

Ю.В. Давыдова, д.м.н., профессор, заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии, А.Ю. Лиманская, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Дефицит железа, железодефицитная анемия и беременность: вопросы и ответы

Сегодня в решении проблем беременности высокого риска успеха можно добиться объединенными усилиями врачей разных профилей. Этим объясняется мультидисциплинарный подход специалистов отделения экстрагенитальной патологии к анализу перинатальных и соматических аспектов анемии - прелатентный дефицит железа может возникать задолго до наступления беременности, манифестировать во время гестации, а невыявленные и нескорректированные нарушения в послеродовом периоде могут способствовать ухудшению состояния физического здоровья и ЦНС женщины на долгие годы. Мы попытались ответить на наиболее часто задаваемые вопросы, касающиеся различных аспектов профилактики и лечения анемии.



Почему проблема дефицита железа и железодефицитной анемии (ЖДА) так актуальна в профилактике акушерских и перинатальных осложнений?

Развитие ЖДА при беременности является следствием нарушения равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм. Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для ЖДА беременных характерны тканевая гипоксия и связанные с этим осложнения.

При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода.

Кроме того, при ЖДА у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15-33%, это усугубляет развитие гипоксии. Учитывая такую особенность организма женщины, при лечении ЖДА очень важно не усугубить уже имеющуюся гипоксию, применять препараты, которые не сопровождаются высвобождением в процессе всасывания большого количества свободного железа, являющегося весьма токсичным и вызывающего оксидативный стресс тканей и органов.

У беременных с тяжелой ЖДА развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокнетического типа кровообращения.

Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волеическим, гормональным, иммунным нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

Потери железа при каждой беременности, родах и за время лактации составляют 700-900 мг (до 1 г). Организм способен восстановить запасы железа в течение 4-5 лет. Если женщина повторно рождает раньше этого срока, у нее неизбежно развивается анемия.

Доказано, что у беременных даже с анемией легкой степени увеличиваются риски перинатальной и ранней неонатальной смертности, в значительной степени связанные с преждевременными родами и задержкой внутриутробного роста плода. Даже в тех случаях, когда анемия выявлена на ранних сроках беременности и начато своевременное лечение, имеет место повышенный риск преждевременных родов. Следует отметить, что роды сами по себе являются фактором риска развития анемии, так, у 20% женщин с нормальными показателями гемоглобина в третьем триместре беременности в послеродовом периоде выявляется анемия.

Необходимо отметить вопросы качества жизни, связанные с анемией во время беременности. Выявлено, что они вполне

сопоставимы с теми, что наблюдаются у людей с серьезными хроническими заболеваниями, речь идет о трудностях в концентрации, обучении и познании, нарушениях взаимодействия мать-ребенок и депрессии. Например, физическое функционирование и оценка жизнеспособности у женщин с послеродовой анемией сравнима с аналогичными показателями, наблюдаемыми при застойной сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и опухолевых процессах.



Как происходит абсорбция железа в кишечнике?

Доказано два независимых пути абсорбции железа: для гемового железа и для иона Fe^{2+} . Как известно, источником гемового железа в пище являются гемоглобин, миоглобин и другие гемовые белки животного происхождения. В желудочно-кишечном тракте под воздействием кислоты и протеаз желудочного сока происходит высвобождение гема от апопротеина. Впоследствии гемовое железо окисляется до его трехвалентного Fe^{3+} состояния, образуя гемин, который проникает в клетки слизистой ЖКТ интактным путем, связывается рецептором, который все еще остается неидентифицированным. В свою очередь, негемовое железо обычно поступает в кишечник в форме Fe^{3+} , преобразуется в форму Fe^{2+} , которая и всасывается. Процесс всасывания негемового железа бывает двух видов: межклеточный — по градиенту концентрации (пассивная диффузия) и через клетку (более сложный контролируемый механизм всасывания). ГПК (гидроксид-полимальтозный комплекс) железа (III) имеет контролируемый механизм всасывания, который практически не сопровождается высвобождением свободного железа в сыворотку крови при всасывании, а это, в свою очередь, приводит к отсутствию токсического воздействия на ткани и лучшей переносимости пациентами таких препаратов. Основным механизмом всасывания сульфата железа (II) — пассивная диффузия, которая сопровождается высвобождением большого количества свободного железа, его токсическим воздействием и большим количеством побочных эффектов (в 100 раз выше, чем у ГПК железа (III)).



Каковы наиболее важные аспекты лечения анемии?

Мы можем сформулировать их так: своевременность, адекватность, безопасность препарата.

Своевременность предполагает выявление анемии в прекоцепционном периоде с лечением и реабилитацией депо до наступления беременности, что обеспечивает минимизацию эффектов анемии во всех триместрах гестации. Если не обеспечена прекоцепционная профилактика, необходимо как можно раньше обследовать на дефицит железа при постановке на учет по беременности.

Адекватность — обследование уровня ферритина и развернутый анализ крови при первом антенатальном визите.

Установление у пациента железодефицитного состояния требует назначения специальных железосодержащих препаратов. Достаточно популярным заблуждением является утверждение о том, что препарат для лечения ЖДА должен содержать железо и не так важно, в какой форме. В современной фармакологии известны по меньшей мере три поколения железосодержащих препаратов.

Особо следует отметить, что прием форм железа первого поколения, таких как неорганические сульфаты, хлорид, гидроксид, сопровождается значительными побочными эффектами.

История применения препаратов железа насчитывает более 100 лет начиная с 1832 г., когда Pierre Blaud предложил использовать для лечения «малокровия» (анемии) сульфат железа. В течение последующего столетия в практику были внедрены разнообразие по названию и составу соли: сульфат, лактат, глюконат, fumarat, сукцинат и др. По результатам длительного наблюдения за пациентами доказано, что все эти препараты несколько различаются по своей эффективности за счет чуть большего или меньшего процента всасывания железа организмом. Также доказано отсутствие существенных различий в отношении безопасности и частоты побочных эффектов.

Среди различных форм железа сульфат железа отличается максимальной токсичностью. В базе данных MEDLINE за период с 1983 по 2010 год указывается более 200 исследований, сообщающих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях при приеме сульфата железа (железного купороса). Побочные эффекты наблюдались в очень широком диапазоне клинических проявлений: от диареи и тошноты до аллергии и анафилактического шока, при этом именно диспептические расстройства были самыми распространенными. Известно, что при приеме внутрь сульфат железа может вызывать повреждение пищевода, включая повреждение сфинктера, выраженную ulcerацию ротовой полости, провокацию инфекционных заболеваний, тяжелые осложнения со стороны кожи (сыпь), а в единичных случаях — анафилактический шок.

Сульфат железа является жестким раздражителем слизистой кишечника, вызывая интенсивное слушивание и некроз эпителия кишечника. Наблюдение за шестью здоровыми добровольцами показало, что даже однократный прием сульфата железа в дозе 80 мг приводит к оксидативному повреждению тонкого кишечника.

Вследствие того что сульфат железа вызывает сильное раздражение и в некоторых случаях — ожог слизистой кишечника, возможно усиление ее кровоточивости и дальнейших потерь железа через микрокровоточивания.

При проведении по системе GLP тестов по токсичности сульфата железа LD50 (доза



Ю.В. Давыдова

50% летальности) для крыс при приеме сульфата железа per os составляет ~320 мг/кг (по базе данных CAS). Для сравнения: данный показатель для полимальтозного железа составляет более чем 2500 мг/кг массы тела при пероральном приеме (Geisser et al., 1992). Также следует отметить, что при приеме полимальтозата железа не было зафиксировано случаев смертельных исходов при случайных передозировках, в отличие от солей железа.

Эксперимент с желудком кролика достоверно показал различия между воздействием полимальтозного железа и воздействием сульфата железа на слизистую оболочку желудка (Schaub et al., 1984).

После введения полимальтозата железа в дозе 200 мг железа на 1 кг массы не было отмечено видимых изменений слизистой желудка. После введения сульфата железа в эквивалентной дозировке наблюдались

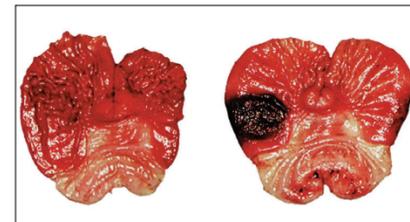


Рис. 1. Эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка после введения сульфата железа в эквивалентной дозировке

серьезные эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка (рис. 1).

Исследование эффектов сульфата железа на поведение взрослых крыс показало, что даже очень умеренные дозы сульфата железа (3 мг/кг в течение 5 дней) приводили к снижению неврологических показателей в тестах «лабиринт», «открытое поле» и в тестах на обучение. Исследование мозга животных показало значительное накопление неорганического железа в гиппокампе и базальных ганглиях. Таким образом, даже умеренный прием сульфата железа коротким курсом нарушает защиту мозга от интоксикации неорганическим железом, что приводит к нарушениям поведения и изменению эмоционального фона вследствие развития неврологического дефицита.

Из-за высокой токсичности с 2009 года в России более не регистрируются препараты для беременных, в которые входит сульфат железа. Препараты на основе сульфата железа частично запрещены во Франции, Швеции, Швейцарии, Финляндии.

Продолжение на стр. 12.

Ю.В. Давидова, д.м.н., профессор, заведуюча відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології, А.Ю. Лиманська, к.м.н., ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ

Дефіцит заліза, залізодефіцитна анемія і вагітність: питання і відповіді

Продовження. Початок на стр. 11.

Препарат Мальтофер (гідроксид полімальтозного комплексу заліза III) має перевагу в порівнянні з препаратами сульфату заліза (II), так як викликає менше небажаних побічних ефектів (1/10000 vs 1/100 у сульфату заліза II) – ссылка SmPC. Благодаря одиначовій ефективності, в порівнянні з сульфатом заліза, препарат Мальтофер[®] характеризується набагато більш сприятливим співвідношенням «польза/ризик» і значительно лучшим профілем переносимості. При прийомі препарату Мальтофер[®] частота випадків діареї у дорослих пацієнтів достовірно менше, ніж при прийомі сульфату заліза (5,9% в порівнянні з 15,4%; p<0,001), о чм свідчать результати метааналіза, проведеного Tobli (2007).



Фармакотерапія залізодефіцитних станів: які форми залізо-змішаних препаратів найбільш ефективні?

Очевидно, що патогенетичною терапією ЖДА є використання препаратів заліза. Особливий акцент ми хотіли зробити на тому, що ніяка дієта ізольовано не приведе до самостійного підвищення рівня заліза в сироватці крові, а також хотіли попередити про те, що призначення вагітним лікувальних препаратів, що містять залізо, так як у вагітних може бути використаний тільки сертифікований препарат з чітко встановленим вмістом заліза. Стоїть відзначити, що біологічні функції заліза можуть гальмуватися в відсутності цілого ряду мікроелементів (особливо Zn, Mn, Cu, Mo, Cr, I, вітамінів С, В₂, В₆, В₁₂). Тому для проведення найбільш успішної і безпечної фармакотерапії залізодефіцитних станів розглядають як взаємодію між цими мікроелементами, так і найбільш прийнятні фармацевтичні форми заліза. Однак треба пам'ятати, що використання препаратів, в склад яких входять крім заліза і інші мікроелементи, часто веде до недостатньої ефективності терапії, так як вони конкурують між собою за зв'яз з рецепторами при всасуванні в кишечнику. Краще застосовувати їх окремо і в різний час. По-перше, існує очевидний синергізм, т.е. підвищення ефективності при спільному застосуванні заліза і вітамінів мікроелементів. В першу чергу, аскорбінова кислота більш ніж на 30% активізує всасування препаратів заліза, що має неоднозначні метаболічні наслідки. Спільне застосування аскорбінової кислоти з залізом може стати додатковим фактором негативного впливу на слизову ЖКТ.

Оскільки такі вітаміни, як В₂, В₆, С, необхідні для підтримки функції заліза, присутні в більшості вітамінно-мінеральних комплексів (ВМК), то терапію препаратами заліза рекомендується доповнювати стандартними ВМК, виробленими з високоякісних фармацевтичних субстанцій, но важко розводити їх в часі.

Во-друге, незважаючи на синергізм між мікроелементами на рівні фізіологічних систем і конкретних білків, існує також певний фармакокінетичний антагонізм між залізом, цинком, міддю, молибденом і марганцем. Залізо, мідь, магній погіршують всасування цинку. Молибден збільшує втрату міді з сечею, а цинк може конкурувати з міддю за всасування. Из цих фармакокінетичних

антагонізмів ясно, що найбільш прийнятним є спільне застосування заліза, міді і марганцю (фармакокінетичний антагонізм мінімальний), а цинк і молибден слід приймати окремо від заліза, міді і марганцю.

В-третьє, слід пам'ятати про найбільш прийнятні фармацевтичні форми заліза і інших мікроелементів. Сульфати і інші неорганічні сполуки заліза, міді, марганцю і інших макро- і мікроелементів представляють собою перше покоління мікроелементсодержащих препаратів. Більш досконалі препарати базуються на органічних сполуках (як правило, солях), що мають більш високу усвоюваність і кращу переносимість.

Найбільш сучасним препаратом для лікування ЖДА на сьогодні є полімальтозат заліза (III). Механізм всасування цього препарату максимально наближений до природного всасування заліза з продуктів харчування, ретельно контролюється природними для організму сигнальними системами, що практично повністю виключає пасивну дифузію, надмір в тканинах заліза, швидке неконтрольоване поглинання вільних іонів заліза, присутніх в неорганічних солях заліза, що викликає негативний вплив на слизову кишечника і обумовлює високу частоту гастроінтестинальних ускладнень при їх застосуванні, а також розвиток окислювального стресу в органах і тканинах.

Для підвищення ефективності лікування і зменшення частоти побічних ефектів антіанемічної терапії були запропоновані неіонні препарати заліза, серед них Мальтофер – залізо (III) гідроксид полімальтозний комплекс.

Залізо в даному препараті знаходиться в зв'язаному стані, подібно природному стану заліза в ферритині. Комплекс гідроксид полімальтозат-залізо стабільний, захищений унікальною полімальтозною оболочкою, має контрольований механізм всасування, не виділяє залізо в вигляді вільних іонів, по структурі нагадує природні сполуки заліза. Велика молекулярна маса комплексу – 50 кД – знижує проникність через мембрану слизової оболонки кишечника в 40 раз, по порівнянню з гексагідратом заліза (II). Даний комплекс не має прооксидантних властивостей, благадаря чому чутливість до окислення ліпопротеїдів низької і середньої щільності знижується. Сьогодні в світі велику увагу приділяють застосуванню удосконалених форм для парентерального введення заліза, таких як сахарат і карбоксималтозат заліза, що дозволяють досягти відновлення рівня гемоглобіну у жінок, які не переносять пероральні препарати заліза, а також у яких існує анемія хронічних захворювань, виключаюча в ряді випадків прийом таблетованих препаратів.



В чому полягає біологічна роль заліза в організмі і які особливості його регуляції?

Найбільш важливою функцією заліза в організмі є його участь в зв'язуванні, транспортуванні і депонуванні кисню гемоглобіном і міоглобіном. Однак доведено, що роль заліза цим не обмежується: цей мікроелемент є універсальним компонентом живої клітки, що бере участь в багатьох метаболічних процесах в організмі, в зростанні, в

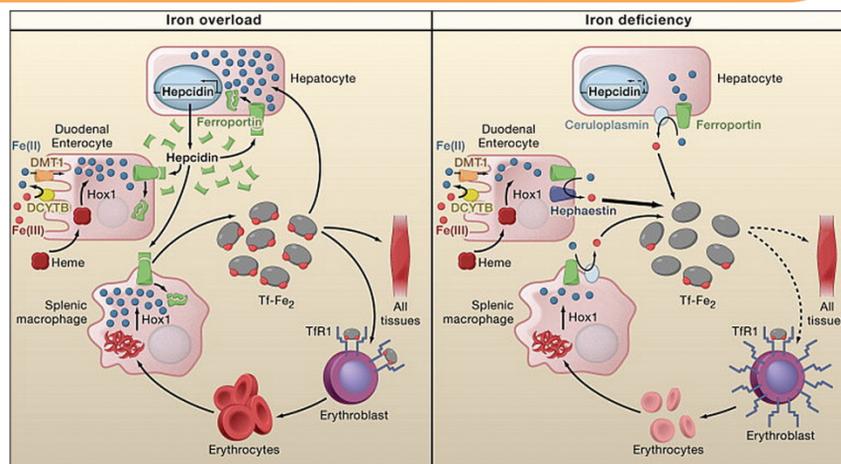


Рис. 2. Схематична ілюстрація обміну заліза в організмі

процесах клітинного дихання (в частині в мітохондріальному диханні), що є обов'язковим умовою існування кожної клітини на всіх етапах еволюції.

Дослідженнями останніх років доведено роль заліза в забезпеченні таких найважливіших процесів, як:

- ділення клітки;
- біосинтетичні процеси (в тому числі синтез ДНК);
- метаболізм біологічних активних сполуки (катехоламінів, колагену, тирозину і інших біологічно активних речовин і др.);
- енергетичний обмін (около половини ензимів або кофакторів циклу Кребса містять цей металл або функціонують в його присутності).

Ферменти, що містять залізо, беруть участь в синтезі гормонів щитовидної залізи, підтриманні високого рівня імунної резистентності організму. Так, нормальний рівень заліза в організмі сприяє повноцінному функціонуванню факторів неспецифічної захисти, клітинного, гуморального і місцевого імунітету. Нормальне вміст заліза в організмі необхідно для здійснення повноцінного фагоцитозу, високої активності природних кіллерів і бактеріцидної здатності сироватки, а також синтезу в достаточній кількості пропердіна, комплемента, лізоциму, інтерферону, ІgА.

Дані, отримані в ході досліджень останніх років, свідчать про те, що залізо є необхідним для формування D₂-подібних рецепторів (рецепторів дофаміну) в клітках мозку. Як відомо, відсутність або недостаток дофамінових рецепторів веде до порушення функціонування і розвитку дофамінергічних нейронів. Розподіл заліза в тканинах мозку відображає локалізацію кінцівок нейронів, які синтезують γ-аміномасляну кислоту. Існує думка, що низький рівень заліза порушує процеси деградації γ-аміномасляної кислоти і функціонування нейронів, синтезуючих дофамін.

В той же час залізо є неотъемлемим і незамінним компонентом різних білків і ферментів, окислювально-відновлювальних процесів організму дитини в цілому.

Ключ до системного забезпечення заліза в гомеостазі полягає в регуляції адекватних рівнів заліза в плазмі крові. Залізо циркулює в плазмі в зв'язаному з глікопротеїном трансферрином, який має два сайти високого зв'язування Fe (III). Залізо, зв'язане з трансферрином, зберігається в розчинимій формі і саме в цій формі доставляється до кліток (через рецептор трансферрину, TfR1). Слід підкреслити, що саме така, зв'язана з трансферрином форма заліза, і обмежує формування

токсичних радикалів. Відкриття цього механізму, що забезпечує обмін заліза, і послужило толчком до пошуку лікарських засобів для лікування анемії і профілактики залізодефіциту, дія яких полягає в точності повторенні фізіологічного всасування і зв'язування. Саме на цьому механізмі ґрунтується винахід і застосування полімальтозного комплексу заліза, фармакокінетика якого принципово відрізняється від дії солей заліза.

Насичення трансферрину менше 16% свідчить про дефіцит заліза, в той же час збільшення його більш ніж на 45% – на перевищення заліза. Якщо насичення перевищує 60%, залізо, не зв'язане з трансферрином, починає накопичуватися в циркуляції і пошкоджувати паренхіматозні клітки (рис. 2).



Чи є зниження гемоглобіну достатнім своєчасним ознакою дефіциту заліза?

Ні. По мірі розвитку дефіциту заліза відбувається зниження спочатку рівня ферритину, а потім рівня заліза в сироватці крові. Зниження концентрації гемоглобіну відбувається вже в більш пізній стадії залізодефіциту. Залізо-залежні ферменти присутні в кожній клітці, при розвитку залізодефіциту їх функція страждає, що веде до порушення гомеостазу всього організму.

Слід мати на увазі, що найкращим способом ефективності лікування дефіциту заліза і ЖДА контролюється по рівню насичення трансферрину і ферритину сироватки крові, а не тільки по рівню гемоглобіну і еритроцитів.



Які потреби організму вагітної в залізі?

Щоденна потреба дорослого чоловіка в залізі становить приблизно 2 мг. Звичайна дієта забезпечує від 5 до 15 мг основного заліза в день, з них в шлунково-кишковому тракті всасується лише 10% (0,5-1,5 мг). Такого кількості заліза, що поступає з їжею, недостатньо для компенсації щоденних витрат (втрати з сечею, потом, жовчю), а також втрат, пов'язаних з менструальним кровотеченням. В час вагітності потреба в залізі збільшується до 15-18 мг/сут в зв'язі з посиленням еритропоєзу у вагітної і зростанням плода. В цілому за весь період вагітності витрачається приблизно 1220 мг заліза:

- 500 мг – на посилення еритропоєзу;
- 300 мг – на розвиток плацентарної системи;
- 190 мг – поточний витрат заліза;
- 230 мг втрачається в час народження дитини.



Как обеспечиваются повышенные потребности организма беременной в железе?

Это может быть обеспечено путем максимального всасывания железа из продуктов питания и мобилизации запасов железа при условии нормального насыщения депо железа до беременности.

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

Вегетарианки в этом отношении находятся в невыгодном положении, так как гемовое железо (полученное из мяса) всасывается легче, чем негемовое. Поглощенные железа в органах пищеварения составляет менее 10%, так что в среднем ежедневно требуется 40 мг железа, полученного из продуктов питания.



Что способствует развитию анемии именно у беременных?

Развитию анемии при беременности способствуют метаболические изменения, происходящие в организме пациентки; снижение концентрации ряда витаминов и микроэлементов – кобальта, марганца, цинка, никеля; изменение гормонального баланса во время беременности, в частности увеличение количества эстрадиола, вызывающего угнетение эритропоэза; дефицит в организме у беременной витамина В₁₂, фолиевой кислоты и белка; недостаток кислорода, при котором происходит нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме женщины; иммунологические изменения в организме беременной, происходящие за счет постоянной антигенной стимуляции материнского организма со стороны тканей развивающегося плода; расход железа из депо организма матери, необходимый для правильного развития плода.



Какие меры профилактики развития анемии при беременности?

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для проведения эффективной профилактики анемии ежедневная доза составляет 60 мг элементарного железа и 250 мкг фолиевой кислоты. В случае лечения уже имеющейся анемии применяют 100-200 мг железа в сутки.

Предпочтительным является использование комбинированных пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты с контролируемым механизмом всасывания железа в кишечнике.

Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации уровня гемоглобина и содержания эритроцитов в организме. Нормализация уровня гемоглобина в организме не означает восстановление запасов железа в нем. Для этой цели эксперты ВОЗ рекомендуют после 2-3-месячного лечения и ликвидации гематологической картины анемии не прекращать проведение терапии, а лишь уменьшать вдвое дозу препарата, который использовался для лечения ЖДА. Такой курс лечения продолжается в течение 3 мес. Даже восстановив полностью запасы железа в организме, целесообразно в течение полугода принимать небольшие дозы железосодержащих препаратов.

В 2011 г. Целевой группой профилактических мероприятий США (USPSTF) опубликована записка по информированию работодателей об изменениях в подходах к выявлению и профилактике ЖДА у беременных. Так, доказана эффективность рутинного скрининга на ЖДА всех беременных женщин, но нет достаточных доказательств для рутинного назначения добавок железа всем беременным.

USPSTF не нашла доказательств вреда от скрининга беременных на ЖДА, однако обнаружила четкое доказательство того, что лечение бессимптомных беременных от ЖДА приносит улучшение состояния здоровья. Также обнаружили четкие преимущества от проведения рутинного скрининга ЖДА, который позволяет вовремя назначить соответствующую антианемическую терапию.



Почему необходима своевременная диагностика и лечение ЖДА у беременных?

Просчитать точное социально-экономическое бремя ЖДА среди беременных женщин пока невозможно. Однако наиболее грозным последствием невыявленной и нелеченой анемии являются преждевременные роды. Также наличие нелеченой анемии и низкие показатели гемоглобина при массивных кровотечениях во время родов являются фактором риска материнской смертности. Следует отметить, что в Украине показатель материнской смертности из-за кровотечений – один из самых высоких в Европе.

Так, по данным Фонда March of Dimes, расходы на детей с низкой массой тела при рождении (учреждения здравоохранения, специальное образование и уход за такими детьми) на 5,5-6 млрд долларов больше, чем на родившихся с нормальной массой тела, часть этих расходов приходится на преодоление послеродовой депрессии и последствий перинатальной смертности. Все это вместе составляет общую экономическую нагрузку от последствий ЖДА.

Экономический эффект от своевременного применения препаратов железа основывается на экономии средств от предотвращенных прямых и косвенных затрат, связанных с негативными последствиями ЖДА во время беременности, в том числе материнская смертность, послеродовая депрессия, рождение детей с низкой массой тела, снижение состояния здоровья детей. Два рандомизированных контролируемых исследования эффективности применения препаратов железа показали, что у женщин, их получавших, масса тела плода <2500 г встречалась значительно реже (4,6 vs 12,1%; p<0,01).

Поэтому внедрение ранних маркеров железодефицита (ферритина) и своевременная его коррекция современными препаратами железа (полимальтозат железа) имеют значительное социально-экономическое значение.

Если принять во внимание соотношение затрат на раннее выявление дефицита железа и ЖДА, то есть проведение развернутого анализа крови и ферритина при первом антенатальном визите, и затрат на преодоление последствий невыявленного дефицита железа и ЖДА, а именно преждевременных родов (для матери и новорожденного), массивных акушерских кровотечений, послеродовой депрессии, отдаленных последствий реализации внутриутробных механизмов защиты плода от гипоксии II и III триместра (ранняя артериальная гипертензия, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология), становится понятным, что соотношение стоимости и эффективности значительно смещается в сторону эффективности.



В.Ф. Нагорная, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

Герпесвирусная инфекция во время и вне беременности

Продолжение. Начало в № 2

Лечение больных с герпесвирусной инфекцией во время и вне беременности

В настоящее время существует два основных направления в лечении больных с герпесвирусной инфекцией:

I. Использование противовирусной химиотерапии, которая проводится в остром периоде первичной инфекции или при рецидиве.

II. Комплексный метод лечения, включающий противовирусную терапию в сочетании со специфической и неспецифической иммунотерапией.

Противовирусная химиотерапия проводится в виде:

– эпизодической терапии, предназначенной для лечения больных с первичной инфекцией и рецидивом инфекции в виде 5-дневного курса;

– супрессивной терапии, которая является продолжением эпизодической терапии, но в отличие от нее длительна (3-6-9 мес). Ее цель – снизить количество рецидивов, предотвратить передачу вируса партнеру при персистирующей форме.

Требования к противовирусным препаратам, применяемым во время беременности: отсутствие тератогенного, канцерогенного, общетоксического эффекта; быстрое выведение препарата из организма; наличие специфического противовирусного действия, высокая биодоступность; действие только на инфицированную клетку без повреждения здоровой клетки. На сегодняшний день ни один из используемых препаратов не соответствует этим требованиям в полной мере и ни один из химиопрепаратов не лицензирован для применения у беременных в Европе [25].

Препараты с прямым противовирусным действием

Для лечения больных с герпетическими инфекциями используется группа ацикловирсодержащих препаратов.

Механизм действия ацикловира:

– в силу своей повышенной тропности к ферментам герпесвирусов препарат в большой концентрации попадает в инфицированные клетки;

– в клетке ацикловир связывается со специфическим ферментом вируса тимидинкиназой, фосфорилируется, образуется псевдонуклеозид, который встраивается в цепь вновь строящихся ДНК дочерних вирусных частиц. Но поскольку ацикловир не имеет 3-гидроксильной группы, необходимой для присоединения следующего нуклеозида и образования цепи, то этот процесс обрывается в самом начале – прекращается репликация вируса.

Ацикловир – противовирусный препарат системного действия (определение по «Державному формуляру лікарських засобів», 2011). Стандартная схема лечения ацикловиром предполагает 5-дневный курс (по 200 мг через 4 ч 5 раз), но может быть индивидуально изменена в зависимости от степени тяжести заболевания, функции почек. Курс супрессивной терапии продолжается несколько месяцев.

Валацикловир – противовирусный препарат прямого действия («Державний формуляр лікарських засобів», 2011), принадлежащий ко II поколению



В.Ф. Нагорная

противовирусных препаратов, отличающихся высокой биодоступностью, который в организме превращается в ацикловир и валин. Категория действия на плод по FDA – В. Достаточного количества контролируемых клинических испытаний валацикловира у беременных женщин не проводилось. На основании данных проспективных исследований применения валацикловира на фоне 749 беременностей можно заключить, что соотношение частоты врожденных дефектов развития у детей, подвергшихся воздействию валацикловира во время внутриутробного развития, и у детей в общей популяции одинаково [25]. Доза препарата назначается в зависимости от тяжести состояния, длительность курса лечения определяется индивидуально и составляет 5-10 дней для эпизодической терапии. Фамцикловир – противовирусный препарат прямого действия («Державний формуляр лікарських засобів», 2011), превращающийся в организме в пенцикловир. Назначается при первичной инфекции для эпизодической и супрессивной терапии, а также при рецидивах. Накоплен опыт использования препарата у беременных, в литературе имеются указания относительно однократного применения при рецидиве у беременных.

По данным «Державного формуляра лікарських засобів» (2011), беременность и лактация не являются среди противопоказаний к использованию указанных препаратов.

При назначении препаратов противовирусного действия, особенно беременным женщинам, врач должен руководствоваться рекомендациями фирмы-изготовителя (инструкцией по применению препарата).

Основная стратегия ведения беременности при герпесвирусной инфекции заключается в снижении риска трансмиссии герпесвирусной инфекции плоду. Эта цель реализуется за счет проведения терапии противовирусными препаратами во время беременности и родоразрешения путем кесарева сечения для исключения контакта с вирусами при персистенции последних в половых путях. Кесарево сечение – способ родоразрешения, преимущества которого при герпесвирусной инфекции оценены в клинической практике [25].

Беременным назначают эпизодическую терапию при первичной инфекции, профилактическую – перед родами, супрессивную химиотерапию не проводится.

Продолжение на стр. 14.