



© М. А. Репина, С. А. Бобров

Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования,  
Кафедра репродуктивного здоровья женщин

## АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БЕРЕМЕННЫХ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ

УДК: 618.3-06:616.155.194

■ В статье представлен обзор современных научных публикаций, посвященных проблеме анемического синдрома у беременных женщин. Систематизированы и обобщены сведения о роли ферритина, гепсидина, провоспалительных цитокинов в развитии нарушений эритропоэза при беременности и анемии хронических заболеваний. Рассмотрена эффективность основных лабораторных показателей оценки обмена железа. Отражены современные направления по профилактике и лечению анемии у беременных.

■ **Ключевые слова:** анемия беременных; анемия хронических заболеваний; сывороточный ферритин; гепсидин; эритропоэтин; лечение препаратами железа.

Анемический синдром остается серьезной проблемой акушерства. Технические и финансовые трудности, связанные с оценкой метаболизма железа, затрудняют определение точных статистических данных о распространенности дефицита железа. Однако можно полагать, что частота встречаемости дефицита железа намного выше частоты анемии. Иными словами, у большинства женщин к началу беременности запасы железа могут не удовлетворять возросшим потребностям, связанным с плодово-плацентарным комплексом и увеличением глобулярного объема.

Частота железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных женщин в экономически стабильных странах составляет 22,7%, в развивающихся странах — 52%, в России — 43% [52]. В Санкт-Петербурге диагноз ЖДА у беременных женщин достигает 37–38%.

Высокая частота анемии у беременных женщин и риск развития связанных с ней осложнений возвращают нас к необходимости изучения ее патогенеза, поисков информативных методов диагностики с целью уточнения причин, а следовательно, — обеспечения направленного лечения и профилактики.

### Обмен железа и роль ферритина

Железо в организме представлено тремя основными пулами. Функциональный пул составляют активные метаболические формы: гемоглобин, миоглобин, цитохромы и другие ферменты гема. Доля данного пула включает около 70%, или 2,1–2,8 г из 3–4 г железа [2]. Транспортный пул (3–4 мг, или всего 0,1%) представлен трансферрином, плазменным белком, обеспечивающим роль переносчика железа. Биосинтез трансферрина регулирует содержание железа в организме и он обратно пропорционален концентрации ферритина [36]. Третий пул железа представлен резервными формами — ферритином и гемосидерином. Ферритин, (ферропротеин) состоит из атомов железа и белка апоферритина, одна молекула которого способна связать до 4500 атомов железа. При избытке железа ядро ферритина трансформируется в гемосидерин, то есть нерастворимую фракцию ферритина [5]. Резервный пул включает около 1 г железа: 0,6 г в виде ферритина, 0,4 г в виде гемосидерина. В отличие от ферритина, мобилизация гемосидерина для нужд организма затруднена.

Абсорбцию железа в кишечнике регулируют ферритин и трансферрин. Ферритин содержащийся в энтероцитах, конкурирует с пищевым железом, поступающим в плазму. Высокая концентрация железа в энтероците способствует усилению биосинтеза ферритина, который откладывается (запасается) в цитоплазме. Слушивание клеток слизистой оболочки кишечника

ведет к потере ферритина. При дефиците железа биосинтез ферритина снижен, в результате большая часть пищевого железа поступает в кровь [31].

В организме нет других столь эффективных экскреторных систем, поэтому железо, распределяясь в различных органах и тканях, теряется только при кровопотере и в малом количестве с эпителием кожи и волосами [45].

### Эритропоэз при беременности

Во время беременности концентрация эритропоэтина повышается в 2–4 раза. Индукторами биосинтеза эритропоэтина, вероятно, являются плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин человека [29]. Беременность характеризует гиперпролиферативный эритропоэз, что обеспечивает увеличение глобулярного объема.

В случаях ЖДА отмечают неэффективный эритропоэз, когда недостаток железа сочетается с достаточным биосинтезом эритропоэтина. В результате созревают гипохромные эритроциты с укороченным периодом жизни. Тяжелая соматическая патология, сопутствующий инфекционный процесс могут подавлять продукцию эритропоэтина у беременных с анемией [12]. В этом случае наблюдается вариант гипопролиферативного эритропоэза.

### Патогенез анемии беременных

В последние годы в литературе интенсивно обсуждают вопросы патогенеза анемического синдрома у беременных женщин [3, 12, 26]. Многие авторы полагают, что формы анемии, резистентные к препаратам железа, связаны с хроническими заболеваниями. Их патогенез сходен с патогенезом анемического синдрома у больных хронической почечной недостаточностью, то есть происходит депонирование железа в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [44]. В результате снижается количество железа, доступного для эритропоэза, приобретающего гипопролиферативный характер.

Показано, что при введении мышам провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF- $\alpha$ ), снижалась концентрация сывороточного железа и развивалась анемия [58]. Провоспалительные цитокины (IL-10) стимулируют захват [54] и удержание железа макрофагами. Задержка железа в макрофагах зависит от угнетения экспрессии ферропортина. Так как белок ферропортин обеспечивает однонаправленный транспорт ионов железа из клетки, угнетение его биосинтеза блокирует высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы [14]. В результате происходит усиленное депонирование железа в клетках в виде ферритина.

Установлено, что интенсивность поступления эритропоэтина в кровотоки находится в обратной зависимости от уровня тканевой оксигенации и концентрации гемоглобина. Отмечена зависимость между высвобождением эритропоэтина и степенью тяжести анемии.

Провоспалительные цитокины оказывают угнетающее влияние на пролиферацию клеток-предшественников эритропоэза, одновременно снижая чувствительность рецепторов к эритропоэтину и ограничивая доступ железа для продукции эритроцитов и гемоглобина. В результате снижается дальнейшая чувствительность к эритропоэтину. Усиление фагоцитоза эритроцитов при воспалении и непосредственное повреждающее воздействие, оказываемое цитокинами и свободными радикалами на эритроциты, приводят к сокращению периода их жизни [58].

Выяснению связи между влиянием иммунной системы на обмен железа и развитием анемии хронических заболеваний способствовало открытие белка острой фазы воспаления гепсидина, регулятора метаболизма железа, состоящего из 25 аминокислот. Синтез гепсидина гепатоцитами стимулируют липополисахариды, IL-1, IL-6, а угнетает TNF- $\alpha$  [28]. Повышение биосинтеза гепсидина приводит к развитию тяжелой железодефицитной анемии [27]. В эксперименте было показано, что при дефиците гепсидина воспалительный процесс не сопровождается снижением концентрации железа. Это позволяет предположить основную роль гепсидина в нарушении распределения железа за счет ограничения абсорбции в кишке и препятствия его высвобождению из макрофагов [20].

Ферропортин служит своего рода рецептором для гепсидина: их взаимодействие блокирует транспорт ионов железа в клетку [27, 43]. Рефрактерные к лечению препаратами железа формы анемии связаны с чрезмерной продукцией гепсидина и напоминают по своему патогенезу анемию хронических болезней [30]. Эти данные свидетельствуют, что гепсидин в настоящее время считают наиболее вероятным кандидатом на роль гормона, регулирующего обмен железа.

При анемическом синдроме у беременных женщин отмечена прочная связь между концентрацией гепсидина и сывороточного ферритина и отсутствие какой-либо связи между содержанием гепсидина, гемоглобина, С-реактивного белка и эритропоэтина [26]. Полагают, что усиленная продукция гепсидина у беременных женщин может быть связана с хронической инфекцией, заболеваниями аутоиммунного характера и курением [59].

Таблица 1

## Лабораторный скрининг дефицита железа у беременных

Показатели	Референтные значения
Гемоглобин (Hb)	110–120 г/л
Средний объем эритроцита (MCV)	84–97 мкм <sup>3</sup>
Гетерогенность эритроцитов (RDW)	11–15
Содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	27–32 пкг
Процент гипохромных эритроцитов (HYP0)	1–5%
Концентрация гемоглобина в ретикулоцитах (CHг)	27–35 пкг
Сывороточное железо	37–145 мг/л или 6,6–26 мкмоль/л
Трансферрин	200–360 мг/л или 25–50 мкмоль/л
Насыщение трансферрина	20–45%
Сывороточный ферритин	15–50 нг/мл

Таким образом, избыток гепсидина приводит к снижению абсорбции железа и его задержке в макрофагальной системе («ловушка для железа») за счет нарушения работы ферропортина. Напротив, снижение концентрации гепсидина усиливает абсорбцию железа и сокращает его задержку (уменьшает запасы) в макрофагах [43].

Исходя из представленных данных, можно выделить несколько патогенетических форм анемического синдрома у беременных женщин: 1) классическая ЖДА беременных; 2) анемия беременных, связанная с задержкой железа в форме ферритина в клетках РЭС и подавлением эритропоэза на фоне воспаления или хронической соматической патологии. Очевидно, что последний вариант анемии будет устойчив к лечению препаратами железа, т. к. при этой форме наблюдается не истинный, а относительный дефицит железа, обусловленный его усиленным депонированием в клетках иммунной системы. Эти данные необходимо учитывать при выборе тактики лечения анемии во избежание развития синдрома перегрузки железом у пациенток с его относительным дефицитом.

### Диагностика анемического синдрома

Постановка диагноза анемического синдрома у беременных женщин складывается из данных анамнеза, физикального обследования и клинико-лабораторных показателей. Учитывая появление клинической картины анемического синдрома лишь при анемии средней степени тяжести, очевидна ведущая роль оценки лабораторных показателей обмена железа и гемограммы с целью раннего скрининга его дефицита (табл. 1).

На первом этапе скрининг включает определение гематокрита, концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, количества гемоглобина в эритроците (MCH), среднего объема эритро-

цитов (MCV), иногда — числа ретикулоцитов. Следует отметить, что концентрация гемоглобина, среднее его количество в эритроците (MCH) и средний объем эритроцита (MCV) не отражают истинного состояния дефицита железа из-за низкой чувствительности и специфичности. Эти показатели претерпевают изменения только в случае длительной, клинически выраженной недостаточности железа [12, 60]. В неясных случаях для диагноза следует использовать более специфичные и чувствительные тесты. К таким специфическим параметрам метаболизма железа относят концентрацию сывороточного ферритина, процент гипохромных эритроцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, концентрацию железа в сыворотке крови, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), концентрацию и насыщение трансферрина, концентрацию растворимых рецепторов к трансферрину.

Следует отметить, что концентрацию сывороточного железа и степень насыщения трансферрина также не всегда относят к патогномичным признакам анемического синдрома у беременных и небеременных женщин [29]. Концентрация сывороточного железа подвержена суточным колебаниям, снижается после 12.00, достигает самого низкого уровня около 21.00 и максимально высока между 7.00 и 10.00 [15]. Достоверному снижению концентрации сывороточного железа способствуют менструация, острый и хронический воспалительный процесс. Повышение концентрации сывороточного железа наблюдается на фоне приема препаратов железа и витаминов. Определение степени насыщения трансферрина во многом зависит от концентрации железа в сыворотке крови. Однако снижение концентрации сывороточного железа при нормальных показателях насыщения трансферрина позволяет заподозрить анемию хронических болезней [60].

Современные гематологические анализаторы позволяют подсчитать и сгруппировать эритроциты в соответствии с размером и содержанием в них гемоглобина, а также измерить процентное соотношение каждой категории клеток к общему числу эритроцитов, определить процент гипохромных эритроцитов. В процессе неосложненной беременности гипохромные эритроциты составляют менее 5% от общего числа эритроцитов, а концентрация гемоглобина в ретикулоцитах находится в пределах 27,7–35,0 пкг [29]. Популяция гипохромных эритроцитов может достигать более 50% в случаях клинически выраженной ЖДА или при развитии «функционального дефицита железа», когда для биосинтеза гемоглобина доступно слишком малое количество железа в пересчете на каждый эритроцит. Методы подсчета числа гипохромных эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах достаточно точны и легко воспроизводимы. Оба эти показателя подходят как для выявления железодефицитных состояний, так и для оценки эффективности лечения, поскольку доля гипохромных эритроцитов быстро уменьшается на фоне эффективной терапии [29, 43].

Многочисленные исследования показали, что концентрация ферритина в крови очень точно отражает состояние запасов железа в организме. Поэтому определение ферритина стало «золотым стандартом» оценки объема железа, депонированного в организме: мкг ферритина соответствует примерно 8 мг депонированного железа [29].

Нормальные концентрации сывороточного ферритина у детей и подростков (от 4 месяцев до 16 лет) составляют 50–150 нг/мл (мкг/л), у мужчин 30–400 нг/мл, у женщин в менопаузе сходны с таковыми у мужчин [12].

В то же время представления относительно норм ферритина в сыворотке крови у беременных женщин и женщин репродуктивного возраста очень различаются. Большинство авторов считают нормой для женщин репродуктивного возраста и беременных концентрацию в пределах 15–150 нг/мл [6, 38]. Ряд авторов предлагает нормы в пределах 15–50 нг/мл [29] и нормы для беременных 10–68 нг/мл [3, 48]. О резком дефиците запасов железа свидетельствует концентрация сывороточного ферритина менее 12–15 мкг/л [4]. Различие показателей норм, очевидно, объясняется влиянием на концентрацию сывороточного ферритина воспалительных, аутоиммунных и других факторов.

Обобщая данные, можно полагать, что концентрация ферритина 15 нг/л и ниже у беременных женщин свидетельствует об истощении депо же-

леза, что отражается на показателях гемограммы (снижение гемоглобина) и показателях обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС и др.). При концентрации выше 50 нг/л следует считать запасы железа достаточными и развитие анемии во время беременности маловероятным.

При скрытом дефиците железа и анемии увеличивается число рецепторов к сывороточному трансферрину. Концентрация числа рецепторов мало зависит от сопутствующей патологии, например, от сопутствующего инфекционного процесса. Поэтому определение в сыворотке концентрации ферритина и рецепторов к трансферрину наиболее точно отражает объем железа, депонированного в организме [11].

Концентрация рецепторов к сывороточному трансферрину (**сТФР**) является не только маркером дефицита железа, но и отражает активность эритропоэза. Она повышается после 12–15 недель беременности, что соответствует физиологическому пику активности эритропоэза. Поэтому определение сТФР в целях диагностики анемии у беременных женщин целесообразно выполнять только на ранних сроках беременности, то есть до развития процессов гемодилюции и активации эритропоэза [3, 25].

Таким образом, для диагноза дефицита железа в организме главным показателем является снижение концентрации сывороточного ферритина. При сочетании дефицита железа с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями необходима оценка процента насыщения трансферрина железом и концентрации СРБ в сыворотке крови.

Истинная ЖДА при беременности характеризуется снижением гемоглобина (< 110 г/л), снижением процента насыщения трансферрина (< 20%) и низкой концентрацией ферритина (< 12 нг/мл). Средний объем эритроцитов (МСV < 27) является более информативным показателем анемии, чем количество гемоглобина в эритроците (МСН).

При анемии хронических болезней (**АХБ**), наряду со снижением гемоглобина (< 110 г/л) отмечается повышение концентрации СРБ, снижение насыщения трансферрина железом (< 20%), характерны колебания в содержании сывороточного ферритина (< 50 нг/л).

У пациенток, страдающих смешанными формами анемии (АХБ и ЖДА), отмечают высокие концентрации СРБ, снижение концентрации гемоглобина < 110 г/л, снижение процента насыщения трансферрина (< 20%), колебания концентрации ферритина (15–50 нг/мл). Целесообразна оценка количества гемоглобина в ретикулоците и числа гипохромных эритроцитов.

## Лечение анемии беременных

Традиционно для лечения анемии у беременных женщин используют пероральные препараты. Абсорбцию железа регулируют его общие запасы и интенсивность эритропоэза, который возрастает во II и III триместрах. Поэтому всасывание железа при беременности возрастает, достигая максимума после 20 недель [8]. Абсорбция железа максимальна в первые 2 недели терапии, затем постепенно снижается [46].

Препараты железа делятся на две группы: соли двухвалентного железа (сульфаты, фумараты, хлориды и глюконаты) и препараты трехвалентного железа (Fe-гидроксид-полимальтозные и Fe-протеин-сукцинилатные комплексы).

Соли двухвалентного железа наиболее популярны и широко представлены на фармацевтическом рынке в виде таблеток, растворов и в комбинации с дополнительными компонентами (аскорбиновая и янтарная кислота, витамины и др.). Все эти препараты сравнимы по фармакологическим характеристикам и частоте побочных эффектов. Всасывание железа из препарата происходит путем пассивной диффузии, в просвете кишечника железо взаимодействует с компонентами пищи, в результате чего его абсорбция во время еды ухудшается. Поэтому соли двухвалентного железа назначают за 1–2 часа до приема пищи.

Препараты трехвалентного железа (Ферлатум<sup>®</sup>, Мальтофер<sup>®</sup>, Феррум лек<sup>®</sup>) имеют лучший профиль безопасности благодаря замедленному высвобождению и всасыванию путем активной диффузии без диссоциации на ионы. В результате их применение связано с меньшим числом побочных эффектов со стороны ЖКТ [49]. В 2008 году на российском рынке появился препарат Ферлатум Фол<sup>®</sup>, содержащий железа протеин-сукцинилатный комплекс в комбинации с фолиевой кислотой — одной из коферментных форм фолиевой кислоты, которая увеличивает метаболическое использование доступного железа, повышая эффективность эритропоэза, что позволяет улучшить терапевтический отклик у беременных с ЖДА. Учитывая, что дефицит железа способствует развитию вторичного дефицита фолатов, применение фолиевой кислоты в комплексном лечении ЖДА профилактирует развитие недостатка фолиевой кислоты у беременных и лактирующих женщин [35].

Оральные препараты являются методом выбора при ЖДА у беременных. Лечебная доза 100–200 мг элементарного железа в сутки [46]. Лечение целесообразно начинать с препаратов замедленного высвобождения железа, что оптимизирует абсорбцию и снижает побочные эффек-

ты со стороны ЖКТ [7]. В то же время доказана эффективность препаратов железа в дозах 20–80 мг/сут, назначаемых между приемами пищи. Поэтому появились рекомендации лечебных доз до 100 мг/сут [57].

Полагают, что через две недели лечения необходимо исследование концентрации гемоглобина и числа ретикулоцитов. При увеличении концентрации гемоглобина на  $\geq 10$  г/л терапию продолжают до нормализации концентрации (110 г/л) с последующим переходом на поддерживающую дозу 60–80 мг/сут [40].

Неэффективная терапия (увеличение гемоглобина  $< 5$ –10 г/л) может быть связана с различными причинами: отказом от приема препаратов в связи с плохой переносимостью, ахлоргидрией и другой патологией ЖКТ, не выявленными источниками кровопотери, наличием сопутствующих инфекций и заболеваний, угнетающих эритропоэз.

Все пероральные препараты малоэффективны при необходимости срочной коррекции выраженной анемии. Пероральная терапия невозможна при нарушении всасывания (гастрит, энтерит, язвенная болезнь, синдром мальабсорбции, болезнь Крона, резекция тонкого кишечника и желудка с включением двенадцатиперстной кишки и др.).

В указанных случаях назначают внутривенное введение препаратов железа (Венофер<sup>®</sup> и Космофер<sup>®</sup>). Начиная с 2000 года то же лечение стали шире практиковать за рубежом для лечения анемии у беременных женщин [47]. Основание для такого подхода — быстрое повышение концентрации гемоглобина и пополнение запасов железа в организме, исключение гемотрансфузий из комплексного лечения тяжелой анемии [10, 32]. По мнению большинства авторов, основными показаниями к внутривенному введению препаратов железа являются: 1) неэффективность 14-дневного курса лечения пероральными препаратами железа [24]; 2) тяжелая ЖДА (гемоглобин  $< 90$  г/л) после 14 недель гестации [24]; 3) метод первого выбора при лечении ЖДА в III триместре [32]; 4) невозможность применения оральных препаратов железа при язвенной болезни желудка, выраженных побочных эффектах и т. д. [29]; 5) лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином [47]. Ряд авторов к перечисленным показаниям добавляют низкую комплаентность лечения с использованием оральных препаратов железа [18]. Применение внутривенного железа считают безопасным во II и III триместрах [25]. Проведенные исследования показали, что частота побочных эффектов при использовании

этих препаратов во время беременности составляет менее 0,5% [10].

Относительно новым методом лечения ЖДА и альтернативой гемотрансфузиям является рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО). Для лечения анемии в акушерской практике препарат одним из первых применили Danko J. et al. в 1990 году [17]. При концентрации гемоглобина менее 90 г/л или недостаточном ответе на парентеральную терапию железом в течение двух недель предложена комбинация рч-ЭПО (300 МЕ/кг дважды в неделю) и сахара железа внутривенно (200 мг дважды в неделю) [55]. Терапию прекращают при достижении уровня гемоглобина 110 г/л. Восьмилетний опыт использования такой схемы лечения подтвердил, что потребность в гемотрансфузиях при анемии у беременных сокращается до 1% [47]. Еще одна схема лечения ЖДА (300 МЕ/кг рч-ЭПО и 200 мг препарата железа внутривенно однократно в неделю) также оказалась эффективной, что подтверждено еженедельным приростом концентрации гемоглобина на 7 г/л у большинства пациенток [51].

Лечение эритропоэтином беременных в третьем триместре и родильниц рекомендуют при концентрации гемоглобина < 100 г/л и гематокрите < 0,3 л/л. Курс лечения включает ежедневные подкожные инъекции рч-ЭПО в комплексе с препаратами железа (200 мг/сут) в течение 6 дней. Курсовая доза рч-ЭПО 450 Ед/кг, стартовая доза 150 Ед/кг, последующие дни — 60 Ед/кг [1]. Некоторые авторы полагают, что применение эритропоэтина у родильниц с анемией не способствует повышению концентрации гемоглобина [22]. Отмечены побочные эффекты на введение эритропоэтина в виде аллергических реакций и артериальной гипертензии у больных с патологией почек [19].

### Профилактика ЖДА

1. Диета. Очевидна необходимость регулярного употребления разнообразных продуктов питания, содержащих железо. Многие рекомендации по питанию предписывают беременным употребление продуктов с высоким содержанием железа и достаточной его биодоступностью. Однако эффективность этих советов пока не подтверждена контролируруемыми исследованиями [40]. Потребность в железе во II и III триместрах соответственно возрастает на 2–3 и 3–6 мг/сут. Абсорбция железа из продуктов питания составляет максимум 2 мг/сут. Поэтому при использовании только диеты дефицит железа при беременности должен составлять 1–5 мг/сут, а за

весь период беременности, родов и лактации 700–900 мг [16, 23]. Поэтому основным методом профилактики дефицита железа у беременных считают применение препаратов железа [23].

2. Профилактика препаратами железа. Ряд плацебо-контролируемых исследований, выполненных в последние годы, подтвердил известное клиницистам представление относительно эффективности профилактики дефицита железа при беременности с помощью железосодержащих препаратов.

Как известно, ранее для профилактики анемии у беременных использовали высокие дозы железа (100–200 мг/сут). Полагали, что 100 мг двухвалентного железа обеспечивают максимальный подъем гемоглобина, а 200 мг/сут повышают к началу родов концентрации сывороточного ферритина и гемоглобина до показателей небеременных женщин [41, 56]. Однако потенциально опасные эффекты ионов железа сконцентрировали исследования на использовании малых доз железа в профилактике анемии у беременных [39, 50]. Так, показано, что 45–66 мг элементарного железа, назначаемые ежедневно между приемами пищи с 12 до 20 недель беременности, предотвращают развитие анемии у здоровой женщины [50]. Снижение ежедневной дозы железа до 20–27 мг/сут поддерживает его запасы у беременной, но, видимо, не обеспечивает профилактику анемии [21, 39]. Другими авторами показано, что 40 мг/сут двухвалентного железа, принимаемого между приемами пищи в период с 18 недель беременности и до родов, является достаточным для предотвращения анемии, тогда как доза 20 мг/сут обеспечивает только профилактику дефицита железа, но не исключает развития анемии. Авторы исследования предлагают два основных вывода: 1) 30–40 мг/сут железа обеспечивают адекватную профилактику ЖДА в 90–95%; 2) применение 20–27 мг/сут железа лучше, чем полный отказ от профилактики ЖДА [33, 34].

В настоящее время предложено множество мультивитаминных препаратов и пищевых добавок для беременных женщин, содержащих 15–27 мг двухвалентного железа. Вместе с тем показано, что доза железа 18 мг/сут, входящая в состав витаминно-минерального комплекса, предотвращает развитие его дефицита у 72% женщин [37]. Это подтверждают и другие, в том числе — эпидемиологические исследования, где доказана неэффективность ежедневных витаминно-минеральных таблеток, содержащих 14–18 мг железа, для поддержания его адекватных запа-

сов при беременности [42]. Существует ряд причин низкой абсорбции железа, содержащегося в витаминно-минеральных таблетках. Прежде всего, это рекомендации употребления витаминно-минеральных добавок во время или непосредственно после еды, что снижает биодоступность двухвалентного железа. Многие компоненты пищи (жиры, кальций, полифенолы, оксалаты и др.) снижают абсорбцию железа приблизительно на 40%, особенно при его низкой концентрации в препарате [53]. Кроме того, железо в витаминно-минеральных комплексах находится вместе с другими ионами (кальций, цинк, медь, марганец и др.), конкурирующими между собой за всасывание в ЖКТ [39, 49]. Поэтому рекомендуют выделять железо в отдельные лекарственные формы, не сочетая его с другими микроэлементами в витаминно-минеральных комплексах для беременных женщин.

Наконец, следует считать целесообразным индивидуальный подбор дозы препаратов железа, основанный на оценке концентрации сывороточного ферритина. Если концентрация ферритина больше 70 нг/мл, нет необходимости в назначении препаратов железа. При концентрации ферритина от 30–70 нг/мл профилактическое назначение препаратов железа показано, но доза не должна превышать 30–40 мг/сут. Концентрация ферритина ниже 30 нг/мл является основанием для назначения препаратов железа в дозе 80–100 мг/сут [39].

В заключение следует отметить, что применение низкодозированных препаратов железа с ранних сроков беременности эффективно предотвращает ЖДА к моменту родов. Однако следует учитывать, что назначение препаратов железа без достаточных показаний, применение его высоких доз способствует развитию ряда побочных эффектов. Это осложнения со стороны системы пищеварения, инициация окислительного стресса и др. [9, 13]. Концентрация гемоглобина выше 120–130 г/л способствует нарушениям в системе микроциркуляции, включая плацентарный кровоток. Поэтому, проводя профилактику дефицита железа соответствующими препаратами, необходимо помнить о ее серьезности и небезопасности, обязательности как индивидуального подхода к выбору терапии, так и динамического контроля.

## Литература

1. Айламазян Э. К., Самарина А. В., Тарасова М. А. Применение рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемий в акушерской практике // *Terra medica*. — 2004. — №1. — С. 29–32.
2. Алексеев Н. А. Анемии. — СПб.: Гиппократ, 2004. — 512 с.
3. Демихов В. Г. Анемия беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Рязань, 2003.
4. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии / Казюкова Т. В. [и др.] // *Клинич. фармакол. и терапия*. — 2000. — № 2. — С. 88–91.
5. Репина М. А., Сумская Г. Ф. Анемия беременных (подходы к диагнозу и лечению): методические рекомендации. — СПб.: НЕВА-ЛЮКС, 2001. — 24 с.
6. ABC of Clinical Haematology / ed. Provan D. — 3rd ed. — London: BMJ Books, 2007. — 112 p.
7. Absorption of iron from slow-release and rapidly-disintegrating tablets — a comparative study in normal subjects, blood donors and subjects with iron deficiency anaemia / Nielsen J. B. [et al.] // *Scand. J. Haematol.* — 1976. — Vol. 28, suppl. — P. 89–97.
8. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy / Barrett F. R. [et al.] // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 309. — P. 79–82.
9. Allen L. H. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues // *Nutr. Rev.* — 1997. — Vol. 55, № 4. — P. 91–101.
10. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature / Bashiri A. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003. — Vol. 110, № 1. — P. 2–7.
11. Beutler E., Hoffbrand A. V., Cook J. D. Iron deficiency and overload // *Hematology*. — 2003. — Vol. 40. — P. 40–61.
12. Breyman C., Huch R. Anaemia in pregnancy and the puerperium — 3rd ed. — Bremen: Uni-Med, 2008. — 96 p.
13. Casanueva E., Viteri F. E. Iron and oxidative stress in pregnancy // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133, № 5, suppl. 2. — P. S1700–1708.
14. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells / Ludwiczek S. [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, № 10. — P. 4148–4154.
15. Dale J. C., Burritt M. F., Zinsmeister A. R. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2002. — Vol. 117, № 5. — P. 802–808.
16. Danforth's Obstetrics and Gynecology / Gibbs R. S. [et al.]. — 10th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008. — 1136 p.
17. Danko J., Huch R., Huch A. Epoetin alfa for treatment of postpartum anaemia // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335, № 8691. — P. 737–738.
18. Diagnostik und Therapie der Anämie in der Schwangerschaft und postpartal / Breyman C. [et al.] // *Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief № 22*. Bern, 2007. URL: <http://www.sggg.ch/de> (дата обращения 22.01.2010).
19. Effect of administering recombinant erythropoietin to women with postpartum anemia: a meta-analysis / Kotto-Kome A. C. [et al.] // *J. Perinatol.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 11–15.
20. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice / Laftah A. H. [et al.] // *Blood*. — 2004. — Vol. 103, № 10. — P. 3940–3944.
21. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial / Makrides M. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 78, № 1. — P. 145–153.
22. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia / Wågström E. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2007. — Vol. 86, № 8. — P. 957–962.
23. Gabbe S. G., Niebyl J. R., Simpson J. L. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies New York. — 5th ed. — N.Y.: Churchill Livingstone, 2007. — 1166 p.

24. Govan A. D., Scott J. M. Intravenous iron in the treatment of anemia of pregnancy. 1949 // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. — 2005. — Vol. 123, suppl. 2. — P. S33–35.
25. Haram K., Gjelland K. Foetal growth retardation // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2007. — Vol. 127, № 20. — P. 2665–2669.
26. Hecpudin and iron status among pregnant women in Bangladesh / Schulze K. J. [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 17, № 3. — P. 451–456.
27. Hecpudin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization / Nemeth E. [et al.] // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 2090–2093.
28. Hecpudin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein / Nemeth E. [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 101, № 7. — P. 2461–2463.
29. Huch R., Breyman C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. — 2nd ed. — Bremen: Uni-Med, 2005. — 96 p.
30. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease / Weinstein D. A. [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 100, № 10. — P. 3776–3781.
31. Interactions of the ectodomain of HFE with the transferrin receptor are critical for iron homeostasis in cells / Roy C. N. [et al.] // FEBS letters. — 2000. — Vol. 484, № 3. — P. 271–274.
32. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial / Al R. A. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 106, № 6. — P. 1335–1340.
33. Iron prophylaxis during pregnancy — how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women / Milman N. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — Vol. 84, № 3. — P. 238–247.
34. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration / eds. Robert R. [et al.] — 4th ed. — Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2008. — 128 p.
35. Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial // BJOG. — 2002. — Vol. 109, № 9. — P. 1009–1014.
36. Lejeune C. Instability also has perinatal consequences: pediatricians can and must act // Arch. Pediatr. — 1998. — Vol. 5, № 3. — P. 251–254.
37. Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy / Thomsen J. K. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1993. — Vol. 72, № 2. — P. 93–98.
38. Mehta A., Hoffbrand V. Haematology at a Glance. — 3rd ed. — N.-Y.: Wiley-Blackwell, 2009. — 128 p.
39. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy — general or individual and in which dose? // Ann. Hematol. — 2006. — Vol. 85, № 12. — P. 821–828.
40. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment // Ann. Hematol. — 2008. — Vol. 87, № 12. — P. 949–959.
41. Milman N., Christensen J. M., Ibsen K. K. Blood lead and erythrocyte zinc protoporphyrin in mothers and newborn infants // Eur. J. Pediatr. — 1988. — Vol. 147, № 1. — P. 71–73.
42. Milman N., Kirchhoff M. Iron stores in 1359, 30- to 60-year-old Danish women: evaluation by serum ferritin and hemoglobin // Ann. Hematol. — 1992. — Vol. 64, № 1. — P. 22–27.
43. Muñoz M., Villar I., García-Erce J. A. An update on iron physiology // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, № 37. — P. 4617–4626.
44. Nemeth E., Ganz T. Hecpudin and iron-loading anemias // Haematologica. — 2006. — Vol. 91, № 6. — P. 727–732.
45. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders / Siah C. W. [et al.] // Clin. Biochem. Rev. — 2006. — Vol. 27, № 1. — P. 5–16.
46. Norrby A. Iron absorption studies in iron deficiency // Scand. J. Haematol. — 1974. — Vol. 20, suppl. — P. 1–125.
47. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex / Perewusnyk G. [et al.] // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88, № 1. — P. 3–10.
48. Pitkin J., Peattie A., Magowan B. Obstetrics and Gynecology. — 1st ed. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. — 172 p.
49. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women / O'Brien K. O. [et al.] // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, № 9. — P. 2251–2255.
50. Prevention of iron-deficiency anemia in pregnancy using early iron supplementation: a controlled trial / De Benaze C. [et al.] // Rev. Epidemiol. Sante Publique. — 1989. — Vol. 37, № 2. — P. 109–118.
51. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study / Breyman C. [et al.] // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23, № 1–2. — P. 89–98.
52. Reducing risks, promoting healthy life: report World Health Organization. — Geneva: WHO, 2002. — P. 1–248.
53. Remacha A. F. Strategies for the prevention and the treatment of iron deficiency during pregnancy // Clin. Drug. Invest. — 2000. — Vol. 19, suppl. 1. — P. 9–43.
54. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation / Tilg H. [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169, № 4. — P. 2204–2209.
55. Selective use of recombinant erythropoietin in pregnant patients with anaemia not responsive to iron therapy only / Breyman C. [et al.] // Ann. Hematol. — 2000. — Vol. 79, suppl. III. — P. B19.
56. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements / Puolakka J. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1980. — Vol. 95, suppl. — P. 43–51.
57. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial / Zhou S. J. [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 63, № 2. — P. 183–190.
58. Spivak J. L. Iron and the anemia of chronic disease // Oncology (Williston Park). — 2002. — Vol. 16, № 10. — P. 25–33.
59. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs / Chelchowska M. [et al.] // Przegl. Lek. — 2008. — Vol. 65, № 10. — P. 474–478.
60. Williams hematology / eds. Lichtman M. A. [et al.]. — 7th ed. — N.-Y.: McGraw-Hill Professional, 2005. — 1856 p.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

ANEMIC SYNDROME IN PREGNANCY: PROBLEMS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Repina M. A., Bobrov S. A.

■ **Summary:** The article presents an overview of modern scientific publications, which cover the problem of anaemic syndrome in pregnancy. The article systematizes and summarizes the data

concerning the role of ferritin, hepcidin, anti-inflammatory cytokines in the development of erythropoiesis disorders in pregnancy and anaemia of chronic diseases. The article also deals with the efficiency of the main laboratory indicators for estimating iron metabolism. The modern tendencies in prevention and treatment for anaemia in pregnancy are covered in the article.

■ **Key words:** anaemia in pregnancy; anaemia of chronic diseases; serum ferritin; hepcidin; erythropoietin; iron therapy.

■ Адреса авторов для переписки

Repina Margarita Александровна — д. м. н., профессор. Кафедра репродуктивного здоровья женщины СПбМАПО  
195015, СПб., Кирочная, 41  
E-mail: rectorat@spbmapo.ru.

Repina Margarita A. — MD, professor. Department of Reproductive Health of Women. St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 195015, Saint-Petersburg, Kirochnaya, 41  
E-mail: rectorat@spbmapo.ru.

Bobrov Sergey Александрович — ассистент. Кафедра репродуктивного здоровья женщины СПбМАПО  
195015, СПб., Кирочная, 41  
E-mail: rectorat@spbmapo.ru.

Bobrov Sergey A. — assistant professor. Department of Reproductive Health of Women. St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 195015, Saint-Petersburg, Kirochnaya, 41  
E-mail: rectorat@spbmapo.ru.

ИДЕАЛЬНЫЙ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

# ФЕРЛАТУМ ФОЛ

ЖЕЛЕЗО-ПРОТЕИновый КОМПЛЕКС, ОБОГАЩЕННЫЙ ФОЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Рекомендуется для лечения и профилактики железодефицитной анемии, прежде всего у беременных женщин, а также для профилактики фолатзависимых осложнений беременности и пороков развития плода.

**РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

**Взрослым:** Лечение – по 1 флакону 2 раза в сутки. Профилактика – по 1 флакону в сутки.

**Детям (с момента рождения):** 1,5 мл/кг в сутки в 2 приёма, или в соответствии с рекомендациями врача.

*В  
ожидании  
счастья!*



**ITALFARMACO**

Представительство ИТАЛФАРМАКО С.п.А. в России  
Москва, 119002, Глазовский пер., д.7, оф.12  
Телефон: (495) 933-14-58, факс: (495) 626-56-58  
www.italfarmaco.ru      www.folindex.com