

Опыт внутривенной ферротерапии препаратом железа (III) гидроксида олигоизомальтозата при лечении анемии у беременных

Е. В. Мозговая, С. Р. Юсенко, О. Н. Аржанова, Т. Г. Ковалева

Анемия беременных является фактором возникновения осложнений беременности, родов и послеродового периода, таких как невынашивание (в 15–42%), преждевременные роды (в 11–42%), гипогалактия (в 39%), гипоксия плода (в 35%), преждевременная отслойка плаценты (в 25–35%), гипотрофия плода (в 25%), кровотечения в III триместре и раннем послеродовом периодах (в 10%) [10, 14]. Кроме того, анемия у матери является фактором задержки развития плода и новорожденного, снижения уровня умственного, моторного, речевого развития, приводит к ухудшению метаболизма клеточных структур, нарушению гемоглобинообразования, ухудшению иммунного статуса и устойчивости к инфекциям у детей до 2 лет [3, 12].

Среди анемий принято условно выделять истинные железодефицитные, возникающие при абсолютном дефиците железа, и функциональные, или анемии хронических заболеваний (АХЗ). Частота встречаемости анемии при ряде хронических заболеваний достигает 100% [2, 19]. По распространенности АХЗ занимает второе место после железодефицитной анемии [2, 19, 27], и вместе они составляют порядка 85% всех анемий [6]. Основной отличительной чертой АХЗ является сочетание дефицита железа и, соответственно, недостатка железа в кроветворной ткани костного мозга с интенсивным захватом железа макрофагами и дендритными клетками ретикулоэндотелиальной системы. Эту патофизиологическую особенность обеспечивает действие гепсидина [30]. Главенствующее влияние гепсидина на возникновение дефицита железа при АХЗ в своих работах доказал Nicolas [28].

Свой вклад в формирование анемий у беременных вносит возрастающая в течение беременности потребность организма в железе: в I триместре она возрастает на 16%, во II — на 59%, в III — на 67%, а в общем за период беременности и после родов расходуется около 1 400 мг железа [8, 22].

Диагностика наличия анемии основана на оценке гематологических (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит и др.) и феррокинетических (ферритин, свободный трансферрин, свободное сывороточное железо) показателей. «Золотым стандартом» диагностики анемии является определение ферритина — белкового комплекса, выполняющего роль основного депо железа в организме [4].

Вопрос эффективности профилактики и лечения анемии при беременности до сих пор открыт и обсуждается. Энтеральная терапия зачастую является методом выбора ввиду отсутствия системных побочных эффектов и возможности назначения ее вне стационара. Однако необходимо помнить, что прием препаратов железа должен происходить в течение длительного времени (как правило, более 40 дней), пероральные препараты не всегда хорошо переносятся пациентками (в 30–40% случаев имеют побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, что снижает комплаентность), биодоступность этих препаратов может сильно варьировать, а эффект наступать сравнительно медленно [23]. Также существует понятие устойчивости, или резистентности, к терапии. Резистентностью к ферротерапии называют повышение уровня гемоглобина менее чем на 7 г/л через две недели от начала терапии и отсутствие ретикулоцитарной реакции. При отсутствии эффекта от проводимой терапии тактика ведения пациента должна быть пересмотрена. В первую очередь необходимо пересмотреть этиопатогенетический аспект возникновения анемии, в частности, обратить внимание на возможность отсутствия истинного железодефицита и наличия АХЗ. Также необходимо оценить адекватность дозировки препарата [12]. Помимо этого, причинами устойчивости к терапии может быть отказ пациента от приема препаратов железа, синдром нарушенного всасывания железа или одновременный прием препаратов, нарушающих всасывание железа, продолжающееся кровотечение и неадекватно низкая степени анемии продукция эритропоэтина [12].

При наличии в организме беременной хронической инфекции происходит активация белков острой фазы, в том числе фибриногена и гепсидина. При этом функционально гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа [9]. В случае гипоксии по принципу обратной отрицательной связи концентрация гепсидина уменьшается [29, 30]. Пониженный уровень выработки гепсидина способствует улучшению абсорбции железа и сокращению его задержки в макрофагах [33]. Активация синтеза гепсидина гепатоцитами опосредованно регулируется инфекцией (при наличии воспаления может увеличиваться в 100 раз) или избытком железа [11, 18]. При увеличении количества гепсидина абсорбция железа уменьшается и увеличивается его задержка в макрофагальной системе. Таким образом, при АХЗ, за счет увеличения синтеза гепсидина, происходит угнетение захвата железа из просвета кишечника и накопление его в макрофагах, поэтому в таких случаях алиментарный прием препаратов железа будет неэффективным [32, 33].

Внутривенный путь применения препаратов железа в этом отношении более эффективен: железо попадает непосредственно в кровяное русло, поэтому способно обойти действие гепсидина и может использоваться для гемопоеза, что, в свою очередь, позволяет быстро восполнить запасы железа в организме (достижение эффективной стимуляции эритропоеза и ускорение темпов прироста запасов железа отмечается на 1-й неделе

терапии) [4, 26].

В целом эффективность противоанемической терапии при применении внутривенных препаратов железа гораздо больше по сравнению с энтеральными препаратами. Однако при внутривенном применении железа есть опасность одномоментного попадания большого количества свободного железа в кровь. Чтобы избежать этого, требуется целая система, контролирующая попадание свободного железа в кровь. Большинство современных препаратов для внутривенного введения представляют собой сферические железоуглеводные коллоиды. Они имеют схожую структуру, фармакодинамические и фармакокинетические показатели. В центре каждой макромолекулы находится полиядерный железо-(III)-оксигидроксид со структурой, схожей с ферритином, что ограждает организм от токсического действия несвязанного Fe^{3+} неорганической природы, так как обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа при незначительном риске образования свободного железа. Этот центр окружен углеводной оболочкой, которая придает комплексу высокую стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии [3, 13]. Эффективность и безопасность различных препаратов железа характеризует молекулярная масса препарата. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 часа после приема препарата и не используется для эритропоэза. Высокомолекулярные соединения более стабильны, высвобождают железо постепенно и более физиологичны. После внутривенного введения многоядерное железосодержащее ядро комплекса захватывается преимущественно клетками ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка и костный мозг). Углеводный остаток метаболизируется и выводится из организма. Железо связывается с трансферрином и ферритином и используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих ферментов [21]. Препараты декстрана железа обладают высокой молекулярной массой и стабильностью, но их недостатком является повышенный риск аллергических реакций. Это наиболее характерно для декстрана железа в связи с выработкой к нему антител. Подобной реакции не наблюдается на введение глюконата железа и крайне редко отмечается на сахарат железа [7, 12, 31].

Несмотря на то, что подобные реакции у наиболее современных препаратов встречаются гораздо реже, внутривенную ферротерапию по-прежнему проводят только при наличии показаний к ней [7, 14, 20]. К ним относятся:

- 1) тяжелая форма анемии;
- 2) неэффективность пероральной терапии;
- 3) индивидуальная непереносимость солей железа;
- 4) нарушение всасывания железа при заболеваниях пищеварительного тракта (в том числе неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, обострение язвенной болезни);
- 5) необходимость быстрого насыщения организма железом;
- 6) наличие противопоказаний к гемотрансфузии или переливанию эритроцитарной массы.

Парентеральное применение препаратов железа показано беременным при неэффективности проводимой энтеральной терапии, при непереносимости энтеральных препаратов железа, при прогрессировании анемии на фоне проводимой терапии, при необходимости быстро восполнить запасы железа в организме (перед родами или после кровотечения) [5, 17].

При планировании проведения парентеральной терапии препаратами железа у беременных необходимо помнить, что существуют некоторые ограничения, связанные с беременностью. Необходимо отметить, что контролируемых клинических исследований по изучению препаратов внутривенного железа не проводилось, в связи с чем препараты рекомендуется применять только в клинически оправданных случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Лечение этими препаратами возможно во II и III триместрах беременности, применение в I триместре не рекомендуется [1].

Современные препараты железа, к которым относится железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, не имеют ярко выраженных побочных реакций, и аллергические реакции при их введении встречаются крайне редко, в отличие от более старых, но все еще активно применяющихся препаратов на основе декстрана [15].

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер) представляет собой комплекс гидроксида железа (III) и олигоизомальтозата. Олигоизомальтозат — инновационная высокомолекулярная структура, наиболее сходная по строению с ферритином, прочно связывающая железо и имеющая низкую иммунологическую активность. Система доставки железа обладает контролируемым медленным и постепенным высвобождением его в кровь при расщеплении олигоизомальтозного комплекса гидроксида железа (III) на железо и олигоизомальтозат. В дальнейшем железо связывается с трансферрином и ферритином, а олигоизомальтозат метаболизируется и выводится из организма. Небольшие количества железа выводятся почками и кишечником. Риск передозировки при применении данного препарата крайне низок. Препарат обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью, в связи с чем возможно проведение терапии в виде однократной инфузии, без проведения тест-дозы. Максимальная разовая доза — 20 мг/кг и должна вводиться не менее 60 мин [3, 24].

Несмотря на то, что внутривенная терапия препаратами железа в последние годы достаточно широко используется для лечения анемии у беременных, на сегодняшний день отсутствуют глубокие исследования об эффективности применения внутривенной ферротерапии в течение беременности при коррекции анемических состояний, связанных с различными этиологическими факторами.

Целью данного исследования было оценить эффективность внутривенной терапии препаратом железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер) у беременных с анемией различной этиологии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в отделении патологии беременности ФГБНУ НИИ АГиР им. Д. О. Отта. В ходе исследования были изучены истории родов 65 беременных с анемией различной степени тяжести. Критериями включения в исследование были наличие одноплодной беременности; возраст пациенток от 24 до 42 лет; уровень гемоглобина < 110 г/л; отсутствие талассемии или любой иной гемоглобинопатии; отсутствие аллергических реакций или непереносимости каких-либо лекарственных средств.

Беременные были разделены на две группы. Основная группа: 37 пациенток, получавших внутривенную терапию препаратом Монофер во II или III триместре беременности. Беременные получали железа (III) гидроксид олигоизомальтозат одномоментно внутривенно капельно (общая дозировка эквивалентна 1000 мг железа) или дробно — пятикратно по 200 мг внутривенно с интервалом 5 дней. Группа сравнения: 28 пациенток, которые не получали в течение беременности каких-либо препаратов железа или получали амбулаторно энтеральные формы препаратов железа, поступили в родильное отделение непосредственно перед родами или во время родов и на момент поступления имели признаки анемии.

Для оценки эффективности внутривенной ферротерапии в зависимости от сопутствующих факторов основная группа разделялась на подгруппы следующим образом:

- 1) по сроку беременности, на котором проводилась терапия: во II триместре ($n = 17$) и в III триместре ($n = 20$);
- 2) по времени от начала терапии до родов среди беременных, которым терапия проводилась в III триместре: более 14 дней до родов ($n = 10$) и менее 14 дней до родов ($n = 10$);
- 3) по схеме проведения терапии у беременных, которым терапия проводилась в III триместре: однократная инфузия ($n = 7$) препарата и курсовое дробное введение ($n = 13$).

В основной группе средний возраст беременных на момент родов составил $31,6 \pm 4,9$ года, среди них 35,1% — первородящие старшего возраста. При этом текущая беременность у 59,4% пациенток наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, у остальных — самостоятельно.

В группе сравнения средний возраст беременных составил $31,2 \pm 5,8$ года, среди них первородящих старшего возраста — 28,6%, и ни одна женщина не проходила программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза женщин основной группы и группы сравнения представлена в табл. 1.

Таблица 1				
Акушерско-гинекологический анамнез обследованных беременных				
	Основная группа ($n = 37$)		Группа сравнения ($n = 28$)	
	n	%	n	%
Осложненный гинекологический анамнез	27	72,9	16	57,1
Возраст старше 35 лет	13	35,1	8	28,6
Первородящие	29	78,4	9	32,1
Беременность в результате ЭКО	15	40,5	0	0,0
Беременность в результате ЭКО-ИКСИ	7	18,9	0	0,0
Рубец на матке после кесарева сечения	2	4,8	2	7,1
Рубец на матке после миомэктомии	2	4,8	0	0,0
Аномалии развития внутренних половых органов	1	2,4	0	0,0
Любая форма узкого таза	0	0,0	2	7,1

У женщин основной группы чаще имел место отягощенный соматический анамнез. В основной группе у 30 из 37 женщин имелись в анамнезе хронические воспалительные заболевания, в том числе у 73% (27 женщин) — воспалительные заболевания мочеполовой системы. В группе сравнения отягощенный соматический анамнез присутствовал у 17 из 28 женщин, в том числе хронические воспалительные заболевания в анамнезе у 58,8%, из них хронические воспаления мочеполовой системы — у 39,2% (11 женщин). Общий удельный вес хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей в основной группе был достоверно больше ($\chi^2 = 7,88$; $p < 0,01$),

чаще встречались хронические заболевания пищеварительного тракта. Данные представлены в табл. 2.

Заболевание	Основная группа (n = 37)		Группа сравнения (n = 28)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Сахарный диабет 1 типа	3	8,1	0	0,0	1,63	< 0,25
Диабетическая нефропатия	2	5,4	0	0,0		
Хронический пиелонефрит	10	27,6	4	14,3	1,43	< 0,25
Хронический цистит	8	21,6	2	7,1	2,79	< 0,1
Бактериурия в течение беременности	9	24,3	5	17,8	0,14	> 0,5
Уреоплазменная инфекция	5	13,8	2	7,1	0,1	> 0,5
Хроническая болезнь почек	1	2,7	0	0,0	0,04	> 0,5
Аномалии развития почек	2	5,4	1	3,6	0,11	> 0,5
Хронический гастрит	8	21,6	2	7,1	2,79	< 0,1
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1	2,7	0	0,0	0,04	> 0,5
Дискинезия желчевыводящих путей	11	29,4	1	3,6	11	< 0,01
Желчнокаменная болезнь	2	5,4	0	0,0	0,49	< 0,5
Хронический гайморит	4	10,8	1	3,6	0,67	< 0,5
Хронический тонзиллит	3	8,1	2	7,1	0,18	> 0,5
Гипотиреоз	7	18,9	4	14,3	0,04	> 0,5

Клинические методы исследования включали анализ течения беременности и родов, состояния новорожденных, данные клинко-лабораторного обследования беременной: клинический и биохимический анализ крови (определение уровней сывороточного железа в плазме крови, уровня ферритина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂), общий анализ мочи, посев мочи. Оценивались данные инструментального обследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости матери, ультразвуковое исследование плода, доплерография, кардиотокография, определение биофизического профиля плода.

Статистические методы: для обработки параметрических данных использовалась оценка значимости средних величин по t-критерию Стьюдента, для обработки непараметрических данных использовался критерий согласия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Для сбора данных, их первичной обработки, анализа, а также статистической обработки использовались программы пакета Microsoft Office 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе до начала терапии уровень гемоглобина в среднем составил $102,1 \pm 4,2$ г/л, перед родами — $113,3 \pm 3,4$ г/л, после родов — $105,1 \pm 6,3$ г/л.

Уровень ферритина у беременных, взятых в исследование во II триместре ($n = 17$), составил $28,2 \pm 11,4$ мкг/л; в III триместре ($n = 20$) — $14,5 \pm 3,7$ мкг/л, то есть ко II триместру уровень запасов железа в организме у всех беременных был снижен, а к III триместру — на нижней границе нормы. Уровень фолиевой кислоты составлял $29,8 \pm 13,5$ нмоль/л, а витамина В₁₂ — $251,6 \pm 91,4$ нмоль/л, то есть у всех женщин основной группы ($n = 37$) данные показатели были в пределах нормы.

В группе сравнения уровень гемоглобина в среднем составил $103,4 \pm 6,1$ г/л до родов и $94,5 \pm 5,8$ г/л — после родов. Исходя из этого можно сказать, что у женщин, получавших терапию препаратом Монофер в течение беременности, к моменту родов уровень гемоглобина был достоверно выше ($t = 2,5$, $p = 0,015$). После родов прослеживалась четкая тенденция в сохранении более высокого уровня гемоглобина у родильниц, получавших внутривенную ферротерапию во время беременности ($105,1 \pm 6,3$ г/л, по сравнению с $94,5 \pm 5,8$ г/л в контрольной группе). Значимых различий в изменениях количества эритроцитов и уровня гематокрита до и после родов у женщин двух групп не было.

Во II триместре внутривенная ферротерапия препаратом железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер) проводилась 17 женщинам, и 16 из них впоследствии перед родами не имели анемии ($Hb > 110$ г/л; $p < 0,01$). Начальный уровень гемоглобина (до начала терапии) составил $102,8 \pm 7,2$ г/л, уровень гематокрита — $30,0 \pm 1,7\%$. К III триместру у этих беременных уровень гемоглобина составил $115,4 \pm 6,8$ г/л, уровень гематокрита — $33,5 \pm 3,8\%$, при этом у одной беременной анемия сохранилась — уровень гемоглобина составлял 94 г/л. Среднее количество дней от начала терапии составило $80,4 \pm 35,9$ дня, а для беременной с сохранившейся анемией — 37 дней. Средние показатели уровня гемоглобина среди женщин, у которых анемии не наблюдалось к концу беременности (то есть при сроке от терапии более 40 дней, в среднем $86,5 \pm 33,9$ дня), составили $117,5 \pm 5,7$ г/л, уровень гематокрита — $34,4 \pm 2,7\%$ ($n = 16$).

Среди женщин, которым терапия проводилась в III триместре ($n = 20$), впоследствии к моменту родов признаки анемии отсутствовали у 16. При этом в случаях, когда терапия препаратом Монофер проводилась в III триместре, но более чем за 14 дней до родов, уровень гемоглобина был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у беременных, которым терапия препаратами железа проводилась менее чем за 14 дней до родов. Динамика уровня гемоглобина в зависимости от времени, прошедшего от момента начала терапии до родов, представлена на рис. 1.



Сравнение изменений уровня гемоглобина при проведении терапии во II и III триместрах представлено на рис. 2.

В III триместре 7 беременных получали препарат в виде однократной инфузии, а 13 — в виде дробного курсового введения. Динамика уровня гемоглобина представлена на рис. 3. При одномоментной инфузии было отмечено достоверное повышение уровня ферритина с $8,4 \pm 2,6$ до $58 \pm 13,0$ нг/мл ($p < 0,01$). При дробном курсе — уровень ферритина возрос с $33,8 \pm 15,3$ нг/мл до $198 \pm 33,4$ нг/мл ($p < 0,001$). В обеих подгруппах отмечено значительное возрастание уровня гемоглобина,

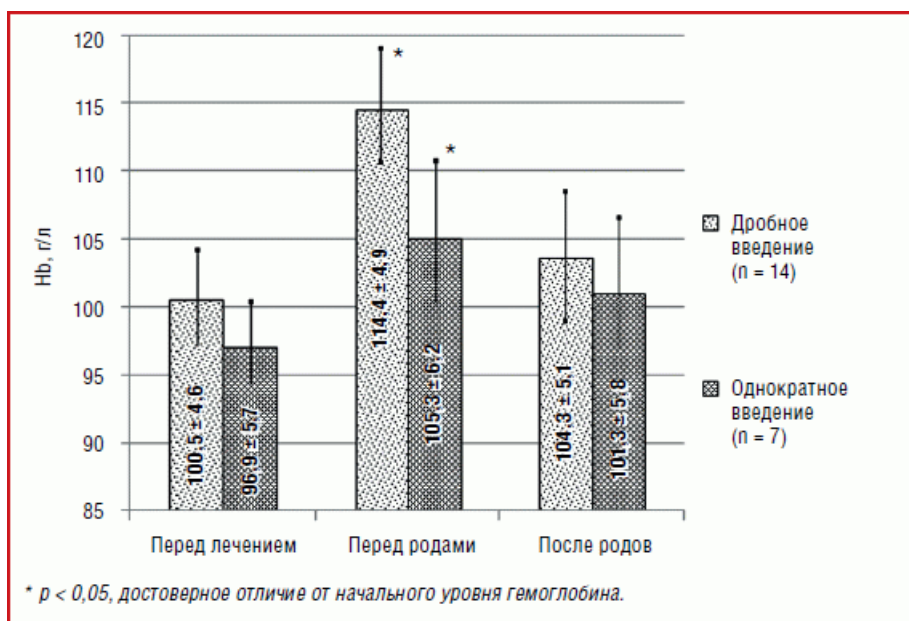


Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина у беременных основной группы при проведении терапии разными схемами

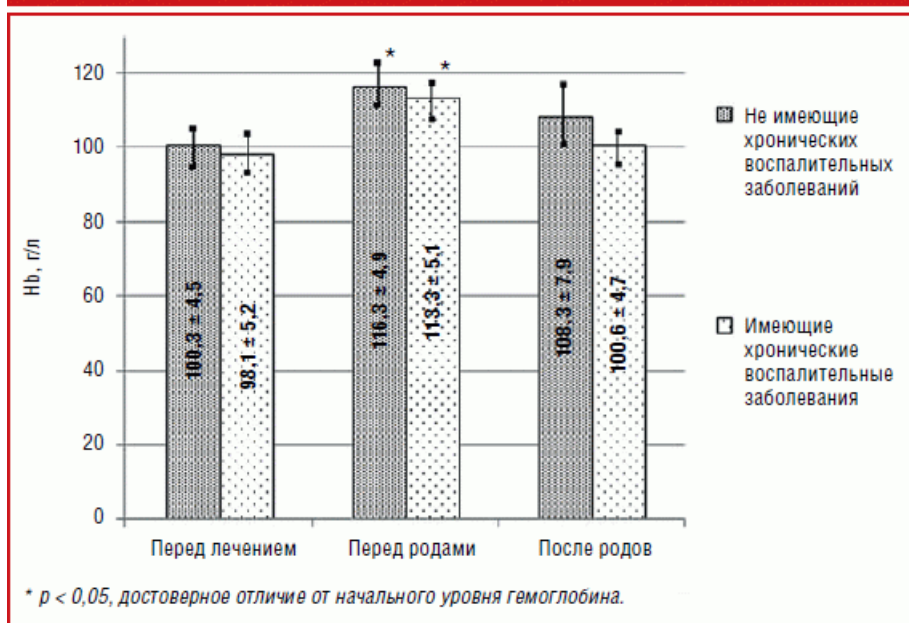
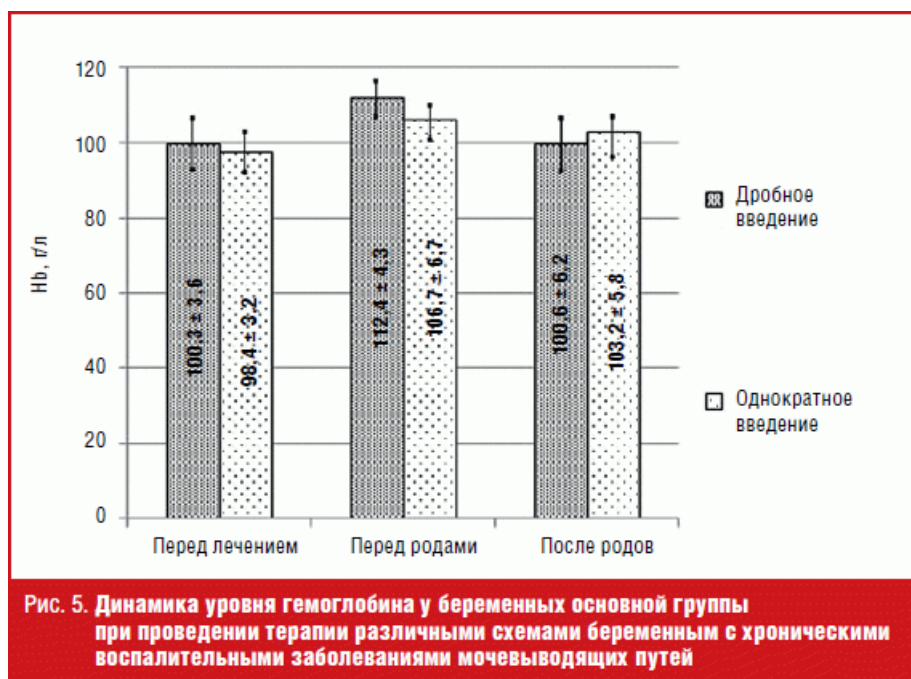


Рис. 4. Динамика уровня гемоглобина у беременных основной группы при проведении терапии беременным, имеющим хронические воспалительные заболевания в анамнезе и не имеющим таковых

У беременных основной группы, не имевших в анамнезе хронических воспалительных заболеваний ($n = 7$), терапия была эффективна: уровень гемоглобина до начала терапии составлял $100,3 \pm 4,47$ г/л, перед родами — $116,3 \pm 4,9$ ($t = 2,4$, $p < 0,05$). У беременных с хроническими воспалительными заболеваниями в анамнезе проводимая терапия также была эффективна (начальный уровень гемоглобина в среднем составил $98,1 \pm 5,2$ г/л, перед родами — $113,8 \pm 5,1$ г/л) ($t = 2,1$, $p < 0,05$). Графически эти показатели представлены на рис. 4. Количество эритроцитов и уровень гематокрита после терапии в обеих группах повышались, а после родов — снижались, однако статистически значимых различий в изменениях нет.

Беременным, у которых в анамнезе имелись хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы, проводилась терапия как однократной инфузией препарата железа, так и по схеме дробного введения. Динамика уровня гемоглобина представлена на рис. 5. Дробное введение примененного препарата железа оказывало больший подъем уровня гемоглобина к родам, но эффект от него в меньшей степени сохранялся в условиях кровопотери в родах, а однократное введение препарата железа имело тенденцию к более длительному и стойкому эффекту.



План родов у всех женщин, получавших терапию внутривенными препаратами железа и, соответственно, наблюдавшихся или проходивших лечение в стационаре в течение беременности, составлялся на основе полного клинико-лабораторного обследования беременной и плода, а также особенностей течения беременности и полных данных о соматическом анамнезе. Среди беременных группы сравнения только 28,6% (n = 8) имели госпитализации в стационар в течение беременности, из них непосредственно перед родами в стационаре находилось 5 женщин, остальные поступили непосредственно в родильное отделение в связи с началом родовой деятельности. Значимые особенности течения родов у обследованных женщин представлены в табл. 3.

	Основная группа		Группа сравнения		χ^2	p
	n	%	n	%		
Преждевременные роды	1	2,7	3	10,7	1,03	< 0,5
Головное предлежание	33	89,1	27	96,4	0,03	> 0,5
Тазовое предлежание	4	10,9	1	3,6	0,67	< 0,5
Задний вид переднеголового вставления	2	5,4	1	3,6	0,11	> 0,5
Многоводие	0	0,0	2	7,1	1,39	< 0,25
Естественные роды	21	56,8	18	64,3	0,1	> 0,5
Слабость родовой деятельности	0	0	1	3,6	0,03	> 0,5
Кесарево сечение	16	43,2	10	35,7	0,24	> 0,5
Плановое кесарево сечение	13	35,1	3	10,7	7,06	0,01
Экстренное кесарево сечение	2	5,4	7	25,0	4,83	< 0,05
Угрожающая гипоксия плода	5	13,5	5	17,9	0,03	> 0,5
Начавшаяся гипоксия плода	1	2,7	4	14,3	2,4	0,1
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	0	1	3,6	0,03	> 0,5
Ручное обследование полости матки	3	8,1	1	3,6	0,09	> 0,5

У женщин группы сравнения преждевременные роды составили 10,7% (n = 3), в то время как в основной группе был всего 1 случай (2,7%) преждевременных родов.

Частота кесаревых сечений, проведенных в экстренном порядке, в основной группе была достоверно ниже, чем в контрольной группе, при большем количестве плановых операций.

Непосредственными причинами для проведения двух экстренных операций в основной группе стали: нарастание степени тяжести преэклампсии на фоне отсутствия эффекта от проводимой терапии; начавшаяся гипоксия плода. В группе сравнения произведено 7 экстренных операций кесарева сечения, при этом заметно чаще по поводу начавшейся гипоксии плода (в 4 случаях); по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (в 1 случае); вторичной слабости родовой деятельности (в 1 случае); при преждевременном излитии околоплодных вод у беременной с тазовым предлежанием плода (в 1 случае).

Кровопотеря в родах через естественные родовые пути в группе сравнения составила $298,2 \pm 38,7$ мл, в основной — $203,4 \pm 26,3$ мл, что достоверно меньше (p < 0,05).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах у обследованных пациенток представлена в табл. 4. В основной группе 1 ребенок родился в состоянии асфиксии, в то время как в контрольной группе — 3, и к пятой минуте жизни двое из этих детей по-прежнему оставались в состоянии асфиксии, а в дальнейшем имели синдром дыхательных расстройств.

Оценка новорожденных по шкале Апгар у обследованных пациенток

Таблица 4

Баллы	Основная группа (n = 37)		Группа сравнения (n = 28)		χ^2	p
	Первая минута	Пятая минута	Первая минута	Пятая минута		
9	3	4	0	1	3,84	0,05
8	24	29	23	23	0,65	< 0,5
7	9	4	2	2	3,84	0,05
6	1	0	2	2	2,5	< 0,25
5	0	0	1	0	0,03	> 0,5



Рис. 6. Процентное соотношение маловесных детей в основной группе и в группе сравнения

Среди родившихся детей средний вес составил $3452,41 \pm 422,71$ г и $3321,79 \pm 552,67$ г в основной группе и группе сравнения соответственно. Количество детей с низкой массой тела (< 2500 г) в группе сравнения было 4 (13,8%), а в основной группе — 1 (2,7%) ($\chi^2 = 2,5$; $p < 0,25$) (рис. 6).

У женщин из группы сравнения, имевших на момент начала родов уровень $Hb \leq 105$ г/л, средняя масса новорожденных составила $3286,43 \pm 495,63$ г, а при уровне гемоглобина больше 105 г/л — $3457,14 \pm 568,57$ г.

Следует отметить, что в рамках нашего исследования ни у одной из беременных при дробном введении препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофера) не наблюдалось побочных реакций. У одной беременной на фоне инфузии 1000 мг препарата Монофер была отмечена побочная реакция в виде одышки, сердцебиения и гипертермии, потребовавшая отмены препарата. Аналогичная реакция была также отмечена у пациентки, не вошедшей в данное исследование, которой проводилась внутривенная инфузия 1000 мг карбоксимальтозата железа. При анализе данных двух историй было выявлено, что обе пациентки, помимо анемии, имели умеренную преэклампсию и инфузия препаратов железа была им проведена сразу после инфузии сульфата магния. На основании данного наблюдения сформировано особое предостережение: не вводить внутривенно препараты железа в одном курсе с препаратами магния.

При рассмотрении результатов проведения терапии на различных сроках беременности следует отметить несколько важных моментов: при более раннем (во II триместре) проведении терапии ее эффективность была больше, притом что на момент начала терапии во II триместре уровень гемоглобина у беременных был несколько выше, чем перед началом проведения терапии у беременных в III триместре. А значит, при более раннем начале внутривенной ферротерапии существует возможность предупредить усугубление ее степени тяжести, учитывая нарастающую потребность в железе с увеличением срока беременности.

При проведении ферротерапии в виде дробного курса отмечался выраженный эффект: увеличение показателей красной крови с момента проведения терапии до родов, а также тенденция к сохранению достаточного уровня гемоглобина после родов. Однако эффект от него в меньшей степени сохранялся в условиях кровопотери в родах по сравнению с одномоментной инфузией 1000 мг железа (III) гидроксид изомальтозат. Однократное введение препарата имело тенденцию к более длительному и стойкому эффекту в послеродовом периоде, очевидно, за счет образования большого и постепенно расходуемого депо железа [4, 26].

При оценке динамики показателей красной крови у беременных, имеющих хронические воспалительные заболевания (у которых можно предполагать наличие АХЗ) и не имеющих таковых, была выявлена эффективность проводимой терапии как в первой подгруппе, так и во второй. Эти данные согласуются с литературными [14, 20, 25]. Можно отметить, что общий уровень показателей красной крови у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями был несколько ниже. Подобная картина, вероятно, может быть связана с активностью гепсидина и запасанием частью железа в макрофагах и в виде гемосидерина, однако для подобных утверждений необходимо более подробное исследование про- и воспалительных факторов у конкретных пациенток. При дробном введении препаратов эффект наступает более выраженный (от момента начала терапии

до родов), но менее стойкий, чем при проведении терапии путем однократной инфузии препарата. Учитывая особенности фармакодинамики железоуглеводистых комплексов [16, 24], очевидно, что при поступлении сравнительно небольшого количества железа организм способен практически сразу перенаправить его на гемопоез, в то время как при однократном поступлении большого количества субстрата какая-то его часть более длительное время находится в депонированном виде.

В отношении особенностей течения родов у обследованных беременных стоит отметить, что анемия беременных (как и анемия, возникшая до беременности) может быть только фактором в возникновении самых разных осложнений, но не является пусковым моментом, который провоцирует ту или иную акушерскую патологию. Тем не менее среди женщин контрольной группы, которые не получали в течение беременности эффективной терапии анемии, отмечено большее количество преждевременных родов, значимо большее количество экстренных кесаревых сечений (в первую очередь в связи с начавшейся гипоксией плода) и достоверно большая кровопотеря в естественных родах. Общее состояние новорожденных в основной группе было достоверно лучше, чем в группе сравнения, и количество маловесных детей также было существенно меньше.

Выводы

1. Проведение терапии анемии внутривенным препаратом железа (III) гидроксид олигоизомальтозат показано беременным при отсутствии эффекта от терапии пероральными препаратами железа, при прогрессирующем нарастании анемии в течение беременности, при наличии анемии средней или тяжелой степени и доношенной беременности, а также при наличии хронических заболеваний.
2. Терапия анемии внутривенным введением железа (III) гидроксид олигоизомальтозат эффективна при применении у беременных с анемиями различной этиологии (истинный железodefицит, функциональный железodefицит).
3. Более раннее проведение внутривенной ферротерапии приводит к лучшим результатам: при проведении внутривенной ферротерапии во II триместре перед родами достоверно меньшее количество женщин имеет анемию ($p < 0,01$), в III триместре (более чем за две недели до родов) к моменту родов, и уровень гемоглобина у этих беременных выше ($p < 0,05$), чем у беременных, которым терапия проводилась за две недели и менее до родов.
4. Дробное внутривенное введение железа (III) гидроксид олигоизомальтозат оказывает более выраженный, но менее стойкий эффект от момента начала терапии до родов по сравнению с однократной инфузией 1000 мг препарата. При внутривенной одномоментной инфузии беременным с анемией 1000 мг препарата Монофер отмечалось минимальное падение гемоглобина и отсутствие анемии в послеродовом периоде.
5. Среди женщин, которые не получали эффективной терапии анемии в течение беременности, выявлено увеличение частоты преждевременных родов и достоверное увеличение частоты возникновения показаний к экстренным операциям кесарева сечения, в первую очередь, в связи с начавшейся гипоксией плода; среди новорожденных этой группы общее состояние детей хуже, а также присутствует тенденция к меньшему весу по сравнению с новорожденными из основной группы.
6. Внутривенное введение препаратов железа не должно проводиться пациенткам, получающим инфузионную терапию сернокислой магнезией.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Савельевой Г. М., Сухих Г. Т., Серова В. Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
2. Андреичев Н. А., Балева Л. В. Анемия хронических заболеваний // Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 50–55.
3. Атаджанян А. С. Анемия у беременных: клинико-патологические подходы к ведению беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. № 5. С. 56–63.
4. Бобров С. А. Анемический синдром у беременных женщин: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. Автореф. дис. к. м. н. СПб, 2011. 145 с.
5. Бурлев В. А., Коноводова Е. Н. Железodefицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. В. Н. Серова и Г. Т. Сухих. Т. 1. Акушерство и неонатология. М., 2010. С. 393–405.
6. Богданов А. Н., Волошин С. В., Кулибаба Т. Г. и др. Изменения системы крови в клинической практике: [монография]. СПб: Фолиант, 2017. 169 с.
7. Кулаков В. И., Серов В. Н. Железodefицитная анемия и беременность // Здоровье женщины. 2015. № 9. С. 21–24.
8. Маклоч А. В., Анастасевич Л. А., Филатова Н. Н. Железodefицитные состояния и железodefицитная анемия у женщин детородного возраста // Репродуктивная эндокринология. 2013. № 5 (13). С. 22–27.
9. Мещерякова Л. М., Левина А. А., Цыбульская М. М. и др. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // Онкогематология. 2015. Том 10. № 2. С. 46–50.
10. Пересада О. А., Котова Г. С., Солонко И. И. Железodefицитная анемия при беременности // Медицинские новости. 2013. № 2. С. 6–12.
11. Прохоренко Т. С., Сима А. П., Саприна Т. В. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике анемического

- синдрома у беременных // Бюллетень сибирской медицины. 2017. № 16 (1). С. 140–151.
12. Рахманова Р. Т., Зайцева О. Е., Шигаев Н. И. и др. Железодефицитная анемия и беременность // MIR. 2012. № 2. С. 74–77.
 13. Сельчук В. Ю., Чистяков С. С., Толокнов Б. О. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. 2012. № 17. С. 1–7.
 14. Серов В. Н., Бурлев В. А., Коноводова Е. Н. и соавт. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Учебное пособие / Под ред. Г. Т. Сухих и Т. А. Протопоповой. М., 2009. 80 с.
 15. Тарасова И. С., Чернов В. М. Эволюция внутривенных препаратов железа // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 58. С. 22–26.
 16. Тарасова Н. Е., Теплякова Е. Д. Феррокинетики и механизмы ее регуляции // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012. № 1. С. 10–16.
 17. Хашукоева А. З., Агаева М. И. и др. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией // Лечащий Врач. 2017. № 12. С. 23–29.
 18. Цветаева Н. В., Левина А. А., Мамукова Ю. И. Основы регуляции обмена железа // Клиническая онкогематология. 2010. Т. 3. № 3. С. 278–283.
 19. Чазова И. Е., Фомин В. В., Пальцева Е. М. Прямой ингибитор ренина алискирен: новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 44–9.
 20. Чернов В. М., Тарасова И. С. Современные возможности лечения анемии у беременных женщин // Медицинский совет. 2017. № 2. С. 26–30.
 21. Чушков Ю. В. Современные возможности коррекции дефицита железа в акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2014. Т. 13. № 6. С. 44–47.
 22. Bauer K. A. Hematologic changes in pregnancy. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate. 2016.
 23. Devasenapathy N., Neogi S. B., Zodepy S. Is intravenous iron sucrose the treatment of choice for pregnant anemic women? // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2012. № 39. С. 619–626.
 24. Jahn M. R., Andreasen H. B., Fütterer S. et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (MonoFer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2011. № 78. С. 480–491.
 25. Kriplani A., Mahey R., Dash B. et al. Intravenous iron sucrose therapy for moderate to severe anaemia in pregnancy // Indian Journal of Medical Research. 2013. № 138. С. 78–82.
 26. Moretti D., Goede J., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women // Blood. 2015. № 126. С. 1981–1989.
 27. Nairz M., Haschka D., Demetz E. Iron at the interface of immunity and infection // Frontiers in Pharmacology. 2014. № 5. С. 152–158.
 28. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002. № 99. С. 4596–4601.
 29. Smith T. G., Roblins P. A., Ratcliffe P. J. The human side of hypoxia-inducible factor // British Journal of Haematology. 2008. № 141. С. 325–334.
 30. Sonnweber T., Nachbaur D., Schroll A. et al. Hypoxia induced downregulation of hepcidin is mediated by platelet derived growth factor BB // Gut. 2014. № 63. С. 1951–1959.
 31. Venofer Package Insert. American Regent Laboratories, Inc.: Shirley, NY2000.
 32. Wang C., Babitt J. L. Hepcidin Regulation in the Anemia of Inflammation // HHS Public Access. 2016. С. 15.
 33. Zhang X., Rovin B. H. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation // The Journal of Biological Chemistry. 2013. № 394 (2). С. 231–238.

Е. В. Мозговая*¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Р. Юсенко**

О. Н. Аржанова*, доктор медицинских наук, профессор

Т. Г. Ковалева*, кандидат медицинских наук

* **ФГБНУ НИИ АГиР им. Д. О. Отта**, Санкт-Петербург

** **ФГБОУ ВО СПбГУ**, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: elmozg@mail.ru

Опыт внутривенной ферротерапии препаратом железа (III) гидроксида олигоизомальтозата при лечении анемии у беременных/ Е. В. Мозговая, С. Р. Юсенко, О. Н. Аржанова, Т. Г. Ковалева

Для цитирования: Лечащий врач № 12/2018; Номера страниц в выпуске: 11-19

Теги: женщины, беременные, недостаток железа, кровопотеря

защищены.