

Железодефицитная анемия в XXI веке: ионные и неионные препараты железа, практические рекомендации для беременных

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.О. Огородник

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Статья посвящена актуальным проблемам лечения железодефицитной анемии у беременных. Описаны основные механизмы и этапы развития заболевания. Проведен сравнительный анализ железодефицитной анемии и анемий, не связанных с дефицитом железа. Проведена сравнительная характеристика механизмов действия и эффектов препаратов ионного и неионного железа. Определены основные особенности лечения железодефицитной анемии у беременных.

Ключевые слова: беременность, железодефицитная анемия, ионные и неионные препараты железа, профилактика, лечение.

На сегодня железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее распространенной патологией, связанной с дефицитом микроэлемента железа, и наиболее частой формой анемии у беременных [6, 7, 9]. В меньшей степени причинами анемии становятся фолиево- и В₁₂-дефицитные анемии, гемоглобинопатии и гемолитические анемии (табл. 1).

Итак, железо один из важнейших для организма микроэлементов, принимающий участие в транспорте кислорода, окислительно-восстановительных, иммунобиологи-

Таблица 1

Причины приобретенных анемий при беременности

Приобретенные	Этиология	Диагностика	Перинатальные эффекты	Лечение
ЖДА	Нарушение статуса питания Дефицит сывороточного железа Увеличение объема плазмы без увеличения материнского гемоглобина	Уровень гемоглобина Уровень ферритина Тесты, подтверждающие истощение депо железа в костном мозге	Тенденции к ЗВУР, рождению маловесных детей с малой массой тела Нарушения иммунного статуса беременной и плода Преждевременные роды Повышение частоты материнской заболеваемости и смертности (в развивающихся странах)	Препараты железа per os не менее 3 мес
Анемия вследствие кровопотери	Аборт Внематочная беременность Пузырный занос Предлежание плаценты	Уровень гемоглобина Гематокрит Число эритроцитов	Ухудшает состояние беременной	Гемостаз Переливание компонентов крови Препараты железа не менее 3 месяцев
Анемия вследствие воспалительного заболевания и злокачественного заболевания	Хронические инфекции Злокачественные опухоли Хроническая почечная недостаточность Химиотерапия ВИЧ-инфекция Воспалительное заболевание кишечника Системная красная волчанка Гранулематозные инфекции Ревматоидный артрит	Снижение эритропоэза Измененная картина препарата костного мозга Изменения ретикулоцитов Гипохромия и микроцитоз Повышенный уровень ферритина	Ухудшение состояния беременной	Рекомбинантный эритропоэтин Лечение основного заболевания
Мегалобластная анемия	Нарушение синтеза ДНК Фолиеводефицитная анемия В ₁₂ -дефицитная анемия	Низкий уровень фолиевой кислоты в плазме Гиперсегментация нейтрофильных гранулоцитов Макроцитарные эритроциты Препарат костного мозга: мегалобластный эритропоэз Тромбоцитопения и лейкопения Пернициозная анемия Частичная или тотальная гастрэктомия Болезнь Крона Резекция кишечника Чрезмерная бактериальная нагрузка в тонком кишечнике	Ухудшает состояние матери Анорексия Повышенный риск материнской смертности	Фолиевая кислота Железо 400 мг/сут Т При тотальной гастрэктомии 1000 мг витамина В ₁₂ внутримышечно
Апластическая или гипопластическая анемия	Воздействие лекарств и других химических веществ, инфекций, радиации, лейкоемия, Иммунологические нарушения Наследственные причины	Тромбоцитопения Лейкопения Препарат костного мозга: выраженная гипощеллюлярность	Тяжелая материнская заболеваемость	Преднизолон 1 мг/кг в сутки
Гемолитическая анемия	Первичные теплоактивные антитела Холодоактивные антитела Вторичные Лимфома и лейкоемия Заболевания соединительной ткани Лекарственное поражение	Прямой и непрямой антиглобин (Кумбс) Сфероцитоз ретикулоцитоз	Ухудшение состояния матери У плода может быть транзитный гемолиз	Преднизолон 1 мг/кг в сутки

Наиболее значимые биологические проявления ДЖ при гестации

№	Причина	Проявления
1	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 пищеварительного тракта
2	Нарушение синтеза миоглобина в скелетных мышцах 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
3	Нарушение гормональной функции коры надпочечников	Развитие дефицита синтеза андрогенов и глюкокортикостероидов, субклинического гипокортицизма. 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
4	Нарушение гормональной функции щитовидной железы (тиреоприивная анемия)	Дефицит синтеза йодтиронинов (Т3, Т4) с развитием субклинического гипотиреоза
5	Дистрофия миокарда	Кардиалгия, тахикардия; нарушения ритма, нарушение диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка с возможным развитием хронической сердечной недостаточности
6	Дисфункция печени	Нарушение синтетической и антитоксической функции гепатоцитов
7	Дисфункция иммунокомпетентных клеток и угнетения реакций клеточного и гуморального иммунитета	Нарушение иммунного гомеостаза, иммунодефицитное состояние с формированием хронических очагов инфекции в полости рта, носоглотке, придаточных пазухах носа. При ЖДА возможен длительный субфебрилитет
8	Дефицит железа в нейронах коры головного мозга	Нарушение когнитивных способностей, астенизация, невротизация, слабость, сонливость Эмоционально-личностные изменения (необоснованная раздражительность, конфликтность, скандальность).
9	Нарушение ферментных систем	Извращения вкуса (патофагия) и обоняния (патосмия)

ческих и адаптационно-защитных реакциях. Данный микроэлемент является незаменимой составной частью гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидаз и каталаз, протенинов с различной молекулярной конфигурацией (ферритина, гемосидерина, лактоферрина и др.) [3, 7].

Необходимо разобраться в причинах такого пристального внимания к профилактике дефицита железа (ДЖ) и ЖДА у женщин активного фертильного возраста. Так, биологическая роль железа как химического элемента в живых организмах возросла с момента возникновения на Земле позвоночных, а механизмы, регулирующие обмен железа, совершенствовались в течение тысячелетий. Тем не менее, недостаток поступления железа с пищей, нарушения всасывания, генетические нарушения синтеза ферментов, гема, транспортных белков, resultируют в развитии ДЖ и ЖДА, требуют тщательной диагностики и лечения [3, 5, 12].

Приведены наиболее значимые проявления ДЖ в организме человека (табл. 2).

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 нарастанием массы плода, при этом в последние месяцы гестации в печени плода формируется депо железа, которое составляет 350–450 мг и сохраняется в течение 4 мес постнатальной жизни новорожденного [8, 10, 11].

Снижение уровня гемоглобина и запасов железа у матери может приводить к снижению 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 < или =30 мкг/л, то есть низкий (вплоть до отсутствия) резерв железа. Подобное состояние необходимо считать абсолютно неблагоприятным с учетом возможной беременности. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что частота анемии в III триместре составляет 14–52% (группа плацебо) и 0–25% (группа, принимающая препараты железа или витаминно-минеральные комплексы, в зависимости от дозы железа). Если в I триместре необходимой считается абсорбция 0,8 мг/сут железа, то в III триместре эта необходимость составляет уже 7,5 мг/сут (табл. 3). Общепринятым считается тот факт, что только диетарными мерами невозможно обеспечить поступление такого количества железа. Поэтому, в различных странах разработаны различные методики профилактики истощения депо железа с особым вниманием в

Суммарное количество железа, потребляемого при беременности

Фактор	Железо (мг)	В среднем
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

Рекомендации ВОЗ по профилактике ЖДА

Популяция	Показания к назначению	Доза	Длительность
Женщины репродуктивного возраста	Если анемия превалирует у 40% и более	60 мг/сут	3 мес в прекоцепционный период
Беременные	Назначается в дозе для профилактики	60 мг/сут	Как можно раньше, не позднее I триместра, на протяжении всей беременности
Кормящие грудью женщины	Если анемия превалирует у 40% и более	60 мг/сут	3 мес после родов

прекоцепционный период и в I триместре беременности.

Рекомендации ВОЗ по профилактике ДЖ и ЖДА приведены в табл. 4.

Так как терапия железодефицитных 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 ДЖ характеризуется развитием тканевой гипоксии, что приводит к значительной активации свободнорадикального процесса одновременно со снижением активности антиоксидантной защиты организма.

В лечении ЖДА следует учитывать необходимость коррекции изменений процесса свободнорадикального окисления, которые обусловлены и проводимой ферротерапией, и явлениями гипоксии как одного из основных патогенетических звеньев данного заболевания. Поэтому не-

обходим обоснованный выбор препарата (двух- или трехвалентного железа) и выбор наиболее комплементарного с ним антиоксиданта [2, 3, 9].

Так, результаты экспериментального исследования [1] доказывают, что препарат двухвалентного железа сульфата/серин активизирует процесс перекисного окисления липидов через сутки его введения, что проявляется в увеличении свободнорадикальной активности плазмы, замедлении роста антиоксидантной активности и в повышении скорости спада процесса свободно-радикального окисления. В то же время, препарат трехвалентного железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер) на ранних этапах обуславливает незначительное, а на более поздних этапах – выраженное влияние на указанный процесс, что подтверждается увеличением скорости спада процесса свободнорадикального окисления, снижением активности супероксиддисмутазы (через сутки его введения), снижением концентрации малонового диальдегида (через 5 сут), а также снижением антиоксидантной активности и активности

Различия метаболизма железа при приеме ионных и неионных препаратов

Препараты	Всасывание в двенадцатиперстной кишке	Всасывание в тонкой кишке	Процесс всасывания	Особенности
Ионные (низкая молекулярная масса)	90%	10%	Пассивный неконтролируемый Диссоциация солей железа в пищеварительном тракте Локальное раздражение слизистой оболочки пищеварительного тракта Реакция окисления – переход двухвалентного железа в трехвалентное Высвобождение электронов, что вызывает цепь нежелательных процессов	Высокая скорость всасывания Возможно отравление при передозировке
Неионные (высокая молекулярная масса)	90%	10%	Активный и контролируемый самим организмом процесс Полностью повторяется физиологический процесс связывания с трансферрином пищеварительного тракта. 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)	Передозировка невозможна Нежелательные реакции, описанные при использовании солевых препаратов железа, отсутствуют

супероксиддисмутазы (через 10 сут), увеличением свободнорадикальной активности плазмы и скорости спада процесса свободнорадикального окисления (через 20 сут), снижением содержания малонового диальдегида (через 30 сут) [1].

Учитывая крайне негативный эффект ДЖ для всех органов и систем организма необходима тщательная заместительная фармакотерапия. При этом ферропрепараты классифицируются в зависимости от способа введения:

- пероральные препараты железа (содержащие двух- или трехвалентное железо), которые могут быть монокомпонентными или комбинированными);
- 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 доказано принципиальное различие метаболизма солевых препаратов двухвалентного железа и препаратов железа на основе ГПК трехвалентного железа (табл. 5).

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;
- возможного окрашивания эмали зубов и десен;
- низкой комплаентности.

В странах ЕС лечение ЖДА проводят пероральными и парентеральными препаратами железа. Если уровень гемоглобина составляет 90–105 г/л, пероральный препарат железа в I и II триместрах назначают в дозе 100 мг/сут, контроль эффективности лечения контролируется через 2 нед и оценивается позитивно, если регистрируется повышение уровня гемоглобина на 10 г/л, что свидетельствует о том, что терапию можно продолжать [2, 4, 8, 11]. Если эффекта нет, то необходимо проводить дополнительные исследования или оценить комплаентность пациентки. Внутривенные препараты железа назначают если:

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

Особое внимание в подборе антианемической терапии необходимо уделять беременным с тяжелой анемией, которые вследствие различных причин могут отказаться от переливания компонентов крови. Кроме того, имеется ряд заболеваний, в лечении которых преимущество отдают стимуляторам эритропоэза (см. табл. 1).

ВЫВОДЫ

1. ДЖ и ЖДА имеют значительные негативные последствия для матери и плода.

2. Диагностику, профилактику и лечение ЖДА следует проводить в прекоцепционный период или в максимальные ранние сроки беременности.

3. В XXI веке внедрены неионные препараты для лечения ЖДА беременных, представляющие собой многомолекулярные комплексы гидроокиси трехвалентного железа, которые практически лишены побочного эффекта оксидантного стресса, так как не требуют восстановления и соответственно не вызывают образования свободных радикалов.

4. Неионные препараты железа намного лучше переносятся пациентами, практически не сопровождаются гастроинтестинальными расстройствами и более безопасны при биодоступности, не уступающей препаратам солей двухвалентного закисного железа.

5. Терапию ферропрепаратами при установлении диагноза ЖДА у беременных следует проводить до конца беременности, так как это принципиально важно не только для коррекции анемии у беременной, но в основном для профилактики ДЖ у плода. У беременных, получавших адекватную терапию ЖДА, в постнатальный период не отмечается снижения гемоглобина в сравнении с теми, кто не получал специфической терапии.

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

Залізодефіцитна анемія у XXI ст.: іонні та неионні препарати заліза, практичні рекомендації для вагітних

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник

Стаття присвячена актуальним проблемам лікування залізодефіцитної анемії у вагітних. Описано основні механізми та етапи розвитку захворювання. Проведено порівняльний аналіз залізодефіцитної анемії та анемії, не пов'язаних з дефіцитом заліза. Проведена порівняльна характеристика препаратів іонного та неионного заліза. Визначено основні особливості лікування залізодефіцитної анемії у вагітних.

Ключові слова: вагітність, залізодефіцитна анемія, іонні та неионні препарати заліза, профілактика, лікування.

Iron deficiency anemia is the twenty-first century: ionic and non-ionic iron preparations, practical advice for pregnant women

Y.V. Davydova, A.Yu. Liman, S.A. Ogorodnik

The publication covers the actual Iron deficiency anemia issues among pregnant. The main mechanisms and stages of diseases progress are described. Comparative analysis of Iron deficiency anemia and acquired non-Iron deficiency anemia is conducted. Comparative analysis of ionic and non-ionic Iron medications is conducted. The main peculiarities of treatment of Iron deficiency anemia among pregnant are specified.

Key words: pregnancy, iron deficiency anemia, ionic and non-ionic iron preparations, prevention, treatment.

Сведения об авторах

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-70

Лиманская Алиса Юрьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-70

Огородник Артем Александрович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-70

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян Г.Г. Влияние комбинированного применения препаратов железа с антиоксидантами на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови экспериментальных животных // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 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 R.J., Grimstad T., Berstad A., Berge R.K., 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 R.E. Advances in understanding the molecular basis for the regulation of dietary iron absorption // Curr Opin Gastroenterol, 2005, 21(2), p. 201–6.
7. Idoate Gastearena M.A., Gil A.G., Azqueta A., Coronel M.P., 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 A.K. 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.

Статья поступила в редакцию 09.04.2013