

**СИНДРОМЫ
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Р.Г. Шмаков, Г.Н. Каримова

АНЕМИЯ БЕРЕМЕННЫХ



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020**

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Список сокращений и условных обозначений | 4 |
| Предисловие | 6 |
| Классификация | 9 |
| Эпидемиология и патофизиология | 12 |
| Диагностическая программа пациенток с анемическим синдромом | 38 |
| Отсутствие дефицита железа у беременных | 55 |
| Латентный дефицит железа у беременных. | 58 |
| Манифестный дефицит железа у беременных. Клинические варианты. | 59 |
| Влияние анемии на течение и исходы беременности | 63 |
| Дифференциальная диагностика | 74 |
| Профилактика и лечение железодефицитной анемии | 85 |
| Профилактика железодефицитной анемии у беременных | 95 |
| Профилактика осложнений беременности | 96 |
| Лечение. | 97 |
| Общие подходы к коррекции железодефицита и выбору препарата. | 102 |
| Заключение | 144 |
| Список рекомендуемой литературы | 148 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|--|
| ♦ | — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция |
| ВОЗ | — Всемирная организация здравоохранения |
| ДЖ | — дефицит железа |
| ДНК | — дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖДА | — железодефицитная анемия |
| ЖДС | — железодефицитные состояния |
| ЖКТ | — желудочно-кишечный тракт |
| КаЭПО | — коэффициент адекватности продукции эритропоэтина |
| КНТ | — коэффициент насыщения трансферрина железом |
| ЛДЖ | — латентный дефицит железа |
| МДЖ | — манифестный дефицит железа |
| МКБ-10 | — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра |
| МНН | — международные непатентованные наименования |
| ОЖСС | — общая железосвязывающая способность сыворотки |
| ПЖ | — препараты железа |
| рТФР | — растворимые рецепторы к трансферрину |
| РЭПО | — рекомбинантные эритропоэтины |
| СЖ | — сывороточное железо |
| СФ | — сывороточный ферритин |
| ТФ | — трансферрин |
| ЭПО | — эритропоэтин |

| | |
|------|---|
| Fe | — железо |
| Hb | — гемоглобин |
| Ht | — гематокрит |
| MCH | — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах |
| MCHC | — средняя концентрация гемоглобина в эритроците |
| MCV | — средний объем эритроцитов |
| RBC | — эритроциты |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Анемия — клинико-гематологический симптомо-комплекс, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов (RBC) и гемоглобина (Hb) в единице объема крови. В понятие «анемия» входят заболевания различной природы, но наиболее часто они связаны с недостатком железа (Fe) и поэтому называются железододефицитными анемиями (ЖДА).

Анемией страдают более 20% всех женщин репродуктивного возраста на территории СНГ, от 20 до 40% беременных и более 25% детей. Латентный (скрытый) железододефицит наблюдается у 50% населения, у женщин он достигает 60–85%. По опубликованным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире железододефицитной анемией страдают 29% женщин репродуктивного возраста, анемия у беременных встречается в 28% случаев. Эта цифра не меняется последние 20–25 лет. ВОЗ называет железододефицит одним из самых распространенных состояний в мире. По данным ВОЗ, более 2 млрд человек страдают железододефицитными состояниями (ЖДС), в развитых странах Европы и в России у 12% женщин репродуктивного возраста наблюдается ЖДА, а скрытый дефицит железа (ДЖ) — примерно у 60% [1, 2, 5].

ЖДА является общенациональной проблемой системы здравоохранения различных стран. Если в Западной Европе и США вопросы, связанные с дефицитом железа, во многом решаются благодаря реализации программы ВОЗ «Гемоглобиновое оздоровление населения»,

то для ряда государств, в том числе и России, дефицит железа остается серьезной медико-социальной проблемой [3, 11, 17].

В высокоразвитых странах ЖДА страдают примерно 12% женщин, а у четверти наблюдается латентный дефицит железа (ЛДЖ). Распространенность ЖДА неодинакова в различных странах и зависит от социальных и экономических условий. Именно поэтому эксперты ВОЗ рассматривают распространенность анемии, предварительно разделяя страны на развитые в экономическом отношении и развивающиеся [8, 15, 19]. Имеются возрастные и половые особенности распространенности анемии. Наиболее часто она встречается среди детей раннего возраста (особенно до года) и у беременных женщин [8, 15, 17, 25]. В пожилом возрасте половые различия постепенно стираются, дефицит железа иногда начинает преобладать у мужчин [9, 11]. По данным Минздрава России, каждый третий ребенок в России и практически каждая беременная или родильница страдают ЖДА различной степени тяжести [21, 22].

ЖДА представляет собой самостоятельную нозологическую форму, имеющую код D-50 в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10): O99.0. Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период.

ЛДЖ рассматривается как функциональное расстройство, не имеет самостоятельного кода и обычно кодируется в разделе «Недостаточность других элементов питания» (МКБ-10: E61) [16, 22].

Скрытый железодефицит — состояние, когда симптомы анемии не наблюдаются, но показатели сывороточного железа (СЖ) снижены.

Диагностика и лечение анемии важны еще до наступления беременности, для того чтобы течение беременности происходило с наименьшими последствиями для ребенка, родов и лактации.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько классификаций, основанных на этиологических, патогенетических и гематологических признаках.

В абсолютном большинстве (98–99%) случаев анемия у беременных является следствием железодефицитных состояний.

Различают следующие стадии ДЖ:

- прелатентный ДЖ, при котором истощаются запасы железа в депо, но поступление его для гемопоэза не снижается;
- латентный ДЖ, характеризующийся полным истощением запасов железа в депо, снижением уровня ферритина в сыворотке крови, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и уровня трансферрина (ТФ);
- манифестный дефицит железа (МДЖ), или железодефицитная анемия, возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза [9, 10].

Экспертами ВОЗ принята следующая классификация у беременных:

- анемия легкой степени тяжести — концентрация Hb в крови от 90 до 110 г/л;
- умеренно выраженная анемия — концентрация Hb в крови от 70 до 89 г/л;
- тяжелая анемия — концентрация Hb в крови менее 69 г/л.

По времени возникновения ЖДА различают:

- возникшую во время беременности;
- существующую до ее наступления.

Чаще всего наблюдаются анемии, возникшие при беременности. У большинства женщин к 28–30-недельному сроку физиологически протекающей беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей крови и объема эритроцитов. В результате показатель гематокрита (Ht) снижается с 0,4 до 0,32, количество эритроцитов уменьшается с 4 до $3,5 \times 10^{12}/л$, концентрация гемоглобина — со 140 до 110 г/л (от I до III триместра).

Подобные изменения картины красной крови, как правило, не отражаются на состоянии и самочувствии беременной. Истинная анемия беременных сопровождается типичной клинической картиной и влияет на течение беременности и родов. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее. При наличии у женщины анемии, возникшей до беременности, организм, как правило, успевает адаптироваться.

Классификация анемий проводится на основе нескольких принципов.

- По цветовому показателю.
 - Нормохромные — 0,85–1,05.
 - Гиперхромные — выше 1,05, но не более 1,60.
 - Гипохромные — ниже 0,85.
- По среднему диаметру эритроцитов.
 - Нормоцитарные — 7–8 мкм.
 - Микроцитарные — менее 6,5 мкм.
 - Макроцитарные — 8–12 мкм.
 - Мегалоцитарные — более 12 мкм.
- По способности костного мозга к регенерации (по содержанию ретикулоцитов).

- Регенераторные — 1–5%.
- Гипорегенераторные — 0,5–1%.
- Арегенераторные — менее 0,5%.
- Гиперрегенераторные — более 5%.
- По типу кроветворения.
 - Нормобластические.
 - Мегалобластические.
- По этиопатогенетическому принципу.
 - Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические):
 - острая;
 - хроническая.
 - Анемии вследствие нарушения кровообразования:
 - дефицитные анемии (витаминодефицитные, железодефицитные, белководефицитные);
 - гипо- и апластические;
 - метапластические;
 - дисрегуляторные.
 - Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические):
 - наследственные;
 - приобретенные.
 - Дефицитные анемии. К этой группе анемических состояний относятся те из них, которые связаны с недостатком в организме тех или иных факторов, необходимых для нормального эритропоэза (например, В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные анемии).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Железодефицитная анемия при беременности — состояние, обусловленное снижением содержания железа в сыворотке, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэлементе, снижением его депонирования, высоким темпом роста плода. Это одно из наиболее распространенных осложнений при беременности, оказывающих неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, родов, состояния плода и новорожденного.

Три самые важные функции железа в организме не только беременной женщины, но и любого человека, следующие.

- Железо входит в состав гемоглобина и, соответственно, обеспечивает перенос кислорода ко всем клеткам.
- Железо входит в состав миоглобина — белка, содержащегося в мышцах.
- Более ста ферментов человеческого организма в микродозах содержат железо. Эти ферменты обеспечивают жизненно важные метаболические процессы, включая синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Вне беременности и вне менструации женский организм ежедневно расходует около 1 мг железа, с учетом менструации — 2–2,5 мг.

Расход во время беременности:

- 220 мг на период беременности;
- 450 мг на увеличение числа эритроцитов (объем крови увеличивается);

- 270 мг — на формирование плода;
- 90 мг — на формирование плаценты и пуповины;
- 200 мг — потеря крови в родах.

Всего организм расходует на обеспечение гестации 1230 мг, это по 4,4 мг/сут. Таким образом, потребность в железе во время беременности увеличивается в 9 раз.

Все причины анемии можно поделить на три группы.

- Недостаточное поступление в организм или повышенный расход. Сюда относятся диетические ограничения, вегетарианство, беременность и лактация, интенсивный рост и созревание, активное занятие спортом. При физических нагрузках происходит повреждение мышечной ткани с последующим ее восстановлением и ростом. Повышается образование миоглобина — строительной молекулы белка мышц. И внутренние запасы плазменного Fe расходуются быстрее.
- Нарушение всасывания в кишечнике. В организм поступает достаточное количество железа, но в кровь оно не доставляется. Наблюдается при резекции желудка, кишечника, гастрите с пониженной секрецией, дисбактериозе, целиакии и глистной инвазии.
- Потери крови. В эту группу входят: избыточные менструации, маточные кровотечения, миома матки и эндометриоз, акушерские кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гематурии, донорство крови.

На практике редко встречаются анемии, возникшие по одной причине, обычно их бывает две и более. При беременности причину анемии выявить достаточно

трудно, так как многие методы обследования запрещены или затруднены. Именно поэтому важно обследоваться на предмет анемии и лечить ее на этапе планирования беременности. Это и будет профилактикой развития тяжелых состояний во время гестации.

Наиболее часто встречаются анемии, связанные с дефицитом железа, на долю которых приходится около 90% всех анемий; более редки анемии при хронических заболеваниях, связанных с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (мегалобластные), гемолитические и апластические анемии. Проблема железодефицитных состояний не нова для медицинской науки и практики. Важным является факт, что два основных железодефицитных состояния — дефицит железа и ЖДА — встречаются во всех странах мира, но распространенность этих состояний различна. Так, ЛДЖ в России составляет 30–40%, а в некоторых регионах (Север, Северный Кавказ, Восточная Сибирь) — 50–60% [4, 8, 17, 21–23].

Как указывалось выше, во время беременности расходование железа резко повышается на потребление плода и плаценты, кровопотерю при родах и лактацию. В связи с этим баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА.

Факторы, способствующие развитию железодефицитной анемии.

- Снижение поступления железа в организм с пищей (вегетарианская диета, умышленное голодание или недоедание с целью похудения, анорексия).

- Низкий социально-экономический статус семьи. Плохое питание — сниженный уровень гемоглобина.
- Хронические заболевания внутренних органов (ревматизм, пороки сердца, пиелонефрит, гепатит). При заболеваниях печени происходит нарушение процессов накопления железа в организме и его транспортировки. Особое внимание следует уделять заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрое, а также дивертикулез кишечника, неспецифический язвенный колит, глистная инвазия приводят к анемизации больных.
- Перенесенные инфекционные заболевания: дизентерия, вирусный гепатит, острый пиелонефрит.
- Наличие заболеваний, проявляющихся хроническими носовыми кровотечениями (тромбоцитопатии, тромбоцитопеническая пурпура).
- Гинекологические заболевания, сопровождающиеся обильными менструациями или маточными кровотечениями, эндометриоз, миома матки.
- Отягощенный акушерский анамнез: многорожавшие женщины (если женщина рождает чаще, чем раз в 3 года, то организм после родов не успевает восстанавливаться, возникает хроническая анемия; после родов дефицит железа в организме компенсируется через 2–2,5 года), самопроизвольные выкидыши в анамнезе, кровотечения в предыдущих родах способствуют истощению депо железа в организме.

- Осложненное течение настоящей беременности:
 - многоплодная беременность;
 - ранний токсикоз;
 - юный возраст беременной (младше 17 лет);
 - первородящие старше 30 лет;
 - артериальная гипотония;
 - обострение хронических инфекционных заболеваний во время беременности;
 - гестоз;
 - предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты;
 - многоплодная беременность (поскольку железа нужно на 2–3 плода, то при многоплодии у беременной всегда развивается анемия), многоводие.

Железо является незаменимым биоматериалом в организме человека, играющим одну из ключевых ролей в функционировании клеток. Его способность обратимо окисляться и восстанавливаться обеспечивает участие железа в процессах тканевого дыхания. В организме содержится около 4–5 г железа в форме геминных и негеминных соединений. Среди геминных наибольшее количество (около 3000 мг) находится на гемоглобине, 25 мг содержится в дыхательных ферментах клеток (цитохромы, каталаза, пероксидаза). Одновременно с этим организм располагает резервом негеминных соединений — до 1500 мг, которые в форме ферритина и гемосидерина депонируются в печени, селезенке и костном мозге. К ним относится сывороточное железо, предназначенное для пополнения суточных затрат железа. В депонировании железа в организме главную роль играют ферритин и гемосидерин. Транспорт железа в организме обеспечивает белок трансферрин.

ЖДА, несмотря на свое название, не является результатом только дефицита железа. Любой микроэлемент, в том числе и железо, выполняет свои биологические функции в контексте многих других микроэлементов. Существует целый спектр микронутриентов, необходимых для полноценного усвоения железа организмом и проявления биологических эффектов железа.

Дефициты железа и йода распространены наиболее широко. Принято считать, что эти дефициты являются монодефицитами, то есть обусловлены недостатком в основном только одного микроэлемента. Однако в организме гомеостаз того или иного микроэлемента не существует в отрыве от гомеостаза многих других макро- и микроэлементов [1]. Например, невозможно добиться устойчивых результатов лечения йододефицита назначением только препаратов йода; селен, медь и железо необходимы для наиболее эффективной и безопасной терапии [2].

Детальные молекулярные механизмы биологического действия микроэлементов остаются вне внимания большинства исследователей [3]. В частности, это касается этиологии и терапии ЖДА.

Упрощенный взгляд на этиологию и терапию ЖДА пренебрегает фактом, что на гомеостаз железа влияют более двухсот белков и соответствующих генов, кодирующих эти белки [25]. При наличии у пациента определенных вариантов генов (генетических полиморфизмов или редких мутаций) гомеостаз железа значительно затрудняется, поэтому у таких пациентов может быть повышенный риск возникновения ЖДА даже при нормальном потреблении железа.

Эти двести и более белков гомеостаза железа не могут функционировать без соответствующих кофакторов (таких как производные витаминов группы В, ионов меди, марганца, цинка и др.). Именно поэтому дефицит этих кофакторов, подобно генетическим факторам, также может способствовать функциональному дефициту железа.

Фармакокинетика и фармакодинамика усвоения железа изменяется в зависимости от дополнительных факторов. Например, совместный прием препаратов железа (ПЖ) и цинка в растворе ухудшает усвоение и железа, и цинка [4]. Дефицит меди и избыток кальция снижают усвоение железа [2].

ЖДА является комплексным патофизиологическим процессом и приводит к недостаточному поступлению кислорода к тканям. Железо необходимо для синтеза гема, входящего в состав гемоглобина, — белка-переносчика кислорода. Помимо железа, в биохимических каскадах синтеза гема участвуют многие кофакторы (производные витаминов В₆, РР и В₅). Гемоглобин активен в составе эритроцитов, так что на анемию влияют интенсивность клеточных процессов гемопоэза и гемолиза. Медь и марганец — интегральные составляющие активных центров ферментов так называемой дыхательной цепи, то есть ферментов, непосредственно вовлеченных в усвоение молекулярного кислорода. Медь и марганец также являются кофакторами ключевых белков гомеостаза железа, и гомеостаз железа сильно «обкрадывается» при дефиците этих микроэлементов. Иначе говоря, железо — безусловно важный, но не единственный фактор, определяющий возникновение и течение железодефицитной анемии [2, 25].

Еще в прошлом веке стало известно, что для максимально эффективной терапии ЖДА необходимы не только железо, но и медь, марганец и аминокислоты. Много лет проводились фармакологические исследования по подбору наиболее эффективных пропорций Fe:Cu:Mn, например, была проанализирована роль соотношения Fe:Cu для восстановления гемоглобина при «пищевой анемии» [6]. Однако фундаментальные молекулярные механизмы, через которые осуществляется воздействие этих микроэлементов на патогенез ЖДА, недостаточно исследованы.

Микронутриенты, поддерживающие функции железа на молекулярном уровне.

Спектр микронутриентов, непосредственно необходимых для поддержания биологических эффектов железа и формирования соответствующих молекулярных механизмов, с указанием конкретных белков и генов представлен в табл. 1.

Таблица 1. Микронутриенты, необходимые для поддержания биологических функций железа

| Нутриент | Число белков |
|---|---------------------|
| Витамины и их производные | |
| Флавинадениндинуклеотид (ФАД, производное витамина B ₂) | 17 |
| Аскорбиновая кислота (витамин С) | 12 |
| Флавинмононуклеотид (ФМН, производное витамина B ₂) | 5 |
| Пиридоксальфосфат (производное витамина B ₆) | 5 |

Окончание табл. 1

| Нутриент | Число белков |
|-----------------------------------|--------------|
| Микроэлементы | |
| Mn ²⁺ | 22 |
| Zn ²⁺ | 21 |
| Cu ⁺ /Cu ²⁺ | 9 |
| MoO ₂ ⁻⁴ | 3 |

Большое внимание уделяется взаимодействиям марганца и меди, так как это имеет особое значение для фармакотерапии анемических состояний.

Марганец — эссенциальный микроэлемент и кофактор более двухсот белков. В клетках значительная часть запасов марганца сосредоточена в митохондриях, поэтому марганцем наиболее богаты печень, почки, плацента, поджелудочная железа, кишечник. Пищевыми источниками марганца являются чай, стручковые, орехи, клюква, черника. Марганец всасывается в кишечнике, всасыванию препятствуют соединения кальция, избыток железа, фосфаты, оксалаты. При дефиците железа, наоборот, биоусвояемость марганца повышается [2]. Адекватный уровень потребления марганца — 2 мг/сут. При недостаточном потреблении марганца и нарушениях гомеостаза этого элемента возникает дефицит марганца (МКБ-10: E61.3. Недостаточность марганца).

Анализ функциональных взаимосвязей между функциями железа и марганца показал, что марганец влияет на функцию 22 белков, вовлеченных в гомеостаз железа. Эти белки можно сгруппировать в пять биохимических