

Особливості перебігу залізодефіцитної анемії у вагітних залежно від менеджменту

В.О. Бенюк, Т.В. Ковалюк, С.В. Бенюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлені результати вивчення ефективності лактоферину у лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних. Продемонстрована динаміка показників гемоглобіну, феритину, загального білка та його фракцій, дегідрогеназ ланцюга тканинного дихання. Встановлено, що застосування лактоферину в комплексній схемі лікування анемії вагітних середнього ступеня тяжкості дозволяє зменшити загальний термін лікування, а, отже, і кількість побічних ефектів, досягти швидкого суб'єктивного благополуччя, інтенсивнішої, ніж на фоні стандартної терапії, корекції гематологічних показників.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, анемія вагітних, лактоферин, Латоя.

У сучасному світі, за даними ВООЗ, залізодефіцитна анемія (ЗДА) найпоширеніший мікронутрієнтний дефіцит, особливо актуальний для жінок та дітей [6]. Експерти ВООЗ визначають анемію як стан, за якого число і розмір еритроцитів або рівень гемоглобіну зменшується нижче встановленого граничного значення, погіршуючи здатність крові транспортувати кисень. Анемія є показником поганого харчування і слабого здоров'я. Анемія негативно позначається на здоров'ї жінок і підвищує ризик материнської смертності і частоту перинатальних ускладнень. У 2011 році у 29% (496 млн) невагітних і у 38% (32,4 млн) вагітних у віці 15–49 років діагностовано анемію. Поширеність анемії залежить від регіону і складає близько 25% в Європі та Північній Америці та 57% – в Африці. Глобальна стратегія ВООЗ до 2025 року передбачає зниження рівня анемії серед жінок репродуктивного віку на 50% [6].

Експертами ВООЗ прийнята така класифікація анемії у вагітних [3, 6, 7, 11]:

- анемія легкого ступеня – концентрація Нb в крові від 90 до 110 г/л;
- помірно виражена анемія – концентрація Нb в крові від 89 до 70 г/л;
- важка анемія – концентрація Нb в крові менша за 70 г/л.

За часом виникнення ЗДА розрізняють: 1) ЗДА, що виникла під час вагітності; 2) ЗДА, що існувала до її настання.

Щоденна потреба в залізі невагітної жінки фертильного віку складає 2–2,4 мг. Із їжі у випадку повноцінного харчування всмоктується 2–2,5 мг заліза на добу. Під час вагітності потреба в залізі збільшується, сягаючи в II–III триместрах 5,5–6 мг/добу. Абсорбція заліза в тонкій кишці в I триместрі вагітності знижується, а в II і III – збільшується, але не сягає рівня необхідних щоденних 5,5–6 мг, тому в організмі вагітної спостерігається природний дефіцит заліза. Також, у вагітних може спостерігатися дефіцит білків – транспортерів заліза [6, 8, 11]. Біологічне значення заліза визначається його участю в тканинному диханні. У зв'язку з цим для ЗДА вагітних характерні тканинна гіпоксія і пов'язані з цим ускладнення. При дефіциті заліза у вагітних виникає прогресуюча

гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів. Оскільки при вагітності вживання кисню збільшується на 15–33%, це посилює розвиток гіпоксії. У вагітних з важкою ЗДА розвивається не лише тканинна і гемічна гіпоксія, але і циркуляторна, зумовлена розвитком дистрофічних змін в міокарді, порушенням його скоротливої здатності, розвитком гіпокінетичного типу кровообігу. Зміни при ЗДА, що призводять до обмінних, волемічних, гормональних та імунних порушень у вагітних, спричиняють розвиток акушерських ускладнень, частота яких знаходиться в прямій залежності від ступеня тяжкості анемії [1, 2, 4, 5, 7, 11].

Отже, своєчасне комплексне лікування ЗДА, що включає корекцію дієти з достатнім навантаженням біодоступним залізом (як в нутрієнтах, так і в медикаментозних препаратах), застосування речовин, що попереджують окиснення двовалентного заліза до тривалентного (аскорбінова, янтарна, щавлева кислоти), застосування речовин, що сприяють мобілізації заліза в організмі (лактоферин) дозволить знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Мета дослідження: знизити частоту анемії вагітних середнього ступеня тяжкості шляхом призначення комплексної антианемічної терапії із застосуванням лактоферину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 74 вагітних з проявами ЗДА середнього ступеня тяжкості в терміні вагітності 22–28 тиж. Комплексне обстеження проводили згідно з протоколом МОЗ України № 782 від 29.12.2005. З 74 обстежених вагітних 38 жінок (I група) отримували стандартну антианемічну терапію згідно з протоколами МОЗ – іонні препарати, що містять 80 мг двовалентного заліза у 1 таблетці у формі заліза сульфату по 1 таблетці 2 рази на добу перед їдою, запиваючи склянкою води. II група – 36 вагітних – отримували рекомендовану терапію – лактоферин 100 мг 2 рази на добу за 1 год до або через 2 год після їди та полівітамінний комплекс, що в своєму складі містить лактат заліза (10 мг на 100 г.). Контрольну групу склали 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Лактоферин є багатофункціональним глікопротеїном родини трансферину з підвищеною здатністю до зв'язування із залізом. Спорідненість лактоферину до заліза в 300 разів вище, ніж в інших трансферинів. Він міститься в материнському молоці, а також в інших рідинах організму, зокрема в слині. У нещодавніх дослідженнях встановлена роль лактоферину в гомеостазі заліза. Зокрема, лактоферин здатний індукувати вивільнення заліза з тканин в кровотік за допомогою механізму мобілізації заліза. Клінічні дані свідчать, що лактоферин, спожитий всередину, може поліпшити рівень загального заліза в плазмі крові, гемоглобіну, феритину, а також кількості еритроцитів. Лактоферин сприяє нормалізації імунного статусу, посилює протидію захисних сил організму інфекціям, спричинених мікробами, грибами і вірусами

Показники гемоглобіну, заліза сироватки та феритину залежно від методу терапії (M±m)

Показник		I група, n=38	II група, n=36	Контрольна група, n=30
Гемоглобін, г/л	До лікування	87,59±0,2	84,62±0,4	118±1,1
	На 14-у добу лікування	94,7±3,2*	97,6±2,4*	
Залізо сироватки, мкмоль/л	До лікування	9,5±0,1	9,4±0,2	21,2±0,4
	На 14-у добу лікування	14,6±0,6*	16,5±0,4*	
Феритин, мкг/л	До лікування	10,5±0,2	10,8±0,3	25,6±0,5
	На 14-у добу лікування	11,4±0,15	12,1±0,2*	

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників до лікування (p<0,05).

Показники білка і його фракцій залежно від методу терапії (M±m)

Показник		I група, n=38	II група, n=36	Контрольна група, n=30
Загальний білок, г/л	До лікування	65,2±0,3	65,1±0,2	73,2±1,1
	На 14-у добу лікування	67,4±0,2*	69,7±0,1*	
Преальбумін, %	До лікування	2,69 ± 0,15	2,58±0,1	2,77±0,12
	На 14-у добу лікування	2,72±0,3	2,79±0,19	
Альбумін, %	До лікування	45,4±6,83	44,6±4,2	64,7±1,1
	На 14-у добу лікування	60,6 ± 2,8*	65,3 ± 1,4*	
Постальбумін, %	До лікування	2,16 ± 0,16	2,12 ± 0,06	2,21 ± 0,2
	На 14-у добу лікування	2,03 ± 0,21	2,19 ± 0,4	
Церулоплазмін, %	До лікування	5,95±0,15	5,88±0,18	4,5±0,15
	На 14-у добу лікування	5,8 ± 0,27	4,7 ± 0,17*	
α ₂ -макроглобулін, %	До лікування	3,08±0,76	3,06±0,54	3,4 ± 0,2
	На 14-у добу лікування	3,1±0,38	3,22±0,27	
β-ліпопротеїн, %	До лікування	5,7±0,2	5,6±0,2	6,2±0,3
	На 14-у добу лікування	6,02±0,4	6,1±0,2	

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників до лікування (p<0,05).

[8–10]. За даними клінічних досліджень (Paesano та співавт., 2010), деякі препарати заліза, зокрема заліза сульфат, подразнюючі та пошкоджуючі слизові оболонки травного тракту, здатні індукувати зростання концентрації інтерлейкіну-6. Цей прозапальний цитокін, у свою чергу, стимулює активність гепсидину, який перешкоджає вивільненню заліза з еритроцитів у кровоносне русло. Виникає своєрідне зачароване коло залізодефіциту, розірвати яке здатний лактоферин. Лактоферин знижує концентрацію інтерлейкіну-6, пригнічує гепсидин і сприяє вивільненню заліза із клітин-депо.

Усім пацієнткам, що страждали від анемії, призначали збалансовану дієту з достатнім вмістом м'ясних продуктів, свіжих овочів та фруктів. В якості спеціального харчування були рекомендовані продукти з підвищеним вмістом заліза (печінка яловича або свиняча, м'ясо яловиче, червоні боби, шпинат, буряк, яблука, чорнослив, крупа вівсяна, гречка, курага), а також продукти, що містять вітамін С і сприяють всмоктуванню заліза (грейпфрути, ківі, апельсини, зелений салат, соки та морси), мед темних сортів (для вагітних з необтяженим алергійним анамнезом).

При обстеженні вивчали рівні гемоглобіну, загального заліза сироватки і феритину, досліджували вміст загального білка і його фракцій: преальбуміну, альбуміну, постальбуміну, церулоплазміну, α₂-макроглобуліну, β-ліпопротеїну. Пацієнткам визначали активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), малатдегідрогенази (МДГ), цитохромоксидази (ЦХО). Усі дослідження про-

водили до лікування, на 14-у та 30-у добу проведення медикаментозної антианемічної терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком, паритетом, частотою гінекологічних захворювань, ступенем важкості анемії вагітні I і II груп достовірно між собою не відрізнялися. У вагітних I та II груп діагностовано вищий рівень екстрагенітальної патології порівняно з групою контролю. В анамнезі хронічний гастрит діагностовано у 11 (14,9%) вагітних, хронічний панкреатит – у 8 (10,8%), хронічний пієлонефрит – у 14 (18,9%), у поодиноких випадках відзначали хронічний бронхіт, бронхіальну астму, ожиріння, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, міопію високого ступеня. У вагітних контрольної групи соматичний анамнез не обтяжений.

У пацієток обох груп зафіксовано скарги на загальну слабкість, зниження працездатності. У 4 (10,5%) пацієток I групи та у 7 (19,4%) вагітних II групи виявлені скарги на спотворення смаку, сухість у роті, ангулярний стоматит, хейліт. У 24 (63,2%) жінок I групи та у 21 (58,3%) II групи відзначалася сухість шкіри, випадіння і ламкість волосся, ламкість нігтів. Одна (2,6%) пацієтка I групи та 2 (5,5%) жінки II групи скаржилися на серцебиття і задишку при швидкій ходьбі або в разі іншого фізичного навантаження, хоча не мали ознак ожиріння чи патології серця в анамнезі. Практично у всіх жінок були бліді шкірні покриви та видимі

Показники активності ферментів енергетичного обміну залежно від методу корекції анемії (M±m)

Показник		I група, n=38	II група, n=36	Контрольна група, n=30
ЛДГ, ОД/мл	До лікування	239,4±2,7*	240,2±3,8*	160,3±5,1
	На 14-у добу лікування	186,4±3,8**^	178,6±2,6^	
СДГ, ОД/мл	До лікування	95,8±9,6*	96,2±3,1*	182,4±3,2
	На 14-у добу лікування	123,2±6,1**^	168,9±2,5**^	
МДГ, ОД/мл	До лікування	68,4±3,8*	69,5±5,1*	154,6±2,6
	На 14-у добу лікування	112,9±2,5**^	149,5±3,9^	
ЦХО, ОД/мл	До лікування	20,05±0,6*	19,9±0,8*	56,4±2,8
	На 14-у добу лікування	28,1±1,4**^	52,6±1,2^	

Примітки: * – різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – різниця достовірна відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

слизові оболонки. Гемоглобін до лікування в усіх обстежених пацієнток коливався від 70 до 90 г/л, залізо сироватки визначали на рівні 9–10 мкмоль/л, феритин – на рівні 10–11 мкг/л (табл. 1).

Уже на 14-й день лікування в обох групах була відзначена позитивна динаміка гематологічних показників. У ході комплексної терапії зі щоденним вживанням лактоферину в добовій дозі 200 мг у пацієнток II групи рівень гемоглобіну досягав норми в середньому на 15,4±0,6 день після початку лікування, зі зростанням цього показника корелювали рівні сироваткового заліза і феритину. На 10–12-й день терапії у пацієнток зникли скарги на загальну слабкість, суб'єктивно вони стали почувати себе краще. У I групі нормалізація показників гемоглобіну досягалася в середньому на 23,2±1,4 день. Пацієнтки відзначали покращання самопочуття на 14–16-й день лікування.

Результати впливу різних методів медикаментозної, антианемічної терапії на стан білкового обміну представлені в табл. 2.

В процесі лікування на 14-у добу рівень загального білка достовірно зростав і у пацієнток II групи достовірно не відрізнявся від показників групи контролю. Частка преальбуміну, α_2 -макроглобулін, β -ліпопротеїн зростала не достовірно, натомість частка альбуміну достовірно збільшувалася в 1,3 разу в I групі та у 1,5 разу в II групі.

Рівень церулоплазміну у вагітних I групи на 14-у добу проведення стандартної медикаментозної терапії дорівнював 5,8±0,27% і статистично не відрізнявся від вихідного показника ($p > 0,05$). У той самий час, під впливом комплексної терапії у II групі рівень церулоплазміну склав 4,7±0,17%, що достовірно нижче вихідного показника ($p < 0,05$). Проте, рівень церулоплазміну у вагітних обох груп залишався достовірно високим в порівнянні з контрольною групою, що свідчить про істотний вплив даного білка на гемопоез.

У процесі дослідження вивчено вплив медикаментозної терапії на активність енергетичного обміну при анемії вагітних (табл. 3). Вихідні параметри активності ферментів тканинного дихання у вагітних I та II груп статистично між собою не відрізнялися ($p > 0,05$).

Аналіз результатів досліджень свідчить, що активність ЛДГ через 7–10 днів від початку лікування зменшилася у вагітних I групи із 239,4±2,7 ОД/мл до 186,4±3,8 ОД/мл, тобто в 1,2 разу. У той самий час активність ЛДГ у вагітних II групи зменшилася із 240,2±3,8 ОД/мл до 178,6±2,63 ОД/мл, тобто в 1,3 разу і статистично не відрізнялася від показника контрольної групи, що свідчить про сприятливий вплив комплексної медикаментозної терапії на процеси анаеробного окиснення при анемії.

Порівняння показників активності ферментів другої ланки тканинного дихання у вагітних з анемією, залежно від методики лікування, дозволяє визначити, що активність СДГ і МДГ до моменту лікування статистично між собою не відрізнялася і була достовірно меншою за активність ферментів у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Так, активність СДГ дорівнювала 95,8±9,6 ОД/мл у вагітних I групи та 96,2±3,1 ОД/мл у вагітних II групи (контроль – 182,4±3,2 ОД/мл), активність МДГ – 68,4±3,8 ОД/мл і 69,5±5,1 ОД/мл відповідно (контроль – 154,6±2,6 ОД/мл).

За час лікування у вагітних I групи, що одержували стандартну медикаментозну терапію, рівень активності СДГ збільшився в 1,2 разу, а МДГ в 1,6 разу. Після закінчення медикаментозної терапії у вагітних I групи рівень активності СДГ і МДГ залишався достовірно нижчим за показник контрольної групи ($p < 0,05$). У вагітних II групи, що одержували в комплексному лікуванні лактоферин, рівень активності СДГ збільшився в 1,7 разу, а МДГ – в 2,1 разу.

Найбільш характерні зміни виявлені при дослідженні активності ферменту третьої ланки дихального ланцюга – цитохромоксидази. Вихідні дані активності ЦХО у вагітних обох груп до лікування статистично не відрізнялися між собою ($p < 0,05$). У результаті проведення стандартної медикаментозної терапії у вагітних I групи активність ЦХО збільшилася в 1,4 разу, і дорівнювала 28,1±1,4 ОД/мл, достовірно відрізняючись від показників активності ферментів контрольної групи ($p < 0,05$). У той самий час, у вагітних II групи активність ЦХО збільшилася до 52,6±1,04 ОД/мл, тобто в 2,6 разу в порівнянні з вихідними показниками.

При контрольному обстеженні на 30-у добу від початку лікування у 100% вагітних II групи, терапію яким проводили лактоферином та полівітамінним комплексом, усі гематологічні показники, що вивчаються відповідали референтним значенням контрольної групи. У I групі, вагітні якої отримували стандартну терапію, лише у 73,6% жінок діагностовано гематологічні показники, що відповідали фізіологічній нормі, у інших 10 (26,4%) – діагностовано легкий ступінь ЗДА вагітних.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що використання лактоферину («Латоя», ПАТ «Фітофарм», Україна) в комплексному лікуванні залізодефіцитних анемії у вагітних є ефективним і перспективним методом, який дозволяє досягти більш швидкої корекції гематологічних показників, відновити баланс ферментів циклу аеробного дихання, що зумовлює нормалізацію самопочуття вагітних, стан психологічного комфорту, а отже дозволяє знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень.

Особенности течения железодефицитной анемии у беременных в зависимости от менеджмента
В.А. Бенюк, Т.В. Ковалюк, С.В. Бенюк

В статье представлены результаты изучения эффективности лактоферрина в лечении железодефицитной анемии у беременных. Продемонстрирована динамика показателей гемоглобина, ферритина, общего белка и его фракций, дегидрогеназ цепи тканевого дыхания. Установлено, что применение лактоферрина в комплексной схеме лечения анемии беременных средней степени тяжести позволяет уменьшить общий срок лечения, а, следовательно, и количество побочных эффектов, достичь быстрого субъективного благополучия, более интенсивной, чем на фоне стандартной терапии, коррекции гематологических показателей.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия беременных, лактоферрин, Латоя.

The features of iron deficiency anemia in pregnant women depend on management
V. Benyuk, T. Kovalyuk, S. Benyuk

The article presents the results of studying the effectiveness lactoferrin in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Demonstrated dynamics of hemoglobin, ferritin, total protein and its fractions, tissue respiration chain dehydrogenases. It is shown that the use of lactoferrin in the overall scheme of treatment of moderate anemia of pregnant can reduce the total duration of treatment, and, consequently, the number of side effects, achieve rapid subjective well-being level than on a background of standard therapy, correction of hematological parameters.

Key words: iron deficiency, anemia of pregnant, lactoferrin, Latoya.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03148, Киев, ул. В.Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03148, Киев, ул. В.Кучера, 7. E-mail: tatyana7@meta.ua

Бенюк Светлана Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03148, Киев, ул. В.Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О., Вплив анемії вагітних на функціональний стан плода / Бенюк В.О., Мартинова Л.І. // Наукові записки. Щорічник сесії АННП. Тернопіль. – 1997. – С. 56.
2. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютюник В.Л. и др. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (5). – С. 26–30.
3. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность // РМЖ. – 2012. – № 17. – С. 862–867.
4. Vreymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. – Vol. 282 (5). P. 577–580.
5. Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. Food Nutr Res. 2013 Jul 12;57.
6. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, WHO, 2001 (WHO/NHD/01.3).
7. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4 (3). – P. 177–84.
8. Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009; 88 (9):1031–5.
9. Paesano R, Pacifici E, Benedetti S, Berlutti F, Frioni A, Polimeni A, Valenti P. Safety and efficacy of lactoferrin versus ferrous sulphate in curing iron deficiency and iron deficiency anaemia in hereditary thrombophilia pregnant women: an interventional study. Biometals. 2014 Oct; 27(5): 999–1006.
10. Paesano R1, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Biochem Cell Biol. 2006 Jun;84(3):377–80.
11. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):729–45.

Статья поступила в редакцию 09.06.2015