

Е. Г. Сюдюкова

Челябинская государственная медицинская академия
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Россия
E-mail: seg269@mail.ru

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Изучено влияние препаратов железа разной валентности на течение гестационного процесса у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА). В исследовании приняли участие 77 беременных с ЖДА, из них 48 пациенток получали препарат двухвалентного железа (сорбифер) и 29 – препарат трехвалентного железа (ферлатум). Контрольную группу составили 20 женщин с физиологическим течением беременности. Проанализированы параметры красной крови и частота развития акушерских осложнений на фоне терапии препаратами железа. Выявлено, что терапия беременных с ЖДА препаратом трехвалентного железа оказалась более эффективной в плане восстановления показателей красной крови по сравнению с использованием препарата двухвалентного железа. По нашему мнению, дефицит железа приводит к развитию осложнений гестационного процесса, но частота акушерской патологии на фоне терапии ЖДА препаратом двухвалентного железа оказалась выше, чем при лечении препаратом трехвалентного железа. Наличие корреляционных связей между различными акушерскими осложнениями свидетельствует об однотипных механизмах их развития.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, лечение, исходы беременности и родов.

Актуальность исследования связана с высокой частотой развития дефицита железа во время беременности (21–89 % при диагностике по уровню гемоглобина и 49–99 % – по уровню сывороточного железа), что приводит к развитию акушерских осложнений [1–5]. Железодефицитная анемия (ЖДА) сопровождается развитием гемической гипоксии [1; 2; 6; 7], которая способствует активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и цитокинового стресса, приводит к эндогенной интоксикации [3; 4; 6–8]. Этот механизм рассматривается как один из основных при развитии преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, перинатального поражения плода и новорожденного [4; 9; 10].

Основным принципом лечения дефицита железа является назначение препаратов железа. Все железосодержащие средства подразделяют на две основные группы [2–5]: ионные (солевые и полисахаридные соединения двухвалентного железа) и неионные (соединения трехвалентного железа) препараты железа. Большинство современных препаратов являются соединениями двухва-

лентного железа [1; 3]. Всасывание этих препаратов в тонкой кишке происходит по градиенту концентрации путем простой диффузии. Из лекарственной формы всасывается не более 10–12 % содержащегося в ней двухвалентного железа, поэтому количество остаточного железа в органах пищеварения остается значительным. В просвете кишечника соли железа могут взаимодействовать с компонентами пищи или другими лекарственными препаратами, что резко снижает его всасывание. В слизистой оболочке кишечника в процессе восстановления двухвалентного железа в трехвалентное образуются свободные радикалы, что обуславливает потенциальную токсичность этих лекарственных веществ [4; 5; 11].

Железо из неионных соединений переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из лекарственного средства путем активного транспорта с участием специального белка-переносчика, в связи с чем передозировка препарата практически отсутствует, действие на слизистую оболочку желудка минимально в отличие от ионных соединений [4; 11]. Поскольку при приме-

нении неионных соединений отсутствует процесс восстановления железа, не отмечается свободно-радикального повреждения ферментов и мембран, снижается потенциальная опасность повреждающего действия препаратов железа на организм матери и плода [5; 12].

Назначение беременным с ЖДА препаратов двухвалентного железа, которые являются прооксидантами [4; 5; 11], может усиливать отрицательный эффект сидеропении и гемической гипоксии и привести к осложнениям гестации [5].

Цель исследования – изучить влияние препаратов железа разной валентности на течение гестационного процесса у беременных с ЖДА.

Материал и методы

Обследовано 77 беременных с ЖДА при сроке гестации $28,20 \pm 0,76$ нед. Критериями включения в группу были уровень гемоглобина ниже 110 г/л, средний объем эритроцита (MCV) менее 80 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) менее 27 пг, содержание сывороточного железа (СЖ) менее 12,5 ммоль/л, ферритина сыворотки (ФС) менее 12,5 мкг/л. Вышеуказанные параметры, согласно данным литературы [1–3], являются критериями ЖДА.

Среди обследованных лиц 48 человек получали в качестве этиотропной терапии по поводу ЖДА препарат двухвалентного железа – сорбифер дурулес («Эгис», Венгрия), содержащий 320 мг сульфата железа (100 мг двухвалентного железа) и 60 мг аскорбиновой кислоты (1-я группа), 29 женщин – препарат трехвалентного железа – ферлатум («Italfarmaco», Италия), содержащий 800 мг железа протеин сукцината – эквивалент 40 мг двухвалентного железа (2-я группа). Принципы формирования этих клинических групп: однородность возрастного состава, сопоставимость социального статуса, срока беременности и паритета, характера экстрагенитальной, гинекологической и акушерской патологии на момент включения, сроков появления и степени тяжести анемического синдрома. Средний возраст беременных 1-й группы составил $24,27 \pm 0,71$, 2-й группы – $25,66 \pm 0,99$ лет.

В качестве контрольной группы использованы данные 20 женщин с физиологиче-

ским течением беременности, средний возраст которых составил $24,35 \pm 0,98$ лет.

Женщины, участвовавшие в исследовании, находились в равноправных условиях, нарушений в питании не выявлено, в течение всей беременности они принимали поливитаминный препарат элевит (1 табл./сут.) и йодомарин (200 мг/сут.). Пациентки при развитии у них акушерских осложнений получали адекватную терапию по общепринятой схеме [2] в зависимости от степени тяжести, клинических проявлений и сопутствующей соматической патологии.

Беременные обследованы дважды: на момент начала исследования и через месяц терапии препаратами железа. Гематологический контроль включал определение гемоглобина, количества эритроцитов, ретикулоцитов, гематокрита, СОЭ, MCV, MCH и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) по общепринятой методике [6]. Уровень железа сыворотки определяли колориметрическим методом, ферритина – иммунотурбидиметрическим тестом.

Степень тяжести гестоза оценивалась по шкале Г. М. Савельевой [2]. С помощью ультразвуковой фетометрии устанавливался диагноз синдрома задержки развития плода (СЗРП), его форма и степень. При исследовании плаценты определяли ее расположение, толщину и структуру (степень зрелости по Р. Grannum) [2]. Гемодинамические нарушения в системе «мать – плацента – плод» выявлялись при оценке кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артериях пуповины [2]. С целью интерпретации данных антенатальной кардиотографии использовалась балльная оценка по W. Fischer (1976) в модификации Г. М. Савельевой [2]. Состояние новорожденного оценивалось по шкале Апгар.

Статистические расчеты выполнены с помощью пакетов программ SPSS 12.1, Statistica 6.0, Stadia 6.3. Используются методы описательной статистики с получением оценок математических ожиданий, дисперсий и мод. Для выявления различий между группами обследуемых использовали критерии Манна – Уитни, χ^2 и Z-критерий при $p < 0,05$. Критерий рангов Уилкоксона использовался для выявления динамики переменных в группе. Для установления степени корреляционной зависимости между показателями использовался непараметрический корреляционный анализ.

Показатели эритроцитарного ростка крови у обследованных беременных ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа	
	до лечения	через месяц	до лечения	через месяц	1-е обследование	через месяц
	1	2	3	4	5	6
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,69 \pm 0,02	3,67 \pm 0,03	3,70 \pm 0,06	3,93 \pm 0,05 $p_{3-4} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$	3,96 \pm 0,06 $p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,005$	3,83 \pm 0,03 $p_{2-6} < 0,003$
Гемоглобин, г/л	93,42 \pm 1,00	107,27 \pm 1,20 $p_{1-2} < 0,001$	91,38 \pm 1,87	114,76 \pm 2,08 $p_{3-4} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,002$	121,50 \pm 1,86 $p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$	119,15 \pm 1,30 $p_{2-6} < 0,001$
Гематокрит, %	29,13 \pm 0,18	31,73 \pm 0,28 $p_{1-2} < 0,001$	29,15 \pm 0,47	33,80 \pm 0,49 $p_{3-4} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$	35,91 \pm 0,45 $p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$	34,88 \pm 0,36 $p_{2-6} < 0,001$
MCV, мкм ³	79,04 \pm 0,19	86,55 \pm 0,65 $p_{1-2} < 0,001$	78,50 \pm 0,34	85,94 \pm 3,52 $p_{3-4} < 0,001$	90,80 \pm 0,42 $p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$	90,99 \pm 0,31 $p_{2-6} < 0,001$, $p_{4-6} < 0,001$
MCHC, г/дл	32,04 \pm 0,22	33,79 \pm 0,16 $p_{1-2} < 0,001$	31,54 \pm 0,26	33,89 \pm 0,25 $p_{3-4} < 0,001$	33,83 \pm 0,24 $p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$	34,17 \pm 0,20
MCH, пг	25,35 \pm 0,21	29,27 \pm 0,25 $p_{1-2} < 0,001$	25,61 \pm 0,25	29,13 \pm 0,33 $p_{3-4} < 0,002$	30,71 \pm 0,23 $p_{1-5} < 0,001$, $p_{3-5} < 0,001$	31,10 \pm 0,19 $p_{2-6} < 0,001$, $p_{4-6} < 0,001$

Результаты исследования и обсуждение

При изучении гематологических показателей у беременных с ЖДА на момент включения в исследование (см. таблицу) выявлено достоверное снижение уровня гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита, MCV, MCH, MCHC по сравнению с аналогичными данными лиц контрольной группы. СОЭ, показатели анизо- и пойкилоцитоза у пациенток с ЖДА оказались выше, чем в группе контроля. Количество ретикулоцитов у женщин с ЖДА ($5,90 \pm 0,15$ %) было достоверно ($p < 0,001$) снижено по сравнению с нормой при беременности ($7,20 \pm 0,14$ %). Показатели сывороточного железа ($9,70 \pm 0,23$ мкмоль/л) и ферритина сыворотки ($8,09 \pm 0,25$ мкг/л) у беременных с дефицитом железа оказались достоверно ($p < 0,001$) меньше аналогичных показателей в группе контроля ($19,73 \pm 0,65$ мкмоль/л и $21,50 \pm 0,61$ мкг/л соответственно). Таким образом, у беременных констатирована гипохромная и микроцитарная анемия со сниженными показателями запасов железа.

Известно, что дефицит железа и сопутствующая гемическая гипоксия [1; 2; 6; 7] стимулируют выброс провоспалительных цитокинов и активацию ПОЛ [3; 4; 6–8], что приводит к супрессии эритропоэза, повреждению продукции эритропоэтина, снижению чувствительности прекурсоров к его действию [7].

Через месяц после начала лечения (см. таблицу) у беременных 1 и 2-й групп произошло достоверное увеличение показателей гемоглобина, гематокрита, MCH, MCHC, а уровень анизо- и пойкилоцитоза снизился. Однако MCV и MCH оставались меньше аналогичных параметров в контрольной группе. Число эритроцитов по сравнению с показателями до лечения достоверно повысилось только у женщин 2-й группы, получавших препарат трехвалентного железа.

У пациенток 1-й группы количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрит оказались меньше, а показатели анизо- и пойкилоцитоза больше, чем во 2-й группе. Через месяц после начала лечения в 1-й группе ЖДА сохранялась у 68,8 % беременных, во 2-й – у 34,5 % лиц ($p < 0,01$).

Таким образом, терапия беременных с ЖДА препаратом ферлатум оказалась более

эффективной в плане восстановления показателей эритропоэза, чем в случае использования сорбифера. По нашему мнению, причиной этого являются особенности метаболизма препаратов железа с разной валентностью. Ионы двухвалентного железа, являясь прооксидантами [4; 5; 11], увеличивают перекисное воздействие на мембраны клеток, усиливая отрицательный эффект гемической гипоксии, характерной для ЖДА [1; 2; 6; 7]. ПОЛ и воспалительные цитокины приводят к необратимому повреждению мембранных структур эритроцитов [4], угнетают эритропоэз [7], нарушают метаболизм железа [6; 7]. При лечении препаратами двухвалентного железа обнаружен эффект подавления выработки эритропоэтина [13]. Таким образом, на фоне приема препаратов двухвалентного железа происходит формирование ряда явлений, приводящих к усугублению патологического процесса, связанного с дефицитом железа.

На момент включения в исследование у беременных с ЖДА не было гестоза. В динамике у 73,0 % пациенток 1-й группы на сроке гестации 30 нед. и 58,6 % лиц 2-й группы на сроке 31 нед. сформировался гестоз легкой степени. Частота и срок появления гестоза у беременных обеих групп были одинаковы. В дальнейшем гестоз средней степени тяжести выявлен у 33,3 % пациенток 1-й группы на сроке гестации 37 нед. и у 3,5 % лиц 2-й группы на сроке 38 нед. ($p < 0,02$). Таким образом, частота развития среднетяжелого гестоза у женщин, получавших двухвалентное железо, была достоверно выше, чем у беременных с терапией железом (III).

Нами изучены корреляционные связи тяжести гестоза. Положительные корреляционные взаимоотношения выявлены с осложнениями беременности и родов: синдромом задержки развития плода (СЗРП) ($r = 0,217$, $p < 0,02$), угрозой невынашивания ($r = 0,230$, $p < 0,01$), объемом кровопотери в родах ($r = 0,297$, $p < 0,001$), задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) ($r = 0,246$, $p < 0,005$). Наличие корреляционных связей между указанными акушерскими осложнениями свидетельствует об однотипных механизмах их развития [4; 9; 10].

На момент первого обследования плацентарная недостаточность и гипоксия плода встречались одинаково часто в обеих группах беременных с ЖДА. У 25 % лиц 1-й

группы и 24,1 % пациенток 2-й группы выявлен СЗРП 1-й степени асимметричной формы. В динамике в 1-й группе частота СЗРП (41,7 %, $p < 0,005$) и степень его тяжести (12,5 % СЗРП средней степени, $p < 0,02$) оказались выше, чем у лиц 2-й группы (СЗРП 13,8 %, патологии средней степени не было).

В механизмах развития гестоза и плацентарной недостаточности с СЗРП много общего: цитокиновый каскад, активация ПОЛ, эндогенная интоксикация [4; 9; 10]. Дефицит железа и связанная с ним гемическая гипоксия характеризуются аналогичными патологическими процессами [3; 4; 6; 7]. Назначение в этих условиях препаратов двухвалентного железа, которые являются прооксидантами, усугубляет ситуацию.

Самопроизвольные роды произошли у 64,6 % женщин 1-й группы, 82,8 % – 2-й и у всех – в контрольной группах. У 91,7 % рожениц, принимавших железо (II), 58,6 % лиц, получавших железо (III), и 40,0 % рожениц контрольной группы в родах возникли осложнения. Выявлены статистически значимые отличия в частоте развития аномалий родовой деятельности (1-я группа – 45,8 %, 2-я – 20,7 %, контрольная группа – 20 %, p_{1-2} , $p_{1-к} < 0,05$), материнского травматизма (33,3, 20,7, 5,0 соответственно, $p_{1-к} < 0,02$), острой гипоксии плода (1-я группа – 12,5 %, 2-я и контрольная группы – 0,0 %; p_{1-2} , $p_{1-к} < 0,05$). Кровопотеря в родах у рожениц с анемией (1-я группа – $250,00 \pm 36,75$ мл, 2-я – $195,83 \pm 4,17$ мл) была одинаковой, но оказалась больше ($p_{1-к} < 0,007$, $p_{2-к} < 0,05$), чем в контрольной группе ($180,00 \pm 5,62$ мл). Частота оперативного родоразрешения у беременных с ЖДА (1-я группа – 25,4 % и 2-я – 17,2 %) оказалась выше, чем в контрольной группе (0,0 %). В 1-й группе частота операций в экстренном порядке (20,8 %) была выше ($p_{1-2} < 0,003$), чем во 2-й группе (0,0 %).

Средние показатели массы тела и роста у новорожденных 1-й группы составили $3181,9 \pm 63,1$ г и $50,5 \pm 0,3$ см, во 2-й – $3238,8 \pm 131,8$ г и $50,9 \pm 0,3$ см соответственно, в контрольной группе – $3418,2 \pm 173,8$ г ($p_{1-2} < 0,003$; $p_{2-к} < 0,05$) и $52,1 \pm 0,4$ см ($p_{1-к} < 0,01$; $p_{2-к} < 0,05$). Количество детей с ЗВУР (35,4 %) от матерей, лечившихся препаратом сорбифер, было выше по сравнению со 2-й (10,3 %) и контрольной (0,0 %) группами. При оценке состояния

новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте оказалось, что в состоянии асфиксии в 1 группе родилось 50 % детей, во 2-й – 48,3 % человек, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе. На 5-й минуте данное осложнение имели 25 % детей 1-й группы, что было выше, чем во 2-й и контрольной группах (3,4 и 0,0 % соответственно). Во 2-й и контрольной группах не было новорожденных в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени, что зарегистрировано на 1-й и 5-й минутах у детей из 1-й группы. Таким образом, ЖДА сопровождается снижением морфофункциональных показателей у новорожденных, однако на фоне приема препаратов двухвалентного железа указанные изменения были более выраженными.

У пациенток с ЖДА чаще, чем в популяции, встречались акушерские осложнения [1–3; 5]. Несомненно, патология беременности, возникающая на фоне ЖДА (гестоз, плацентарная недостаточность с выраженной гипоксией плода), оказывает отрицательное влияние на течение родов и состояние новорожденного. Для данной патологии описаны однотипные изменения, характерные для синдрома системного воспалительного ответа [9]. Препараты двухвалентного железа, очевидно, провоцируют запуск процессов, характерных для такого ответа [4; 5; 11], осложняя течение беременности и родов, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Выводы

1. Терапия беременных с железодефицитной анемией препаратом трехвалентного железа (ферлатум) оказалась более эффективной в плане восстановления показателей красной крови, чем при использовании препарата двухвалентного железа.

2. Показано, что дефицит железа при беременности приводит к развитию множественных акушерских осложнений. У пациенток, получавших препарат двухвалентного железа, частота осложнений гестационного процесса была выше, чем у женщин, принимавших препарат трехвалентного железа.

3. Наличие корреляционных связей между различными акушерскими осложнениями свидетельствует об однотипных механизмах их развития.

Список литературы

1. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 2003.
2. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э. К. Айломазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. М., 2007.
3. Серов В. Н., Баркаган З. С., Воробьев П. А. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. М., 2005.
4. Серов В. Н., Шаповаленко С. А. Диагностика и лечение железодефицитных анемий у беременных // Рус. мед. журн. 2005. Т. 17, № 13. С. 1143–1145.
5. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Самбурова Н. В. Современные подходы в лечении железодефицитных анемий у беременных // Фарматека. 2005. № 15. С. 6–9.
6. Новик А. А., Богданов А. Н. Анемии (от А до Я): Руководство для врачей. СПб., 2004.
7. Захаров Ю. М. Современный курс классической физиологии / Под ред. Ю. В. Наточина, В. А. Ткачука. М., 2007.
8. Медвинский И. Д. Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2004.
9. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М., 2006.
10. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. Role of Oxidative Stress in Female Reproduction // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005. № 3. P. 28–29.
11. Franchini M. Recent Acquisitions in the Management of Iron Overload // *Ann. Hematol.* 2005. Vol. 84, № 10. P. 640–645.
12. Тайпурова А. М. Комплексный анализ эффективности и переносимости современных препаратов железа для лечения анемии беременных // Журн. акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54, № 4. С. 26–30.
13. Аристова И. В. Магнитолазерная терапия в комплексе лечения анемии у беременных // *Мать и дитя: Материалы IX Рос. форума.* М., 2007. С. 15.

Материал поступил в редколлегию 18.04.2011

E. G. Syundyukova

IRON-DEFICIENCY ANEMIA AND PREGNANCY

We studied the influence of iron-preparations of different valency on the course of gestational process in women with iron-deficiency anemia. 77 pregnant women with iron-deficiency anemia took part in our research, 48 of them were administered the preparation of ferrous iron (Sorbifer) and 29 – the preparation of ferric iron (Ferlatum). The 20 women with physiological course of pregnancy composed the control group. We analyzed the parameters of red blood and the rate of obstetric pathology taking into consideration the therapy with preparations of ferrous and ferric iron. It was determined that the treatment of iron-deficiency anemia in pregnant women by means of ferric iron (Ferlatum) appeared to be more effective in the restoration of red blood indices than the treatment of anemia by the preparation of ferrous iron. The iron deficiency results in the development of complications in gestational process but the rate of obstetric pathology in the therapy with ferrous iron proved to be higher than that in the therapy with ferric iron. The presence of correlation between different obstetric complications indicates on the identical mechanisms of their development.

Keywords: iron-deficiency anemia, therapy, the outcomes of pregnancy and labor.