

Особливості медикаментозної терапії гестаційної залізодефіцитної анемії ін'єкційним препаратом заліза (III)

О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведені сучасні дані щодо особливостей етіології та патогенезу, клініки та лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА) у вагітних. Викладені результати терапії гестаційної ЗДА середнього ступеня тяжкості в III триместрі вагітності препаратом заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу для внутрішньовенного введення.

Ключові слова: вагітність, гестаційна залізодефіцитна анемія, ін'єкційний препарат заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу (Суфер).

На сучасному етапі гестаційна анемія залишається одним з найпоширеніших ускладнень вагітності та не втрачає свою актуальність для акушерів-гінекологів, оскільки саме цей патологічний стан є першопричиною низки подальших тяжких ускладнень вагітності, за кількістю яких стійко та протягом тривалого часу посідає перше місце серед інших ускладнень вагітності.

Анемія – клініко-гематологічний синдром, що зумовлений зниженням концентрації гемоглобіну та в більшості випадків кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові [5]. Згідно з даними ВООЗ, частота анемії у вагітних коливається від 21% до 80%. Частка залізодефіцитної анемії (ЗДА), що найчастіше ускладнює гестаційний період, складає 90% серед загальної кількості даної патології у вагітних. Частота гестаційної ЗДА значно варіює залежно від регіону поширення, соціальних та економічних умов проживання жінок [10].

ЗДА вагітних – гіпохромна мікроцитарна анемія, зумовлена зниженням вмісту заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо в зв'язку зі збільшенням об'єму циркулюючої крові, зниженням темпів депонування даного мікроелементу та високими темпами його споживання плодом, який росте [5].

Необхідно відрізняти істинну гестаційну анемію від «псевдоанемії», що спричинена фізіологічною гемодилуцією, характерною для вагітності. Допустимими межами фізіологічної гемодилуції під час вагітності вважають зниження показників гематокриту до 32%, гемоглобіну до 110 г/л та еритроцитів до $3,5 \cdot 10^{12}/л$, кольорового показника до 0,8; а вмісту сироваткового заліза до 10 мкмоль/л. Подальше зниження цих показників необхідно оцінювати як істинну анемію [11].

Розрізняють три стадії дефіциту заліза: прелатентний, латентний і маніфестний. Прелатентний дефіцит заліза характеризується зниженням запасів мікроелементу без зменшення витрати заліза на еритропоез. Латентний дефіцит спостерігається за повного виснаження запасів депонованого мікроелементу, однак клінічних ознак розвитку анемії не спостерігають. Маніфестний дефіцит заліза, або ЗДА, виникає у разі зниження гемоглобінового фонду заліза і проявляється симптомами анемії і гіпосидерозу. У

III триместрі вагітності дефіцит заліза розвивається у 99% жінок у прихованій або явній формі [4].

Скорочення запасів заліза в організмі відображається не тільки на кількості гемоглобіну. Роль заліза в обміні речовин значно ширша. Залізо бере участь у синтезі колагену, метаболізмі порфірину, термінальному окисненні та окисному фосфорилуванні в клітинах, роботі імунокомпетентних систем. Біологічна значущість заліза визначається його участю в тканинному диханні. У зв'язку з цим для ЗДА вагітних характерна тканинна гіпоксія. За дефіциту заліза у вагітних виникає прогресуюча гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів. У вагітних з тяжкою ЗДА розвивається не тільки тканинна і гемічна гіпоксія, а й циркуляторна, зумовлена розвитком дистрофічних змін у міокарді, порушенням його скоротливої здатності, розвитком гіпокінетичного типу кровообігу. Зміни в разі ЗДА, що призводять до обмінних, волемічних, гормональних, імунологічних порушень у вагітних, сприяють розвитку акушерських ускладнень, частота яких знаходиться в прямій залежності від ступеня тяжкості анемії. За тривалого перебігу анемії порушується функція плаценти, розвивається плацентарна недостатність. У 40–50% вагітних приєднується гестоз, переважно набряково-протеїнуричної форми; передчасні пологи настають у 11–42% вагітних; гіпотензію і слабкість пологової діяльності відзначають у 10–15% роділець; атонічні кровотечі в пологах виникають у 10% роділець; післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями у 12% і гіпогалактією у 38% породілець. Навіть за прихованого дефіциту заліза у 59% жінок відзначають несприятливий перебіг вагітності у вигляді загрози її переривання та гестозу [4, 5, 7, 10, 11].

Дефіцит заліза і недостатнє депонування його в антенатальний період спричинюють розвиток ЗДА у новонароджених, призводячи до зміни метаболізму клітинних структур, порушення гемоглобінутворення, затримки розумового та моторного розвитку, появи хронічної гіпоксії плода, а також до порушень в імунному статусі новонароджених, що проявляється зниженням рівня імунoglobulinів основних класів та комплементу, абсолютного і відносного числа В- і Т-лімфоцитів [13].

Експерти ВООЗ (2011 р.) прийняли таку класифікацію тяжкості ЗДА відповідно до концентрації гемоглобіну:

- анемія легкого ступеня тяжкості: Hb = 110–90 г/л;
- помірно виражена анемія: Hb = 89–70 г/л;
- тяжка анемія: Hb < 69 г/л.

До основних причин розвитку ЗДА у вагітних відносять:

- дефіцит заліза, пов'язаний з його підвищеним споживанням на потреби фетоплацентарного комплексу та збільшення маси циркулюючих еритроцитів;

- недостатню кількість необхідних для засвоєння заліза вітамінів (аскорбінова кислота та ін.);
- захворювання печінки (гепатоз, важкий гестоз), за яких порушуються процеси депонування феритину і гемосидерину, а також розвивається недостатність синтезу білків, що транспортують залізо;
- часті пологи з короткими інтервалами між вагітностями;
- ранні гестози, що перешкоджають всмоктуванню з травного тракту заліза, магнію та фосфору, необхідних для кровотворення;
- багатоплідність;
- хронічні інфекційні захворювання;
- кровотечі під час вагітності (магкові, носові, з травного тракту, гематурія тощо), геморагічні діатези;
- хвороби з порушенням всмоктування заліза (стан після субтотальної резекції шлунка, стан після резекції значної частини тонкої кишки, синдром мальабсорбції, хронічний ентерит, амілоїдоз кишечника);
- несприятливі соціально-економічні умови, за яких вагітна не може дозволити собі повноцінне збалансоване харчування.

Клінічна картина ЗДА складається із загальних симптомів, зумовлених гемічно гіпоксією, – загальноанемічний синдром та ознак тканинного дефіциту заліза – сидеропенічний синдром. Скарги у пацієнток зазвичай з'являються за анемії середньої тяжкості і наростають за тяжкої анемії. Типовими ознаками ЗДА є блідість шкірних покривів та видимих слизових оболонок, задишка, тахікардія, слабкість, запаморочення, швидка стомлюваність, головний біль, сухість шкіри, ламкість волосся і нігтів [10–12].

Патогенетична терапія ЗДА ґрунтується на призначенні препаратів заліза. Лікування препаратами заліза у разі верифікації ЗДА у вагітних слід проводити до кінця вагітності. Це має принципово важливе значення не тільки для корекції анемії у вагітної, але головним чином для профілактики дефіциту заліза у плода. За рекомендацією ВООЗ всі вагітні протягом II–III триместрів вагітності і в перші 6 міс лактації повинні отримувати препарати заліза [11].

Усі препарати заліза розподіляються на дві великі групи: для перорального та парентерального застосування. Відповідно до результатів низки багаточисельних досліджень експерти ВООЗ рекомендують використовувати пероральні препарати заліза (зручність застосування, краща переносимість), препарати Fe_2^+ , а не Fe_3^+ (краща абсорбція), сульфат заліза – $FeSO_4$ (краща абсорбція, ефективність, дешевше), препарати з уповільненим виділенням Fe_2^+ (краща абсорбція, краща переносимість) [2, 3, 12].

Проте застосування пероральних форм заліза не завжди є достатньо ефективним, клінічна відповідь на терапію розвивається тривало і нерідко супроводжується непереносимістю призначеного препарату. До того ж підвищення концентрації заліза у разі використання пероральних форм безпосередньо залежить від стану травного тракту [6, 8, 9]. Пероральні форми залізовмісних засобів призначають вагітним із ЗДА легкого або помірного ступеня тяжкості, а за відсутності відповіді на препарат (приріст рівня гемоглобіну <10 г/л за 2 тиж), у разі непереносимості пероральної форми або у II–III триместрах вагітності застосовують парентеральні форми. Ураховуючи низку місцевих ускладнень та побічних ефектів від внутрішньом'язового введення трьохвалентного заліза, перевагу надають внутрішньовенному шляху введення.

Внутрішньовенне введення препаратів заліза дозволяє швидше наситити сироватку крові залізом, потенціє еритропоєз та відповідно підвищує темпи наростання рівня

гемоглобіну. За даними Е. Litton із співавторами (2013), внутрішньовенне застосування препаратів заліза зменшило необхідність гемотрансфузій та підвищило ефективність лікування еритропоєтинами. Парентеральний шлях введення знижує частоту шлунково-кишкових побічних реакцій. З появою на ринку препаратів сахарозного комплексу заліза частота алергійних проявів від перорального та парентерального введення цього мікроелементу майже зрівнялася [14, 15].

Альтернативою ферротерапії у разі розвитку тяжкої ЗДА є гемотрансфузія. Проте ця процедура має серйозні недоліки, серед яких ризик інфекційних та імунологічно-алергійних ускладнень.

Сахарат заліза має достатньо тривалий період напіввиведення, його застосування рідше призводить до розвитку алергійних реакцій, а швидкість надходження препарату в кістковий мозок значно вища порівняно з іншими формами. На вітчизняному фармацевтичному ринку ін'єкційна форма сахарату заліза представлена препаратом Суфер (заліза трьохвалентного гідрооксиду сахарозний комплекс).

Мета дослідження: визначення клінічної та лабораторної ефективності препарату гідрооксиду заліза (III) сахарозного комплексу для внутрішньовенного введення під час терапії помірно вираженої гестаційної анемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Обстежено та проліковано 20 вагітних у терміні 34–36 тиж вагітності з помірно вираженою анемією. Діагноз ЗДА встановлювали, ґрунтуючись на даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (показники Нь, сироваткового заліза, феритину, кількість еритроцитів). Ступінь тяжкості анемії оцінювали згідно з класифікацією анемії ВООЗ (2011 р.).

Для оцінювання вираженості скарг та моніторингу ефективності терапії ми запропонували пацієнткам спеціальний опитувальник, згідно з яким вони мали оцінити інтенсивність симптомів, що їх турбували, в балах від 1 до 10.

З метою корекції анемії вагітним призначали препарат Суфер. Дозу препарату, необхідну для компенсації дефіциту заліза, визначали за наступною формулою [1]:

Загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) × (нормальний рівень Нь* (г/л) – рівень Нь вагітної (г/л)) × 0,24 + депоноване залізо (мг).**

*Нормальний рівень Нь вагітної – 110 г/л.

**Кількість депонованого заліза – 500 мг.

Оскільки необхідна доза перевищувала максимальну разову дозу препарат вводили частинами: 3 рази на тиждень у разовій дозі 200 мг (розводили в 0,9% розчині NaCl у співвідношенні 1:20 та вводили внутрішньовенно краплинно протягом 30 хв). Термін спостереження та лікування становив 14 днів. Перед першою краплинною інфузією проводили алерготест: вводили 20 мг заліза протягом 15 хв.

Оброблення результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з визначенням середньої похибки та обчисленням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив 25,5±4,7 року, частка першороділей складала 45%, частка багатороділей (3 та більше пологів в анамнезі) складала 10%.

Інтенсивність клінічних проявів анемії

Симптом	Інтенсивність симптомів (в балах)	
	До лікування	14-а доба
Слабкість	7,5±2,3	2,2±0,9*
Швидка втомлюваність	8,1±1,1	3,5±0,9*
Запаморочення	6,2±1,5	0,9±0,1*
Головний біль	5,2±1,9	1,2±0,5*
Задишка	5,4±1,6	1,2±0,5*
Сухість, лущення шкіри, ламкість волосся та нігтів	6,2±1,2	2,9±0,6*
Атрофічні зміни слизових оболонок	3,7±0,8	1,9±0,4*

* (t>2, p<0,05)

Таблиця 2

Динаміка гематологічних лабораторних показників

Показник	До лікування	14-а доба
Еритроцити*10 ¹² /л	2,45±0,3	3,8±0,6*
Кількість гіпохромних еритроцитів (HRC),%	20,5±7,4	4,3±2,8*
Ретикулоцити,%	0,8±0,5	2,2±0,7**
Гемоглобін, г/л	74,5±4,5	102,2±5,2*
Сироваткове залізо, кмоль/л	6,4±1,5	16,3±2,5*
Феритин, мкг/л	6,4±2,4	28,2±5,5*

*(t>2, p<0,05); **(t<2, p>0,05).

Найбільш частими симптомами анемічного синдрому були: швидка втомлюваність (60%), слабкість (80%), головний біль (80%), запаморочення (50%), тахікардія (30%), гіпотонія (40%), задишка (20%). Сидеропенічний синдром проявлявся спотворенням смакових та нюхових відчуттів (80%), а також атрофічними змінами шкіри та слизових оболонок (60%).

Під час аналізу скарг пацієнток ми звертали увагу на ступінь їх вираженості. Під час першого обстеження пацієнток найбільше турбували слабкість, швидка втомлюваність, запаморочення, а також атрофічні зміни шкіри та її придатків (табл.1).

Через 5 днів у більшості вагітних спостерігали поліпшення самопочуття, зменшення клінічних проявів анемії. На 14-у добу ми спостерігали достовірне (t>2, p<0,05) покращання стану вагітних, значний регрес клінічної симптоматики.

Ефективність терапії також підтверджувалася динамікою лабораторних показників (табл. 2).

На 14-у добу лікування ми спостерігали достовірне підвищення рівнів сироваткового заліза, гемоглобіну та еритроцитів. Рівень гіпохромних еритроцитів знизився до 4,3±2,8%. Загальновідомо, що одним з основних критеріїв ефективності лікування анемічних станів є ретикулоцитарна криза – значне підвищення кількості ретикулоцитів на 5–10-у добу від початку лікування. Підвищення кількості ретикулоцитів, що відбулося, було розцінено нами саме як ретикулоцитарна криза. Також на 14-у добу терапії рівень феритину достовірно підвищився, що свідчить про відновлення запасів заліза в організмі жінок.

Слід зазначити, що ми не спостерігали жодних побічних реакцій на препарат у всіх пацієнток групи дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – одне з найчастіших ускладнень вагітності, яке в свою чергу провокує розвиток низки тяжких ускладнень з боку матері та плода. Ураховуючи особливості перебігу вагітності, маніфестація симптомів ЗДА спостерігається у жінок наприкінці II, початку III триместру вагітності, коли запаси заліза в організмі жінки виснажуються. Тому під час вагітності необхідно регулярно контролювати не тільки рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів, а й рівні сироваткового заліза та феритину як показника величини депонованого заліза в організмі, щоб не пропустити розвиток латентного залізодефіциту та вчасно профілакувати розвиток ЗДА.

2. Етіопатогенетична терапія ЗДА ґрунтується на призначенні препаратів заліза. На сьогоднішній день загальноприйнятим є призначення пероральних форм заліза у разі розвитку гестаційних анемії. Проте, застосування пероральних форм заліза не завжди є достатньо ефективним, клінічна відповідь на терапію розвивається тривало, і нерідко супроводжується непереносимістю призначеного препарату. Тому, у разі значних побічних реакцій під час застосування пероральної форми за вираженого залізодефіциту під час вагітності, коли необхідно швидко стабілізувати рівень гемоглобіну, показано призначення препаратів заліза для парентерального застосування.

3. Відповідно до отриманих результатів терапія гестаційної ЗДА за допомогою ін'єкційної форми заліза (III) гідрооксиду сахарозного комплексу у III триместрі вагітності є безпечною, ефективною та швидкою, вже через два тижні лікування приводить до значного зниження інтенсивності та зникнення клінічних симптомів ЗДА, достовірного підвищення рівнів сироваткового заліза, гемоглобіну та кількості еритроцитів, а також відновлює запаси заліза в організмі, що підтверджено достовірним підвищенням рівня феритину.

Особенности медикаментозной терапии гестационной железодефицитной анемии инъекционным препаратом железа (III) О.В. Голяновский, А.М. Рубинштейн

Features of the gestational iron deficiency anemia's medical therapy by the iron (III) hydroxide sucrose complex injecting drug O.V. Golyanovskyy, A.M. Rubinshtein

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза, клиники и лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных. Приведены результаты терапии умеренно выраженной гестационной ЖДА в III триместре беременности препаратом железа (III) гидроксида сахарозного комплекса для внутривенного введения.

Ключевые слова: беременность, гестационная железодефицитная анемия, инъекционный препарат железа (III) гидроксида сахарозного комплекса (Суфер).

The article presents current data about the features of pathogenesis, clinics and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. The results of moderate gestational iron deficiency anemia treatment in the III trimester of pregnancy by iron (III) hydroxide sucrose complex drug for the intravenous administration were described.

Key words: pregnancy, gestational iron deficiency anemia, iron (III) hydroxide sucrose complex injectable drug (Sufer).

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

Рубинштейн Анна Моисеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инструкция по применению препарата Суфер.
2. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и терапия, 2000; 2: 88–91.
3. Маковецкая М.О. Препараты железа для внутривенного введения: новое для Украины и устоявшиеся за рубежом // Здоров'я України. – 2014, № 1–2 (326–327). – С. 22–23.
4. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология. Анемии у беременных. Железодефицитная анемия. Электронное пособие. URL: <http://medi.ru/doc/g243306.htm>
5. Шапошник О.Д. Анемия у беременных (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Учебно-методическое пособие для врачей курсантов/ О.Д. Шапошник, Л.Ф. Рыбалова. – Челябинск, 2002 – 50 с.
6. Al R.A., Unlubilgin E., Kandemir O., Yalvac S., Cakir L., Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in Pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:1335–40.
7. Arnold D.L., Williams M.A., Miller R.S., Qiu C., Sorensen T.K. (2009) Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption placentae – a retrospective case control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology research* 35, 446–452.
8. Bayoumeu F., Subiran-Buisset C., Baka N.-E., Legagneur H., Monnier-Barbarino P., Laxenaire M.C. Iron therapy in iron deficiency anaemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 123:S15–S19.
9. Bhandal N., Russell R. (2006) Intravenous versus oral therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 113, 1248–1252.
10. Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // *Arch Gynecol Obstet*. 2010, Nov, 282 (5): 577–580.
11. British Committee for Standards in Haematology. (2011) UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy.
12. Candio F., Hofmeyr G.J. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary (last revised: 23 November 2007). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
13. Ekiz E., Agaoglu L., Karakas Z., Gurel N., Yalcin I. (2005) The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *The Hematology Journal* 5, 579–583.
14. Perewusnyk G., Huch R., Huch A., Breyman C. (2002) Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *British Journal of Nutrition* 88, 3–10/
15. Wali A., Mushtaq A. Nilofer. Comparative study-efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy. *J Pakistan Medical Association* 2002;52:392–5.

Статья поступила в редакцию 04.09.2015