CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-65-74

Обзорная статья / Review article

Применение препаратов железа у беременных: версии и контрверсии

И.В. Бахарева, ORCID: 0000-0002-3078-0744, e-mail: iribakhareva@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Железодефицитные состояния являются одним из наиболее распространенных осложнений беременности во многих странах мира, что требует их своевременной диагностики, профилактики и лечения. В статье изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике железодефицитных состояний у беременных. Особое внимание уделено регуляции гомеостаза железа и скринингу айрон-статуса во время беременности.

Согласно современным представлениям исходный айрон-статус определяет U-образную кривую риска осложнений беременности и эффекты дополнительного приема железа. С одной стороны, железодефицитные состояния оказывают негативное влияние на развитие осложнений беременности и патологии плода. При выявленной анемии беременных в I триместре связь с неблагоприятными исходами более очевидна, однако это соотношение обычно ослабевает при выявленном снижении гемоглобина во II или III триместре беременности. С другой стороны, в настоящее время выявлено несколько потенциальных механизмов, посредством которых избыточное потребление железа или высокий уровень железа во время беременности могут оказывать неблагоприятное воздействие на исходы беременности и родов.

В статье показана необходимость скрининга айрон-статуса во время беременности и рациональной ферропрофилактики с учетом персонализированного подхода. Даны рекомендации по выбору и применению препаратов железа с учетом клинических рекомендаций и современных данных доказательной медицины. Сделан обзор международных и отечественных источников, посвященных проблематике, обобщен опыт заслуживающих доверия клинических исследований. Рассмотрены вопросы дозирования, биодоступности, безопасности применения во время беременности и лекарственной совместимости препаратов железа.

Ключевые слова: айрон-статус, железодефицитные состояния, железодефицитная анемия, беременность, препараты железа

Для цитирования: Бахарева И.В. Применение препаратов железа у беременных: версии и контрверсии. *Медицинский совет.* 2020;(13):65–74. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-65-74.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Iron supplementation during pregnancy: versions and contraversions

Irina V. Bakhareva, ORCID: 0000-0002-3078-0744, e-mail: iribakhareva@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Iron deficiency status is one of the most common pregnancy complications in many countries of the world and requires timely diagnosis, prevention and treatment. The article describes the current understanding of etiology, pathogenesis, clinic and diagnosis of clinical manifestations and diagnostics of iron deficiency status during pregnancy. Particular attention is paid to the regulation of iron homeostasis and screening of iron status during pregnancy. According to modern concepts, the initial iron status determines the U-shaped risk curve for pregnancy complications and the effects of iron supplementation. On the one hand, iron deficiency status has a negative impact on the development of pregnancy complications and fetal pathology. When iron deficiency anemia is detected in the first trimester of pregnancy, the association with adverse outcomes is more obvious, but this ratio usually weakens with a detected decrease in hemoglobin in the second or third trimester of pregnancy. On the other hand, several potential mechanisms have now been identified by which excessive iron supplementation or high iron status during pregnancy can have an adverse effect on pregnancy outcomes.

The article shows the need for screening of iron status during pregnancy and rational ferroprophylaxis with a personalized approach. Recommendations for choice and use of iron supplements are provided with due account for clinical guidelines and modern evidence-based data. A review of international and domestic sources devoted to the range of problems is made, experience of credible clinical trials is generalized. The issues of dosage, bioavailability, safety of use during pregnancy and pharmaceutical compatibility of iron supplements are considered.

Keywords: iron status, iron deficiency status, iron deficiency anemia, pregnancy, iron supplementation

For citation: Bakhareva I.V. Iron supplementation during pregnancy: versions and contraversions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):65–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-65-74.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

© Бахарева И.В., 2020

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире 40% беременных и 47% детей дошкольного возраста страдают анемией от различных причин, при этом более двух третей анемий вызваны дефицитом железа (ДЖ)[1]. Анемия беременных является серьезной проблемой общественного здравоохранения в развивающихся странах, в ряде стран частота анемии беременных достигает 80% [1]. Систематический анализ показателей частоты анемии беременных в 107 странах мира показал, что, несмотря на проводимую политику скрининга и прием препаратов железа, за несколько десятилетий статистические данные изменились незначительно, с 43% в 1995 г. до 38% в 2011 г. [2]. По данным Федеральной службы государственной статистики в РФ за 2017 г., частота анемии беременных в нашей стране составляет 36,9%[2].

Риск развития латентного ДЖ или железодефицитной анемии (ЖДА) возрастает при физиологических состояниях повышенной кровопотери (женщины репродуктивного возраста) или при увеличении физиологической потребности, особенно во время беременности[3]. При этом более 90% беременных потребляют с пищей недостаточно железа, что увеличивает вероятность развития ДЖ, ЖДА и сопутствующих заболеваний [3]. Согласно недавним исследованиям G.C. Di Renzo et al. дефицит железа является причиной 75% от общего числа анемий во время беременности [3], что представляет угрозу для здоровья как матери, так и потомства. Исследования показали, что ЖДА коррелирует с повышенным риском младенческой заболеваемости и смертности [3], нарушениями нервно-психического развития, которые затрагивают будущую жизнь ребенка [4], а также с высокой восприимчивостью как беременной, так и новорожденного к инфекции [5]. Манифестный ДЖ ассоциируется с более высоким риском преждевременных родов [6], синдрома задержки роста плода [7].

Для предотвращения неблагоприятных исходов беременности необходим дополнительный прием препаратов железа, входящий в универсальные рекомендации ВОЗ для беременных и маленьких детей от 6 до 23 мес. вследствие высокой распространенности ЖДА, особенно в развивающихся странах[4,5].

Однако следует отметить, что частота выявления железодефицитных состояний существенно различается в зависимости от социально-экономического статуса, географического региона и расы [8]. Распространенность латентного ДЖ и ЖДА в развитых странах существенно ниже, чем в развивающихся. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания за 1999–2010 гг. (NHANES), проведенного в США, выявил распространенность ЖДА 2,6% и 2,2% у беременных и маленьких детей (12–23 мес.) соответственно [9]. Распространенность ДЖ составила 16,3% и 15,1% у беременных и детей раннего возраста, причем значительно более высокая распространенность была отмечена среди афроамериканцев, выходцев из Мексики и беременных с низким доходом. В Европе распространенность ЖДА у беременных варьирует от низкого уровня в 3% в Швейцарии до 15% в Бельгии [10]. При этом распространенность ДЖ среди этнических групп и лиц с низким социально-экономическим статусом в развитых странах выше, чем у населения в целом [11].

В последние годы появились доказательства того, что избыточное потребление железа во время беременности столь же вредно, как и его недостаточное потребление, поскольку может сопровождаться развитием гестационного сахарного диабета (ГСД), желудочно-кишечных расстройств и нейродегенеративных заболеваний [12–16]. Избыточное потребление железа ассоциировано с вероятностью развития задержки роста плода, что коррелирует с распространенностью неврологических расстройств [12]. Недавние исследования показали, что высокий уровень Hb и ферритина сыворотки (ФС) в крови беременной при чрезмерном потреблении железа ассоциирован с такими неблагоприятными исходами беременности, как гипертензивные нарушения, ГСД, задержка роста плода [13, 14]. Имеются данные, что избыточное потребление матерью препаратов железа на этапе прегравидарной подготовки и в течение I триместра беременности также повышает риск ГСД [16]. Поскольку железо является сильным прооксидантом, его высокий уровень в организме нарушает функцию β-клеток поджелудочной железы и ухудшает метаболизм глюкозы, увеличивая риск инсулинорезистентности. Кроме того, высокий уровень Hb коррелирует с нарушением увеличения объема циркулирующей плазмы, что повышает восприимчивость к инфекции [17].

Таким образом, для улучшения материнских и перинатальных исходов требуется правильная оценка айронстатуса и адекватное потребление железа с учетом персонализированного подхода.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ЖЕЛЕЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Физиологическая потребность в железе особенно высока во время беременности, она составляет около 1000–1200 мг железа [10, 13]. Около двух третей этого количества идет на нужды матери, а одна треть – на нужды плода и плаценты [13]. Однако потребность варьируется в зависимости от срока беременности: в I триместре она ниже (0,8 мг/сут), чем до беременности, и значительно выше в III триместре (3,0–7,5 мг/сут) [17]. Это прогрессирующее увеличение отражает динамику активизации кроветворения и роста плода в течение бере-

[1] World Health Organization. World-Wide Prevalence of Anaemia 1993–2005: Who Global Database on Anaemia. WHO Press; Geneva, Switzerland: 2005. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1.

[2] Федеральная служба государственной статистики (данные: охрана здоровья матери и ребенка). Режим доступа: https://showdata.gks.ru/finder.

[3] Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности», 2017. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255150/9789244549919-rus.pdf;jsessionid=ECA555C0F7104A8FC73C8A0EF9D87215?sequence=1.

[4] Там же.

[5] World Health Organization Daily Iron Supplementation in Children 6–23 Months of Age. (2017); Available at: http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/iron_children/en.

менности [13]. Таким образом, 330–400 мг, требуемые для роста плода, необходимы в основном в III триместре. Некоторая часть общей потребности в железе может быть удовлетворена материнскими резервами железа у женщин с высоким айрон-статусом, и примерно 300 мг этого общего железа перерабатывается и снова становится доступным матери, поскольку ее объем эритроцитов сокращается после родов [18]. Около 750 мг дополнительного железа требуется во время беременности сверх того, что мобилизуется из материнских запасов и затем возвращается у женщин, имеющих достаточный резерв железа. При низком айрон-статусе может потребоваться 1000 мг или более дополнительного железа для удовлетворения материнских и плодовых потребностей в железе во время беременности.

Железо играет ключевую роль в транспорте кислорода эритроцитами, производстве энергии, росте и развитии и выполняет особенно важные функции во время беременности. Железо является критическим кофактором для жизненно важных нейрореакций, в т. ч. синтеза нейромедиаторов, созревания нейроцитов и процесса транспорта электронов, с которыми связан церебральный метаболизм. Было показано, что снижение уровня материнского железа вызывает гипоксию, а гипоксия, в свою очередь, стимулирует секрецию гормонов стресса (таких как норадреналин и кортизол), увеличивающих риск оксидативного стресса в плаценте [19].

Гомеостаз железа – это скоординированный процесс, посредством которого ключевые белки регулируют всасывание, транспортировку и хранение железа, чтобы обеспечить его адекватную доступность без избытка. Главным регулятором гомеостаза железа является белок печени гепцидин, модулирующий кишечный и тканевой метаболизм железа. Когда запасы железа и его доступность низкие, уровень гепцидина снижается, в этом случае высвобождается тканевое железо или активно используется железо, усваиваемое в кишечнике. Когда запасы железа и его доступность высокие, гепцидин также повышен, в этом случае высвобождается меньше железа из резервов [20]. Уровень гепцидина повышается при воспалении и инфекции, чтобы уменьшить всасывание железа с целью противоинфекционной защиты, и понижается при гипоксии и эритропоэзе для удовлетворения потребностей в железе [21]. Полиморфизмы генов отдельных ключевых регуляторных белков, взаимодействующих с гепцидином, нарушают этот гомеостаз и приводят к гемохроматозу, характеризующемуся перегрузкой железом и цитотоксичностью [22].

Во время беременности механизмы физиологической адаптации направлены на увеличение всасывания железа [13]. Гомеостаз железа «перезагружается» через подавление гепцидина, хотя все же остается «притупленный» ответ гепцидина на доступность железа, эритропоэз, воспаление и гипоксию [13]. Независимо от айрон-статуса матери или плода, концентрация гепцидина снижается во время беременности до почти неопределяемого уровня во второй половине беременности [23]. Возможно, что некий фактор, который во время беременности снижает регуляторную чувствительность гепцидина до такого низкого уровня, пока не идентифицирован [13].

Эти адаптационные механизмы могут приводить к ограничению первичной защиты против чрезмерного всасывания железа, что важно учитывать при использовании добавок железа, а также обогащенных железом формул у беременных в развитых странах. Система адаптации гомеостаза может повысить риск высокого или избыточного статуса железа в популяциях, в достаточной степени насыщенных железом [20].

Высокореактивная химическая природа молекулы железа, в частности ее окислительно-восстановительный потенциал и взаимодействие с кислородом, лежат в основе как ее основных функций, так и цитотоксического действия [24]. В физиологических концентрациях железо участвует как в транспорте кислорода, так и в производстве энергии благодаря окислительно-восстановительному потенциалу. Однако в избытке железо является прооксидантом и продуцирует гидроксильные радикалы и другие активные формы кислорода (АФК), которые повреждают ДНК, белки, липиды, другие клеточные молекулы и стволовые клетки [24]. Доказана U-образная зависимость между концентрацией железа и показателями здоровья вследствие функциональных нарушений при недостаточности железа и цитотоксического действия при его избыточности.

В дополнение к физиологическим адаптационным механизмам регуляции гомеостаза железа развивающиеся ткани плода поглощают железо дифференцированно [25], при этом потребности кроветворения удовлетворяются раньше, чем потребности критически важных тканей, таких как головной мозг. При достаточном количестве железа это не ограничивает его доступность для всех развивающихся тканей. Однако в условиях ограниченной доступности мозг находится в условиях дефицита железа, что вызывает его необратимое повреждение без нарушения кроветворения и гематологических показателей айрон-статуса [25]. Механизмы таких дифференцированных приоритетов пока до конца не изучены, однако диктуют необходимость оценки айрон-статуса у детей в возрасте 6–23 мес., т. е. в период быстрого развития мозга и высокой потребности мозга в железе.

Таким образом, адаптация гомеостаза железа, по-видимому, происходит физиологически во время беременности и в процессе развития у маленьких детей. Адаптационные механизмы усиливают поглощение железа, но могут ограничивать регулирование обратной связи в ответ на высокий уровень железа. Реакция этих механизмов на дополнительный прием железа в настоящее время хорошо не изучена [12].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЙРОН-СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ

Для правильной оценки айрон-статуса необходимо определять и интегрировать несколько общепринятых показателей, поскольку ни один из них не является достаточно специфичным или чувствительным для самостоятельного использования. Наиболее часто используемые

Таблица 1. Основные показатели айрон-статуса (адаптировано Taylor C.L., Brannon P.M., 2017) [11]
Table 1. Key indicators of iron-status (adapted from Taylor C.L., Brannon P.M., 2017) [11]

Показатель	Диагностика	Преимущества	Ограничения
Гемоглобин (Hb)	Анемия	Доступный скрининг	Имеет низкую специфичность и чувствительность. Гемодилюция беременных существенно влияет на показатель. На показатель влияет ряд факторов: воспаление, ожирение и др.
Ферритин сыворотки, ФС	Резерв железа	Доступный скрининг	На показатель влияет воспаление
Растворимый рецептор к трансферрину (sTfR)	Неадекватная тканевая доступность. Железодефицитный эритропоэз	Меньше зависит от воспаления	Менее доступен, нет стандартных референсных значений (на этапе разработки)
Соотношение sTfR/ферритин	Общий запас железа в организме (Total body iron stores)	Отражает полный айрон-статус	Требуется два измерения. Меньше зависит от воспаления
Коэффициент насыщения трансферрина	Железодефицитный эритропоэз	Доступный	Варьируется в течение суток и после приема пищи
Эритроцитарный протопорфирин	Железодефицитный эритропоэз		Достоверность нуждается в подтверждении
Гепцидин	Определяет потребность в железе и его расход	Относительно чувствительный	Экспериментальный, на этапе разработки. Вероятно, меньше зависит от воспаления

показатели и оценка их диагностических возможностей представлены в *табл. 1*.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям для своевременной диагностики и профилактики железодефицитных состояний (ЖДС) выделяют три стадии ДЖ: предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный дефицит железа (МДЖ), или ЖДА. Основные диагностические критерии ЖДС представлены в *табл. 2* [26].

Манифестный ДЖ, или ЖДА, в зависимости от уровня Hb подразделяется на анемию тяжелой, средней и легкой степени. При анемии легкой степени концентрация гемоглобина ниже 110 г/л (для беременных) / 100 г/л (для родильниц), но более 90 г/л; при средней степени содержание гемоглобина менее 89 г/л, но более 70 г/л; при тяжелой степени концентрация гемоглобина менее 70 г/л [26].

Уникальными для беременности являются физиологические изменения, обусловленные увеличением объема плазмы (гемодилюцией) и хроническим воспалительным ответом. В проекте Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutrition Determinants of Anemia (BRINDA) сообщалось об алгоритмах линейной регрессии для корректировки ферритина сыворотки при остром (С-реактивный белок) и хроническом воспалении (alpha1-acid glycoprotein), что увеличило распространенность ДЖ у американских женщин репродуктивного возраста на 7 про-

Таблица 2. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных
Table 2. Diagnostic criteria for iron deficiency in pregnant women

Железодефицитные состояния / Показатель	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	
			МДЖ у беременных без хронического воспаления	МДЖ у беременных с хроническим воспалением
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдрома	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением	Нет или есть	Нет или есть	Нет	Есть
Морфологические изменения RBC (гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Изменение эритроцитарных индексов: MCV <80 фл.; MCH <27 пг; MCHC <30 г/дл; RDW >14,5%	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Гемоглобин (Hb), г/л	122–126	110–120	90–110	90–110
Эритроциты (RBC), х 10^{12}/л	3,9–4,2	3,7–3,85	3,3–3,7	3,3–3,7
Гематокрит (Ht), %	37,5–40	35–37	30,5–35	30,5–35
Ферритин сыворотки (ФС), мкг/л	30–50	20––30	≤20	>20
Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), %	≥16	≥16	<16	1-я стадия ≥ 16, 2-я стадия < 16
Железо сыворотки (СЖ), мкмоль/л	≥13	≥13	<12,5	1-я стадия ≥ 13, 2-я стадия < 12,5

центных пунктов [27]. Не доказана корреляция уровня гепцидина и признаков воспаления при нормальной беременности [13], однако эта взаимосвязь не исключается при инфекционных осложнениях гестации.

Референсные значения, полученные несколько десятилетий назад, учитывают гемодилюцию вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы, но современные беременные старше, имеют более высокую частоту ожирения, гестационного диабета, гипертензивных нарушений. Показатели дефицита ФС у беременных оцениваются так же, как и у женщин репродуктивного возраста, варьируя от <10 до <20 мкг/л в зависимости от клинической лаборатории, т. е. не учитывают гемодилюцию или физиологические изменения ФС в течение беременности, подтвержденного у беременных с высоким айрон-статусом [28–30].

Целевая группа профилактических служб США (USPSTF) отметила неопределенность данных о том, отражают ли изменения гематологических показателей у беременных «значимые улучшения в исходах здоровья» за пределами гематологического контроля анемии [31]. Взаимосвязь общих показателей железа со значимыми негематологическими исходами важна для разработки научно обоснованных клинических рекомендаций с целью обеспечения адекватного статуса железа в разных популяциях, с учетом персонализированного подхода [29].

U-ОБРАЗНЫЙ РИСК ДЛЯ СТАТУСА ЖЕЛЕЗА: ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Левая сторона U-образной кривой риска: низкий статус железа

Большинство исследований и программ здравоохранения сосредоточено главным образом на повышенном риске материнских и перинатальных осложнений при низкой доступности железа из-за высокой глобальной распространенности анемии беременных.

ЖДА беременных ассоциирована с увеличением частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода (СЗРП), преждевременной отслойки плаценты [32, 33]. Показано, что ДЖ у матери сопровождается снижением уровня железа в пуповинной крови [34] и оказывает влияние на когнитивное развитие ребенка [35]. Беременные с низким уровнем ФС находятся в группе риска рождения детей с СЗРП, распространенным в развивающихся странах и семьях с низким социально-экономическим статусом [36]. Однако показано, что эта корреляция является сильной с низкой концентрацией гемоглобина в I триместре, но не во II или III триместрах [16]. Более высокий статус железа на ранних сроках беременности ассоциирован с лучшими исходами родов (в трех когортах в Гане, Малави и Бангладеш), тогда как на более поздних сроках беременности такой ассоциации не выявлено [16]. Повышенный риск СЗРП ассоциирован не с легкой, а с умеренной или тяжелой анемией [37] или уровнем Hb <90 г/л для СЗРП и преждевременных родов [38]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятных исходов для матери и плода при анемии и низком уровне железа преимущественно на ранних сроках беременности.

Важной оценкой риска низкого статуса железа является улучшение исходов при приеме препаратов железа беременными с ДЖ или ЖДА. Метаанализ, проведенный как в развитых, так и в развивающихся странах, показал улучшение массы тела при рождении в линейной зависимости доза – ответ и концентрации материнского Hb в III триместре беременности при ежедневном применении добавок железа в странах с высоким, средним и низким уровнем дохода [7].

Правая сторона U-образной кривой риска: высокий айрон-статус

Однако при U-образном риске, типичном для основных питательных веществ, риск неблагоприятных исходов у беременных и новорожденных возрастает не только при низкой доступности железа, но и при избыточной доступности [16, 38]. Новые данные об адаптации гомеостаза железа к гестации и широкое распространение рутинных добавок железосодержащих препаратов беременным в развитых странах лежат в основе этой проблемы. Существует несколько механизмов, с помощью которых избыточное потребление железа или высокий уровень железа во время беременности могут оказывать неблагоприятное воздействие на исходы родов. Хотя всасывание железа обычно тщательно регулируется на основе айрон-статуса, во время беременности значительное количество железа усваивается даже при отсутствии дефицита, вследствие подавления при беременности материнского гепцидина – белка, регулирующего его всасывание [39]. Даже у женщин с избытком железа при дополнительном пренатальном приеме железа концентрация гемоглобина может увеличиваться, что приводит к нарушению реологических свойств крови и нарушению плацентарного кровотока. Избыточное потребление железа также способствует окислительному стрессу через постпрандиальное увеличение циркулирующего, не связанного с трансферрином железа, что может привести к перекисному окислению липидов и повреждению ДНК клеток плаценты [16]. Было показано, что при преэклампсии уровень СЖ и ФС повышается, при этом понижено содержание в крови цинка, кальция и селена [40]. Кроме того, перегрузка железом ухудшает системный ответ на воспаление и инфекцию [41], что также может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами родов [42]. Существует также потенциальная возможность изменения кишечной микробиоты под влиянием избытка железа [43].

Предварительные данные также связывают чрезмерный прием добавок или высокий статус железа с развитием ГСД в наблюдательных исследованиях «случай – контроль», проспективных когортных исследованиях и ограниченных РКИ [14]. ГСД ассоциируется с воспалением, что делает необходимым оценку признаков острого и хронического воспаления при анализе связи высокого

статуса железа с ГСД. В качестве возможных причин рассматриваются воздействие активных форм кислорода (АФК) и повреждение β-клеток поджелудочной железы, приводящее к диабету [14]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи высокого статуса железа и приема железосодержащих добавок беременными с риском развития ГСД.

Таким образом, высокий статус железа во время беременности также ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода, что требует рационального подхода к рутинной ферропрофилактике у беременных.

ПОЛИТИКА СКРИНИНГА И ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ГРУППАХ РИСКА

В настоящее время ВОЗ рекомендует ежедневный дополнительный прием 30–60 мг элементарного железа (плюс 400 мкг фолиевой кислоты) в течение всей беременности, а в тех случаях, когда анемия беременных является серьезной проблемой здравоохранения (распространенность 40% или выше), суточная доза должна составлять 60 мг[6]. Эти рекомендации были основаны на Кохрейновском обзоре, опубликованном в 2012 г., в котором были представлены данные по снижению частоты осложнений у пациенток, получающих дополнительное железо во время беременности: уменьшение риска рождения детей с СЗРП (ОР: 0,81; 95% ДИ: 0,68–0,97; 11 исследований), частоты анемии при доношенной беременности (ОР: 0,30; 95% ДИ: 0,19–0,46; 14 исследований), а также латентного ДЖ у беременной (ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,27–0,66; 7 исследований) [44]. В обзоре также сообщалось о возможности побочных эффектов ферропрофилактики (ОР: 2,36; 95% ДИ: 0,96–5,82; 11 исследований) и высокой концентрации гемоглобина (>130 мг/л) во II и III триместрах беременности (ОР: 2,26; 95% ДИ: 1,40–3,66; 10 исследований). В 2015 г. Кохрейновский обзор был обновлен, при этом снижение риска СЗРП стало пограничнозначимым (ОР: 0,84; 95% ДИ: 0,69–1,03; 11 исследований), а существенного влияния на другие исходы родов не было выявлено [45]. Авторы обзора 2015 г. пришли к выводу, что прием добавок железа снижает риск развития материнской анемии и ДЖ во время беременности, но положительное влияние на другие исходы беременности и родов менее очевидно. В Кохрейновский обзор 2017 г. была включена 137 791 беременная (17 исследований), получавшие только железо (с фолиевой кислотой / без фолиевой кислоты) или железо с фолиевой кислотой в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для беременных [46]. При назначении ВМК с железом и другими микронутриентами была ниже частота СЗРП (low birthweight – LBW) (ОР 0,88; 95% ДИ 0,85–0,91) и рождения конституционально маловесных детей (small-for-gestational age – SGA) (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,98), по сравнению с изолированным назначением препаратов железа (с фолиевой кислотой / без фолиевой кислоты). Однако другие исходы беременности при назначении ВМК достоверно не отличались. Кохрейновский обзор 2017 г. показал, что назначение железа в составе ВМК для беременных по сравнению с назначением железа или железа/фолатов целесообразно в популяциях с низким и средним социально-экономическим уровнем [46].

Рекомендации по дополнительному приему железа при беременности в развитых странах различаются: так, австралийские органы здравоохранения не рекомендуют никаких добавок беременным, Центр по контролю заболеваний США и Американская академия педиатрии, Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания – только универсальные добавки для беременных и грудных детей в возрасте 4 мес. и старше. Другие авторитетные группы в Европе, Великобритании и Новой Зеландии рекомендуют проводить скрининг беременных и принимать добавки в том случае, если они находятся в группе риска или имеют признаки ДЖ (*табл. 3*). Целевая группа по профилактическим службам США

Таблица 3. Рекомендации по скринингу айрон-статуса и ферропрофилактике у беременных в США, Европе, Австралии, Новой Зеландии и мире (ВОЗ) (адаптировано Brannon P.M., Taylor C.L., 2017) [16]

Table 3. Guidelines for screening for iron status and iron prophylaxis in pregnant women in the United States, Europe, Australia, New Zealand and the world (WHO) (adapted from Brannon P.M., Taylor C.L., 2017) [16]

Источник	Ферропрофилактика у беременных
США	
UpToDate	15–30 мг/сут
American College of Gynecology	При выявлении ЖДА
Centers for Disease Control	Универсальный дополнительный прием 30 мг/сут
Европа	
European Food Safety Authority	В группах риска
European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatoloy & Nutrition	Нет доказательств, что прием препаратов железа европейскими женщинами улучшает айрон-статус их детей
Великобритания	
Committee for Standards in Haematology	Дополнительный прием при уровне ФС <30 мкг/л
Австралия	
Department of Health	Нет рутинной профилактики
Новая Зеландия	
National Women's Health	Скрининг ФС и Hb в сроке 26–28 нед.; при ДЖ назначение низкой дозы – 65 мг железа/сут; при ЖДА – высокой дозы – 130 мг железа/сут
Мир	
ВОЗ	Универсальный дополнительный прием 30–60 мг железа/сут

[6] WHO. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva (Switzerland): WHO; 2012. Available at: https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/

(USPSTF) сделала вывод о недостаточности доказательств «за или против» всеобщего скрининга и рутинной профилактики путем назначения препаратов железа беременным в развитых странах и подчеркнула необходимость проведения дальнейших исследований для обоснования практических решений по обеспечению адекватного айрон-статуса у беременных [47].

Важное место в профилактике ДЖ и ЖДА при беременности занимает прегравидарная подготовка. Согласно Протоколу МАРС по прегравидарной подготовке женщинам из группы риска с нормальными показателями клинического анализа крови и айрон-статуса показано: обеспечение адекватного интергенетического интервала (2–4 года); регуляция менструального цикла (снижение патологической кровопотери) с применением гормональных контрацептивов; лечение острых и компенсация хронических заболеваний ЖКТ; рациональное питание (с обязательным включением в рацион животного белка); профилактическое назначение препаратов железа в дозе не менее 60 мг в неделю в интермиттирующем режиме: 3 мес. прием – 3 мес. перерыв; в преконцепционный период может быть показана дотация железа в дозе 60 мг в неделю [48].

Методами лечения ЖДА являются ферротерапия (пероральная и парентеральная), назначение эритропоэзстимулирующих препаратов в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузии. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям при латентном ДЖ рекомендуется 50–100 мг элементарного железа в сутки, при анемии легкой степени – 100–120 мг железа в сутки, анемии средней степени – 150 мг, тяжелой степени – 200 мг элементарного железа в сутки. «Золотым стандартом» патогенетического лечения при ЖДА легкой степени у беременных и родильниц является пероральное применение препаратов железа. Пероральные препараты железа являются препаратами выбора при легкой анемии беременности, а при средней и тяжелой анемии – до 14 нед. (противопоказано внутривенное железо). Показано, что при пероральном приеме всасывается только до 28% железа, однако прием препаратов железа 2–3 раза в сутки приводит к резкому увеличению гепцидина, что снижает биодоступность железа и не дает преимуществ перед однократным употреблением препарата железа в течение суток [49].

При пероральном приеме препаратов железа наибольшая эффективность терапии наблюдается в 1-й мес. лечения, что позволяет решить вопрос о дальнейшей тактике лечения. Терапия считается эффективной, если прирост гемоглобина составляет 10 г/л в 1-й мес. лечения и выше. При отсутствии клинического эффекта рекомендуется переходить на внутривенные препараты (разрешены после 14 нед. беременности) [27, 50]. При достижении клинического эффекта, т. е. коррекции анемии, пероральную ферротерапию следует продолжать в течение 2–3 мес. для восполнения депо железа, затем в течение 6 нед. после родов [51]. У здоровых беременных без ЖДС альтернативой ежедневному приему препаратов железа в качестве метода ферропрофилактики во II–III триместрах может служить интермиттирующий (2–3 раза в неделю) режим приема [51].

Препараты железа для лечения ЖДА подразделяются на ионные солевые, преимущественно препараты железа (II) и препараты железа (III). Всасывание железа в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника в основном происходит в двухвалентной форме, т. к. апоферритин в энтероцитах может связываться только с ионами Fe^{2+}. Препараты на основе различных солей железа (II) (сульфата, фумарата, глюконата, сукцината, глутамата, лактата и т. п.) обладают большей биодоступностью и являются препаратами стартовой терапии.

ЖЕЛЕЗА (II) СУЛЬФАТ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Для профилактики ДЖ, лечения латентного ДЖ и ЖДА беременных может быть рекомендован препарат Сорбифер Дурулес – железа (II) сульфат с аскорбиновой кислотой. Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 320 мг железа (II) сульфата (в пересчете на элементарное железо – 100 мг) и аскорбиновую кислоту – 60 мг[7]. Сульфат железа имеет ряд преимуществ перед другими препаратами на основе различных солей железа (II): он мало растворим в воде, однако хорошо растворяется в разбавленных растворах кислот, таких как желудочный сок, поэтому после растворения непосредственно в желудке обладает высокой биодоступностью; сульфат железа стабилен, не имеет характерного железного привкуса, не связывается с белками в верхних отделах ЖКТ. Технология «Дурулес» обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества (ионов железа), равномерное поступление лекарственного препарата, поэтому абсорбция железа происходит в месте физиологического всасывания – 12-перстной кишке и тощем кишечнике в течение 4 ч, что снижает раздражающее действие препарата на слизистую ЖКТ, уменьшает диспепсические и другие нежелательные явления.

Дозировка Сорбифер Дурулес позволяет подбирать индивидуальную схему лечения в зависимости от уровня ферритина, железа и гемоглобина в сыворотке крови беременных. Для профилактики ДЖ и лечения латентного ДЖ необходимо назначение 1–2 таблеток перорально в сутки. При необходимости больным с ЖДА дозу можно повысить до 3–4 таблеток в день за 2 приема (утром и вечером) в течение 3–4 мес. (до восполнения депо железа в организме). Лечение следует продолжать до достижения оптимального уровня гемоглобина. Для дальнейшего пополнения депо может потребоваться продолжение приема препарата еще в течение 2 мес.

Нами была доказана эффективность и безопасность железа (II) сульфата в профилактике анемии, лечении латентного ДЖ и ЖДА беременных в проспективном исследовании, проведенном во II–III триместрах беременности [52]. Профилактическое назначение препара-

[7] Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2962.htm.

та Сорбифер Дурулес – железа (II) сульфата в дозе 320 мг (1 таблетка, 100 мг элементарного железа) здоровым беременным во II–III триместрах предупреждает развитие латентного ДЖ и ЖДА, не сопровождается нежелательными явлениями и хорошо переносится пациентками. Включение аскорбиновой кислоты 60 мг в состав Сорбифер Дурулес способствует усилению гемопоэза, утилизации и всасыванию железа, что необходимо в комплексном лечении железодефицитных состояний. При выявлении латентного ДЖ в I триместре рекомендуется назначение препарата Сорбифер Дурулес (1 таблетка в сутки, 100 мг элементарного железа) для предупреждения развития ЖДА и ассоциированных осложнений беременности. Высокая терапевтическая эффективность препарата Сорбифер Дурулес и его хорошая переносимость при отсутствии нежелательных явлений позволяют рекомендовать его как препарат выбора для профилактики анемии, лечения латентного ДЖ и ЖДА при беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы подтверждает убедительные доказательства U-образной кривой риска неблагоприятных исходов родов в зависимости от уровня материнского гемоглобина. При выявленной анемии беременных в I триместре связь с неблагоприятными исходами более очевидна, однако это соотношение обычно ослабевает при выявленном снижении гемоглобина во II или III триместре беременности. Эффект дополнительного приема железа во время беременности зависит от исходного айрон-статуса, при этом выявлено несколько потенциальных механизмов, посредством которых избыточное потребление железа или высокий уровень железа во время беременности могут оказывать неблагоприятное воздействие на исходы родов, включая окислительный стресс, повышенную вязкость крови, нарушение системного ответа на воспаление и инфекцию, а также изменения материнской микробиоты. Связь между высоким уровнем гемоглобина и неблагоприятными исходами родов существует во всех трех триместрах беременности, однако данные неоднозначны и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, в статье представлены современные данные литературы по политике скрининга и дополнительного приема препаратов железа при беременности, показана необходимость скрининга айрон-статуса и рациональной ферропрофилактики с учетом персонализированного подхода. Профилактическое назначение препарата Сорбифер Дурулес (1 таблетка = 100 мг элементарного железа) здоровым беременным во II–III триместрах предупреждает развитие латентного ДЖ и ЖДА, а своевременное лечение латентного ДЖ препаратом Сорбифер Дурулес позволяет предупредить развитие ЖДА и ассоциированных осложнений беременности.

Поступила / Received 29.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2020
Принята в печать / Accepted 03.09.2020

Список литературы

1. Sun D., McLeod A., Gandhi S., Malinowski A.K., Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(12):730–737. doi: 10.1097/OGX.0000000000000510.
2. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population–representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
3. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I., Brillo E., Clerici G., Roura L.C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(6):891–900. doi: 10.2217/whe.15.35.
4. Radlowski E.C., Johnson R.W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585. doi: 10.3389/fnhum.2013.00585.
5. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., El Saadany H.F., Abdel Rahman D.M. et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5395. doi: 10.1097/MD.0000000000005395.
6. Brabin B., Gies S., Roberts S.A., Diallo S., Lompo O.M., Kazienga A. et al. Excess risk of preterm birth with periconceptional iron supplementation in a malaria endemic area: analysis of secondary data on birth outcomes in a double blind randomized controlled safety trial in Burkina Faso. *Malar J*. 2019;18(1):161. doi: 10.1186/s12936-019-2797-8.
7. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2013;346:f3443. doi: 10.1136/bmj.f3443.
8. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):3–24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.
9. Gupta P.M., Hamner H.C., Suchdev P.S., Flores-Ayala R., Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1640S–1646S. doi: 10.3945/ajcn.117.155978.
10. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. doi: 10.3945/ajcn.117.156000.
11. Taylor C.L., Brannon P.M. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1547–1554S. doi: 10.3945/ajcn.117.155747.
12. Brannon P.M., Taylor C.L. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Nutrients*. 2017;9(12):1327. doi: 10.3390/nu9121327.
13. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
14. Zhang C., Rawal S. Dietary iron intake, iron status and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1672S–1680S. doi: 10.3945/ajcn.117.156034.
15. Qiu C., Zhang C., Gelaye B., Enquobahrie D.A., Frederick I.O., Williams M.A. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1564–1569. doi: 10.2337/dc11-0135.
16. Dewey K.G., Oaks B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1694S–1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075.
17. Hajianfar H., Abbasi K., Azadbakht L., Esmaeilzadeh A., Mollaghasemi N., Arab A. The Association between Maternal Dietary Iron Intake during the First Trimester of Pregnancy with Pregnancy Outcomes and Pregnancy-Related Complications. *Clin Nutr Res*. 2020;9(1):52–62. doi: 10.7762/cnr.2020.9.1.52.
18. Vricella L.K. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1620S–1625S. doi: 10.3945/ajcn.117.155903.
19. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1280S-1284S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1280s.
20. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S–1566S. doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
21. Ross A.C. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1581S–1587S. doi: 10.3945/ajcn.117.155838.
22. Gordeuk V.R., Brannon P.M. Ethnic and genetic factors of iron status in women of reproductive age. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1594S–1599S. doi: 10.3945/ajcn.117.155853.

23. Rehu M., Punnonen K., Ostland V., Heinonen S., Westerman M., Pulkki K., Sankilampi U. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol.* 2010;85(4):345–352. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01479.x.
24. Wessling-Resnick M. Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1600S–1605S. doi: 10.3945/ajcn.117.155879.
25. Georgieff M.K. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1588S–1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846.
26. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. *Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц: федеральные клинические рекомендации*. М.; 2013. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/008_2013.pdf.
27. Mei Z., Namaste S.M., Serdula M., Suchdev P.S., Rohner F., Flores-Ayala R. et al. Adjusting total body iron for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 1):383S–389S. doi: 10.3945/ajcn.116.142307.
28. Hoofnagle A.N. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1615S–1619S. doi: 0.3945/ajcn.117.155895.
29. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., 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 6):1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960.
30. Pfeiffer C.M., Looker A.C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1606S–1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
31. Kemper A.R., Fan T., Grossman D.C., Phipps M.G. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1555S–1558S. doi: 10.3945/ajcn.117.155788.
32. Badfar G., Shohani M., Soleymani A., Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017:1–131. doi: 10.1080/14767058.2017.14114.
33. Breymann C., Honegger C., Hösli I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–1234. doi: 10.1007/s00404-017-4526-2.
34. De Sá S.A., Willner E., Duraes Pereira T.A., de Souza V.R., Teles Boaventura G., Blondet de Azeredo V. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutr Hosp.* 2015;32(5):2071–2079. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9186.
35. Geng F., Mai X., Zhan J., Xu L., Zhao Z., Georgieff M. et al. Impact of fetal–neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr*. 2015;167(6):1226–1232. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.
36. Maged Fakher D., Abd Alhakam F.A., Fouad W. Maternal serum ferritin in relation to birth weight. *AAMJ*. 2015;13(1 Suppl. 2):174–179. Available at: http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2847.pdf.
37. Kozuki N., Lee A.C., Katz J.; Child Health Epidemiology Reference Group. 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.
38. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–347. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003.
39. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014;6(8):3062–3083. doi: 10.3390/nu6083062.
40. Kim J., Kim YJ., Lee R., Moon J.H., Jo I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutr Res*. 2012;32(10):764–769. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.007.
41. Drakesmith H., Prentice A.M. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338(6108):768–772. doi: 10.1126/science.1224577.
42. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):393–340. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0.
43. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
44. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
45. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
46. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
47. Siu A.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):529–536. doi: 10.7326/M15-1707
48. Радзинский В.Е., Бадалова Л.А., Брюхина Е.В., Виноградова О.П., Волков В.Г., Газазян М.Г. и др. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaja-podgotovka.compressed.pdf.
49. Moretti D., Goede J.S, Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
50. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101(1):e6–e7. doi: 10.3324/haematol.2015.129114.
51. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Gomez Malave H., Flores-Urrutia M.C., Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.
52. Бахарева И.В. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):219–224. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Profilaktika_i_lechenie_ghelezodeficitnyh_sostoyaniy_u_beremennyh.

References

1. Sun D., McLeod A., Gandhi S., Malinowski A.K., Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(12):730–737. doi: 10.1097/OGX.0000000000000510.
2. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population–representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
3. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I., Brillo E., Clerici G., Roura L.C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2015;11(6):891–900. doi: 10.2217/whe.15.35.
4. Radlowski E.C., Johnson R.W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585. doi: 10.3389/fnhum.2013.00585.
5. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., El Saadany H.F., Abdel Rahman D.M. et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(47):e5395. doi: 10.1097/MD.0000000000005395.
6. Brabin B., Gies S., Roberts S.A., Diallo S., Lompo O.M., Kazienga A. et al. Excess risk of preterm birth with periconceptional iron supplementation in a malaria endemic area: analysis of secondary data on birth outcomes in a double blind randomized controlled safety trial in Burkina Faso. *Malar J.* 2019;18(1):161. doi: 10.1186/s12936-019-2797-8.
7. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2013;346:f3443. doi: 10.1136/bmj.f3443.
8. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.
9. Gupta P.M., Hamner H.C., Suchdev P.S., Flores-Ayala R., Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1640S–1646S. doi: 10.3945/ajcn.117.155978.
10. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. doi: 10.3945/ajcn.117.156000.
11. Taylor C.L., Brannon P.M. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1547–1554S. doi: 10.3945/ajcn.117.155747.
12. Brannon P.M., Taylor C.L. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Nutrients.* 2017;9(12):1327. doi: 10.3390/nu9121327.
13. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
14. Zhang C., Rawal S. Dietary iron intake, iron status and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1672S–1680S. doi: 10.3945/ajcn.117.156034.
15. Qiu C., Zhang C., Gelaye B., Enquobahrie D.A., Frederick I.O., Williams M.A. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron

and nonheme iron intake. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1564–1569. doi: 10.2337/dc11-0135.
16. Dewey K.G., Oaks B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1694S–1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075.
17. Hajianfar H., Abbasi K., Azadbakht L., Esmaeilzadeh A., Mollaghasemi N., Arab A. The Association between Maternal Dietary Iron Intake during the First Trimester of Pregnancy with Pregnancy Outcomes and Pregnancy-Related Complications. *Clin Nutr Res*. 2020;9(1):52–62. doi: 10.7762/cnr.2020.9.1.52.
18. Vricella L.K. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1620S–1625S. doi: 10.3945/ajcn.117.155903.
19. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1280S-1284S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1280s.
20. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S–1566S. doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
21. Ross A.C. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intra-cellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1581S–1587S. doi: 10.3945/ajcn.117.155838.
22. Gordeuk V.R., Brannon P.M. Ethnic and genetic factors of iron status in women of reproductive age. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1594S–1599S. doi: 10.3945/ajcn.117.155853.
23. Rehu M., Punnonen K., Ostland V., Heinonen S., Westerman M., Pulkki K., Sankilampi U. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):345–352. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01479.x.
24. Wessling-Resnick M. Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1600S–1605S. doi: 10.3945/ajcn.117.155879.
25. Georgieff M.K. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1588S–1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846.
26. Konovodova E.N., Burlev V.A., Serov V.N., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. *Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and postpartum women: federal clinical guidelines*. Moscow; 2013. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/008_2013.pdf.
27. Mei Z., Namaste S.M., Serdula M., Suchdev P.S., Rohner F., Flores-Ayala R. et al. Adjusting total body iron for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 1):383S–389S. doi: 10.3945/ajcn.116.142307.
28. Hoofnagle A.N. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1615S–1619S. doi: 0.3945/ajcn.117.155895.
29. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., 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 6):1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960.
30. Pfeiffer C.M., Looker A.C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1606S–1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
31. Kemper A.R., Fan T., Grossman D.C., Phipps M.G. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1555S–1558S. doi: 10.3945/ajcn.117.155788.
32. Badfar G., Shohani M., Soleymani A., Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1–131. doi: 10.1080/14767058.2017.14114.
33. Breymann C., Honegger C., Hösli I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–1234. doi: 10.1007/s00404-017-4526-2.
34. De Sá S.A., Willner E., Duraes Pereira T.A., de Souza V.R., Teles Boaventura G., Blondet de Azeredo V. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2071–2079. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9186.
35. Geng F., Mai X., Zhan J., Xu L., Zhao Z., Georgieff M. et al. Impact of fetal–neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr*. 2015;167(6):1226–1232. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.
36. Maged Fakher D., Abd Alhakam F.A., Fouad W. Maternal serum ferritin in relation to birth weight. *AAMJ*. 2015;13(1 Suppl. 2):174–179. Available at: http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2847.pdf.
37. Kozuki N., Lee A.C., Katz J.; Child Health Epidemiology Reference Group. 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.
38. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–347. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003.
39. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014;6(8):3062–3083. doi: 10.3390/nu6083062.
40. Kim J., Kim YJ., Lee R., Moon J.H., Jo I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutr Res*. 2012;32(10):764–769. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.007.
41. Drakesmith H., Prentice A.M. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338(6108):768–772. doi: 10.1126/science.1224577.
42. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):393–340. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0.
43. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
44. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
45. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
46. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
47. Siu A.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):529–536. doi: 10.7326/M15-1707
48. Radzinskiy V.E., Badalova L.A., Bryukhina E.V., Vinogradova O.P., Volkov V.G., Gazazyan M.G. et al. *Pregravid preparation: clinical protocol*. Moscow: Editorial Board of StatusPraesens Journal; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaja-podgotovka.compressed.pdf.
49. Moretti D., Goede J.S, Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
50. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101(1):e6–e7. doi: 10.3324/haematol.2015.129114.
51. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Gomez Malave H., Flores-Urrutia M.C., Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.
52. Bakhareva I.V. Prevention and treatment of iron deficiency in pregnancy. *RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):219–224. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Profilaktika_i_lechenie_ghelezodeficitnyh_sostoyaniy_u_beremennyh.

Информация об авторе:

Бахарева Ирина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: iribakhareva@yandex.ru

Information about the author:

Irina V. Bakhareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: iribakhareva@yandex.ru