

Т.Н. СОКУР, д.м.н., Н.В. ДУБРОВИНА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России

# ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ,

## ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Железодефицитные состояния (ЖДС) обусловлены нарушениями метаболизма железа в организме вследствие его недостатка и проявляющиеся клиническими и лабораторными признаками дефицита железа, выраженность которых зависит от стадии заболевания.**

*Ключевые слова: дефицит железа, анемия, беременность, Ферро-Фольгамма*

**Б**иологическая значимость железа велика и определяется его участием в тканевом дыхании, в росте нервных клеток, синтезе коллагена, метаболизме порфирина, терминальном окислении и окислительном фосфорилировании в клетках, работе иммунной системы и т. д. [11]. Поэтому проблема железодефицитных состояний у беременных является актуальной, т. к. они влияют на течение беременности и родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного.

Согласно последним данным, дефицит железа (ДЖ) в конце гестационного процесса развивается у всех без исключения беременных женщин [8, 16, 22]. Это связано со снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с большими его затратами на создание фетоплацентарного комплекса (ФПК) и перераспределением в пользу плода. Формирование и функционирование ФПК во многом определяется состоянием ангиогенеза. Гипоксия, которая развивается при манифестном дефиците железа (МДЖ), оказывает стимулирующее влияние на ангиогенез в плаценте, что является компенсаторной реакцией. При срыве компенсаторной реакции и развитии хронической плацентарной недостаточности с гипотрофией плода в сложную цепь метаболических расстройств, независимо от этиологического фактора, неизбежно вовлечен и обмен железа [13].

Различают три стадии ДЖ: предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный (МДЖ, или ЖДА) [14].

ПДЖ характеризуется отсутствием клинических и биохимических признаков дефицита железа. Обычно развивается к концу 3-го триместра и характеризуется достоверным снижением (в пределах нормативных значений) показателей всех фондов метаболизма железа.

При ЛДЖ отсутствуют клинические признаки дефицита этого микроэлемента. Характерным является снижение запасов железа в депо. Гематологические показатели находятся в пределах нормативных значений.

Железодефицитная анемия является заключительным этапом ЖДС и возникает при снижении гемоглобинового

фонда железа [9]. При МДЖ определяются нарушения во всех фондах метаболизма железа (функциональном, транспортном, запасном и железорегуляторном). При МДЖ также имеются и клинические признаки ДЖ.

При отсутствии лечения ПДЖ и ЛДЖ у 65% беременных развивается МДЖ. Частота ЖДА в развивающихся странах составляет от 35 до 75%, а в развитых – 18–20%. Существует зависимость между частотой выявления ЖДА у беременных женщин и уровнем социально-экономического развития региона. Так, в России этот показатель составляет около 35–40%, в Москве он встречается в среднем у 38–40% беременных и в настоящее время не имеет тенденции к снижению. Более того, в последние пять лет в России отмечен рост числа беременных с ЖДА [8].

Следует заметить, что при скрытом ДЖ у 59% беременных женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы прерывания и преэклампсии [10, 13]. А у беременных с ЖДА увеличивается частота преэклампсии (40%), пиелонефрита, невынашивания беременности (20–42%) и преждевременных родов (11–42%), плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода (25%), артериальной гипотонии (40%), преждевременной отслойки плаценты (25%), слабости родовой деятельности, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц (12%). Кроме того, увеличивается частота и объем патологической кровопотери в родах и послеродовом периоде [10, 11, 15].

Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития дефицита железа и анемии у грудных детей [1, 2, 4, 5, 7, 13, 18], а также отставания в психомоторном и умственном развитии первых лет жизни.

Известно, что в организме человека содержится около 4 г железа, основная часть которого (75%) входит в состав гемоглобина, 3,5% – миоглобина, 0,5% – тканевых ферментов, остальная часть депонирована в печени и селезенке в виде ферритина и гемосидерина. Поскольку часть ферритина присутствует в плазме крови, то его концентрация служит индикатором запасов железа в организме [12].

В организме железо распределяется следующим образом: железо гемоглобина (Hb) 1 500–3 000 мг, резервное железо

(депо) – 500–1 500 мг, железо миоглобина и ферментов 500 мг и транспортное железо (сывороточное) – 3–4 мг.

Резервное железо необходимо для поддержания на постоянном уровне концентрации сывороточного железа. При необходимости оно в виде ферритина быстро высвобождается из депо и связывается с трансферрином и поступает в костный мозг.

Сывороточное железо (транспортное, циркулирующее, железо плазмы) – это пластический субстрат, непрерывно поступающий в костный мозг для синтеза Hb, в ткани для клеточного дыхания, в органы депо для пополнения запасов.

Так как каждая беременность приводит к истинному дефициту железа, то его проявления зависят от возможности организма осуществить относительную компенсацию. Вначале организм беременной удовлетворяет свои повышенные потребности с помощью железа, сэкономленного за счет отсутствия менструаций, затем мобилизует депо и, наконец, повышает резорбцию до 3 мг.

ЖДА может быть подразделена на 3 стадии:

**1. Истощение запасов железа** – явные признаки ЖДА отсутствуют. Обычно это происходит в 1-м триместре, что можно установить путем определения плазменного ферритина, содержание которого находится в равновесии с запасом железа в костном мозге. Эти изменения предшествуют появлению значительных морфологических изменений в эритроцитах и происходят до того, как станет очевидным снижение гемоглобина и гематокрита.

**2. Несовершенный эритропоэз** – изменяются показатели, характеризующие состояние эритроцитов: уменьшение среднего эритроцитарного объема (СЭО), среднего содержания гемоглобина в эритроците (СЭГ), средней концентрации клеточного гемоглобина (СККГ). Характерны гипохромия и микроцитоз. Наблюдаются также изменения железосвязывающей способности сыворотки и концентрации сывороточного железа.

**3. Истинная железодефицитная анемия (ЖДА):** Hb – ниже 110 г/л; количество эритроцитов – менее 3,5 млн; цветовой показатель – менее 0,8–0,85; гематокрит – менее 0,3–0,33; сывороточное железо – менее 13 мкмоль/л (13 мкг/л); возрастание ЖССС; СКГ <24–28 пг; СККГ < 300 г/л; СЭО < 70–80 мкм<sup>3</sup> (норма 90 мкм<sup>3</sup>).

Во время беременности потребность в железе постоянно увеличивается. Так, в 1-м триместре – на 1 мг/сут, во 2-м – на 2 мг/сут, в 3-м – 3–5 мг/сут. Таким образом, к концу беременности дополнительно необходимо 300–540 мг железа, из них 250–300 мг расходуется на нужды плода, 50–100 мг – на построение плаценты. 50 мг откладывается в миометрии.

Суммарная потеря железа к окончанию беременности составляет 1 000–1 200 мг, наиболее выражена она в 16–20 нед. беременности, что совпадает с началом процесса кровотока у плода и с увеличением массы крови у беременной. Процесс всасывания железа на протяжении беременности усиливается и составляет в 1-м триместре 0,6–0,8 мг/сут, во 2-м – 2,8–3 мг/сут, в 3-м – 3,5–4,0 мг/сут. Уровень депонированного железа у всех беременных женщин к концу гестационного периода снижается.

Для восстановления запасов железа, израсходованного в период беременности, родов и лактации, требуется не менее 2–3 лет.

Диагностика ЖДС у беременных проводится на основании клинико-лабораторных показателей, характеризующих различные фонды метаболизма железа: функциональный, транспортный, запасный и железорегуляторный.

К показателям функционального фонда относят концентрацию гемоглобина, % гипохромных эритроцитов в периферической крови; транспортного фонда – сывороточное железо (СЖ), свободный трансферрин (ТФ), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), концентрацию растворимых рецепторов трансферрина (ТФ-Р); запасного фонда – сывороточный ферритин (СФ); железорегуляторного фонда – эритропоэтин сыворотки (ЭПО), коэффициент адекватности продукции эритропоэтина (ЭПО – Каэпо).

Клиническими проявлениями ДЖ являются: анемический и сидеропенический синдромы.

**■ Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития дефицита железа и анемии у грудных детей, а также отставания в психомоторном и умственном развитии первых лет жизни**

Анемический синдром обусловлен тканевой гипоксией и проявляется неспецифическими жалобами: общая слабость, повышенная утомляемость, бледность кожи и слизистых, пульсация в висках, головокружение, обмороки, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение, одышка при физической нагрузке и др.

Сидеропенический синдром обусловлен тканевым дефицитом железа, свойствен только ЖДА, проявляется в изменениях в слизистых оболочках, коже и ее придатках. Отмечается сухость кожных покровов, трещины на поверхности кожи рук и ног, в углах рта (ангулярный стоматит), ломкость и слоистость ногтей, ногти ложкообразной формы (койлонихия), извращение вкуса, затрудненное глотание сухой и твердой пищи (дисфагия), мышечная слабость, выпадение волос и раннее поседение.

Одним из основных критериев ЖДА является уровень Hb, на основании которого экспертами ВОЗ принята следующая классификация анемии у беременных: **анемия легкой степени** – концентрация в крови Hb от 90 до 110 г/л; **умеренно выраженная анемия** – концентрация в крови Hb от 89 до 70 г/л; **тяжелая анемия** – концентрация в крови Hb менее 70 г/л.

Также диагностическими маркерами ЖДА являются: цветовой показатель – менее 0,85; микро- и анизоцитоз; средний диаметр эритроцитов менее 6,5 мкм, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖССС) – более 64,4 мкмоль/л; сывороточное железо – менее 12,5 мкмоль/л; уровень сывороточного ферритина (N-32–35 мкг/л) менее 20 мкг/л (индикатор дефицита железа в организме).

Основными свойствами ЖДС являются их обратимость и возможность предупреждения, чем и объясняется их меньшая частота в развитых странах. Даже в самых ранних латентных стадиях ДЖ имеет биохимические признаки, позволяющие его выявлять, а следовательно, и своевременно лечить. Для лечения ЖДС необходимы сбалансированная диета и назначение железосодержащих препаратов (ПЖ). В физиологических условиях рациональное питание, сбалансированное не только по жирам, белкам и углеводам, но и по макро- и микроэлементам, витаминам, может обеспечить потребности организма в железе и предупреждать развитие железодефицита. Следует заметить, что устранить МДЖ только с помощью диеты невозможно, поскольку из пищи всасывается только 2,5 мг железа в сутки, а из лекарственных препаратов в 15–20 раз больше. Следовательно, лекарственные ПЖ являются средством выбора для коррекции ДЖ [20].

Лечение ЖДС в основном сводится к различным комбинациям препаратов железа (ПЖ) с другими препаратами, чаще с витаминами, микроэлементами и антиоксидантами. Среди немедикаментозных средств есть сообщения о сочетанном применении ПЖ с медицинским озоном [14]. При лечении ЖДА средней и тяжелой степени в сочетании с ПЖ все чаще используются препараты рекомбинантного эритропоэтина [17]. Необходимо отметить, что эффективность лечения ПЖ беременных зависит от суточной дозы элементарного железа и от уровня эндогенного эритропоэтина (ЭПО). При адекватном его уровне эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у беременных с неадекватным уровнем. Кроме того, применение препаратов ЭПО в сочетании с ПЖ приводит к более выраженному клиническому эффекту по сравнению с таковым у женщин, получавших только ПЖ.

**■ Лечение ЖДС в основном сводится к различным комбинациям препаратов железа с другими препаратами, чаще с витаминами, микроэлементами и антиоксидантами. Среди немедикаментозных средств есть сообщения о сочетанном применении препаратов железа с медицинским озоном**

Однако есть данные, доказывающие, что применение ПЖ у беременных улучшает гематологические и феррокинетические показатели, но не предупреждает известных неблагоприятных последствий дефицита железа на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного [3, 6]. Поэтому обоснован интерес к проблеме поиска новых методов лечения ЖДА у беременных, способных оказывать эффект не только на состояние матери, но и предупреждать неблагоприятные осложнения со стороны плода, обусловленные нарушением функционирования ФПК. Следовательно, можно выделить следующие направления в решении проблемы. Первое заключается в

своевременной диагностике и коррекции стадий ЖДС, препятствующих развитию МДЖ (предлатентного и латентного дефицита железа), которое позволяет предупреждать развитие МДЖ и ассоциированных с ним акушерских осложнений. Другое – совершенствование методов терапии МДЖ, подразумевающее комплексное воздействие не только на организм беременной, улучшающее ее самочувствие и лабораторные показатели, но также направленное на коррекцию нарушений функционирования ФПК.

Наиболее предпочтительным является назначение перорального приема ПЖ, а не в виде инъекций, т. к. они реже вызывают побочные эффекты: запор, вздутие живота, изжогу, понос, тошноту, темный стул, боли в желудке.

Также рекомендуется назначение препаратов, содержащих двухвалентное железо или сульфат железа из-за лучшей их адсорбции. Прием ПЖ необходимо проводить за 1 ч до еды или через 2 ч после нее, т. к. на адсорбцию влияют и другие ингредиенты пищи.

В настоящее время имеется обширный выбор ПЖ, различающихся составными компонентами. Одним из таких препаратов является Ферро-Фольгамма.

Одна капсула препарата содержит: железа (II) сульфат безводный – 100 мг, аскорбиновой кислоты – 100 мг, фолиевой кислоты – 5 мг, цианокобаламина – 10 мкг. Активные компоненты препарата находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание, главным образом в верхнем отделе тонкой кишки, а отсутствие местного раздражающего действия на слизистую желудка способствует хорошей переносимости препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ферро-Фольгамма – мультифакторный гемопоэтик, включающий все необходимые компоненты, обеспечивающие стимуляцию структурного синтеза гемоглобина и повышающие репродукцию эритроцитов красным ростком костного мозга. Универсальность препарата связана с его избирательно-стимулирующим действием на синтез железосодержащей и белковой частей гемоглобина. Так, сульфат железа обладает высоким коэффициентом всасывания в желудочно-кишечном тракте и практически не образует в последнем малодоступных сложных соединений. Адсорбционный коэффициент в значительной степени усилен присутствием в препарате аскорбиновой кислоты [16].

У беременных с анемией на фоне лечения Ферро-Фольгаммой происходит достоверное увеличение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, показателя гематокрита, уровня сывороточного железа, сывороточного ферритина, фолиевой кислоты, цианокобаламина. Вследствие чего улучшается оксигенация тканей, уменьшается тканевая гипоксия, что приводит к благоприятным изменениям в организме беременных и клиническому эффекту.

Результаты исследования показали, что Ферро-Фольгамма оказывает положительное влияние на общее состояние беременной с ЖДА, исчезают жалобы на слабость, утомляемость, нарушение сна. Кроме того, также купировались признаки угрозы прерывания беременности [11] и преэклампсии [17].

Достоинствами препарата Ферро-Фольгамма (фармацевтическая компания «Верваг Фарма», Германия) являются: быстрое купирование объективных и субъективных клинических признаков ЖДА, высокая средняя скорость нарастания гемоглобина (2,5 г/сут), хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов [11, 21].

Профилактика ЖДА должна проводиться при наличии скрытых признаков дефицита железа либо факторов риска для ее развития. Для профилактики ДЖ при беременности и в период лактации – по 1 капсуле в сутки во 2-м и 3-м триместрах и в послеродовом периоде во время кормления грудью. Следует помнить, что избыток железа не всасывается и вызывает побочные реакции со стороны ЖКТ.

Основные схемы лечения препаратом Ферро-Фольгамма:

- при анемии легкой степени – по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 3–4 нед.,
- при средней степени – по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 8–12 нед.,
- при тяжелой – по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 16 нед. и более.

Оценка первых результатов лечения (уровень гемоглобина) проводится уже через 2 нед. от начала терапии [21]. В картине крови наблюдается увеличение числа ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) в 3–5 раз. Восстановление

запасов железа происходит позже восстановления уровня гемоглобина. В связи с чем необходимо продолжение лечения еще в течение 2 мес. в меньших дозах для пополнения запасов железа в организме. Критерием для отмены ПЖ при ЛДЖ и ЖДА является нормализация не только гематологических (Hb, RBC, Ht), но и феррокинетических показателей (СЖ, НТЖ, СФ).

**■ У беременных с анемией на фоне лечения Ферро-Фольгаммой происходит достоверное увеличение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, показателя гематокрита, уровня сывороточного железа, сывороточного ферритина, фолиевой кислоты, цианкобаламина**

Таким образом, оптимальное соотношение содержания элементарного двухвалентного железа, цианкобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислоты позволяет получить хорошие результаты в лечении ЖДА беременных, а результаты проведенных исследований считать Ферро-Фольгамму препаратом выбора при лечении и профилактике железодефицитной анемии у беременных.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Allen LJ. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am. Clin. Nutr.*, 2000, 71: 1280-1284.
2. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan. Kilhrude J, Baker TG, Parapia IA et al. *Int. J. Epidemiol.*, 1999, 28 (3): 461-468.
3. Breymann C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspect of diagnosis and therapy. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2002, 29 (3): 506-516.
4. De Andraca I, Castillo M, Walker T. Psychomotor development and behaviour in iron deficient anemic infants. *Nutr. Rev.*, 1997, 55: 125-132.
5. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain Dev.*, 2003, 25 (1): 3-8.
6. Milman TV, Agger A.O., Nielsen O.J. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. *Acta. Obstet. Gynecol. Scandinavica*, 1994, 73 (3): 200-243.
7. Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J. Nutr.*, 2000, 130 (2S Suppl): 443-447.
8. Аристова И.В., Левицкий Е.Ф., Юрьев С.Ю. Оценка эффективности комплексной терапии анемии беременных. *Физиотерапевт*, 2010, 10: 31-36.
9. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий (учебно-методическое пособие). М., 1999.
10. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е., Сопоева Ж.А. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом. *Проблемы репродукции*, 2002: 30-34.
11. Бурлев В.А., Сулеманова И.Г., Соколова М.Ю. и др. Возмещение дефицита железа у беременных с бактериально-вирусной инфекцией. *Журнал российского общества акушеров-гинекологов*, 2006, 3.
12. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М., 2001. С. 36-94.
13. Горячев В.В. Метаболизм железа при беременности. Астрахань, 1994.
14. Изменение гематологических и феррокинетических показателей с железодефицитной анемией на фоне применения медицинского озона. Дубровина Н.В., Сокур Т.Л., Федорова Т.А. и др. *АГ-инфо.*, 2006, 3: 16-19.
15. Касабулатов Н.М. Железодефицитная анемия беременных. *Российский медицинский журнал*, 2003, 1: 18-21.
16. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология*, 2012, 1: 137-142.
17. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоэтином и препаратами железа у беременных с анемией. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. и др. *Пробл. репрод.*, 1999, 2: 10-14.
18. Омаров С.-М.А., Омаров Н.С.-М., Абу Ласер М.А., Давыдова И.С. Оптимизация дородовой подготовки и ведения родов при сочетании гестоза с железодефицитной анемией. *Акушерство и гинекология*, 2000, 5: 31-34.
19. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Клинический протокол «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». *Акушерство и гинекология*, 2014, 3: 11-17.
20. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Гинекология*, 2013, 15 (5): 95-99.
21. Хук Р., Брейманн К. Анемия во время беременности и послеродовом периоде. 2007.
22. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. Клиническая лекция. *Cons.Med. Гинекология (Прил.)*, 2004, 4(6). URL: <http://old.con-med.ru/gynaecology/article/7631/>