопровождающаяся снижением содержания ферритина в сыворотке, может привести к низкому уровню гемоглобина в фетальной крови [5, 6].

Материнские и перинатальные осложнения железодефицитной анемии

Тяжелый дефицит железа приводит к снижению синтеза гемоглобина, вызывает изменение транспортного потенциала кислорода в тканях-мишенях. ЖДА может вызывать осложнения у матери и/или у плода в зависимости от тяжести, скорости развития и наличия сопутствующих клинических и биологических факторов, влияющих на степень толерантности к гипоксии (кардиореспираторные заболевания, внутрисосудистый гемолиз в рамках нарушений плацентарной сосудистой системы и т. д.) [27].

ЖДА, связанная с недостаточным поступлением железа с пищей, как правило, переносится хорошо даже при очень низком уровне гемоглобина в связи с постепенным развитием осложнения, предоставляя организму время для активации механизмов адаптации. Наоборот, подострая анемия вследствие повторных кровотечений, связанных, например, с отслойкой плаценты, может сопровождаться снижением толерантности материнского организма и плода.

Осложнения со стороны матери

К проявлениям анемии у матери относят: быструю утомляемость, снижение работоспособности и устойчивости к инфекции, головную боль, ортостатизм, одышку и тахикардию, появление функционального систолического шума, бледность кожи и слизистых, поражение слизистой рта (хейлит), сопровождающееся атрофическим глосситом. Увеличение объема крови и сердечного выброса позволяет здоровым беременным поддерживать нормальный гомеостаз и адаптировать гемодинамику к кровопотере в родах, даже если уровень гемоглобина очень низкий. Тем не менее тяжелая

анемия (Hb ниже 70 г/л) на фоне послеродового кровотечения и значительной потери крови может привести к снижению гемодинамической толерантности: декомпенсации с появлением более или менее остро выраженного анемического синдрома. Потребность в переливании компонентов крови в послеродовом периоде увеличивается в случае антенатальной анемии [7, 8].

■ Существует достоверная положительная корреляция между материнской анемией и недоношенностью, низким весом при рождении и отчасти перинатальной смертностью

Перинатальные осложнения

Существует достоверная положительная корреляция между материнской анемией и недоношенностью, низким весом при рождении и отчасти перинатальной смертностью.

Наличие ЖДА (Hb менее 95 г/л) до зачатия связывают с повышением риска развития и рождения детей с низкой массой тела, увеличением риска преждевременных родов. Метаанализ, проведенный в 2000 г., показал, что наличие анемии с уровнем гемоглобина ниже 110–100 г/л в течение первых двух триместров беременности повышает риск преждевременных родов. В то же время анемия, диагностированная в III триместре, не связана с риском преждевременных родов, СЗРП и перинатальной смертностью [9, 10].

Диагностика анемии во время беременности

В течение первых недель гестации объем плазмы увеличивается в большей степени, чем клеточная масса. В результате происходит физиологическое снижение гематокрита и гемоглобина. Нижняя граница гемоглобина, установленная ВОЗ, – 110 г/л в I и III триместре и 105 г/л во втором. Анемию обычно подразделяют на легкую, среднюю и тяжелую, когда уровень гемоглобина соответственно 105–90, 90–70 и менее 70 г/л [1, 2].

Для диагностики важно учитывать этническую принадлежность, наличие фоновых заболеваний

(гипотиреоз, иммунные и воспалительные заболевания и т. д.), течение данной беременности (инфекции, преэклампсия и т. д.).

ЖДА характеризуется следующими изменениями: микроэритроцитозом (средний объем эритроцита < 80 мкм), гипохромностью (средняя концентрация гемоглобина < 30 г/дл), снижением количества ретикулоцитов < 100 тыс. на мл). Эти изменения появляются не сразу, а через несколько месяцев заболевания при отсутствии лечения. Снижение гемоглобина является показанием к определению ферритина сыворотки [7, 11].

Для постановки диагноза ЖДА необходимо исключить бета-талассемию, серповидноклеточную анемию, а также гельминтозы.

Диагноз дефицита железа

Определение ферритина сыворотки используют для оценки состояния мобилизованных запасов железа. Содержание менее 30 мкг/л означает отсутствие резерва и, соответственно, определяет дефицит железа и предшествует началу анемии и изменениям эритроцитарной формулы. ЖДА, как правило, связана со снижением ферритина сыворотки до 12–15 мкг/л. В случае воспалительных или инфекционных процессов уровень ферритина в сыворотке может быть повышенным или ложнонормальным независимо от состояния запасов железа, но будет сопровождаться появлением других маркеров воспаления (например, С-реактивного белка). Другие маркеры дефицита железа – повышение общей связывающей способности и растворимых рецепторов трансферрина, связанные со снижением коэффициента насыщения, лучше коррелируют с ЖДА, чем снижение сывороточного железа. Определение ферритина сыворотки обычно достаточно для подтверждения дефицита железа, если его уровень резко снизился (менее 30 мкг/л). Умеренное его снижение (до 70 мкг/л в начале беременности или 40 мкг/л на 6-м мес.) свидетельствует о функциональном перераспределении запасов железа [4, 7, 11].

Группы риска по развитию ЖДА у беременных

Дефицит железа может быть результатом нескольких клинических ситуаций:

- наличия меноррагии перед наступлением беременности (потери железа более 15 мг/мес);
- малого промежутка между беременностями;
- многоплодной беременности;
- недостаточного поступления с пищей (социально-экономические факторы, совокупный эффект паразитарных инфекций, вегетарианское питание);
- малабсорбции вследствие хронических воспалительных заболеваний кишечника, хирургической резекции тонкого кишечника в анамнезе или комплексообразования во время пищеварения в ЖКТ, связанного с приемом антагонистов, фосфатов, рядом растительных субстанций [1].

**■ Беременная должна
получать сбалансированную диету
с достаточным содержанием железа.
Рекомендуемая суточная доза
железа – 20–30 мг в день**

Профилактика ЖДА: диета

Беременная должна получать сбалансированную диету (по меньшей мере 2 тыс. калорий в день) с достаточным содержанием железа. Рекомендуемая суточная доза железа – 20–30 мг в день. Обеспечить эту дозу проще потреблением мяса и рыбы, т. к. железо гема имеет больший коэффициент поглощения по сравнению с растительным.

Кроме того, на основании исследований ЖДА ВОЗ рекомендовала рутинное использование пищевых добавок, содержащих от 20 до 40 мг железа в сутки.

Пероральные препараты железа

В 2009 г. на основании метаанализа 49 рандомизированных исследований базы данных Кохрейн (23 200 пациентов) оценили влияние и безопасность рутинных препаратов железа (с фолиевой кислотой или без) на здоровье беременной женщины и новорожденного. Установлено, что ежедневный прием железа достоверно увеличивал концентрацию гемоглобина во время беременности и после родов, снижал риск развития ЖДА по сравнению с плацебо. Потребность в переливании крови

после родов также снижалась. Тем не менее побочные эффекты также чаще встречались в группе женщин, принимавших препарат, по сравнению с участницами, принимавшими плацебо. Однако метаанализ не выявил существенных различий между двумя группами относительно риска тяжелой анемии, послеродовой инфекции, преэклампсии, частоты кесарева сечения и послеродовых кровотечений у матери, а также различий относительно количества маловесных новорожденных, недоношенности, перинатальной смертности, госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных. Ежедневный прием железа и фолиевой кислоты позволил существенно уменьшить по сравнению с плацебо количество маловесных новорожденных, частоту ЖДА, особенно тяжелой формы во II и III триместрах беременности, а также умеренной анемии после [12]. Эффективным препаратом профилактики и лечения ЖДА во время беременности является комбинированный антианемический препарат Ферро-Фольгамма производства немецкой компании Wölgag Pharma. Препарат Ферро-Фольгамма содержит 112,6 мг железа сульфата (восполняет недостаток железа в организме); 5 мг фолиевой кислоты и 0,010 мг цианкобаламина (витамин B12), которые участвуют в образовании и созревании эритроцитов, а также аскорбиновую кислоту 100 мг, абсорбирующую железо в кишечнике.

Побочные эффекты препаратов железа

Препараты железа считают безопасными для здоровья матери и плода. Однако они имеют ряд побочных эффектов: в частности, желудочно-кишечные расстройства отмечают до 25% беременных в случае, если суточная доза превышает 60 мг [12].

Свободное железо является мощным прооксидантом и может вызывать продукцию свободных радикалов, способствующих запуску апоптоза клеток. Но в свободном виде железо почти не присутствует в организме, и в настоящее время нет доказательств тому, что препараты железа могут вызывать окислительный стресс [13].

Также нет доказанной связи между систематическим приемом железосодержащих препаратов и

увеличением вязкости крови, рождением детей меньшего веса с предрасположенностью к гипертонической болезни.

При выявлении дефицита железа препараты и добавки показаны в дозах 20–40 мг с целью профилактики и 60–80 мг для лечения.

По нашим данным, препарат Ферро-Фольгамма обладает минимальным количеством побочных эффектов. Благодаря нейтральной оболочке препарата слизистая желудка не подвергается местному раздражающему воздействию активных компонентов Ферро-Фольгаммы.

Лечение ЖДА во время беременности

Лечение дефицита железа основано на пероральном приеме препаратов железа в виде его солей или соединении с сахарами в инъекционных формах. При назначении необходимо учитывать реальные запасы железа в организме, а также поступление железа с пищей.

Принципы терапии железом

В большинстве случаев перорального введения солей железа достаточно, чтобы скорректировать дефицит железа. У беременных с легкой формой ЖДА назначают пероральные препараты «первой линии» (Hb от 90 до 105 г/л) [14].

Биодоступность солей железа

Соли железа быстро диссоциируют из желудка и поглощаются в растворимой форме в двенадцатиперстной и тощей кишках (примерно от 10 до 20%). Существует обратная корреляция между уровнем ферритина и коэффициентом кишечного всасывания железа, что в случае ЖДА обеспечивает большую биодоступность в течение первых двух недель, уменьшающуюся в дальнейшем. Всасывание солей железа лучше происходит натощак совместно с витамином С [11, 15].

Побочное действие солей железа

Проокислительное действие ионов железа, попадающих в просвет кишечника, может привести к образованию свободных радикалов, вызывающих повреждение энтероцитов, и проявиться в виде

черной окраски стула, диареей, запором, болью и вздутием живота. При развитии указанных симптомов рекомендуют прием препаратов железа во время еды [16].

Дозировка и длительность лечения солями железа

Основываясь на результатах исследований, проведенных на небеременном контингенте женщин, оптимальная доза солей железа равна 2–3 мг/кг в день или 100–200 мг/сут для пополнения запасов [1, 11].

Дозу выбирают в зависимости от тяжести анемии, срока беременности, а также от частоты тошноты и рвоты на ранних сроках беременности и гастроэзофагеального рефлюкса. Лечение следует продолжать в течение 3–6 мес, чтобы восстановить нормальный уровень гемоглобина и запас железа. Именно поэтому необходимо выявить группу беременных по развитию риска анемии как можно раньше, чтобы своевременно начать лечение.

Оценка эффективности терапии препаратами железа

В течение первых недель терапии нет необходимости контролировать эффективность лечения. После 7–10 дней терапии может иметь место небольшой выброс ретикулоцитов. Если целевой уровень гемоглобина (больше 105 г/л; нормализация ферритина сыворотки) не достигается, необходимо исключить состояния, препятствующие усвоению железа, – малабсорбцию в кишечнике вследствие лекарственного взаимодействия (приема антацидов), воспалительные заболевания кишечника и желудочно-кишечные кровотечения. Как только причины отсутствия терапевтического ответа устранены, но эффект не достигается, либо увеличивают дозу солей железа, либо меняют путь введения на парентеральный. Если целевой уровень гемоглобина достигнут, продолжают лечение более низкими дозами препарата (30–40 мг в день) [1].

Совместное введение фолиевой кислоты может быть оправдано вследствие увеличенных потребностей, связанных с эритропоэзом, а также тем, что

недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей способствует развитию анемии. Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование (371 беременная с ЖДА) (Hb менее 110 г/дл) сроком гестации 14–27 нед. показало, что использование 0,375 мг фолиевой кислоты в день, комбинированной с 80 мг/сут железа, приводило к достоверному возрастанию среднего уровня гемоглобина (+0,62 г/дл, $p = 0,005$) по сравнению с такой же дозой железа без фолиевой кислоты [17].

Препарат Ферро-Фольгамма при легком течении анемии назначают по 1 капс. 3 раза в день в течение 3–4 нед.; при среднетяжелом течении анемии – по 1 капс. 3 раза в день в течение 8–12 нед.; при тяжелом течении анемии – по 2 капс. 3 раза в день в течение 16 нед. и более. Для профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты при беременности препарат назначают по 1 капс. 3 раза в день во II и III триместрах и в послеродовом периоде во время кормления грудью.

Парентеральное введение железа

Пероральному приему следует отдать предпочтение в связи с простотой использования, низкой стоимостью, эффективностью и безопасностью. Однако в некоторых клинических ситуациях может потребоваться парентеральное введение железа. Внутривенное введение предпочтительней внутримышечного, сопровождающегося большей частотой локальных симптомов, таких как боль, абсцессы, пигментация кожи в месте инъекции, и системных – лихорадка, боль в суставах, потенциально тяжелые аллергические реакции – осложнений [18, 19].

Показания для парентерального введения железа

Обычно инъекционное железо используется в случае неэффективности перорального.

Инъекции железа могут также назначаться сразу в следующих ситуациях:

- когда необходима экстренная коррекция гематологических параметров;
- у больных умеренными и тяжелыми формами анемий;

- если есть сопутствующие заболевания кровеносной системы, но не требующие быстрой коррекции оксигенации тканей;
- для усиления эритропоэза после переливания крови [19, 20].

Преимущества и недостатки инъекционного пути введения железа во время беременности

Парентеральное введение железа ускоряет восстановление запаса железа и потенцирует эритропоэз за счет попадания в кровоток большого количества биодоступного железа (более 90% введенного железа включается в эритроциты в течение трех недель) [21].

Парентеральный путь введения снижает частоту желудочно-кишечных побочных реакций, но увеличивает риск более серьезных, аллергических реакций. Инъекции декстрана железа могут сопровождаться развитием анафилактического шока (от 0,6 до 2,3%) и бронхоспазма (от 0,2 до 0,3%). Поэтому использование таких препаратов значительно уменьшилось с появлением на рынке железа, связанного с сахарами (сахарозой или полимальтозой), которое лучше переносится, менее аллергенно и обладает пролонгированным действием [19].

■ Лечение дефицита железа основано на пероральном приеме препаратов железа в виде его солей или соединений с сахарами в инъекционных формах. При назначении необходимо учитывать реальные запасы железа в организме, а также поступление железа с пищей

Кроме того, инъекции соединений железа с сахарозой быстрее обеспечивают коррекцию гематологических показателей, чем пероральное введение солей железа. Использование инъекций во время беременности зависит от конкретного случая в соответствии с клинической ситуацией (непереносимость солей железа, нарушения всасывания, необходимость в быстрой коррекции гемоглобина, при высоком риске кровотечения или плохой материнской толерантности анемии).

Принципы парентерального введения железа

Комплекс гидроксида железа с сахарозой разрешен к применению у беременных со II триместра. Рекомендуемая доза для взрослых составляет в среднем от 100 до 200 мг инфузии (до 100 мг железа в разведении на 100 мл изотонического солевого раствора путем медленной инфузии в течение 30 мин) 1–3 раза в неделю с интервалом в 48 ч между каждой инъекцией и не более 300 мг на инъекцию. Общая доза для введения не должна превышать потребностей для восстановления запасов железа и может быть рассчитана по следующей формуле: потребление железа (мг) = (Hb целевой – текущий Hb) (г/дл) × масса тела (кг) × 2,4 дозы, необходимой для пополнения запасов железа (500 мг). Тем не менее препараты железа, вводимые парентерально, могут вызывать, хотя и редко, анафилактикоидные реакции (менее одного случая на тысячу), поэтому их применение возможно только в условиях стационара. Слишком быстрое введение препарата может вызвать падение артериального давления (вследствие быстрого высвобождения железа). К другим нежелательным реакциям относят изменение вкуса (металлический привкус во рту), гипертермию, озноб, реакции в месте инъекции, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию, бронхоспазм, кожные реакции. Кровоизлияние в месте инъекции может вызвать болезненное воспаление, стерильный абсцесс и гиперпигментацию кожи [22].

Комплекс гидроксида железа с карбоксимальтозой (500 мг элементарного железа) является перспективным для лечения ЖДА, позволяя применять высокие дозы элементарного железа (до 1 000 мг) в виде однократной внутривенной инфузии в течение 15 мин. Эффективность и безопасность этой молекулы мало изучены во время беременности [20, 22].

Рекомбинантный эритропоэтин (ЭПО)

Комбинированное использование инъекций рекомбинантного ЭПО и железа рассматривают в лечении анемии при хронической почечной недостаточности и в случае серьезного риска кровотечения в общей хирургии [23].

В связи с небольшим количеством клинических данных, а также отсутствием явных преимуществ и высокой стоимостью ЭПО для лечения ЖДА редко используют во время беременности.

■ Препаратами выбора при легкой и умеренной анемии (Hb от 90 до 105 г/л) являются пероральные соли железа в эффективных дозах (от 100 до 200 мг в день), одновременно с приемом фолиевой кислоты (0,4 мг в день) и в течение длительного времени (от трех до шести месяцев)

Заключение

Профилактика ЖДА во время беременности должна включать информирование женщин о сбалансированной диете, выявление у них факторов риска ЖДА во время первой консультации, а в идеале – до зачатия. Низкие резервы (ферритин сыворотки 70 мкг/л) или доказанный дефицит железа (ферритин сыворотки менее 30 мкг/л) без сниже-

ния гемоглобина могут служить показаниями к назначению пищевых добавок.

Диагноз ЖДА ставят на основании четких критериев.

Препаратами выбора при легкой и умеренной анемии (Hb от 90 до 105 г/л) являются пероральные соли железа в эффективных дозах (от 100 до 200 мг в день), одновременно с приемом фолиевой кислоты (0,4 мг в день) и в течение длительного времени (от трех до шести месяцев).

В некоторых ситуациях может потребоваться переход на парентеральное введение, в т. ч. при невозможности перорального приема, при тяжелой анемии (Hb менее 90 г/л), в случае несоблюдения режима, непереносимости или при необходимости быстрой коррекции анемии у беременных с доношенным сроком и риском кровотечения. В раннем послеродовом периоде инъекционное железо дает возможность проведения более быстрой терапии с меньшим риском осложнений со стороны пищеварительной системы. Такая же тактика может использоваться и в случаях анемии средней тяжести после родов (Hb между 70 и 90 г/л).



ЛИТЕРАТУРА

1. Milman N. Parturient anaemia: prevention and treatment // Ann. Hematol. 2008. №87. P. 949–959.
2. World Health Organization/United Nations University/UNICEF Iron deficiency anemia, assessment prevention and control: a guide for program managers Geneva: WHO. 2001. P. 132.
3. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them // Am. J. Clin. Nutr. 2000. №72. P. 257–264.
4. Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance // Ann. Hematol. 2006. №85. P. 559–565.
5. Siddappa A.M., Rao R., Long J.D., Widness J.A., Georgieff M.K. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations // Neonatology. 2007. №92. P. 73–82.
6. Rao R., Georgieff M.K. Iron in fetal and neonatal nutrition // Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2007. №12. P. 54–63.
7. Espanel C., Kafando E., Herault B., Petit A., Herault O., Binet C. Iron deficiency anaemia: clinical presentation, biological diagnosis and management // Transfus. Clin. Biol. 2007. №14. P. 21–24.
8. James A.H., Patel S.T., Watson W., Zaidi Q.R., Mangione A., Goss T.F. An assessment of medical resource utilization and hospitalization cost associated with a diagnosis of anemia in women with obstetrical bleeding in the United States // J. Women's Health. 2008. №17. P. 1279–1284.
9. Ronnenberg A.G., Wood R.J., Wang X., Xing H., Chen C., Chen D. et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women // J. Nutr. 2004. №134. P. 2586–2591.
10. Xiong X., Buckens P., Alexander S., Demianczuk N., Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis // Am. J. Perinatol. 2000. №17. P. 137–146.
11. Leporrier M., Seguin A. Iron deficiency anaemia // Rev. Prat. 2004. №54. P. 217–223.
12. Pena-Rosas J.P., Viteri F.E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. CD004736.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.