10.21518/2079-701X-2017-20-194-197

М.А. ВИНОГРАДОВА, к.м.н., Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ:

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Анемия часто выявляется у женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Данный факт обусловлен физиологически возрастающими потребностями плода и нередко исходно сниженными запасами железа в организме матери. Железодефицит может лежать в основе ряда осложнений периода гестации как для самой женщины, так впоследствии и для новорожденного. Максимально быстрая, эффективная и безопасная коррекция железодефицитной анемии, особенно тяжелых ее форм, позволяет не допустить осложнений и улучшить исходы беременности. Основным методом лечения железодефицитной анемии является прием препаратов железа. Однако пероральные формы далеко не во всех случаях позволяют достичь эффекта, учитывая особенности усвоения железа в желудочно-кишечном тракте. Карбоксимальтозат железа – это внутривенный препарат, который обладает хорошей переносимостью, а главное, эффективно и быстро восполняет дефицит железа у беременных со второго триместра и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: *анемия, железодефицит, беременность, послеродовой период, карбоксимальтозат железа.*

M.A. VINOGRADOVA, PhD in medicine
Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health, Moscow

IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANCY: PECULIARITIES OF THERAPY

Anemia is common in women during pregnancy and in the postpartum period. This disorder is caused by the physiologically increasing needs of the fetus and often initially reduced iron stores in the mother's body. Iron deficiency can underlie a number of complications of the gestation period for both the woman and the newborn at a later time. The fastest, most effective and safe management of iron deficiency anemia, especially in its severe forms, allows avoiding complications and improving pregnancy outcomes. Administration of iron supplements is the main method of management of iron deficiency anemia. However, oral forms do not allow achieving the effect in all cases, taking into account the peculiarities of iron absorption from the GI tract. Ferric carboxymaltose is an intravenous drug that has good tolerability and, what is most importantly, effectively and quickly replenishes iron deficiency in pregnant women starting from the second trimester and in the postpartum period.

Keywords: *anemia, iron deficiency, pregnancy, postpartum period, ferric carboxymaltose.*

Анемия является самым распространенным патологическим состоянием: им страдают до трети населения в мире [1]. Наиболее подвержены развитию анемии женщины, особенно репродуктивного возраста. Связано это с воздействием репродуктивных факторов (менструальный цикл, периоды беременности и лактации, ряд причин для манифестации геморрагического синдрома в случае патологии репродуктивной сферы). Нередко особенности питания и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются дополнительными причинами анемии. Также известны другие причины анемии, требующие обязательного исключения при планировании терапии анемии [2]. Для своевременного выявления и коррекции анемии предложены и широко используются алгоритмы дифференциальной диагностики и эффективной терапии [3].

Во время беременности снижение гемоглобина регистрируется в 41,8% случаев [4], причем в подавляющем большинстве случаев (95% из них) причиной анемии является железодефицит, а 40% имеют нарушения обмена железа еще до беременности [5]. Принимая во внимание физиологическое увеличение потребности в железе во время гестации, очевидным является тот факт, что всем женщинам репродуктивного возраста, а особенно беременным и планирующим беременность, необходимо мониторировать показатели обмена железа, в первую очередь ферритина, снижение которого менее 30 мг/дл является свидетельством истощения запасов железа и требует назначения беременным терапии препаратами железа [6]. Почему же столь важно своевременно корректировать железодефицит, а тем более им обусловленную анемию во время беременности? С одной стороны, железодефицитная анемия (ЖДА) оказывает отрицательное влияние на самочувствие беременной женщины, с другой стороны, что особенно важно, возможно негативное влияние материнской ЖДА на состояние плода и впоследствии развитие новорожденного [7]. В *таблице* представлены основные результаты влияния железодефицита на исходы беременности.

Существуют данные о неблагоприятном влиянии ЖДА на формирование плаценты и повышении риска отслойки плаценты и кровотечения в родах [9].

В связи с этим своевременная диагностика и адекватная терапия ЖДА оказывают положительное воздействие на исходы беременности как для матери, так и для плода. Аллен и соавт. [10] предположили наличие 3 потенциальных механизмов, посредством которых материнская ЖДА может влиять на плод: гипоксия, окислительный стресс и инфекции. Имеются многочисленные сообщения о возможном влиянии уровня материнского гемоглобина на

снижение веса новорожденного и частоту преждевременных родов. Анемия, диагностированная в первой половине беременности, отрицательно влияет на физические показатели плода, и в первую очередь вес, тогда как в III триместре беременности этой связи нет [11]. Таким образом, результаты ряда исследований подтверждают взаимосвязь между материнской ЖДА в ранние сроки беременности и риском снижения веса новорожденного. Нарушение психомоторного и/или умственного развития описаны у детей от матерей с анемией. Также дефицит железа может негативно влиять на социальное поведение и иметь связь с возникновением различных заболеваний во взрослом возрасте [12]. На основании многочисленных исследований получены существенные доказательства того, что материнская ЖДА увеличивает риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Учитывая широкую распространенность ЖДА у беременных, необходимо своевременное выявление дефицита железа до развития анемии [13]. ЖДА еще с более высокой частотой встречается в послеродовом периоде. Этому способствует как повышенная физиологическая потребность в железе во время беременности, так и кровопотеря в родах и дальнейшая лактация [14].

Основным методом лечения ЖДА является применение препаратов железа (внутрь или внутривенно) [15]. При анемии легкой степени обычно используют пероральные препараты железа, основное преимущество которых – удобство применения. Однако они неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со стороны ЖКТ (в зависимости от формы до 40% пациентов). Кроме того, для восполнения дефицита железа лечение пероральными препаратами

Во время беременности снижение гемоглобина регистрируется в 41,8% случаев, причем в подавляющем большинстве случаев (95% из них) причиной анемии является железодефицит, а 40% имеют нарушения обмена железа еще до беременности

необходимо продолжать в течение длительного времени (2–3 месяца). Во время беременности и после родов требуется максимально быстрая, эффективная и безопасная коррекция железодефицита, поэтому при средней и тяжелой форме анемии во второй половине беременности предпочтительно применение парентеральной формы препарата железа, в частности карбоксимальтозата железа [16]. Основные показания к внутривенному введению препаратов железа – необходимость быстро добиться эффекта, плохая переносимость препаратов для приема внутрь или их неэффективность (синдром мальабсорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения). Кроме того, внутривенное введение железа считают методом выбора у женщин с хронической болезнью почек, воспалительными заболеваниями

Результаты ряда исследований подтверждают взаимосвязь между материнской ЖДА в ранние сроки беременности и риском снижения веса новорожденного. Нарушение психомоторного и/или умственного развития описаны у детей от матерей с анемией

кишечника, злокачественными опухолями [17]. Для внутривенного введения применяют сферические железоуглеводные коллоиды. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Комплексы с низкой молекулярной массой, например глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы глюконата железа выводится почками в первые часы после приема препарата и не используется для эритропоэза. Более стабильны препараты декстрана железа, которые обладают высокой молекулярной массой, однако они характеризуются повышенным риском развития аллергических реакций.

Карбоксимальтозат железа, с одной стороны, является высокомолекулярным комплексом железа, а с другой стороны, практически не вызывает реакции гиперчувствительности и в отличие от сахарата и глюконата железа может вводиться в более высокой дозе. По эффективности карбоксимальтозат и сахарат железа существенно не отличаются, однако переносимость существенно лучше в случае терапии карбоксимальтозатом железа. Применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1 000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 мин), в то время как максимальная доза

Таблица. Влияние железодефицита на мать и плод [8]

	Беременная женщина/ родильница	Плод, исходы беременности	Новорожденный
Железодефицит без анемии	Утомляемость Снижение концентрации Раздражительность Снижение толерантности к физической нагрузке	Гипертрофия плаценты – усиление ангиогенеза	Увеличение соотношения «плацента – плод» – предиктор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета во взрослой жизни
Железодефицитная анемия	То же плюс тахикардия Одышка Головная боль Дисфагия Извращение вкуса Бледность Глоссит Койлонихии	Гемоглобин < 90 г/л: Преждевременные роды (риск вдвое выше) Снижение веса новорожденного	Снижение оценки по шкале Апгар Снижение запасов железа ассоциировано с задержкой роста и нервно-психического развития

железа в виде сахарата составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Таким образом, одна-две инфузии карбоксимальтозата железа позволяют в большинстве случаев восполнить дефицит железа и добиться быстрого увеличения уровня гемоглобина, что особенно важно при наличии тяжелой анемии или при подготовке к родам.

Основные показания к внутривенному введению препаратов железа – необходимость быстро добиться эффекта, плохая переносимость препаратов для приема внутрь или их неэффективность (синдром мальабсорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения)

По данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, примерно у 4 300 больных ЖДА различного происхождения [18] внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению средних уровней гемоглобина, ферритина и степени насыщения трансферрина по сравнению с пероральными препаратами железа, а также сопровождалось достоверным снижением частоты желудочно-кишечных расстройств, в том числе запора, тошноты, рвоты и диареи. Имеется большое количество данных о преимуществах карбоксимальтозата железа перед другими парентеральными формами [19] и перед пероральными препаратами [20] как во время беременности [21], так и после родов [22]. В нашем обзоре [23] представлены данные по успешному применению карбоксимальтозата как вне беременности, так и в процессе гестации и после родов. Эффективность и безопасность карбоксимальтозата железа в акушерской практике установлены как в многочисленных литературных данных, так и нашим опытом.

Наши собственные ретроспективные данные [24, 25] свидетельствуют о частоте выявления анемии во время беременности – 24,3% (312/1284 беременных в период 2012–2014 гг.). ЖДА диагностирована у 267 (85,6%) среди беременных со сниженным гемоглобином. Многоплодная беременность выявлена у 12 (4,5%) из них. Женщины с ЖДА наблюдались нами в различные сроки гестации – по мере обращения для ведения беременности в наш Центр: с ранних сроков беременности – 46 (17,2%), со II триместра – 72 (27%), с III триместра – 149 (55,8%).

Диагноз ЖДА был установлен до начала нашего наблюдения, и начата терапия пероральными препаратами железа с недостаточным эффектом (сохраняющаяся картина ЖДА) и различной переносимостью – 94 (35,2%).

В случае выявления нами снижения гемоглобина менее 90 г/л и наличия признаков железодефицита независимо от исходной терапии пациенткам со II триместра беременности назначался карбоксимальтозат железа в стартовой дозе 500–1000 мг внутривенно капельно в течение 15 минут с повторным введением через 7 дней. Таких беременных в данной группе было 48, причем 6 (12,5%) – с многоплодной беременностью. Анемия менее 70 г/л диагностирована у 7 (14,6%) больных, 70–80 г/л – у 17 (35,4%), 80–90 г/л – у 24 (50%). При тяжелой анемии с уровнем гемоглобина менее 80 г/л и выраженным анемическим синдромом у 18 (37,5%) больных применялся препарат эритропоэтина в дозе 150 МЕ/кг в сочетании с карбоксимальтозатом железа. Трансфузии эритроцитной взвеси потребовались 3 больным (6,25%).

В результате терапии с применением карбоксимальтозата железа нормализация гемоглобина к родам достигнута у большинства больных 39 (81,25%). Среди больных, не достигших нормализации гемоглобина к родам, основными причинами были длительность терапии менее 1 месяца вследствие позднего обращения и низкая комплаентность пациенток.

Все исследованные беременности у женщин с ЖДА, потребовавшей терапии карбоксимальтозатом железа, закончились рождением живых детей без пороков развития на 38–40-й неделях у 43 (89,6%), до 38 недель – у 5 (10,4%). ЖДА сохранялась в 4 из 5 данных наблюдений.

Осложнения беременности отмечались у 7 (14,6%) больных, причем у всех 7 на фоне персистирующей ЖДА. В целом частота осложнений беременности не отличалась от таковой в общей популяции. Из осложнений наблюдались: хроническая плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода – 2/7, преэклампсия – 1/7, отслойка нормально расположенной плаценты – 1/7, сниженный вес новорожденного – 5/7, послеродовое кровотечение – 3/7.

Осложнения, выявленные после родов, зарегистрированы у 11 (22,9%), причем анемия к моменту родов сохранялась у 9 (81,8%) из них. У всех 11 отмечена анемия в послеродовом периоде, на этом фоне развилась гипогалактия у 2 (18,2%) женщин, ЖДА у новорожденных – в 5 (45,5%) наблюдениях.

Карбоксимальтозат железа, с одной стороны, является высокомолекулярным комплексом железа, а с другой стороны, практически не вызывает реакции гиперчувствительности и в отличие от сахарата и глюконата железа может вводиться в более высокой дозе

На основании проведенного исследования можно заключить, что железа карбоксимальтозат является эффективным и безопасным терапевтическим подходом для лечения ЖДА у беременных. Исходы беременности у женщин, своевременно излеченных от ЖДА, схожи с таковыми у здоровых женщин. В случае же сохраняющейся ЖДА значительно возрастает риск осложнений беременности и послеродового периода [26, 27].

Таким образом, ключевыми рекомендациями по терапии ЖДА в акушерстве являются [3]:

- при снижении ферритина менее 30 мкг/л и гемоглобина требуется назначение препарата железа, терапия первой линии при легкой форме анемии – пероральные препараты железа;

- факторы, повышающие вероятность железодефицита во время беременности: диета, ограничивающая мясные продукты, многоплодная беременность, интервал менее 1 года между последующими беременностями, ЖДА в анамнезе, возраст до 20 лет, склонность к кровотечениям (болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии);
- применение парентерального препарата железа возможно со II триместра беременности и после родов при недостаточной эффективности или плохой переносимости пероральных форм, а также в случае тяжелого анемического синдрома. Переливание эритроцитсодержащих сред должно быть крайне ограничено ургентными состояниями;
- противопоказания для терапии парентеральными препаратами железа: анафилактическая реакция на данный парентеральный препарат железа в анамнезе, I триместр беременности, активная острая или хроническая инфекция, хроническое заболевание печени;
- среди парентеральных препаратов железа предпочтительнее применение железа карбоксимальтозата в связи с лучшим профилем безопасности во время беременности, еженедельным введением в виде короткой внутривенной инфузии.

Во II и III триместрах беременности карбоксимальтозат железа имеет уникальную доказанную эффективность в случае тяжелого анемического синдрома, обусловленного железодефицитом, плохой переносимости или недостаточного усвоения пероральных препаратов. Также данный терапевтический подход имеет сравнимую с пероральными препаратами эффективность, но достигаемую в более короткие сроки, что чрезвычайно важно в условиях ограниченного времени. Это особенно важно для подготовки к родам.

Во II и III триместрах беременности карбоксимальтозат железа имеет уникальную доказанную эффективность в случае тяжелого анемического синдрома, обусловленного железодефицитом, плохой переносимости или недостаточного усвоения пероральных препаратов

Своевременная диагностика ЖДА и терапевтические подходы с применением терапии препаратом железа карбоксимальтозата позволяют большинству женщин в кратчайшие сроки достигнуть эффекта в коррекции анемии и, следовательно, не допустить развития осложнений и улучшить исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*, 2016 Jan, 91(1): 31-38.
2. Achebe MM and Gafter-Gvili A How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. BLOOD, 2017 Feb 23, 129(8): 940-949
3. Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита. *Акушерство и гинекология*, 2014, 8: 138-143.
4. McLean E et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr*, 2009, 12(4): 444-454.
5. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*, 2008, 87: 949–959.
6. Виноградова М.А., Федорова Т.А. Железодефицитная анемия во время беременности – профилактика и лечение. *Медицинский совет*, 2015, 9: 78-82.
7. Breymann C. et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *Journal of perinatal medicine*, 2011, 39(2): 113-121.
8. The Obstetric Hematology Manual edited by Sue Pavord, Beverley Hunt. Cambridge University Press, 2010: 13-27.
9. Arnold DL, Williams MA, Miller RS, Qiu C & Sorensen TK. Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption placentae – a retrospective case control study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35, 446-452.
10. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *Am J Clin Nutr,* 2001, 131: 581S–9S.
11. Scholl TO and Reilly T Anemia, Iron and Pregnancy Outcome. *Am J Clin Nutr*, 2000, 130: 443S–447S.
12. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*, 2008, 138: 2534-2536.
13. Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности. *Акушерство и гинекология*, 2015, 7: 78-82.
14. Breymann C et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2010, 282(5): 577-580.
15. Баранов И.И., Дегтярева Е.И., Апресян С.В. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 3-е изд. М., 2016.
16. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. *Клин фармакол тер*, 2012, 21(2): 48-53.
17. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010(1): 338-47.
18. Moore R, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord,* 2011, 1: 4.
19. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med,* 2012, 40(5): 469-74.
20. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R and Dudenhausen J, on behalf of the FER-ASAP investigators Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*, 2016, Jun 8. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2016-0050/jpm-2016-0050.xml. doi: 10.1515/jpm-2016-0050.
21. Froessler B. et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*, 2014, 14(1): 115.
22. Breymann C et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2008, 101(1): 67-73.
23. Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23(4): 36-40.
24. Vinogradova MA, Fedorova TA, Strelnikova EV et al. Anemia during the Pregnancy: The Management and Outcomes Depending on the Etiology Blood, 2014, 56th ASH Annual Meeting Abstracts, December 6-9, 2014, San Francisco, California. *Blood*, 2014, 124: 4830.
25. Vinogradova MA, Fedorova TA, Rogachevsky OV. Iron deficiency anemia during pregnancy: the treatment approaches and outcomes. *British Journal of Haematology*, 2015, 169(suppl 1): 100-101.
26. Шевелева Г.А., Федорова Т.А., Дубровина Н.В., Сокур Т.Н., Бакуридзе Э.М. Нарушение вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией и способы ее коррекции. *Акушерство и гинекология*, 2017, 6: 35-40.
27. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*, 2016, 12: 125-130.