

Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, В.Н. Тудай, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;  
К.В. Руденко, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

# Смена парадигмы коррекции дефицита железа и лечения анемии в XXI веке: мультидисциплинарный подход

**Анемия при беременности (уровень гемоглобина  $\leq 110$  г/л по определению Всемирной организации здравоохранения) является одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности в мире, становясь, таким образом, наиболее серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) во время беременности в разных культурах значительно варьирует из-за различий в социально-экономических условиях, стиле жизни и здоровья. Данное состояние возникает почти у половины всех беременных в мире: 52% случаев в развивающихся странах по сравнению с 23-26% случаев в развитых странах [1-3].**

Как известно, женщины особенно подвержены риску дефицита железа (ДЖ) вследствие кровопотери во время менструации и трехкратного увеличения потребности в железе во время беременности (рис. 1). Резкое увеличение потребности в железе объясняется необходимостью обеспечить рост плода, функцию фетоплацентарного комплекса, повысить количество эритроцитов.

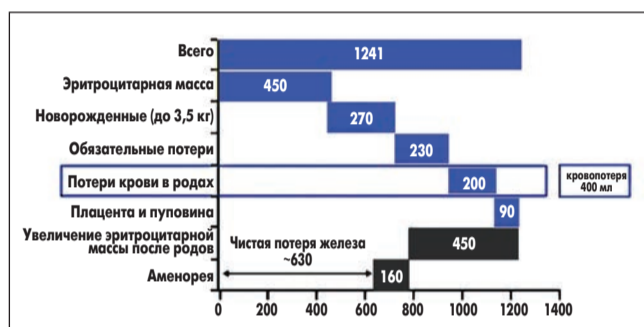


Рис. 1. Суммарная потребность в железе во время беременности и родов

Для полноценного развития плода необходимы не только соблюдение диеты с высоким содержанием биологического железа, но и насыщение депо железа до наступления беременности на уровне 300 мг. По данным различных исследований, этот уровень насыщения депо железа в прекоцепционном периоде у 40% женщин не достигается, что приводит к развитию ЖДА у 25% беременных в развитых странах.

На сегодняшний день у акушеров-гинекологов вызывает беспокойство высокий риск развития ДЖ в послеродовом периоде. Так, результаты датского исследования свидетельствуют о том, что у 26% женщин, не принимавших препараты железа, через 1 нед после физиологических родов обнаруживается ДЖ, а у 19% – ЖДА.

ДЖ и ЖДА имеют крайне негативные последствия для матери и ребенка (рис. 2).



Рис. 2. Влияние анемии на развитие акушерских, перинатальных и послеродовых осложнений

Наиболее опасными и дорогостоящими последствиями ЖДА у матери являются преждевременные роды и рождение детей с низкой массой тела, что объясняется тем, что эти новорожденные пропустили важный этап поступления железа и насыщения собственного депо – период третьего триместра. Именно эти запасы железа имеют важное значение для развития ребенка в первые 4-6 мес жизни, так как у матери с ЖДА в грудном молоке содержится мало железа, а кишечник у недоношенных новорожденных структурно и физиологически слишком незрелый, чтобы обеспечить и регулировать всасывание железа до 6-9 мес жизни.

Особо следует уделить внимание такому вопросу, как влияние ДЖ на формирование головного мозга плода в третьем триместре. В этот период внутриутробного развития в структурах мозга начинается интенсивный рост, который продолжается на протяжении первых 2 лет жизни, достигая 80-90% объема мозга взрослого. Наиболее восприимчив к ДЖ гиппокамп, участвующий

в обучении, развитии памяти и процессах познания, так что при ЖДА и ДЖ матери развивается нейрокогнитивная дисфункция у плода, последствия которой могут сказаться в период до совершеннолетия ребенка, даже при условии восполнения у него запасов железа [4-6].

Именно защита мозга будущего ребенка и должна стать причиной смены парадигмы в коррекции ДЖ и ЖДА. И здесь основным фактором – временной, ведь при тяжелой анемии с учетом риска преждевременных родов может не быть возможности проводить активную терапию таблетированными препаратами железа на протяжении 3-5 мес и еще 4-8 нед поддерживающую терапию для насыщения депо.

Если говорить о профилактике нарушений центральной нервной системы (ЦНС), то следует уделить внимание негативному влиянию ДЖ и ЖДА на развитие мозга будущего ребенка в наиболее раннем гестационном сроке. Также следует принять во внимание, что ряд нарушений ЦНС не предотвращены применением препаратов железа, что заставило ученых разных стран говорить о «критическом окне уязвимости» во время внутриутробного развития.

Кроме того, есть еще несколько обоснований для смены парадигмы в коррекции ДЖ и ЖДА.

1. Вопреки распространенному мнению, ДЖ во время беременности обусловлен не только недостаточной дозой препарата железа или отсрочкой назначения лечения, но и нарушением всасывания железа. Многие факторы влияют на усвоение железа при беременности, в том числе сахарный диабет, ожирение, целиакия, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, а также полифенолы и фталаты, обнаруженные в чае или кофе, высокий уровень кальция в воде и загрязнение окружающей среды свинцом.

2. ДЖ во время беременности до сих пор рассматривался только как фактор риска развития осложнений у матери, причина ухудшения ее общего самочувствия, хотя и это имеет значение для своевременного выявления проблем и их устранения с целью снижения частоты материнской инвалидизации и смертности.

3. Сравнительно недавно доказаны значительно более опасные последствия ДЖ и ЖДА для развивающегося плода – ухудшение созревания его мозга. По данным разных авторов, это может привести к изменению поведения у потомства, эмоциональным нарушениям, низким способностям к обучению и IQ.

4. Кроме того, после выявления и оценки таких нарушений ЦНС у людей и животных отмечена также неэффективность профилактических и лечебных воздействий для профилактики многих нарушений созревания и функции нейронов.

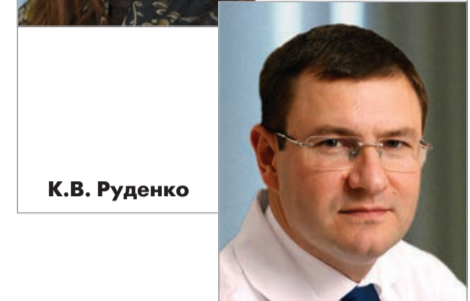
5. Недавнее исследование, проведенное у более чем 2000 детей и подростков, показало связь между психическими расстройствами и ДЖ, что подчеркивает актуальность в предоставлении информации и повышении осведомленности о проблеме, а также в обеспечении новых идей о том, как эффективно ингибировать влияние ДЖ на физическое и ментальное развитие будущих поколений.

6. Особое внимание следует уделить профилактике подобных осложнений у беременных с тяжелой кардиальной патологией и сердечной недостаточностью (СН), так как именно в этой группе женщин наличие хронической гипоксии разной степени выраженности усугубляется последствиями тканевой гипоксии, развивающейся в результате влияния ДЖ и ЖДА.

Мы должны поставить перед собой задачу пересмотреть стратегию профилактики и коррекции ДЖ и ЖДА, чтобы эффективно повлиять на снижение риска неврологических осложнений у новорожденных (рис. 3).



Ю.В. Давыдова



К.В. Руденко

За последние 10 лет, в связи с усовершенствованием фармакологических свойств препаратов железа для внутривенного введения (Венофер, Феринжект) и доказанной их эффективностью, пересмотрены подходы к коррекции ДЖ и ЖДА во многих странах мира.

В отличие от результатов многих исследований по ЖДА гораздо меньше известно о влиянии на ЦНС развития умеренного ДЖ, состояния, при котором содержание железа в тканях уменьшается, но не настолько, чтобы вызывать анемию. Хотя считается, что ДЖ реализуется в ЖДА в 50% случаях, на самом деле распространенность ДЖ в 3-5 раз превышает таковую ЖДА. Необходимо отметить, что даже ДЖ без анемии может иметь негативные последствия для развития нарушений поведения и нейрокогнитивных показателей, что требует пересмотра методов выявления и коррекции ДЖ при реализации репродуктивной функции.

В этом аспекте введение в протокол антенатального наблюдения в Украине рекомендации по определению уровня ферритина при первом антенатальном визите даст возможность выявить ДЖ и провести срочную коррекцию полимальтозатом железа – препаратом, имеющим высокую биодоступность и эффективность, минимальный риск осложнений.

Кроме того, в протокол осуществления прекоцепционной профилактики, который на сегодня предусматривает только предотвращение дефицита йода и фолиевой кислоты, ввести также тест на определение уровня ферритина, кроме развернутого анализа крови. Проведение коррекции выявленных ДЖ и ЖДА на этом этапе экономически оправдано, так как стоимость преодоления медико-социальных проблем, связанных с последствиями ДЖ и ЖДА, значительно выше по сравнению с затратами на определение уровня ферритина, развернутого анализа крови, двукратного применения внутривенного препарата железа с последующим 4-недельным курсом полимальтозата железа.

**Особое внимание профилактике ДЖ и ЖДА должно быть уделено пациенткам с врожденными пороками**



Рис. 3. Обоснование применения внутривенных форм железа в клинике акушерских проблем экстрагенитальной патологии



сердца (ВПС) и СН с учетом серьезных рисков осложненной ЖДА на нарушенную функцию сердечно-сосудистой системы (ССС) в этой группе женщин [7-10]. Так, начиная с 22-й недели беременности резко возрастают ударный объем и частота сердечных сокращений, что иногда представляет определенный риск и для женщин без кардиальной патологии. У женщин с ВПС и СН (NYHA>II) наличие ДЖ и ЖДА чревато дополнительными нагрузками на ССС, что может привести к срыву адаптации и усугублению степени СН. Отсутствие адекватной оценки уровня депо железа и гемоглобина (для этого срока беременности приказом МЗ Украины № 417 от 05.07.2011 г. не предполагается планового обследования показателей крови) может привести к отсроченному выявлению анемии и риску осложнений при родах и в послеродовом периоде, таких как слабость родовой деятельности, повышенный риск кровотечения, гнойно-воспалительные осложнения, нарушение заживления микротравм родовых путей, развитие послеродовой депрессии. Поэтому женщинам с ВПС и СН в период максимальной гемодинамической нагрузки рекомендована госпитализация в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины. Именно в этом сроке необходима качественная и количественная оценка внутрисердечной гемодинамики, степени СН (по данным эхокардиографии – ЭхоКГ – и биомаркерам СН BNP и NT-proBNP), а также выявление сопутствующей патологии, такой как ДЖ и ЖДА, негативные последствия которых способны ухудшить процесс адаптации ССС к возрастающим гемодинамическим нагрузкам. Если этого не происходит и беременная с ВПС, СН и анемией поступает в отделение уже перед родоразрешением, методом выбора для коррекции ДЖ и ЖДА становится уже внутривенный препарат Венофер с последующим применением Мальтофера в терапевтических дозировках, так как у беременных с ВПС и СН (NYHA>II) имеют место снижение толерантности к кровопотере, повышенный риск осложнений в родах и послеродовом периоде с учетом интегрального воздействия последствий некорректированной анемии и СН.

Кроме того, нами принимается во внимание новый концепт профилактики кровопотери и сохранения собственных ресурсов системы крови, разработанный в последние годы, эффективность которого доказана в ряде исследований.

В течение последних 4 лет в различных хирургических клиниках и отделениях для критически больных активно внедряются принципы концепта Patient Blood Management (PBM – управление системой крови пациента) [11, 12]. Его суть состоит в том, для каждого пациента создается индивидуальная программа сохранения собственной системы крови, управления ею в случае кровопотери (острой или хронической), выполнения при дефиците компонентов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов). Система собственной крови пациента рассматривается в качестве жизненно важного ресурса. Собственно, PBM основан на трех базисных принципах:

- оптимизация эндогенной массы эритроцитов;
- минимизация кровопотери;
- оценка и оптимизация толерантности к анемии у каждого конкретного пациента [12-14].

Одним из важных аспектов PBM является введение ограничительного принципа переливания крови.

Таблица. Расчетные риски осложнений АГТ на одну дозу переливаемой крови	
Осложнение	Риск
<b>Вирусная инфекция:</b>	
HIV	1 : 1 000 000
HBV	1 : 100 000
HCV	1 : 500 - 1 : 5000
HTLV (человеческий лимфотропный вирус к Т-клеткам) I и II тип	1 : 200 000
CMV и бактериальное заражение	1:2 500
<b>Иммуносупрессия</b>	
Инфекционные осложнения	Возрастает после оперативного вмешательства
Онкологическое заболевание	Не определен
<b>Трансфузионные реакции:</b>	
Фатальная гемолитическая реакция	<1 : 600 000
Нефатальная гемолитическая реакция	1 : 6000
Лихорадка или крапивница	1 : 100
Аллергическая реакция	1 : 100

У каждого пациента, которому предстоит хирургическое вмешательство или длительное лечение хронического или онкологического заболевания, проводят оценку риска трансфузии крови (ее компонентов), а также разрабатывают индивидуальный план управления системой крови, при выполнении которого необходимость аллогенной гемотрансфузии (АГТ) может быть значительно снижена, что позволит уменьшить риски осложнений и возрастающие расходы, связанные с ней (табл.).

На протяжении многих лет АГТ принадлежала основная роль в обеспечении успеха хирургических вмешательств, однако за последние 10 лет АГТ уже не рассматривается как обязательная составляющая при ведении широкого спектра заболеваний и ряда оперативных вмешательств [11-13].

В отношении беременных с врожденными пороками сердца, оперированными и неоперированными, тяжелой СН (NYHA>II), которым предстоит абдоминальное родоразрешение или высока вероятность оперативных вмешательств во втором периоде родов (вакуум-экстракция плода или наложение акушерских щипцов), нами разработан следующий алгоритм PBM:

- оценка состояния депо железа (ДЖ или ЖДА) в конце III триместра беременности и сопоставление индексов Hb и sTfR (растворимый рецептор трансферрина) с показателями биомаркеров СН (аминотерминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP);

- коррекция ДЖ или ЖДА в зависимости от уровня гемоглобина и степени готовности родовых путей (шкала Bishop);

- при высокой степени готовности родовых путей (>6 баллов по Bishop) и уровне гемоглобина ниже 90 г/л применение внутривенного железа (препарат Венофер, исходя из формулы расчета целевого гемоглобина) с последующим применением таблетированного препарата Мальтофер в терапевтической дозе;

- если уровень гемоглобина >90 г/л и степень зрелости родовых путей <6 баллов по Bishop, т.е. имеется временной промежуток для лечения анемии или коррекции ДЖ, применяется Мальтофер в терапевтической дозировке, с обязательным контролем ретикулоцитов через 7-10 дней и гемоглобина через 3-4 нед (Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на залізодефіцитну анемію №647 від 30.07.2010 р.);

- при проведении абдоминального родоразрешения в данной группе женщин применяются методики, минимизирующие кровопотерю: поэтапная коагуляция тканей (аргоноплазменный коагулятор), применение транексамовой кислоты и карбетостина планово);

- оценка показателей гемоглобина и sTfR после абдоминального родоразрешения или асистируемых вагинальных родов при уровне гемоглобина <90 г/л, проводить коррекцию анемии препаратом Венофер с последующим применением Мальтофера в терапевтической дозе.

Итак, представляем клинические случаи, проведенные с применением принципов PBM.

#### Клинический случай 1

Беременная М., 28 лет, беременность первая, 38 нед, ВПС, стеноз легочной артерии, неоперированный, NYHA III, анемия (Hb 82 г/л, sTfR 5,2 мг/л, С-реактивный протеин положительный, NT-proBNP 140 пг/мл). Учитывая готовность родовых путей к родам (9 баллов по Bishop), т.е. возможность развития родовой деятельности в течение 3 дней, а также вероятность сокращения второго периода родов при ухудшении состояния беременной, было решено ввести 200 мг Венофера внутривенно капельно перед родоразрешением. Через 1 день после введения развилась самостоятельная родовая деятельность, во втором периоде родов проведена вакуум-экстракция плода (по сочетанным показаниям со стороны ССС и акушерской ситуации), общая кровопотеря оценена в 200,0 мл. Учитывая наличие анемии до родов, при уровне гемоглобина после родов 92 г/л решено ввести Венофер еще 200 мг внутривенно капельно с последующим применением препарата Мальтофер в дозе 100 мг два раза в день. На 6-й день после родов – Hb 102 г/л, sTfR 2,2 мг/л, С-реактивный протеин отрицательный, NT-proBNP 130 г/л, что стало основанием для рекомендаций проведения дальнейшей терапии Мальтофером в послеродовом периоде в течение 3 нед по 100 мг два раза в день с последующим приемом 100 мг один раз в день. Через 42 дня после родов уровень гемоглобина составил 118 г/л, самочувствие

пациентки удовлетворительное, ухудшения со стороны ССС не отмечено, лактация активная.

#### Клинический случай 2

Беременная П., 25 лет, беременность первая, 38-39 нед, ВПС, синдром Марфана, расширение аорты 47 мм, NYHA II, анемия (Hb 90 г/л, sTfR 5,4 мг/л, С-реактивный протеин отрицательный, NT-proBNP 110 пг/мл).

Учитывая предстоящее elective абдоминальное родоразрешение (показания: синдром Марфана, расширение аорты >45 мм), решено провести внутривенное введение 200 мг Венофера. На сроке 39 нед проведено elective кесарево сечение с применением минимизирующих кровопотерю методик поэтапной коагуляции (аппарат KLS-Martin, Siemens, Германия). Общая кровопотеря оценена в 500 мл, уровень гемоглобина в послеродовом периоде составил 88 г/л. Осуществлено внутривенное введение препарата Венофер, после продолжена базовая терапия Мальтофером 100 мг 2 раза в день. На 7-е сутки послеоперационного периода гемоглобин 104 г/л, sTfR 2,9 мг/л, С-реактивный протеин отрицательный, NT-proBNP 99 пг/мл).

#### Выводы

1. Показаниями к применению внутривенного железа в клинике экстрагенитальной патологии являются непереносимость пероральных препаратов железа, высокая частота гастроинтестинальных осложнений при применении сульфатов железа, некомплайентность пациенток, наличие воспалительных заболеваний кишечника, наличие положительного показателя С-реактивного протеина, наличие некорректированной анемии у пациенток с ВПС и СН в конце III триместра беременности.

2. Введение внутривенного препарата железа (Венофер) в сочетании с последующим пероральным приемом полимальтозного комплекса железа в группе беременных с ВПС и СН способствует коррекции дефицита депо железа и ЖДА, что подтверждается показателями гемоглобина и растворимого рецептора трансферрина.

3. Необходимо пересмотреть тактику в отношении применения внутривенных препаратов железа в период подготовки к родам у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией с целью снижения риска развития материнских, перинатальных и отсроченных осложнений со стороны ЦНС у их детей.

#### Литература

1. UNICEF/UNU/WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. Geneva, World Health Organization, 2001.
2. Zutschi V., Batra S., Ahmad S.S., Khera N., Chauhan G., Ghandi G. et al. Injectable iron supplementation instead of oral therapy for antenatal care // J Obstet Gynaecol India. – 2004. – 54: 37-8.
3. Reveiz L., Gyte G.M.L., Cuervo L.G. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; Issue 2. Art. No.: CD003094; DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub2.
4. Greminger A.R., Lee D.L., Shrager P., Mayer-Proschel M. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats // The Journal of nutrition. – 2014. – Jul. – 144 (7): 1058-66. – Epub 2014. – Apr 17.
5. Lee D.L., Strathmann F.G., Gelein R., Walton J., Mayer-Proschel M. Iron deficiency disrupts axon maturation of the developing auditory nerve // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. – 2012 Apr 4. – 32 (14): 5010-5.
6. Mihaila C., Schramm J., Strathmann F.G., Lee D.L., Gelein R.M., Luebke A.E., Mayer-Proschel M. Identifying a window of vulnerability during fetal development in a maternal iron restriction model // PloS one. – 2011. – 6 (3): e17483. – Epub 2011. – Mar 15.
7. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., Ponikowski P., Enjuanes C., Banasiak W., Lok D.J., Rosentryt P., Torrens A., Polonski L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Jankowska E.A. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis // Am Heart J. – 2013. – 165: 575-582.
8. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A.K., Slater R.M., Roughton M., Foldes G., Thum T., Majda J., Banasiak W., Missouri C.G., Poole-Wilson P.A., Anker S.D., Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer blinded trial // J Am Coll Cardiol. – 2008. – 51: 103-112.
9. Enjuanes C., Klip I.T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Jankowska E.A., Comin-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study // Int J Cardiol. – 2014. – 174: 268-275.
10. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C.M. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2006. – 48: 1225-1227.
11. Liunbruno G.M., Vaglio S., Grazzini G., Spahn D.R., Biancofiore G. Patient blood management: a fresh look at a new approach to blood transfusion // Minerva Anestesiol. – 2014. – Oct 14. – [Epub ahead of print]
12. Isbister J.P. The three-pillar matrix of patient blood management—an overview // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2013. – Mar. – 27 (1): 69-84.
13. Gombotz H., Hofmann A., Rehak P., Kurz J. Patient blood management (part 1) – patient-specific concept to reduce and avoid anemia, blood loss and transfusion // Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2011. – Jun. – 46 (6): 396-401.
14. Menkis A.H., Martin J., Cheng D.C., Fitzgerald D.C., Freedman J.J., Gao C., Koster A., Mackenzie G.S., Murphy G.J., Spiess B., Ad N. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. Innovations (Phila). – 2012. – Jul-Aug. – 7 (4): 229-41.