

Крамарский В.А., Трусов Ю.В., Файзуллина Н.И., Хышиктеев Л.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Обоснование. Сидеропения к концу беременности имеет место у всех без исключения матерей, причём именно селективное назначение препаратов железа, в отличие от рутинного, позволяет избежать гемохроматоза, частота которого в общей популяции составляет от 0,5 до 13 %.

Целью исследования являлась оптимизация индивидуальной стратегии профилактики дефицита железа при физиологической беременности.

Материалы и методы. Проведено проспективное преэкспериментальное исследование, критерием включения в которое было отсутствие у матери экстрагенитальной и акушерской патологии на протяжении первой половины беременности, отягощённого акушерского и гинекологического анамнеза. Исследуемая группа из 98 женщин с физиологической беременностью в сроке 20–24 недели была набрана методом простого случайного отбора. Для оценки дефицита железа запасов использовали показатели сывороточного ферритина, гемоглобина и сывороточного железа.

Результаты. При латентной стадии железодефицита на фоне месячной коррекции фенюльсом в дозе 90 мг элементарного железа в сутки произошёл статистически значимый прирост ферритина и железа сыворотки крови – соответственно, в 3 и 1,8 раза; при предлатентной стадии железодефицита на фоне месячной коррекции фенюльсом в дозе 45 мг элементарного железа в сутки произошёл статистически значимый прирост ферритина сыворотки крови в 1,4 раза. У всех женщин исследуемой группы в сроке 37–39 недель уровень гемоглобина не опускался ниже 110 г/л, не было выявлено преэклампсии, плацентарной недостаточности и невынашивания во второй половине беременности.

Заключение. У здоровых матерей в гестационном сроке 20–24 недели, особенно при повторной беременности, закономерно возникает потребность в восполнении запасов железа, которая успешно удовлетворяется приёмом в течение месяца фенюльса в дозах 45 или 90 мг/сут. при уровне сывороточного ферритина, соответственно, от 30 до 70 мкг/л или меньше 30 мкг/л.

Ключевые слова: дефицит, железо, латентная стадия, ферритин, гемоглобин, беременность, анемия, двухвалентное железо, профилактика, лечение

OPTIMIZING INDIVIDUAL IRON DEFICIENCY PREVENTION STRATEGIES IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Kramarskiy V.A., Trusov Yu.V., Fayzullina N.I., Khyshiktuev L.V.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Sideropenia by the end of pregnancy takes place in all mothers without exception. Moreover, the selective administration of iron preparations, in contrast to the routine, makes it possible to avoid hemochromatosis, frequency of which in the general population makes from 0.5 to 13 %.

The aim of the study was to optimize the individual strategy for the prevention of iron deficiency in physiological pregnancy.

A prospective pre-experimental study was conducted, the criterion of inclusion in which was the mother's extragenital and obstetrical pathology during the first half of pregnancy, a burdened obstetric and gynecological anamnesis. The study group of 98 women with a physiological pregnancy in the period of 20 to 24 weeks was recruited by simple random selection. Serum ferritin, hemoglobin, and serum iron were used to estimate iron deficiency.

In the latent stage of iron deficiency against a background of monthly correction with Fenules® in a dose of 90 mg of elemental iron per day, there was a significant increase in ferritin and iron in the blood rotor.

In healthy mothers, during the gestational period of 20–24 weeks, a regularity arises in the replenishment of iron status, especially in the case of repeated pregnancy, which is successfully satisfied during the month of Fenules® intake in doses of 45 mg or 90 mg per day with a serum ferritin level of, respectively, 30 up to 70 µg/l or less than 30 µg/l.

Key words: deficiency, iron, latent, ferritin, hemoglobin, pregnancy, anemia, bivalent, prevention, treatment

ВЕДЕНИЕ

В настоящее время наряду с железодефицитной анемией выделяют железодефицитное состояние без анемии – скрытый дефицит железа, сидеропению. Под сидеропенией понимают уменьшение содержания железа в запасах при нормальных показателях гемоглобина и числа эритроцитов, которое при отсутствии компенсации рано или

поздно приводит к анемии [3]. Беременные женщины составляют 41,8 % людей с этой проблемой, охватившей четверть населения планеты [11] и обусловленной в 70–80 % случаев дефицитом железа [3]. Причём частота сидеропении у матерей значительно выше [8], и к концу беременности скрытый дефицит железа имеет место у всех без исключения беременных [18].

В период истощения запасов железа снижается микровязкость в поверхностных слоях липидного биослоя и наблюдается увеличение трансмембранной проницаемости клеток [6], инициирующее в ней дефицит энергопродукции, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления, активацию фосфолипаз, протеаз, нарушение ионного гомеостаза [1]. Указанные мембранопатологические изменения уменьшаются на этапе железодефицитного эритропоэза и железодефицитной анемии [6], уступая место патогенетическому влиянию гемической гипоксии [2]. Для железодефицитных состояний на донозологическом этапе установлена связь с развитием преэклампсий, плацентарной недостаточностью, преждевременными родами и угрожающим выкидышем в 28–40 % случаев [14].

По результатам государственных программ под эгидой ООН с охватом 70 000 беременных выявлено, что у 60–70 % из них уровень гемоглобина превышает 110 г/л, и они не нуждаются в профилактическом приёме железа [15]. В кокрановском обзоре проиллюстрирована одинаковая эффективность прерывистого и непрерывного профилактического приёма железа в сочетании с витаминами и без них [16]. Эмпирическая стратегия назначения железосодержащих препаратов всем беременным используется преимущественно в развивающихся странах. В развитых странах отдаётся предпочтение селективному (индивидуальному) подходу в режиме малых доз в зависимости от уровня сывороточного ферритина [10]. В России одним из режимов профилактического приёма железа является его использование в конце третьего триместра по 25–30 мг/сутки [4]. В противовес последнему исследователи из Белоруссии [5] подчёркивают необходимость профилактики анемии у всех беременных на протяжении последних двух триместров в суточной дозе элементарного железа 3000–4000 мг. По данным ВОЗ, именно селективное назначение препаратов железа, в отличие от рутинного, позволяет избежать гемохроматоза частота которого в общей популяции составляет от 0,5 до 13 % [7].

Применение пероральных препаратов железа усугубляет запоры и вздутие живота, характерные для беременных [9] и реже может сопровождаться диареей, металлическим привкусом во рту и густым, зелёным стулом. Побочные эффекты регистрируются в 70 % случаев [17], что требует уменьшения дозы препарата вплоть до его отмены и соблюдения соответствующей диеты. С другой стороны, считается, что без приёма препаратов железа покрыть его дефицит невозможно [3]. Поэтому чрезвычайно актуальным становится поиск новых подходов к режиму их использования при беременности.

На клинической модели дисбаланса между потребностью в железе и возможностью её удовлетворения путём мобилизации запасов железа в ответ на введение эритропоэтина (у пациентов на гемодиализе) показано закономерное развитие дефицита железа в отсутствие дополнительного поступления последнего [13]. Эритропоэтин в крови плода начинает определяться на 16-й неделе его развития и постепенно его концентрация увеличивается к сроку

родов [12], наслаиваясь на его градуальный прирост у беременной и выступая фактором рекрутизации железа запасов сначала в плаценте, а затем и у матери.

Гипотеза исследования заключалась в том, что при физиологическом течении беременности в сроке 20–24 недели имеет место существенный прирост потребности в железе, своевременное удовлетворение которого позволит избежать развития железодефицитной анемии к сроку родов, а также преэклампсии, плацентарной недостаточности и невынашивания во второй половине беременности.

Целью исследования являлась оптимизация индивидуальной стратегии профилактики дефицита железа при физиологической беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное преэкспериментальное исследование, критерием включения в которое было отсутствие у матери у матери экстрагенитальной и акушерской патологии на протяжении первой половины беременности, отягощённого акушерского и гинекологического анамнеза. Группа из 98 женщин с физиологической беременностью в сроке 20–24 недели была набрана методом простого случайного отбора. Наблюдение проводилось до срока доношенной беременности. Исследование проведено на базе Иркутского городского перинатального центра.

«Золотым стандартом» донозологической диагностики железодефицитной анемии в настоящее время считается концентрация сывороточного ферритина, которая коррелирует с величиной запасов железа и выступает мерой контроля их восполнения [8]. При оценке этого показателя у беременных использовались рекомендации ВОЗ: концентрация сывороточного ферритина от 30 до 70 мкг/л соответствует запасам железа от 200 до 500 мг и определяет применение железа в суточной дозе 40 мг; концентрация сывороточного ферритина менее 30 мкг/л соответствует запасам железа менее 200 мг и диктует необходимость использования от 60 до 80 мг железа в сутки; при уровне ферритина в сыворотке крови более 70 мкг/л запасы железа считаются достаточными, и необходимость в их восполнении отсутствует. Кроме сывороточного ферритина, использовалось определение гемоглобина и сывороточного железа (связанного с трансферинем).

Для коррекции железодефицита применялся фенюльс, представленный микронизированной формой двухвалентного железа и комплексом витаминов, обеспечивающих улучшение всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте. Препарат практически не вызывает побочных эффектов, обладает сниженной опасностью прооксидантного и лизоцимтропного действия, хорошей комплаентностью за счёт пролонгированного действия (в течение 12 часов после приёма). При латентной и предлатентной стадиях железодефицита имеет место меньшая и большая потребность в железе, и назначается, соответственно, по 1 капсуле (45 мг элементарного железа) и по 2 капсулы (90 мг элементарного железа) препарата. Контроль восполнения железа запасов проводили через 4 недели приёма препарата.

Данное исследование одобрено локальным комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования на заседании от 23 июня 2016 года (протокол № 6).

Статистическую обработку проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев в программе «Биостат».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сплошной выборке – 98 беременных с донозологическим железодефицитом; латентная и предлатентная стадии установлены, соответственно, у 20 и 78 (78 из 98; биномиальный критерий m ; $p < 0,01$). При этом установлено неслучайное доминирование в этой совокупности здоровых беременных с предлатентной стадией дефицита железа с менее выраженной потребностью в его восполнении и статистически значимое меньшинство (20 из 98; критерий знаков G ; $p < 0,01$) матерей с латентной стадией дефицита железа с более выраженной потребностью в его восполнении. То есть у здоровых беременных в сроке 20–24 недели возникает закономерное повышение потребности в восполнении запасов железа. Последнее находится во временной связи с предшествующим становлением синтеза эритропоэтина у плода и в определённой мере может объясняться перераспределением этого микроэлемента в плаценту и к плоду.

При сопоставлении процентных долей повторнородящих в группе предлатентной и латентной стадии железодефицита (соответственно, 45 % и 88,5 %; угловой критерий Фишера $\phi = 3,906$; $p < 0,01$) установлено увеличение удельного веса повторнородящих при переходе между указанными стадиями железодефицита. Тем самым у матерей при увеличении паритета беременности выявлена более выраженная потребность восполнения железа запасов, по сравнению с таковой у первородящих.

Динамика уровней гемоглобина, сывороточного железа и ферритина на фоне приёма фенюльса представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что при латентной стадии железодефицита на фоне месячной коррекции фе-

нюльсом в дозе 90 мг элементарного железа в сутки произошёл статистически значимый прирост ферритина и железа сыворотки крови – соответственно, в 3 и 1,8 раза; при предлатентной стадии железодефицита на фоне месячной коррекции фенюльсом в дозе 45 мг элементарного железа в сутки произошёл статистически значимый прирост ферритина сыворотки крови в 1,4 раза.

У всех женщин исследуемой группы в сроке 37–39 недель уровень гемоглобина не опускался ниже 110 г/л, не было выявлено преэклампсии, плацентарной недостаточности и невынашивания во второй половине беременности, что служило свидетельством в пользу эффективности выбранной индивидуальной стратегии профилактики железодефицитной анемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У здоровых матерей в гестационном сроке 20–24 недели, особенно при повторной беременности, закономерно возникает потребность в восполнении запасов железа, которая успешно удовлетворяется приёмом в течение месяца фенюльса в дозах 45 или 90 мг/сут при уровне сывороточного ферритина, соответственно, от 30 до 70 мкг/л или меньше 30 мкг/л.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 334–354.

Borovskaya MK, Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Koryakina LB, Kurilskaya TE, Pivovarov YuI. (2010). Structural and functional characterization of the erythrocyte membrane and its changes in various pathologies [Strukturno-funktsional'naya kharakteristika membrany eritrotsita i ee izmeneniya pri patologiyakh raznogo

Таблица 1
Динамика уровней гемоглобина, сывороточного железа и ферритина у беременных при дефиците запасов железа на фоне приёма фенюльса

Table 1
Dynamics of hemoglobin, serum iron and ferritin levels in pregnant women with the deficit of iron status against the background of Fenules® intake

Показатель	До коррекции ($M \pm m$)	После коррекции ($M \pm m$)	t-критерий Стьюдента	Уровень значимости p
Латентная стадия железодефицита ($n = 20$)				
Сывороточный ферритин, мкг/л	24,3 \pm 2,4	71,5 \pm 4,3	9,585	0,000
Сывороточное железо, мкм/л	10,5 \pm 0,9	18,1 \pm 1,6	4,140	0,000
Гемоглобин, г/л	115,4 \pm 4,7	117 \pm 2,6	0,298	0,766
Предлатентная стадия железодефицита ($n = 78$)				
Сывороточный ферритин, мкг/л	37,6 \pm 5,5	51,7 \pm 2,3	2,365	0,019
Сывороточное железо, мкм/л	17,5 \pm 2,3	18,2 \pm 0,7	2,404	0,771
Гемоглобин, г/л	112,8 \pm 1,7	116,3 \pm 2,1	1,678	0,197

geneza]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 334-354.

2. Патофизиология: учебник: в 2 т. / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой; 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 10–43.

Novitskiy VV, Goldberg ED, Urazova OI. (2009). Pathophysiology: textbook [*Patofiziologiya: uchebnik*]. Moskva, 2, 10-43.

3. Руководство по гематологии: в 3 т. / Под ред. А.И. Воробьева; 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Нью-диамед, 2005. – Т. 3. – С. 148–190.

Vorobyev AI. (2005). Hematology: manual [*Rukovodstvo po gematologii*]. Moskva, 3, 148-190.

4. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология). – М.: МедЭкспертПресс, 2010. – 16 с.

Serov VN, Burlev VA, Konovodova EN. (2010). Prevention of manifest iron deficiency in pregnant women and puerperants (medical technology) [*Profilaktika manifestnogo defitsita zheleza u beremennykh i rodil'nits (meditsinskaya tekhnologiya)*]. Moskva, 16 p.

5. Смирнова Л.А., Силыва В.Л., Лакотко Н.Н. Анемия беременных (оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения) // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: сб. науч. тр. – Гродно, 2002. – Т. 2. – С. 115–118.

Smirnova LA, Silyava VL, Lakotko NN. (2002) Anemia in pregnant women (optimization of the methods of diagnosis, prevention and treatment) [*Anemiya beremennykh (optimizatsiya metodov diagnostiki, profilaktiki i lecheniya)*]. VII sjezd akusherov-ginekologov i neonatologov Respubliki Belarus': *sbornik nauchnykh trudov*. Grodno, 2, 115-118.

6. Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Пахмутова О.А. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов девочек-подростков и молодых женщин при латентном дефиците железа // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 4. – С. 97–103.

Tereshchenko SY, Kasparov EV, Pakhmutova OA. (2009). Structural and functional state of erythrocyte membranes of adolescent girls and young women with latent iron deficiency [*Strukturno-funktsional'noe sostoyanie membran eritrotsitov devochek-podrostkov i molodykh zhenshchin pri latentnom defitsite zheleza*]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (4), 97-103.

7. Якунина Н.А., Докуева Р.С.-Э, Зайдиева З.С. Дефицит железа у беременных, пути профилактики // Медицинский совет. – М., 2014. – № 7. – С. 18–23.

Yakunina NA, Dokuyeva RS-E, Zaydieva ZS. (2014). Iron deficiency in pregnant women, method of prevention [*Defitsit zheleza u beremennykh, puti profilaktiki*]. *Meditsinskiy sovet*, (7), 18-23.

8. Bencaiova G, Burkhardt T, Breymann C. (2012) Anemia – prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*, 23 (6), 529-533.

9. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SS, Nygaard IE. (2007). Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol*, 110 (6), 1351-1357.

10. Breymann C. (2002). Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev*, 13, 1-29.

11. De Benoist B. (2008) Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. Geneva. Available at: http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/ru/ (date of access 28.02.2017).

12. Forestier F, Daffos N, Catherine M. (1991). Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*, 77 (11), 2360-2363.

13. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wünsch H. (1995) Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis*, 26 (2), 292-299.

14. Kozuki N, Lee AC, Katz J. (2012) Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*, 142 (2), 358-362.

15. Pappagallo S, Bull DL. (1996). Operational problems of an iron supplementation programme for pregnant women: an assessment of UNRWA experience. *Bull World Health Organ*, 74 (1), 25-33.

16. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. (2015). Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD009997. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009997.pub2/full> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009997.pub2/full> (date of access 28.02.2017). DOI: 10.1002/14651858.CD009997.pub2

17. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. (2011). Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD003094. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003094.pub3/full> (date of access 28.02.2017). DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub3

18. Stoltzfus RJ, Mullany LC, Black RE. (2004) Iron deficiency anemia *Comparative Quantification of Health Risks*. Geneva, 163-209.

Сведения об авторах Information about the authors

Крамарский Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 33-57-45; e-mail: kramarskye@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7317-1407>

Kramarsky Vladimir Alexandrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 33-57-45; e-mail: kramarskye@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7317-1407>

Трусов Юрий Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: 4pyco4@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-0040-9626>

Trusov Yuriy Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Teaching assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: 4pyco4@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-0040-9626>

Файзуллина Наталья Ильдусовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: natalia.fayzullina@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-4438-2373>

Fayzullina Natalia Ildusovna – Candidate of Medical Sciences, Teaching assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: natalia.fayzullina@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-4438-2373>

Хышиктуев Леонид Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: hlv@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0907-9670>

Khyshiktuev Leonid Vladimirovich – Candidate of Medical Sciences, Teaching assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: hlv@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0907-9670>