

АНЕМИЯ БЕРЕМЕННЫХ

М.В. Хитров, М.Б. Оханкин, И.Н. Ильяшенко, 2004 г.

I. Введение

Под анемией (малокровием) понимают снижение общего количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови. В большинстве случаев анемия сопровождается падением содержания эритроцитов. Это определение с гематологической точки зрения. В клиническом аспекте анемией называют состояние крови, которое внешне проявляется более или менее выраженной бледностью кожных покровов и видимых слизистых. При этом необходимы два условия: во-первых, бледность должна быть не только общей, генерализованной, но и постоянной и, во-вторых, кожа и слизистые должны быть без отечности.

Частота анемий у беременных довольно высока и колеблется от 15% до 30%. По данным МЗ РФ за последние 10 лет частота увеличилась в 6,3 раза. Около 90% всех анемий у беременных приходится на долю железодефицитной (ЖДА). По некоторым авторам анемией страдает примерно 56% беременных в зависимости от места жительства и социально-экономического положения. Причем частота увеличивается к 3 триместру. По данным годового отчета за 2001 г. по нашей области частота встречаемости анемии составила 15,2%, по г. Ярославлю 11,9%.

При дефиците железа у беременных возникает не только железодефицитная анемия, но и другие нарушения: вследствие снижения синтеза миоглобина развивается быстрая утомляемость, слабость, возможна потеря аппетита, одышка и отеки, из-за нарушения активности миелопероксидаз лейкоцитов возникают нарушения иммунитета. При тяжелой анемии нарушается основная функция эритроцитов - доставка кислорода к тканям организма и возникающие при анемии патологические изменения связаны, прежде всего с гипоксией. Однако мнения акушеров по практическому значению анемии расходятся. Многие считают, что ЖДА не оказывает отрицательного воздействия на развитие беременности и течение родов, так как увеличение ОЦК и количества эритроцитов обеспечивает достаточное кровоснабжение фетоплацентарной системы и улучшает переносимость кровопотери в родах. **Сам плод малочувствителен к анемическому состоянию матери**, так как его рост, вес и гематологические показатели не отклоняются от нормы. Поэтому акушеры считают, что вызванные дефицитом железа нарушения приходятся исключительно на долю матери. Поскольку при низком уровне гемоглобина кровопотеря в родах переносится хуже, тяжелая анемия у беременных сопровождается повышенным риском осложнений и материнской смертности. Такие беременные склонны к бактериальной инфекции во время беременности

(инфекции мочевыводящих путей) и в послеродовом периоде. Некоторые авторы, отмечают предрасположенность к тромбозу глубоких вен.

Удовлетворительное состояние плода отмечается, тем не менее, только при нетяжелых формах анемии. Выраженный дефицит железа способствует увеличению риска преждевременных родов, задержке роста плода. **Следует отметить, что плод не испытывает недостатка в ионах железа, т.к. оно активно транспортируется через плаценту от матери.** Однако, при тяжелом дефиците железа у матери, особенно в последние два месяца беременности, новорожденные склонны к ранним детским анемиям, инфекциям пищеварительной системы и дыхательных путей.

II. Потребность в железе при беременности

Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 2 мг. Обычная диета обеспечивает от 5 до 15 мг основного железа в день, из них в желудочно-кишечном тракте всасывается лишь 10% (0,5-1,5мг). Такого количества железа, поступающего с пищей, достаточно для компенсации ежедневных затрат (потери с мочой, потом, желчью), а также потерь, связанных с менструальным кровотечением. Во время беременности потребность в железе повышается до 15 - 18 мг/сут в связи с усилением эритропоэза у беременной и ростом плода. В целом за весь период беременности расходуется около 1220 мг железа:

- 500 мг на усиление эритропоэза
- 300 мг на развитие фетоплацентарной системы
- 190 мг текущий расход железа
- 230 мг теряется во время родов

Поступление железа составляет 760 мг в основном с пищей. Недостающие 460 мг восполняются за счет запасов железа в организме или при приеме препаратов железа. Однако это восполнение возможно, если запасы не истощены из-за обильных и длительных менструаций предшествующих беременности или следующих друг за другом беременностей, кровотечения в течение беременности. Многоплодная беременность и длительная лактация также способствуют истощению депо железа.

III. Распределение железа в организме

В организме железо распределяется следующим образом:

- Железо гемоглобина 1,5 - 3,0 г (1500-3000 мг)
- Резервное железо (депо) 0,5 - 1,5 г (500-1500 мг)
- Железо миоглобина, ферментов 0,5 г (500 мг)
- Транспортное железо 0,003 - 0,004 г (3-4 мг)

Сывороточное железо (транспортное, железо плазмы, циркулирующее):

- составляет в среднем 10-27 мкмоль/л, а общее его количество в организме около 3-4 мг.

- представляет собой пластический субстрат, непрерывно поступающий в костный мозг для синтеза гемоглобина, в ткани для клеточного дыхания, в органы депо для пополнения запасов.

- по уровню СЖ можно судить о дефиците или насыщенности организма железом, о функциональной способности кроветворения, о состоянии депо железа.

- определять СЖ можно только в случае, если беременная по крайней мере в течение 72 ч не принимала препараты железа.

Резервное железо:

В нормальных условиях запасы железа составляют в среднем 1 г (1000 мг) и представляют собой соединения железа с белками, которые откладываются в основном в печени, селезенке и костном мозге:

- Ферритин - комплекс из трехвалентного железа и протеина апоферритина.
- Гемосидерин - также комплекс железа и апоферритина, но с большим содержанием железа и меньшим белка, в результате чего соединение становится нерастворимым.

Функциональное назначение резервного железа заключается в поддержании на постоянном уровне концентрации сывороточного железа. При необходимости оно в виде ферритина быстро высвобождается из депо, связывается с трансферрином и поступает в костный мозг.

Трансферрин:

- относится к β -глобулинам сыворотки и единственный обладает способностью транспортировать железо.

- благодаря трансферрину железо непрерывно высвобождается из органов-депо и снова депонируется в них.

- количественные вариации трансферрина в нормальных условиях зависят от степени насыщения организма железом, главным образом от насыщения депо. Они совершенно независимы от колебаний других белковых фракций сыворотки.

- при насыщении трансферрина железом менее чем на 15% образование эритроцитов в костном мозге снижается. Образующиеся в таких условиях красные кровяные клетки имеют небольшие размеры (микроцитоз) и меньшее содержание пигмента (гипохромия).

IV. Железодефицитная анемия

Каждая беременность приводит к истинному дефициту железа, но его размеры и проявления зависят от возможности организма осуществить относительную компенсацию. Вначале организм беременной удовлетворяет свои повышенные требования при помощи железа, сэкономленного за счет отсутствия менструаций, затем мобилизует депо и, наконец, повышает резорбцию до 3 мг.

Железодефицитная анемия может быть подразделена на 3 стадии:

1. Истощение запасов железа.

Истощение запасов железа без явных признаков ЖДА обычно происходит в I триместре, что можно установить путем определения плазменного ферритина, содержание которого находится в равновесии с запасом железа в костном мозге.

Ферритин определяют радиоиммунологическим методом. Нормальные показатели составляют 100 ± 60 нг/мл, а любой показатель ниже 20 нг/мл указывает на недостаточное накопление железа. Сниженный уровень сывороточного ферритина в начале беременности является прогностическим фактором возможного развития ЖДА. Однако затраты на дополнительное назначение препаратов всем беременным будут значительно ниже, чем рутинное определение ферритина для оценки резервов железа.

Состояние, связанное с кроветворением в условиях недостаточности железа, но без явных признаков ЖДА диагностируется по определению железосвязывающей способности трансферрина (в норме 45-75 мкмоль/л) и концентрации сывороточного железа (в норме 13-30 мкмоль/л). Железосвязывающая способность сыворотки прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести железодефицитного состояния, а концентрация СЖ снижается. В результате эти противоположные изменения приводят к уменьшенному насыщению трансферрина железом (менее 15% при норме 35-50%).

Эти изменения предшествуют появлению значительных морфологических изменений в эритроцитах и происходят до того, как станет очевидным снижение гемоглобина и гематокрита.

2. Несовершенный эритропоэз.

Наиболее важным элементом диагностики выраженного дефицита железа является мазок крови и показатели, характеризующие состояние эритроцитов (расчет см.в приложении): уменьшение среднего эритроцитарного объема (СЭО), среднего клеточного гемоглобина (СКГ), средней концентрации клеточного гемоглобина (СККГ). Характерны гипохромия и микроцитоз. Наблюдаются также изменения железосвязывающей способности сыворотки и концентрации сывороточного железа.

3. Истинная железодефицитная анемия (ЖДА).

Анемия - позднее проявление железодефицитного состояния, поэтому распознавание ее возможно и без применения сложных и дорогостоящих лабораторных исследований.

Признаки железодефицитной анемии:

- гемоглобин ниже 110 г/л.
- эритроцитов менее 3,5 млн.
- цветовой показатель менее 0,8 - 0,85.
- гематокрит менее 0,30 - 0,33.
- сывороточное железо менее 10 мкмоль/л. (10 мкг/л).

- возрастание ЖССС.
- СКГ < 24-28 пг.
- СККГ < 300 г/л.
- СЭО < 70-80 мкм³ (норма 90 ± 10 мкм³).

Концентрация гемоглобина у отдельного человека зависит в значительно большей степени от сложных взаимоотношений между массой эритроцитов и объемом плазмы, чем от недостатка железа. Внедрение в практику электронных счетчиков крови (гематологических анализаторов Sysmecs) дает возможность использования более точных критериев определения анемии. Наиболее полезный из них средний эритроцитарный объем, он не так сильно соотносится с уровнем гемоглобина, но довольно быстро снижается при недостаточности железа. **Низкий гемоглобин (не ниже 100 г/л) при отсутствии других доказательств недостаточности железа не требует специального лечения.**

Дифференциальная диагностика

Проводится в первую очередь с физиологическим разведением крови, связанным с увеличением объема циркулирующей крови. Поскольку объем плазмы увеличивается примерно на 1000 мл, а объем эритроцитов только на 300 мл, возникает относительная анемия, которая достигает максимума в III триместре. При многоплодной беременности повышение объема крови носит более выраженный характер - 2000-3000 мл. Это приводит к падению содержания гемоглобина примерно до 110 г/л и гематокрита до 0,30. Некоторые авторы считают нижней границей физиологической гемодилюции 100 г/л гемоглобина и 3,0 млн. эритроцитов.

Характерные признаки гемодилюции:

- параллельное уменьшение гемоглобина и эритроцитов, вследствие чего цветовой показатель сохраняется в пределах 1,0 или, по крайней мере, не снижается ниже 0,85.
- Отсутствуют изменения эритроцитов, обусловленные железодефицитным состоянием (анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, гипохромия).
- периферическая кровь характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом, лимфопенией, отсутствием эозинофилов, умеренным снижением тромбоцитов (до 150 000).
- клинически это состояние протекает бессимптомно.

Оценка тяжести анемии

По степени снижения гемоглобина по М. М. Шехтману (1987) анемию подразделяют на три степени тяжести:

- Легкая - 110 - 91 г/л.
- Среднетяжелая - 90 - 81 г/л.
- Тяжелая - ниже 80 /л

В большинстве стран считают анемию у беременных с уровня гемоглобина ниже 100-96 г/л и эритроцитов 3,0 млн., а тяжелую с уровня 60 г/л. Предлагается также с практической точки зрения считать беременную анемичной при следующих показателях гемоглобина и гематокрита:

Таблица 1. Показатели гемоглобина и гематокрита указывающие на вероятность анемии во время беременности.

Срок беременности (нед.)	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)
12	< 110	< 33
16	< 106	< 32
20	< 105	< 32
24	< 105	< 32
28	< 107	< 32
32	< 110	< 33
36	< 114	< 34
40	< 119	< 36

Однако для более достоверного подтверждения диагноза ЖДА при указанных показателях гемоглобина и гематокрита целесообразна оценка сывороточного железа, СКГ, СЭО, СККГ и дифференциальная диагностика с физиологической гемодилюцией.

V. Профилактика анемии у беременных

Совершенно нормальная гематологическая адаптация к беременности часто неправильно интерпретируется как требующая коррекции недостаточность железа. Добавление железа предпринимается с двумя целями: во-первых, попытаться вернуть гематологические показатели к исходному уровню до беременности, что является труднодостижимым и ненужным, и, второе, - улучшить исходы беременности и здоровье матери в будущем. Разумеется, первая задача может быть выполнена, вопрос заключается только в том, принесет ли "нормальная" картина крови пользу женщине и плоду. Обычные добавки железа поднимают и поддерживают уровень сывороточного железа выше 10 мкг/л и ведут к существенному снижению доли женщин на поздних сроках беременности с уровнем гемоглобина ниже 105 г/л.

Однако рандомизированные исследования доказали, что **ни добавки железа, ни добавки фолатов после первого триместра беременности не оказывают никакого значительного влияния на:**

- последующее течение беременности и родов;
- состояние плода;

- гипертензию с протеинурией;
- дородовые и послеродовые кровотечения;
- инфекции у матери;
- преждевременные роды;
- низкая масса тела новорожденного;
- мертворождение или ранняя неонатальная заболеваемость.

Сами женщины не чувствовали никакого субъективного улучшения от того, что их гемоглобин повышен.

Неясно, оказывают ли обычные пищевые добавки железа вредные воздействия в популяциях с хорошим питанием, но то, что они бесполезны, совершенно очевидно. **Имеющиеся данные свидетельствуют, что за исключением истинной анемии, самая лучшая картина развития беременности связана с уровнем гемоглобина, который традиционно считается патологически низким.** Причину для беспокойства вызывают еще и данные двух хорошо проведенных клинических испытаний, показавших, что пищевые добавки железа сопровождаются учащением преждевременных родов и низкой массой тела новорожденных. Кроме этого **повышение концентрации сывороточного железа и ферритина на фоне избыточного приема железа увеличивает риск преэклампсии.** Установлено, что высокие уровни ферритина в крови пуповины во время беременности имеют отдаленные неблагоприятные последствия и связаны с задержкой умственного и психомоторного развития детей в 5 летнем возрасте.

Но, тем не менее, **профилактика ЖДА показана следующим беременным:**

- в популяциях, где дефицит железа является общей проблемой населения;
- с обильными и длительными менструациями, предшествовавшими беременности;
- при беременностях, следующих друг за другом;
- при многоплодной беременности (60-100 мг/сут);
- при длительной лактации.

Считается, что для предупреждения ЖДА достаточно принимать 1 таблетку препарата железа (сульфат железа, глюконат железа, фумарат железа, из расчета на содержание основного железа по 30 мг в день) в течение двух последних триместров (в первом триместре не рекомендуется из-за возможного тератогенного воздействия на плод). **Нет необходимости принимать с целью профилактики более одной таблетки,** так как избыток железа не всасывается и часто вызывает побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

VI. Лечение железодефицитной анемии

Лечение железодефицитной анемии основывается на применении препаратов железа и рациональном питании. Лечение легких форм анемии проводится амбулаторно, среднетяжелой и тяжелой форм в стационаре (возможно в условиях дневного стационара).

Абсорбция железа из продуктов питания зависит от ряда факторов. Оно находится в пище в трехвалентной форме и, прежде чем абсорбироваться, должно быть восстановлено до двухвалентного железа. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи не превышает 2,5 мг в сутки. Железо для синтеза гемоглобина поступает не только из пищи, но и из распадающихся эритроцитов. После поглощения железо образует комплекс с трансферрином и переходит в эритробласт костного мозга.

Таблица 2. Содержание железа в пищевых продуктах.

Количество железа в мг на 100 г продукта	Продукты
5-15 мг	Печень, овсяная крупа, фасоль, бобы, соя.
1-5 мг	Яйца, мясо, рыба, шпинат, чернослив, абрикосы, хлеб.
< 1 мг	Молоко, картофель, морковь, свекла, яблоки.

Поскольку всасывание железа из пищевых продуктов ограничено, основу лечения должны составлять препараты железа.

Пероральное применение препаратов железа

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется широкий выбор препаратов железа (ПЖ) для приема внутрь. Эти препараты различаются лекарственными формами (таблетки, драже, сиропы, растворы), количеством содержащихся в них солей железа, в том числе и двухвалентного железа, наличием дополнительных компонентов (аскорбиновая кислота, фруктоза, витамины и др.), переносимостью, стоимостью. В таб.3 представлены основные лекарственные ПЖ для приема внутрь, зарегистрированные в России.

Считается, что ПЖ лучше применять вместе с аскорбиновой кислотой во время или сразу после еды. Однако, пока не получено убедительных доказательств того, что добавление аскорбиновой кислоты, меди, марганца, молибдена улучшает воздействие железа. Назначать пепсин и соляную кислоту также не следует, так как доказано, что больные хорошо усваивают железо даже при гистаминрезистентной ахилии. Считалось, и многие считают до сих пор, что при гипо- и анацидных состояниях железа всасывается меньше, чем 10% в сравнении с нормой. Однако исследования с помощью радиоактивного железа показали, что при ахилии железа всасывается до 50%. Железо связывается с белковым компонентом желудочного сока, а не с соляной кислотой и что ахилия является не причиной, а следствием недостатка железа. Самым главным фактором усвоения элементарного железа является потребность в нем организма.

Внешняя простота патогенеза и лечения ЖДА очень часто приводит к упрощенной тактике терапии: «По одной таблетке три раза в день». Хотя прежде чем начинать лечение, следует задать себе пять вопросов:

1. Каков уровень дефицита железа у пациента?
2. Сколько миллиграмм железа требуется для его восполнения?
3. Какое железо лучше всасывается (известно, что только двухвалентное)?
4. Сколько двухвалентного железа в назначаемом препарате?
5. Сможет ли назначенная доза восполнить существующий дефицит?

Основные принципы лечения ПЖ для приема внутрь:

- назначение ПЖ с достаточным содержанием двухвалентного железа;
- назначение ПЖ, содержащих вещества, усиливающие всасывание железа;
- избегать одновременного приема пищевых веществ и лекарственных препаратов, уменьшающих всасывание железа;
- нецелесообразность одновременного назначения витаминов группы В, В12, фолиевой кислоты без специальных показаний;
- избегать назначения ПЖ внутрь при наличии признаков нарушения всасывания в кишечнике;
- достаточная продолжительность насыщающего курса терапии (не менее 1-1,5 мес);
- необходимость проведения поддерживающей терапии ПЖ после нормализации показателей гемоглобина.

При **выборе конкретного препарата и оптимального режима дозирования** необходимо иметь в виду, что адекватный прирост показателей гемоглобина при наличии ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг двухвалентного железа. Учитывая, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25 - 30% (при нормальных запасах железа - всего 3 - 7%), необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Таким образом, минимальная эффективная доза составляет 100 мг, а максимальная - 300 мг двухвалентного железа в сутки. Индивидуальные колебания в количестве необходимого железа обусловлены степенью дефицита железа в организме, истощения запасов, скоростью эритропоэза, всасываемостью, переносимостью и некоторыми другими факторами. С учетом этого при выборе лекарственного ПЖ следует ориентироваться не только на содержание в нем общего количества, но главным образом на количество двухвалентного железа. Так, например, при назначении препарата с низким содержанием двухвалентного железа (Ферроплекс) количество принимаемых таблеток должно быть не менее 8 - 10 в сутки, в то время как препараты с высоким содержанием двухвалентного

железа (Сорбифер Дурулес, Ферроградумент и др.) можно принимать в количестве 1 - 2 таблетки в сутки.

В большинстве случаев достаточно назначения внутрь сульфата железа по 1 таблетке 3 раза в день после еды. С этой дозой ежедневно в организм поступает 180 мг основного железа, из которого всасывается 15-25 мг. Препараты, содержащие неорганические соли железа, например сульфат железа, являются самыми дешевыми и столь же эффективными, как и более сложные органические препараты железа. Единственным преимуществом некоторых органических ПЖ является то, что они реже вызывают расстройства желудка. Необходимо учитывать, что всасывание железа может уменьшаться под влиянием некоторых содержащихся в пище веществ (фосфорная кислота, соли, кальций, фитин, танин), а также при одновременном применении ряда медикаментов (тетрациклины, альмагель, соли магния). Для лучшей переносимости ПЖ следует принимать во время еды. В то же время всасывание железа лучше при приеме лекарственных препаратов перед едой.

Анализ российского рынка препаратов для лечения ЖДА продемонстрировал крайне странную сложившуюся ситуацию. В 1997 году шесть из десяти проданных упаковок были упаковки Ферроплекса. В 1998 году доля продаж Ферроплекса сократилась до 45%. В 1999 г. 43% рынка составили продажи неизвестного ранее, но дешевого, индийского препарата Фенюльс, а продажи Ферроплекса уменьшились до 25%. Продажи Сорбифера Дурулес составляли в течение всего десятилетия 1990-1999 гг. всего 3-4%. Это кажется довольно странным, так как в Венгрии, где производятся эти препараты, уже давнот точно определено место каждого: Ферроплекс - для лечения анемий у детей до 12 лет, Сорбифер - для лечения анемий у пациентов старше 12 лет. Это четкое разделение обусловлено тем что: Ферроплекс содержит 10 мг двухвалентного железа в таблетке, а Сорбифер - 100 мг. **Ферроплекс не применяется у взрослых только потому, что содержит в 10 раз меньше двухвалентного железа, чем Сорбифер.** Упаковка Ферроплекса содержит 1000 мг двухвалентного железа, а Фенюльса 450 мг. Таким образом, 1 упаковка Ферроплекса по содержанию двухвалентного железа эквивалентна 2 упаковкам Фенюльса. При этом средняя аптечная цена Ферроплекса - 50 рублей, а Фенюльса - 20-25 рублей. На самом деле стоимость этих препаратов эквивалентна. Упаковка Сорбифера Дурулес содержит 5000 мг двухвалентного железа (50 таблеток по 100 мг). Таким образом, по содержанию двухвалентного железа 1/5 упаковки Сорбифера эквивалентна 1 упаковке Ферроплекса и 2 упаковкам Фенюльса. Если учесть аптечную стоимость: (1/5 упаковки Сорбифера x 80 рублей = 16 рублей) один грамм двухвалентного железа в Сорбифере Дурулес стоит 16 рублей, в то время как в других препаратах, этот же грамм стоит 40-50 рублей.

Таблица 3. Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь

Препарат	Дополнительные компоненты	Лекарственная форма	Количество двухвалентного железа, мг
Сульфат железа	нет	Таблетки	60 (элементарного железа)
Хеферол	Фумаровая кислота	Капсулы	100
Гемофер пролонгатум	нет	Драже	105
Ферронат	Фумаровая кислота	Суспензия	10 (в 1 мл)
Ферлатум	Протеин сукцинат	Суспензия	2,6 (в 1 мл)
Апо-ферро-глюконат	Фолиевая кислота Цианкобаламин	Раствор	
		Таблетки	33
Фефол	Фолиевая кислота	Капсулы	47
Ировит	Фолиевая кислота Аскорбиновая кислота Цианкобаламин Лизин моногидрохлорид	Капсулы	100
Ферроград	Аскорбиновая кислота	Таблетки	105
Ферретаб	Фолиевая кислота	Таблетки	50
Ферроплекс	Аскорбиновая кислота	Драже	10
Сорбифер Дурулес	Аскорбиновая кислота	Таблетки	100
Фенюльс	Аскорбиновая кислота Никотинамид Витамины группы В	Капсулы	45
Иррадиан	Аскорбиновая кислота Фолиевая кислота Цианкобаламин Цистеин, фруктоза, дрожжи	Драже	100
Тардиферон	Мукопротеаза	Таблетки	80
Гинотардиферон	Мукопротеаза Аскорбиновая кислота	Таблетки	80
Ферроградумет	Пластическая матрица-градумент	Таблетки	105
Актиферрин	D,L-серин	Капсулы	34,8
		Сироп	34,5
Мальтофер	Метилгидроксibenзоат натрия, пропилгидроксibenзоат натрия, сахароза	Раствор	50 мл*
Мальтоферфол	Фолиевая кислота	Жевательные таблетки	100*
Тотема	Марганец, медь, сахароза, цитрат и бензоат натрия	Раствор	10 мг

* Железо находится в виде трехвалентного в форме сложного комплекса (как в ферритине), не обладающего прооксидантными свойствами.

При выборе ПЖ важна и технология его производства. Современная технология изготовления Сорбифера Дурулес (действующее вещество: железа сульфат 360 мг, соответствует 100 мг Fe (II), кислота аскорбиновая 60 мг в одной таблетке) основана на содержании действующего вещества в биологически инертной пластиковой субстанции. Высвобождение действующего вещества происходит постепенно - вначале из поверхностных, а затем из более глубоких слоев. После полного высвобождения опустевший носитель разрушается и элиминируется из кишечника. Равномерное постепенное высвобождение железа в малых количествах способствует меньшему раздражению слизистой кишечника и лучшей переносимости препарата. Таким образом, в соответствии с принципом цена-качество, лучшим ПЖ для лечения ЖДА во время беременности является Сорбифер Дурулес.

В случаях назначения ПЖ в достаточной дозе на 7 -10-й день от начала лечения наблюдается **первые изменения** в картине крови: **увеличение числа ретикулоцитов**. Содержание гемоглобина повышается от 0,3 до 1,0 г в неделю, что выражается существенным увеличением отношения гемоглобина к гематокриту (СККГ) спустя 2-3 недели после начала терапии, но не ранее 10-14 дня. Повышение уровня гемоглобина на 50% происходит приблизительно в течение месяца. В ряде случаев сроки нормализации показателей гемоглобина затягиваются до 6 нед. Иногда наблюдается резкое скачкообразное повышение гемоглобина. Эти индивидуальные колебания нормализации гемоглобина могут быть обусловлены выраженностью ЖДА, степенью истощения запасов железа, а также не полностью устраненной причины (хронические кровопотери и др.). Однако восстановление запасов железа происходит позже, поэтому **после восстановления уровня гемоглобина необходимо продолжение лечения еще 2 месяца в меньших дозах для пополнения запасов железа в организме**.

Среди **побочных проявлений** на фоне применения ПЖ внутрь наиболее часто возникают тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры, реже - поносы. Развитие запоров обусловлено, по всей вероятности, связыванием в кишечнике сероводорода, являющегося одним из стимулов кишечной перистальтики. В большинстве случаев современные ПЖ вызывают незначительные побочные явления, требующие их отмены и перехода на парентеральный путь введения. Диспептические расстройства могут уменьшаться при приеме препаратов после еды или уменьшении дозы. В тех случаях, когда беременная жалуется на побочные эффекты, замена одного препарата другим (возможно более дорогим) может устранить большинство симптомов, на которые жаловалась беременная.

Следует помнить, что прием ПЖ приводит к потемнению кала и может дать ложноположительные результаты проб на кровь в кале. Причины неэффективности терапии ПЖ для приема внутрь:

- отсутствие дефицита железа (неправильная трактовка природы гипохромной анемии и ошибочное назначение ПЖ);

- недостаточная дозировка ПЖ (недоучет количества двухвалентного железа в препарате);
- недостаточная длительность лечения ПЖ;
- нарушение всасывания назначаемых внутрь ПЖ у больных с соответствующей патологией;
- одновременный прием препаратов, нарушающих всасывание железа;
- продолжающиеся хронические (не выявленные) кровопотери;
- сочетание ЖДА с другими анемическими синдромами (В12-дефицитной, фолиеводефицитной).

Парентеральное применение препаратов железа

Парентеральный путь введения ПЖ у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным.

Если диагностирована подлинная непереносимость перорального приема ПЖ и при выраженном отрицательном воздействии этих препаратов на функцию желудочно-кишечного тракта, то, вероятно, разумнее прибегнуть к парентеральному введению железа. Парентеральный способ введения проводится иногда при тяжелой форме ЖДА, за несколько недель до родов при необходимости быстрой нормализации гематологических показателей, или при нарушении всасывания при патологии кишечника (энтериты, резекция тонкого кишечника, резекция желудка по Бильрот II), или при обострении язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

Следует запомнить: не существует различий по времени ответа костного мозга при пероральном или парентеральном способах введения железа.

В табл. 4 представлены ПЖ, использующиеся для парентерального введения.

Таблица 4. ПЖ для парентерального введения

Препарат	Состав	Путь введения	Содержимое 1 ампулы, мл	Количество железа в 1 ампуле, мг
Феррум ЛЕК	Полиизомальтоза	внутримышечно	2	100
Феррум ЛЕК	Натрийсахаратный комплекс	внутривенно	5	100
Ектофер	Сорбитовый цитратный комплекс	внутримышечно	2	100
Феррлецит	Железоглюконатный комплекс		5	62,5
Венофер	Сахарат железа	внутривенно	5	100

В отличие от ПЖ для приема внутрь в инъекционных препаратах железо всегда находится в трехвалентной форме. **При назначении парентерального введения препаратов железа суммарную дозу можно рассчитать по формуле:**

Суммарная доза железа (в мг) = 250 мг × (14 г% - фактическая концентрация гемоглобина в г%)

Каждый грамм гемоглобина ниже нормы требует для возмещения 250 мг основного железа. К рассчитанной суммарной дозе следует добавить еще 500 мг, чтобы компенсировать среднюю величину физиологических потерь, связанных с нормально развивающейся беременностью.

Парентеральная терапия дорогостоящая и представляет определенную опасность. Помимо сильного местного раздражения тканей препараты для в/м и в/в введения имеют много побочных явлений: боли в области сердца, страх, тахикардия, обильные поты, выраженные аллергические реакции. Иногда отмечаются запоздалые реакции в виде повышения температуры тела, миалгии и артралгии. У 2% беременных могут развиваться тяжелые общие реакции: гемолиз, гипотензия, циркуляторный коллапс, рвота, боли в мышцах, анафилактический шок.

Эти явления обусловлены огромным количеством быстро ионизируемого железа, вводимого непосредственно в сосуды, без наличия необходимого количества трансферрина, способного его связывать. В нормальных условиях во всей плазме содержится 3 мг железа, а при в/в инъекции сразу вводится 100 мг.

Поэтому, **ПЖ железа для парентерального введения категорически противопоказаны без контроля сывороточного железа, так как есть опасность тяжелого осложнения - гемосидероза печени.**

Железосорбитоловые комплексы (фербитол) экскретируются с мочой в количествах, достигающих 30% , так что моча приобретает коричневую окраску. То же самое происходит и с различными халатами железа. Поэтому потери железа с мочой надо учитывать при расчёте общей дозы железа. Также следует сопоставить повышенный риск развития инфекции мочевыводящих путей, обусловленный высокой концентрацией железа в моче, с ожидаемой пользой от введения этих препаратов. Большие размеры молекул большинства парентеральных препаратов железа предотвращают возможность их значительного трансплацентарного переноса.

Для достижения хорошего эффекта, важно знать о каком виде ЖДА идет речь: первичной или вторичной. На анемию, вызванную инфекцией, ПЖ почти не оказывают воздействия или же оно слабое, тогда как лечение антибиотиками может значительно улучшить состояние даже без применения ПЖ. Патогенез анемии при этом связывается с блокированием железа клетками ретикулоэндотелиальной системы вследствие усиленной сидеропексической активности и в воспалительных очагах в виде гемосидерина, выполняющего неспецифическую для него

детоксикационную функцию. Возможно и непосредственное блокирование синтеза гемоглобина при хронической инфекции путем токсического ингибирования. Подобный механизм обуславливает анемию при ревматизме, болезнях почек и др.

Гемотрансфузии

Гемотрансфузии для лечения ЖДА у беременных применять не следует из-за большой вероятности осложнений. Кроме того, после гемотрансфузии повышение уровня гемоглобина кратковременно, а утилизация железа незначительна. **Переливание крови допустимо только по жизненным показаниям.**

VII. Мегалобластная анемия

Встречается у 3-4 из 100 беременных с анемией. При этой форме анемии нарушается нормальное созревание клеток красного ряда, обусловленное дефицитом **фолиевой кислоты** или витамина В-12 (крайне редко, лишь у 1 из 8500 беременных). Фолиевая кислота требуется для реакций, имеющих место при синтезе нуклеопротеидов и метаболизма аминокислот, в то время как витамин В-12 представляет собой кофермент, необходимый для метаболизма фолатов.

Дефицит фолиевой кислоты

Растущий плод требует от матери большого расхода фолиевой кислоты. При нормальной беременности фолаты крови снижаются с уровня более 5 нг/мл до 3-5 нг/мл перед родами. Частота возникновения дефицита фолатов значительно колеблется в различных популяциях, однако при отсутствии добавочного приема фолатов их дефицит имеет место у 2-4% беременных (у 17-25% женщин при многоплодной беременности). Мегалобластная фолиеводефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, редко бывает выраженной (Hb в пределах 80-100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа.

Причинами дефицита фолатов во время беременности являются:

- недостаточность питания: для предотвращения дефицита фолатов достаточно поступления 50-300 мкг свободного фолата в сутки. Однако при недостаточном питании, в частности при алкоголизме или дефиците сырых продуктов в рационе, возможно развитие фолиеводефицитной анемии.
- многоплодная беременность: частота развития дефицита фолатов выше, что связано с относительным увеличением темпов метаболизма нуклеопротеида и аминокислот.
- иногда причиной дефицита фолатов является нарушение адсорбции в кишечнике, мешающее полноценному усвоению фолатов.
- сопутствующие патологические состояния, включая инфекции и особенно гемолитические анемии, в связи с повышенной потребностью из-за усиления темпов клеточного цикла.

- лекарственные препараты, нарушающие метаболизм фолиевой кислоты, например, противосудорожные препараты.

Диагностика

Если исходить только из определения содержания гемоглобина, то ранний диагноз недостаточности фолатов поставить трудно. Снижение гемоглобина может быть поздним ее проявлением. Однако быстрое снижение уровня гемоглобина может явиться первым указанием на наличие дефицита фолатов. Для того, чтобы поставить диагноз до развития полной картины анемии необходимо адекватное изучение эритроцитарных показателей и применение специальных диагностических тестов:

- Подъем СЭО выше 100 куб.мкм, что может служить первым указанием на наличие макроцитоза, связанного с мегалобластическими изменениями. В настоящее время имеются электронные методы демонстрации распределения эритроцитов по их размеру.

- Увеличение гиперсегментации нейтрофилов, поскольку нарушается не только эритропоэз, но и миелопоэз.

- Гиперхромия по цветовому показателю, повышение содержания железа в крови, хотя дефициту фолатов может сопутствовать и недостаточность железа.

- Снижение количества эритроцитов более выражено, чем снижение гемоглобина.

- Уменьшение числа ретикулоцитов (норма 2-12 ‰ или 0,2-2%).

- Снижение уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах при исследовании натошак. Изучение эритроцитарного фолата у беременных дает более точную картину, поскольку, в отличие от сывороточного фолата, снижающегося при нормальной беременности, эритроцитарный фолат практически не снижается в течение нормальной беременности, по сравнению с небеременными (160-640 нг/мл).

- Исключение вероятности недостаточности витамина В-12 путем определения его содержания.

Лечение

При дефиците фолиевой кислоты требуется не более 1 мг ФК в день. В приеме большего количества нет необходимости, так как суточная потребность даже при мегалобластной анемии не превышает 100-200 мкг.

Следует запомнить:

- 70% пациентов с дефицитом фолиевой кислоты имеют сниженные запасы железа

- приём не менее 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно за 2-3 месяца до зачатия и в период раннего эмбриогенеза является профилактикой аномалий развития плода (дефекты нервной трубки). Женщинам с аномалиями плода в анамнезе ежедневная доза увеличивается до 4 мг.

Дефицит витамина В-12

У беременных, получающих нормальное питание, дефицита витамина В-12 обычно не наблюдается. Однако вероятность его развития необходимо иметь в виду у женщин, соблюдающих строгую вегетарианскую диету, а также при нарушении абсорбции из кишечника: при заболеваниях желудка, подвздошной кишки или поджелудочной железы. Сочетание беременности и мегалобластной анемии встречается преимущественно у женщин из местностей географического распространения гиперхромных анемий: Дагестан, Азербайджан.

Диагностика

- Подъем СКО выше 100 куб.мкм.
- Повышенная гиперсегментация нейтрофилов.
- Снижение содержания гемоглобина.
- Снижение лейкоцитов, прежде всего за счет нейтрофилов.
- Тромбоцитопения.
- Снижение количества ретикулоцитов.
- Гиперхромия.
- Уровень В-12 в сыворотке ниже 50 пг/мл.

Клиническая картина складывается из симптомов, присущих анемии, диспепсических расстройств, обусловленных атрофическими изменениями в слизистой оболочке языка, пищевода, желудка, кишечника и изменений нервной системы в виде онемения конечностей, ползания мурашек, нарушения глубокой чувствительности, спастического парапареза. Сходство механизма действия и морфологических изменений красных и белых кровяных клеток, вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина В-12, а также тот факт, что при анемии, обусловленной дефицитом одного из витаминов, положительный эффект может быть достигнут при применении другого, не способны скрыть фундаментальных различий между двумя указанными процессами. Они заключаются в том, что дефицит витамина В-12 вызывает прогрессирующую демиелинизацию, тогда как недостаток производных фолиевой кислоты не оказывает подобного действия. Поэтому неправильное лечение анемии, обусловленной дефицитом витамина В-12 препаратами фолиевой кислоты не останавливает прогрессирующего развития неврологических поражений.

Лечение

100-200 мкг витамина В-12 в сутки парентерально до нормализации состояния. Дополнительное назначение витамина В-12 при отсутствии клинических показаний нецелесообразно.

VIII. Приложение

Вычисление основных показателей:

СКГ (Средний клеточный гемоглобин): среднее содержание гемоглобина в эритроците в пикограммах.

Пример: $Hb=110 \text{ г/л} = 11 \text{ мг в } 1 \text{ мкл} = 110\,000\,000 \text{ пг}$.

Эритроциты = $3,5 \times 10^{12}/\text{л} = 3\,500\,000 \text{ в мкл}$.

$СКГ = 110\,000\,000 : 3\,500\,000 = 110 : 3,5 = 31 \text{ пг}$.

Норма: 24-33 пг.

СККГ (Средняя клеточная концентрация гемоглобина): концентрация гемоглобина в одном эритроците. Вычисляют путем деления концентрации гемоглобина на величину гематокрита.

Пример: $Hb=110 \text{ г/л}$. $Ht=0,36$

$СККГ = 110 : 0,36 = 305 \text{ г/л}$.

Норма: 300-380 г/л. Наиболее постоянная величина, поскольку не бывает более 380 г/л.

СЭО (Средний эритроцитарный объем). Вычисляют путем деления гематокритной величины на общее количество эритроцитов в крови.

Пример: $Ht=0,36 \text{ мм}^3 = 360\,000\,000 \text{ мкм}^3$.

Эритроциты = $3\,500\,000 \text{ в мкл}$.

$СЭО = 360\,000\,000 : 3\,500\,000 = 102,8 \text{ мкм}^3$. или $0,36 : 3,5 \times 1000 = 102,8 \text{ мкм}^3$.

Норма: 75-95 мкм³.

IX. Литература

1. Энкин М., Кейрс М., Ренфью М., Дж. Нейлсон. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. (Перевод с англ. под ред. Э. Энкин)//С-Петербург, 1999.
2. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска (пер. с англ.)//М.-Мед.-1987.
3. К. Нисвандер, А. Эванс. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. (Перевод с англ.)// Практика. М. 1999.
4. Клиническая фармакология при беременности. Под ред. Х.П. Кьюмерле, К. Брендела (Перевод. с англ.)//М.-Мед.-1987.
5. Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии. Русский медицинский журнал. 1998. т.6. 20 с. 1312-1316.
6. Дворецкий Л.И., Колендо С.Е. Железодефицитные анемии. Международный Медицинский Журнал. 1999. N 3.
7. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность//М.- Мед.-1987.
8. Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
9. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
10. Antenatal care. Report of a technical working group. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. Geneva, 31 October - 4 November 1994.
11. 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 1-5, 2000, San Francisco, CA.
12. Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States MMWR 47 (RR-3) p.1-36.
13. Margaret P.R. et al. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. V.187. p. 412-418.