

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ В XXI ВЕКЕ



Ю.В. ДАВИДОВА

д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

А.А. ОГОРОДНИК

к. мед. н., младший научный сотрудник отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дефицит железа считается наиболее распространенным нарушением обмена микроэлементов в мире, имеющим место почти у 25% всего населения нашей планеты. Особую группу риска по развитию железодефицитной анемии составляют беременные вследствие повышенной необходимости в данном микроэлементе во время гестации. В среднем, в развитых странах частота анемий беременных составляет 18%, а в развивающихся – 35–75% (в среднем 56%) [6, 9].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1995 г. представила данные о том, что около 20% из 515 000 материнских смертей связаны с наличием анемии у матери. Доказано, что риск преждевременных родов у беременных с анемией возрастает в 2 раза, а риск рождения ребенка с низкой массой тела – в 3 раза [4, 7].

Статистическими популяционными исследованиями доказано, что не у всех женщин с показателями гемоглобина ниже установленного нижнего предела нормы имеют место симптомы анемии. Центр контроля заболеваний США (CDC) рекомендует считать нижней границей нормы уровень гемоглобина в первом и третьем триместрах 110 г/л, а во втором – 10⁵ г/л, принимая во внимание физиологическую гемодилюцию [3, 9].

Необходимо также учитывать, что наиболее часто диагностика анемии беременных происходит во втором триместре, то есть даже начатая в это время терапия ферропрепаратами не сможет предотвратить те нарушения гомеостаза, которые уже развились к этому времени и оказывали влияние на развитие беременности и состояние плода.

Железо является уникальным элементом, необходимым для практически всех живых организмов. Железо как химический элемент способно захватывать и отдавать электроны, находясь в состоянии изменения трехвалентного железа в двухвалентное: Fe (III) → Fe (II). Именно благодаря этой его способности оно входит в состав не только молекул, связывающих кислород (гемоглобин и миоглобин), но и ряда ферментов, катализирующих реакции восстановления для производства энергии (цитохромы), продукции различных посредников, защитных ферментов (НАДФ-оксигеназа) [2, 3].

Однако Fe (II) способно катализировать реактивные свободные радикалы, необходимые для синтеза АТФ в митохондриях, до уровня, при котором они могут повреждать клеточ-

ные мембраны, белки и ДНК. Для защиты организма от таких негативных явлений в условиях нормы продукция свободных радикалов нейтрализуется антиоксидантами (тиоловые группы, глутатион, витамин Е). Но железо циркулирует в организме в физиологических жидкостях, транспортируется через клеточную мембрану и депонируется, секвестрируется в протеины, такие как трансферрин и ферритин, в нетоксических формах, которые могут сразу утилизироваться. При нормальном гомеостазе только следовые количества железа находятся вне физиологических депо.

У взрослых в организме содержится примерно 3–4 г железа (35–45 мг/кг), преимущественно в циркулирующих эритроцитах (2,5 г железа, 60% общего количества). Все остальное количество депонировано в ферритине (1 г, 25% от общего количества), в миоглобине, гемовых ферментах (цитохромы, каталазы, пероксидазы), негемовых ферментах (рибонуклеотидредуктаза), то есть 500 мг (12% от общего количества). В условиях нормы только 1–2 мг железа абсорбируется и элиминируется ежедневно, в основном при слущивании клеток кишечника и кожи, при менструациях > 1,5 мг у 50% и > 2 мг у 10% женщин. Любые другие хронические кровопотери (скрытые кишечные кровотечения, гемодиализ, частый забор крови) повышают скорость потери железа до 0,5 мг на 1 мл цельной крови.

Обмен железа регулируется на системном и клеточном уровне, при этом на клеточном уровне регулируются захват и депонирование железа, его внутриклеточное использование и распределение. На системном уровне гомеостаз железа зависит от эритроида и необходимости удерживать запасы железа в готовности к использованию. В относительно недавних исследованиях определена роль регуляторного гормона гепсидина, которая и стала моделью гомеостаза железа, позволяющей лучше понимать важность потребности в железе на клеточном уровне, а также патофизиологию таких наследственных нарушений, как гемохроматозы при анемии, вызванной воспалительным процессом (или анемии при хронических заболеваниях) [6].

На рисунке отображены современные представления о внутриклеточном обмене железа. Происходит постоянный обмен железа между различными органами и системами организма. Первичный путь обмена железа как закрытого цикла реализуется при переходе из

плазменного трансферрина к эритроцитам, от них – к макрофагам и после – к плазменному трансферрину. В норме внеклеточное железо циркулирует в связанном с трансферрином состоянии. Ежедневно около 25 мг железа участвует в обмене именно в такой модели. Для поступления железа в ткани небольшое количество железа, находящегося в организме (4 мг, 0,1% от всего количества), циркулирует, связанное с трансферрином или во внеклеточном пространстве. Гепсидин, продуцируемый в печени, контролирует экспорт железа в клетки. На экспрессию гепсидина влияют уровень депо железа, активность эритропоэза, содержание кислорода и воспалительные процессы.

Наиболее значимые проявления дефицита железа в организме человека перечислены в табл. 1.

Физиологический гестационный процесс обычно сопровождается снижением концентрации гемоглобина из-за увеличения объема циркулирующей крови и потребности в железе, снижения его депонирования, высоких темпов роста организма плода [4, 11].

Транспорт железа к плоду происходит трансплацентарно в соответствии с увеличением массы тела плода, при этом в последние месяцы гестации в печени плода формируется депо железа, которое составляет 350–450 мг и сохраняется в течение 4 мес. постнатального периода [8, 10, 11].

Снижение уровня гемоглобина и запасов железа у матери может приводить к снижению уровня гемоглобина и запасов железа у плода, хотя и в меньшей степени. Установлено, что тяжесть анемии у плода всегда менее выражена, чем у матери, что объясняется повышением экспрессии плацентарных протеинов, обеспечивающих транспорт железа к плоду, в случае развития анемии у матери. Данный защитно-регуляторный механизм обеспечивает повышение эффективности переноса железа и сводит к минимуму тяжесть анемии у плода. Также доказано, что снижение эритропоэза у беременной не вызывает недостатка железа у плода.

В странах Западной Европы, США и Канаде примерно у 40% женщин репродуктивного возраста определяется уровень ферритина, который ниже или равен 30 мкг/л, то есть низкий (вплоть до отсутствия) резерв железа. Подобное состояние необходимо считать абсолютно неблагоприятным с учетом возможной беременности. Проведенные исследования показали, что частота анемии в третьем триместре составляет 14–52% (группа плацебо) и 0–25% (группа, принимающая препараты железа или витаминно-минеральные комплексы в зависимости от дозы железа). Если в первом триместре необходимой считает-

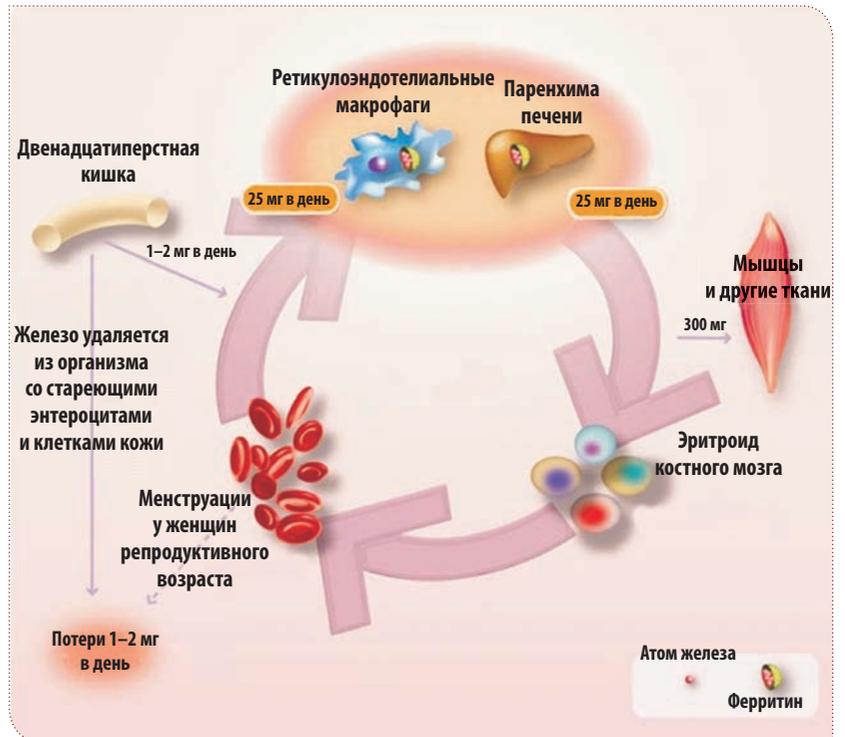


РИСУНОК. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

ся абсорбция 0,8 мг/сут. железа, то в третьем триместре эта необходимость составляет уже 7,5 мг/сут. (табл. 2). Общепринятым является тот факт, что только диетарными мерами невозможно обеспечить поступление такого количества железа, поэтому в разных странах разработаны различные методики профилактики истощения депо железа, особенно в прекоцепционный период и в первом триместре беременности.

Рекомендации ВОЗ по профилактике дефицита железа и железodefицитной анемии приведены в табл. 3.

Так как терапия железodefицитных состояний представляет собой длительный процесс, особую актуальность приобретает вопрос о побочных эффектах железосодержащих препаратов, возникновение которых в значительной степени связано с тем, что железо относится к металлам-переносчикам, является мощным катализатором образования свободных радикалов и активных форм кислорода. Кроме того, сам дефицит железа характеризуется развитием тканевой гипоксии, что приводит к значительной активации свободно-радикального процесса одновременно со снижением активности антиоксидантной защиты организма.

В лечении железodefицитной анемии следует учитывать необходимость коррекции изменений процесса свободно-радикального окисления, обусловленных как проводимой ферротерапией, так и явлениями гипоксии как одного из основных патогенетических звеньев данного заболевания. Поэтому необходим обоснованный подбор препарата



ТАБЛИЦА 1. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ГЕСТАЦИИ

Причина	Проявления
Дефицит железосодержащих и железозависимых ферментов в клетках	Нарушение аэробного метаболизма, окислительно-восстановительных процессов и тканевого дыхания. Трофические изменения кожи и ее дериватов. Трофические изменения слизистых оболочек ЖКТ
Нарушение синтеза миоглобина в скелетной мускулатуре, сидеропеническая миопатия	Миастения, дисфункция сфинктеров. Неблагоприятное влияние на развитие сократительной деятельности матки: слабость родовой деятельности; чрезмерная маточная активность, приводящая к быстрым и стремительным родам. Истинные анемии беременных могут сопровождаться нарушением коагуляционных свойств крови, что является причиной массивных кровопотерь
Нарушение гормональной функции коры надпочечников	Развитие дефицита синтеза андрогенов и глюкокортикостероидов, субклинический гипокортицизм. Повышение уровня норэпинефрина в плазме, что вызывает стресс организмов матери и плода, совместно стимулирует синтез кортикотропного рилизинг-гормона (КРГ). Повышенные концентрации КРГ – главный фактор риска преждевременных родов, гестоза и преждевременного излития околоплодных вод. КРГ усиливает выброс кортизола плодом, что может ингибировать рост плода
Нарушение гормональной функции щитовидной железы (тиреоприивная анемия)	Дефицит синтеза йодтиронинов (трийодтиронина, тироксина) с развитием субклинического гипотиреоза
Дистрофия миокарда	Кардиалгия, тахикардия; нарушение ритма, диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка с возможным развитием хронической сердечной недостаточности
Дисфункция печени	Нарушение синтетической и антитоксической функции гепатоцитов
Дисфункция иммунокомпетентных клеток и угнетение реакций клеточного и гуморального иммунитета	Нарушение иммунного гомеостаза, иммунодефицитное состояние с формированием хронических очагов инфекции в полости рта, носоглотке, придаточных пазухах носа. При железодефицитной анемии возможен длительный субфебрилитет
Дефицит железа в нейронах коры головного мозга	Нарушение когнитивных способностей, астенизация, невротизация, общая слабость, сонливость. Эмоционально-личностные изменения (необоснованная раздражительность, конфликтность, скандальность)
Нарушение ферментных систем	Извращения вкуса (патофагия) и обоняния (патосмия)

(двух- или трехвалентного железа) и наиболее комплементарного ему антиоксиданта [2, 3, 9].

Так, в экспериментальном исследовании [1] доказано, что препарат двухвалентного железа сульфата серин активирует процесс перекисного окисления липидов через сутки после его введения с увеличением свободно-радикальной активности плазмы, замедлением роста антиоксидантной активности и повышением скорости спада процесса свободно-радикального окисления. В то же время препарат трехвалентного железа гидроксид полимальтозат (Мальтофер) на ранних этапах обуславливает незначительное, а на более поздних – выраженное влияние на указанный процесс, что подтверждается увеличением скорости спада процесса свободно-радикального окисления, снижением активности супероксиддисмутазы (через 1 сут. после его введения), концентрации малонового диальдегида (через 5 сут.), антиоксидантной активности и активности супероксиддисмутазы (через 10 сут.), увеличением свободно-радикальной активности плазмы и скорости спада процесса свободно-радикального окисления (через 20 сут.), снижением содержания малонового диальдегида (через 30 сут.) [1].

Учитывая крайне негативное влияние железодефицита на все органы и системы организма, применяют тщательную заместительную фармакотерапию. При этом ферропрепараты классифицируются в зависимости от способа введения:

- пероральные препараты железа (содержащие двух- или трехвалентное железо, которые могут быть монокомпонентными или комбинированными);

ТАБЛИЦА 2. СУММАРНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЖЕЛЕЗА, НЕОБХОДИМОГО ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРодОВОМ ПЕРИОДЕ

Фактор	Диапазон железа, мг	Среднее значение, мг
Фетальный	200–450	270
Плацентарный	30–170	80
Роды и послеродовой период	90–130	250
Физиологическая потеря железа	130–430	200
Поддержка при аменорее	160–220	190
Тотальное потребление железа	610–1580	990
Послеродовое возвращение железа на исходный уровень	130–430	200
Всего	480–1150	790

- для парентерального введения, содержащие трехвалентное железо в виде комплекса с декстраном, сахарозой или глюконатом натрия.

Пероральные препараты железа могут быть разделены на 2 группы:

1) **ионные** солевые препараты железа, преимущественно двухвалентного;

2) **неионные** препараты железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) трехвалентного железа.

Необходимо отметить, что в исследовании доказано принципиальное различие метаболизма солевых препаратов двухвалентного железа и препаратов железа на основе ГПК трехвалентного железа (табл. 4).

Применение неионных препаратов железа позволяет избежать:

- передозировки и токсического воздействия высоких доз железа при приеме ионных препаратов;
- необходимости контролировать взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- металлического привкуса во рту;
- возможного окрашивания эмали зубов и десен;
- низкой комплаентности.

В странах ЕС лечение железодефицитной анемии проводят пероральными и парентеральными препаратами железа. Если уровень гемоглобина составляет 90–10⁵ г/л, пероральный препарат железа в первом и втором триместрах назначают в дозе 100 мг/сут. Эффективность лечения контролируют через 2 нед. и оценивают позитивно, если регистрируется подъем гемоглобина на 10 г/л, что позволяет продолжать терапию [2, 4, 8, 11]. В случае отсутствия эффекта необходимо проводить дополнительные исследования или оценить комплаентность

ТАБЛИЦА 3

Популяция	Показания к назначению	Доза, мг/сут.	Длительность
Женщины репродуктивного возраста	Если анемия превалирует у 40% и более женщин	60	Три месяца прекоцепционного периода
Беременные	Назначается в профилактической дозе	60	Как можно раньше, не позднее I триместра, на протяжении всей беременности
Кормящие	Если анемия превалирует у 40% и более женщин	60	Три месяца после родов

тов крови. Кроме того, имеется ряд заболеваний, в лечении которых преимущество остается за стимуляторами эритропоэза (табл. 1).

ТАБЛИЦА 3.
РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Выводы

1. При латентном дефиците железа и особенно при железодефицитной анемии развиваются различные изменения гомеостаза, приводящие к негативным перинатальным последствиям.

ТАБЛИЦА 4

Препараты железа	Всасывание в двенадцатиперстной кишке	Всасывание в тонком кишечнике	Процесс всасывания	Особенности
Ионные (низкая молекулярная масса)	90%	10%	<ul style="list-style-type: none"> • Пассивный неконтролируемый • Диссоциация солей железа в ЖКТ • Локальное раздражение слизистой оболочки ЖКТ • Реакция окисления – переход двухвалентного железа в трехвалентное • Высвобождение электронов, что вызывает цепь нежелательных процессов 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая скорость всасывания • Возможно отравление при передозировке
Неионные (высокая молекулярная масса)	90%	10%	<ul style="list-style-type: none"> • Активный и контролируемый самим организмом процесс • Полностью повторяется физиологический процесс связывания с трансферрином • Не возникает раздражение слизистой оболочки ЖКТ • Полностью отсутствует этап окисления с переходом двухвалентного железа в трехвалентное • Отсутствуют явления, характерные для солевых препаратов железа (высвобождение электронов, образование свободных радикалов, активация перекисного окисления липидов, повреждение клеток) 	<ul style="list-style-type: none"> • Передозировка невозможна • Нежелательные реакции, описанные при использовании солевых препаратов железа, отсутствуют

приема препарата пациенткой. Внутривенные препараты железа назначают, если:

- уровень гемоглобина не поднимается на 10 г/л за 2 нед. (метод второго выбора);
- уровень гемоглобина исходно составлял < 90 г/л в сроке > 14 нед. беременности (метод первого выбора);
- уровень гемоглобина ниже 90 г/л в третьем триместре.

С особым вниманием следует подбирать антианемическую терапию у беременных с тяжелой анемией, которые вследствие различных причин могут отказаться от переливания компонен-

2. Первоочередное значение имеют диагностика и лечение железодефицитной анемии в прекоцепционный период и в ранние сроки беременности.

3. Для лечения железодефицитной анемии беременных в XXI веке внедрены неионные препараты, представляющие собой многомолекулярные комплексы гидроксида трехвалентного железа, которые практически лишены побочного эффекта оксидантного стресса, так как не требуют восстановления и, соответственно, не вызывают образования свободных радикалов.

ТАБЛИЦА 4.
РАЗЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА ПРИ ПРИЕМЕ ИОННЫХ И НЕИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

4. Неионные препараты железа намного лучше переносятся пациентами, так как значительно реже развиваются гастроинтестинальные расстройства, отсутствуют потенциально опасные для здоровья риски передозировки, при этом биодоступность неионных препаратов не уступает препаратам солей двухвалентного железа, а комплаентность терапии повышается.

5. Нужна длительная терапия ферропрепаратами при установлении железодефицитной анемии у беременных не только для коррекции анемии, но и в основном для

профилактики дефицита железа у плода. У беременных, получавших адекватную терапию железодефицитной анемии, в постнатальном периоде не отмечается снижение гемоглобина в сравнении с беременными, не получавшими специфическую терапию.

6. Согласно рекомендациям ВОЗ, всем беременным на протяжении II–III триместров беременности и в первые 6 мес. лактации назначают препараты железа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айвазян Г.Г.

Влияние комбинированного применения препаратов железа с антиоксидантами на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови экспериментальных животных // Автореферат дисс. на степень к. мед. н., 2009.

Aivazyan GG

Effect of combined use of iron supplements with antioxidants on lipid peroxidation and antioxidant defense in the blood of experimental animals // Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences, 2009.

2. Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N et al.

The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity // J. Perinatol. – 2001. – № 21(4). – P. 215–20.

3. Beaumont C

Molecular mechanisms of iron homeostasis // Med Sci. – 2004. – № 20(1). – P. 68–72.

4. Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM et al.

Assessment of iron deficiency in US preschool children and nonpregnant females of childbearing age: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006 // Am. J. Clin. Nutr. – 2009; 89: 1334–1342.

5. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T

Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – № 1, 22(9). – P. 831–8.

6. Fleming RE

Advances in understanding the molecular basis for the regulation of dietary iron absorption // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2005; 21(2): 201–6.

7. Idoate Gastarena MA, Gil AG, Azqueta A, Coronel MP, Gimeno M.

A comparative study on the gastroduodenal tolerance of different antianemic preparation // Hum. Exp. Toxicol. – 2003. – № 22(3). – P. 137–41.

8. Isler M, Delibas N, Guclu M, Guldekin

F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A

Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patient with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities // Croatian medical journal. – 2002. – № 43(1). – P. 16–19.

9. Kurtoglu E, Ugor A, Baltaci AK and Undar L

Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron deficiency anemia // Biol. Trace. Elem. Res. – 2003. – № 96 (1–3). – P. 117–124.

10. Pena-Rosas JP, Viteri FE

Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009; 4: CD004736.

11. Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stoltzfus RJ

Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China // Am J. Epidemiol. – 1998; 148: 998–1006.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ АНЕМІЙ ПРИ ВАГІТНОСТІ В XXI СТОЛІТТІ

Ю.В. Давидова, д. мед. н., зав. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

А.О. Огородник, к. мед. н., молодший науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Особливу групу ризику щодо розвитку залізодефіцитної анемії становлять вагітні у зв'язку з підвищеною потребою в цьому мікроелементі під час гестації. Згідно з рекомендаціями ВОЗ з профілактики залізодефіцитної анемії, вагітним не пізніше I триместра й упродовж усієї вагітності призначають препарат заліза в дозі 60 мг на добу. Серед пероральних препаратів для лікування залізодефіцитної анемії перевагу слід віддавати неионним препаратам заліза на основі гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, вагітність, профілактика, залізо, препарати заліза.

CURRENT APPROACHES TO THE PREVENTION AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANCY IN THE XXI CENTURY

Y.V. Davydova, MD, Head of the Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

A.A. Ogorodnyk, PhD, junior researcher, Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Pregnant are in particular risk of developing iron-deficiency anemia as a result of the increasing need in trace elements during gestation. According to WHO recommendations for the prevention of iron deficiency anemia, pregnant as early as possible, no later than the I trimester and during whole pregnancy appointed iron supplements in a dose of 60 mg iron in a day. Among the oral medication for the treatment of iron deficiency anemia should be preferred non-ionic iron preparations on the basis of the hydroxide polymaltose complex of ferric iron.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, prevention, iron, iron supplements.