

Н.А. ЯКУНИНА¹, к.м.н., З.С. ЗАЙДИЕВА², к.м.н.

¹Перинатальный центр, Москва

²Перинатальный центр городской клинической больницы №29, Москва

ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ

(ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ)

Латентный дефицит железа (ЛДЖ) – распространенное состояние периода гестации. Рассмотрены его актуальность, этиология, патогенез, пути профилактики, применение препарата Ферро-Фольгамма.

Ключевые слова: латентный дефицит железа, Ферро-Фольгамма

Железодефицитные состояния (ЖДС) у беременных – это состояния дефицита железа, развивающиеся в период гестации вследствие повышенного потребления его матерью и плодом на фоне недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения.

В настоящее время отечественными исследователями достигнуты успехи в диагностике, профилактике и лечении ЖДС у беременных и родильниц, включая ЛДЖ. Своевременное лечение беременных с ЛДЖ предупреждает развитие манифестного дефицита железа (МДЖ) и тем самым снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений. Эффективность лечения беременных с МДЖ определяется адекватностью индивидуально подобранной терапии с учетом клинического варианта, стадии течения, степени тяжести.

Е.Н. Коноводовой установлено существование двух клинических вариантов МДЖ (типичного и атипичного) [7]. Атипичный клинический вариант МДЖ развивается у беременных с заболеваниями, сопровождающимися воспалением, и имеет характерные особенности, касающиеся диагностики и лечения.

В современных условиях ЛДЖ у беременных рассматривается как стадия ЖДС, развивающаяся из предлатентного (ПДЖ) и предшествующая МДЖ. ЛДЖ у беременных соответствует субком-

пенсированному патогенетическому варианту ЖДС и характеризуется отсутствием клинической симптоматики на фоне снижения запасов железа и эритропоэтина (ЭПО) до уровня, поддерживающего показатели функционального фонда метаболизма железа в пределах нижней границы нормативных значений. Отсутствие лечения беременных с ЛДЖ приводит к развитию МДЖ у 65% из них и увеличению частоты осложненного течения беременности [2, 11, 12].

■ ЛДЖ у беременных соответствует субкомпенсированному патогенетическому варианту ЖДС и характеризуется отсутствием клинической симптоматики на фоне снижения запасов железа и эритропоэтина (ЭПО) до уровня, поддерживающего показатели функционального фонда метаболизма железа в пределах нижней границы нормативных значений

Данные о частоте ЛДЖ являются немногочисленными. В то же время ЛДЖ предшествует развитию МДЖ, или по-другому железодефицитной анемии (ЖДА), от которой страдает четверть мирового населения [21]. В индустриально развитых странах частота МДЖ у беременных составляет 18–20%, а в развивающихся – от 35 до 75% [9, 10].

Частота ПДЖ и ЛДЖ у беременных значительно выше [10, 14, 16].

Недавними исследованиями было показано, что прогрессирование физиологической беременности (не осложненной ДЖ в I триместре) приводит к формированию ПДЖ к концу III триместра [3, 7, 12].

■ ВЛИЯНИЕ ЛДЖ НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Частота осложнений, связанных с ДЖ, находится в прямо пропорциональной зависимости от стадии ДЖ в организме беременной [11, 19]. Несвоевременное излитие околоплодных вод у беременных с ЛДЖ составляет 20,8%, что в 2 раза выше по сравнению с данными контроля (10,8%), а при ЖДА – в 2 раза выше, чем при ЛДЖ – у 40,3%. Слабость родовой деятельности при ЛДЖ выявлена у 13,9%, что в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения (9,7%), а в группе с ЖДА аномалии родовой деятельности встречаются чаще, чем в группе с ЛДЖ. Частота патологической кровопотери в послеродовом и раннем послеродовом периодах у женщин с ЛДЖ при беременности составляет 23,6%, что в 3 раза больше, чем в группе сравнения (7,5%) [7, 10, 11]. Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с ДЖ, являются угроза ее прерывания, преждевременные роды и плацентарная недостаточность. При ЖДС их частота возрастает от 28 до 40%. При беременности, осложненной МДЖ легкой степени, по сравнению с беременностью, не осложненной ДЖ, в 4 раза чаще наблюдаются плацентарная недостаточность и преждевременные роды; в 1,5 раза чаще – угроза прерывания беременности. При ДЖ у беременных в 1,5–2 раза чаще, по сравнению с популяцией, развивается преэклампсия [7, 10, 12].

В послеродовом периоде ДЖ при беременности отрицательно сказывается на инволюции матки; на лактации (гиполактация); эмоциональной сфере (раздражительность, депрессия); на частоте инфекционных осложнений и анемии в послеродовом периоде (у каждой третьей родильницы развивается МДЖ) [7, 18].

У плода и новорожденного (при МДЖ у матери) снижены запасы железа, высокая частота ЛДЖ

и МДЖ в грудном периоде; нередко бывает гипотрофия (19,7%), низкая масса тела, оценка по шкале Апгар, более высокий уровень неонатальной смертности; достоверно выше частота недоношенности и осложнений в раннем неонатальном периоде [5, 12, 20]. Железо необходимо для нормального роста, неврологического и психического развития и здоровья детей. ДЖ у матери при беременности может приводить к нарушениям

■ **Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с ДЖ, являются угроза ее прерывания, преждевременные роды и плацентарная недостаточность. При ЖДС их частота возрастает от 28 до 40%**

метаболизма в головном мозге, геномным изменениям у потомства [8, 18, 20]. Происходит задержка развития ЦНС в результате морфологических (миелинизации белого вещества); нейрохимических (метаболизма моноамина); биоэнергетических (функционирование гиппокампа) нарушений [15, 18–20]. ДЖ у матери во время беременности и при лактации приводит к метаболическим повреждениям у детей не только в неонатальном периоде, но и в отдаленном будущем [15, 17, 20]. Страдает психомоторное развитие и поведение, что проявляется нарушением познавательных функций и способности к обучению, снижением уровня умственного, моторного и речевого развития; ухудшением памяти. На фоне ДЖ у детей происходит изменение метаболизма клеточных структур, нарушение гемоглобинообразования, иммунного статуса [13, 19].

Среди отдаленных последствий влияния ДЖ при беременности на потомство в зрелом возрасте имеются данные: о повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний; о развитии диабета; об увеличении частоты развития артериальной гипертензии; о повышении риска развития шизофрении; о негативном влиянии на менструальный цикл у девочек [15, 17, 19, 20].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЛДЖ

Развитие ЛДЖ при беременности обусловлено:

- перерасходом железа из-за его повышенного потребления или ограниченного поступления;
- нарушением усвоения данного микроэлемента в желудочно-кишечном тракте;
- неадекватной продукцией ЭПО.

К перерасходу железа предрасполагают: истощенные запасы микроэлемента у 40–60% женщин до беременности; интенсификация эритропоэза, увеличение эритроцитарной массы; потребление плодом железа из материнского депо; недостаток железа в пище [1, 4, 6, 7]. Основной известной причиной нарушения усвоения железа в желудочно-кишечном тракте являются заболевания пищеварительной системы [16]. К факторам, предрасполагающим к неадекватной продукции ЭПО, относятся: непосредственно сам гестационный период, а также беременность, осложненная преэклампсией, острыми и хроническими заболеваниями, сопровождающимися воспалением; вирусные инфекции (ВПГ, ЦМВ, ВИЧ, гепатит А, В, С); аутоиммунные заболевания; злокачественные новообразования и т. п. [11, 17].

■ Для диагностики ЛДЖ в организме, так же как и для диагностики других стадий ДЖ, проводится определение показателей, характеризующих различные фонды метаболизма железа: транспортного, функционального, запасаемого и железорегуляторного

Железо не является единственным микроэлементом, участвующим в кроветворении. Велика роль и других незаменимых витаминов и микроэлементов: цианокобаламина, фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретинола, пиридоксина, рибофлавина, цинка и других, недостаточность которых в организме играет определенную роль в развитии ЖДС, включая ЛДЖ у беременных и родильниц [4, 12].

Значительная роль в развитии ЖДС у беременных отводится ЭПО, участнику системы железорегуляторного отдела метаболизма железа. ЭПО вырабатывается в почках и оказывает стимулирующий эффект на костный мозг; способствует пролиферации и препятствует апоптозу ранних эритроидных предшественников, оказывает стимулирующий эффект на синтез Hb и включение железа клетками костного мозга. Определяющими факторами механизма обратной связи, регулирующими скорость продукции RBC, являются гипоксия, уровень ЭПО и концентрация Hb. Стимулом к увеличению синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия. В норме в ответ на уменьшение величины Hb экспоненциально повышается функциональная активность ЭПО-образующего аппарата в почках, что приводит к увеличению уровня ЭПО в сыворотке [6, 12]. У беременных при развитии ЖДС отмечается снижение уровня коэффициента адекватности продукции ЭПО пропорционально стадии ДЖ. Адекватное функционирование железорегуляторного отдела метаболизма железа характеризуется уровнем КА ЭПО в пределах от 1,1 до 1,3, что наблюдается во II и III триместрах при беременности, не осложненной ДЖ, при ПДЖ и у 35% беременных с ЛДЖ. У 65% беременных с ЛДЖ наблюдается снижение функции железорегуляторного отдела, и уровень КА ЭПО у них находится в пределах 0,91–1,0. Нарушение функционирования железорегулирующего отдела метаболизма железа (неадекватная продукция ЭПО, несоответствие уровня ЭПО степени снижения Hb) наблюдается при МДЖ у беременных и характеризуется уровнем КА ЭПО <0,9. Неадекватная продукция ЭПО в среднем выявляется у 47% беременных с МДЖ легкой степени; у 50% беременных с МДЖ – на фоне гестоза (умеренной преэклампсии); у 60% беременных – с МДЖ и заболеваниями почек [7, 10].

Клинические признаки ДЖ у беременных преимущественно имеют место при крайней стадии – МДЖ. Клинические проявления МДЖ обусловлены, с одной стороны, наличием анемического синдрома, а с другой – дефицитом железа (гипосидерозом), некоторые признаки которого могут быть и при ранних стадиях ДЖ (ПДЖ и ЛДЖ).

Для диагностики ЛДЖ в организме, так же как и для диагностики других стадий ДЖ, проводится определение показателей, характеризующих различные фонды метаболизма железа: транспортно-го, функционального, запасного и железорегуляторного. Из показателей транспортного фонда в настоящее время наиболее приемлемым является определение СЖ, ТФ и КНТ. Помимо Нб как параметра функционального фонда, определяются другие гематологические показатели (RBC и Нт). Запасной фонд оценивается по уровню СФ, а железорегуляторный – по эритрокинетическим показателям (ЭПО и КА ЭПО) [1, 5, 8].

■ С учетом данных, полученных в последние годы, обоснованной является рекомендация отечественных исследователей о дополнительном применении 25–30 мг элементарного железа в сутки (помимо поливитаминов с железом) в конце III триместра с целью лечения ПДЖ, что является профилактикой ЛДЖ при беременности

Срок беременности, при котором развивается ЛДЖ у беременных, составляет $21,60 \pm 1,15$ недели [10]. С точки зрения характеристики различных фондов метаболизма железа у беременных с ЛДЖ, по сравнению с состоянием ПДЖ, уровень Нб, СФ и КА ЭПО достоверно ниже. Согласно данным исследований последних лет, при ЛДЖ у беременных уровень показателей транспортного фонда метаболизма железа находится в пределах нормативных значений ($\text{СЖ} \geq 13 \text{ мкмоль/л}$; $\text{КНТ} \geq 16\%$) [12], а не снижен ($\text{СЖ} < 12,5 \text{ мкмоль/л}$; $\text{КНТ} < 17\%$), как сообщалось ранее [12]. По мнению отечественных исследователей, это обеспечивается достаточным уровнем показателей регуляторного отдела метаболизма железа (ЭПО, КА ЭПО) при данной стадии ДЖ [4, 7, 11, 12].

Согласно данным литературы, при ЛДЖ у беременных уровни Нб, RBC, Нт соответствуют нормативным значениям, поэтому диагностика данной

стадии ДЖ считается возможной только при определении СФ, уровень которого, по данным одних авторов, составляет менее 12 мкг/л, по данным других – менее 15 мкг/л, а по данным третьих – менее 30 мкг/л [6, 12, 17].

Как показали последние работы, для диагностики ЛДЖ допустимо ориентироваться на уровни Нб (110–120 г/л), RBC (3,7–3,85) и Нт (35–37%). Определение уровня Нб, Нт и количества RBC при отсутствии условий для определения концентрации СФ является достаточным для решения вопроса о необходимости назначения селективной профилактики. Характерным для ЛДЖ у беременных является СФ от 20 до 30 мкг/л [2, 3, 7].

■ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛДЖ У БЕРЕМЕННЫХ

Если в развивающихся странах распространена рутинная (всем беременным) профилактика, то в индустриально развитых странах предпочтение отдается селективной профилактике (назначение ПЖ беременным с установленным ЛДЖ по уровню СФ) в режиме малых доз [15, 17].

Рутинная профилактика препаратами железа у беременных существует с 1968 г. Данные о ее эффективности противоречивы, однако в развивающихся странах, в отличие от индустриально развитых, традиционная диета не обеспечивает женщин достаточным количеством железа, поэтому применять ее необходимо [14, 21].

К рутинному методу профилактики можно отнести прием витаминно-минеральных комплексов. На фоне их приема сохраняются запасы железа при беременности. Другие исследователи считают, что предпочтительнее назначать 27 мг элементарного железа, содержащего гем, т. к. эквивалентная доза неорганического железа менее эффективна.

В настоящее время в разных регионах нет единого подхода к рутинной профилактике, и она продолжает претерпевать изменения по рекомендуемым дозам.

С учетом данных, полученных в последние годы, обоснованной является рекомендация отечественных исследователей о дополнительном применении 25–30 мг элементарного железа в сутки (помимо

мо поливитаминов с железом) в конце III триместра с целью лечения ПДЖ, что является профилактикой ЛДЖ при беременности [12].

Селективная профилактика. Рекомендации норвежского совета по здравоохранению базируются на разработанной схеме селективной профилактики (назначение ПЖ беременным с подтвержденными низкими запасами железа), основанной на раннем (до 12 недель гестации) определении СФ. При уровне СФ > 60 мкг/л ПЖ не показаны; при СФ 20–60 мкг/л назначение ПЖ необходимо с 20 недель; при СФ < 20 мкг/л ПЖ необходимы с 12–14 недель; при СФ < 15 мкг/л показано незамедлительное начало лечения [21]. Селективное назначение ПЖ в отличие от рутинного позволяет избежать дополнительного накопления железа в тканях беременных с гомо- или гетерозиготным гемохроматозом, частота которых в общей популяции составляет 0,5 и 12–13% соответственно.

Однако зарубежные исследователи не пришли к единому мнению как о дозировке железа для селективной профилактики, так и об уровне СФ, при котором ее следует назначать. Разброс текущих рекомендаций в работах зарубежных исследователей лежит в пределах между 60 и 120 мг элементарного железа в день. Доза менее 60 мг оказалась малоэффективной, а при дозе, превышающей 120 мг, увеличивается частота побочных эффектов. Согласно публикациям иностранных коллег остается неясным, при каком уровне СФ следует назначать селективную профилактику: при СФ 20–60 мкг/л или при СФ < 70 мкг/л [17, 20].

Существующие в мире противоречия по вопросу селективной профилактики во многом связаны с ограниченным числом научных исследований в этой области.

В нашей работе для профилактики ЛДЖ у беременных применялся антианемический комбинированный препарат Ферро-Фольгамма (Ferro-Folgamma), в состав которого входят:

- железа сульфат 112,6 мг;
- фолиевая кислота 5 мг;
- цианокобаламин 0,010 мг;
- аскорбиновая кислота 100 мг.

Входящий в состав препарата железа сульфат восполняет дефицит железа в организме. Аскорбиновая кислота способствует улучшению абсорбции железа в кишечнике. Цианокобаламин (витамин В12) и фолиевая кислота участвуют в образовании и созревании эритроцитов. Активные компоненты препарата Ферро-Фольгамма находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание, главным образом из верхнего отдела тонкой кишки, с отсутствием местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. Это способствует хорошей переносимости препарата со стороны ЖКТ. Препарат применялся у беременных с ЛДЖ по 1 капсуле 1 раз в день в течение двух месяцев.

■ Для профилактики ЛДЖ у беременных рекомендуется антианемический комбинированный препарат Ферро-Фольгамма (Ferro-Folgamma), в состав которого входят: железа сульфат 112,6 мг, фолиевая кислота 5 мг, цианокобаламин 0,010 мг, аскорбиновая кислота 100 мг

На фоне терапии при контрольном исследовании было отмечено повышение уровней Hb, Ht и RBC по сравнению с исходными ($p < 0,05$) и сохранение запасов железа. В результате сравнительного анализа акушерских осложнений у беременных с ЛДЖ, получавших и не получавших профилактику данным препаратом, частота плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и ЗВРП была достоверно ниже у женщин с компенсированным ДЖ ($p < 0,05$). Препарат Ферро-Фольгамма зарекомендовал себя у пациенток как препарат с минимальным количеством побочных эффектов. Наиболее распространенные нежелательные побочные эффекты, возникающие при приеме препаратов железа и связанные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (диспепсия, метеоризм, констипация и т. д.), не были отмечены ни в одном

наблюдении. Либо клинически их выраженность была настолько несущественна, что беременные при опросе не указали на них как на нежелательный эффект от приема препарата.

Ссылаясь еще раз на фундаментальные исследования, проведенные по данному вопросу, необхо-

димо указать, что отсутствие своевременного лечения ЛДЖ приводит к развитию МДЖ у 65% беременных, в то время как проведение профилактики в 94% предупреждает возникновение МДЖ у беременных и тем самым снижает частоту развития осложнений беременности [4, 7, 11, 12].



ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингофоритом // Проблемы репродукции. 2011. №5. С. 25–32.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2-е изд., испр и доп. / под ред. В.Н. Серова и Г.Т. Сухих. Т. 1 // Акушерство и неонатология. М., 2010. 775 с. С. 393–405.
3. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Синдром неадекватной продукции.
4. Горячев В.В. Метаболизм железа при беременности. Астрахань, 1994. 99 с.
5. Демихов В.Г. Этиология и патогенез анемии беременных // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004. Т. 3. № 1. С. 36–42.
6. Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 46 с.
7. Румянцев А.Г. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы) / А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарев. М., 2004. 328 с.
8. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. [и др.] Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология) // Разрешение (серия АА №0000151) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС от 18.01.2010 №2010/003. М.: МедЭкспертПресс, 2010. 28 с.
9. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. [и др.] Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология) // Разрешение (серия АА №0000150) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС от 18.01.2010 №2010/004. М.: МедЭкспертПресс, 2010. 16 с.
10. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. [и соавт.] Железодефицитные состояния у беременных и родильниц: учеб. пособие / под ред. Г.Т. Сухих и Т.А. Протопоповой. М., 2009. 80 с.
11. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц // Алгоритмы диагностики и лечения гинекологических заболеваний / под ред. В.Н. Серова. М.: Литтерра, 2008. Гл. 5. 160 с.
12. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. М.: Трида-Х, 2007. 73 с.
13. Baker W.F. Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2000. Vol. 14. № 5. P. 1061–1077.
14. Barton D.P. Maternal erythropoietin in singleton pregnancies: a randomized trial on the effect of oral hematinic supplementation / D.P. Barton, M.T. Joy, T.R. Lappin et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 170. № 3. P. 896–901.
15. Beard J.L. Why iron deficiency is important in infant development // J. Nutr. 2008. Dec. №138(12). P. 2534–2536.
16. Breyman C. Iron supplementation during pregnancy // Fetal and Maternal Medicine Review. 2002. Vol. 13. P. 1–29.
17. Georgieff M.K. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus // Biochem. Soc. Trans. 2008. Dec. №36(Pt6). P. 1267–1271.
18. Gordon N. Iron deficiency and the intellect // Brain & Development. 2003. Vol. 25. P. 3–8.
19. Insel B.J., Schaefer C.A., McKeague I.W., et al. Maternal iron deficiency and risk of schizophrenia in offspring // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. Oct. №65(10). P. 1136–1144.
20. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.