

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of Woman and Child Health

Тема номера: Акушерство, гинекология, педиатрия • Main topic: Obstetrics, Gynecology, Pediatrics

Доктор медицинских наук, профессор И.Ю. Юпатов, Минздрава России, Москва

Возможность развития железодефицитной анемии при беременности, характеризующуюся снижением гемоглобина и ферритина в матке. Доля неразвивающихся плодов постепенно увеличивается. Бережливое ведение беременности. Для эвакуации плодного яйца при угрозе прерывания беременности консервативный метод является предпочтительным. В последние годы с этой целью широко применяются различные методы прерывания беременности. В настоящее время для прерывания беременности широко используются препараты мифепристона и мизопростола. Безопасное опорожнение матки при беременности.

Т.П. Зефирова,
Е.Ю. Юпатов,
Р.Р. Мухаметова

Репринт
2021

Железодефицитная анемия в акушерской практике

Железодефицитная анемия в акушерской практике

Т.П. Зефирова¹, Е.Ю. Юпатов¹, Р.Р. Мухаметова²

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена анемии беременных, которая сегодня является глобальной проблемой и затрагивает десятки миллионов женщин. Частота анемии прогрессирует с увеличением срока беременности и достигает максимума в III триместре, негативно влияя на течение гестации. Рассмотрены основные причины неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с анемическим синдромом. Подчеркивается, что анемия беременных увеличивает число мертворождений, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода. Особое внимание уделено механизмам, приводящим к плацентарной недостаточности, среди которых циркуляторная гипоксия, нарушение реологических свойств крови, микроциркуляторные сдвиги. Представлены современные данные, касающиеся повышения риска материнской смертности при анемии. Основными ее причинами называются кровотечения, инфекционно-септические осложнения и тромбозы. Сделаны важные акценты на диагностике и терапии анемии. Особо отмечено, что для персонализированной тактики и рационального выбора железосодержащих препаратов требуется понимание метаболизма железа, знание роли гепцидиноперосредованного подавления механизма его утилизации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железодефицитная анемия, беременность, материнская смертность, плацентарная недостаточность, гепцидин, прегравидарная подготовка, гемодилюция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Зефирова Т.П., Юпатов Е.Ю., Мухаметова Р.Р. Железодефицитная анемия в акушерской практике. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):2–12. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-53-58.

Iron deficiency anemia in obstetrics

T.P. Zefirova¹, E.Yu. Yupatov¹, R.R. Mukhametova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses the anemia of pregnancy that is a global issue affecting tens of millions of women. The prevalence of anemia increases as pregnancy progresses and is maximum in the third trimester having a negative impact on pregnancy course. Major causes of unfavorable perinatal outcomes related to anemia are addressed. The authors highlight that anemia of pregnancy increases the rate of stillbirths, premature birth, and intrauterine growth restriction. The mechanisms accounting for placental insufficiency (e.g., circulatory hypoxia, abnormal blood rheology, microcirculatory abnormalities) are described. Current data on the increased risk of maternal death in anemia are discussed. Its major causes are hemorrhages, infectious septic complications, and thromboses. Diagnostic and therapeutic modalities for anemia are emphasized. Personalized management strategy and rational choice of iron products require an understanding of iron metabolism and the knowing of the role of hepcidin-mediated inhibition of the mechanism of iron metabolism.

KEYWORDS: iron deficiency anemia, pregnancy, maternal mortality, placental insufficiency, hepcidin, pre-pregnancy preparation, hemodilution.

FOR CITATION: Zefirova T.P., Yupatov E.Yu., Mukhametova R.R. Iron deficiency anemia in obstetrics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):53–58. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-53-58.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно 26 ноября в мире отмечают Международный день дефицита железа. И это не случайно, так как анемия признана одним из самых частых заболеваний человека. От дефицита железа страдают больше людей, чем от любого иного нарушения здоровья. В последние десятилетия анемия приняла характер «неинфекционной эпидемии», которая масштабно затрагивает не только низкоресурсные, но и промышленно развитые страны. По данным ВОЗ, в мире недостаточность железа определяется более чем у 2 млрд человек, т. е. у каждого 3–4-го жителя планеты [1]. Это имеет глобальные медицинские и социальные последствия, так как даже латентная нехватка данного микроэлемента ухудшает здоровье и обуславливает преждевременную смертность. Так, популяционное исследование, включавшее 5000 человек в возрасте от 35 до 74 лет, продемонстрировало, что риск смерти в ближайшие 5 лет у участников со сниженным балансом железа возрастает в 1,3 раза [2]. Известно, что наиболее уязвимыми категориями с точки зрения распространенности анемии являются дети и, особенно, женщины, в то время как мужская популяция менее подвержена этой патологии. В настоящее время анемия имеется почти у 0,5 млрд женщин репродуктивного возраста, в т. ч. у 50–60 млн беременных. Ключ к пониманию гендерных различий кроется в физиологии женского организма и в современных особенностях репродуктивного поведения, которые заключаются в снижении количества беременностей и в многократном увеличении числа менструаций. Несмотря на усилия мирового медицинского сообщества, частота анемии у женщин разных возрастов остается стабильно высокой. Это вынудило ВОЗ в 2014 г. признать отсутствие прогресса в решении данной проблемы [3].

Анемии подвержены женщины всех возрастных групп. Наиболее часто она проявляется у беременных. Даже в европейских странах частота дефицита железа и клинической анемии достигает 30–40%. Причинами этого считаются проблемы прегравидарного этапа, в частности недостаточное потребление железа с пищей женщинами репродуктивного возраста. Анализ данных 24 исследований, проведенных в 14 благополучных европейских странах, показал, что 60–100% женщин получали железо с пищей ниже рекомендуемой нормы, которая в разных странах варьировала от 14,8 мг до 30 мг в день [4]. В странах Африки, Юго-Восточной Азии, в Индии распространенность анемии у беременных значительно выше. В России частота этого заболевания с учетом всех его форм оценивается в 40–45%. Причем данный показатель возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума к III триместру [5, 6]. Рост частоты анемии в III триместре связан с несколькими причинами. Во-первых, повышаются нутритивные потребности матери и плода. Во-вторых, физиологическая в этот период гемодилюция формирует благоприятную основу для анемии в условиях дефицита запасов железа. Процесс гемодилюции сводится к относительному разведению крови за счет интенсивного роста объема плазмы. Сам по себе он носит полезный адаптационный характер и преследует цели создания «резервного фонда» объема циркулирующей крови на случай кровопотери. Кроме того, в нем есть и другой, более глубокий физиологический смысл. Гемодилюция приводит к снижению вязкости крови, улучшая тем самым ее реологические характеристики и поддерживая адекватную микроциркуляцию, в первую очередь в межворсинчатом пространстве. Гестационная гиперплазмия достигает максимума к сроку 20–24 нед., когда уровень гемоглобина может опускаться до 105 г/л. Такая низкая концентрация гемоглобина не ухудшает транспорт кислорода. Одним из объяснений этому считается возобновление синтеза в организме женщины фетального гемоглобина, который функционально более активен. В остальные периоды беременности содержание гемоглобина должно быть выше 110 г/л [7, 8].

РИСКИ АНЕМИИ ДЛЯ БЕРЕМЕННОЙ

Проблеме железодефицитных состояний у беременных посвящены многочисленные исследования и рекомендации, среди которых наиболее актуальны Рекомендации Международной федерации акушеров-гинеколо-

гов (FIGO), опубликованные в 2019 г. [9]. В них задекларирована главная цель — борьба с анемией как ключевой причиной перинатальных осложнений и материнских потерь во всем мире. Например, в Англии анемия беременных занимает второе место среди факторов, определяющих риск материнских потерь, и более чем в три раза повышает риск смерти женщины [10]. Мировые тенденции отразились в результатах широкомасштабного анализа, опубликованных в 2019 г. Было изучено 117 исследований, описывающих 4 127 430 случаев беременности. Оказалось, что анемия у женщины увеличивает риск низкой массы тела плода при рождении в 1,65 раза, риск преждевременных родов — в 2,11 раза, перинатальную смертность — в 3,01 раза, частоту мертворождений — в 1,95 раза, частоту послеродовых кровотечений — в 2–3 раза. При этом материнская смертность возрастает в среднем в 3,2 раза [11]. В ряду причин, приводящих к необратимым последствиям, на первом месте стоят массивные акушерские кровотечения в родах и послеродовом периоде. На примере 3278 случаев послеродовых кровотечений, осложнивших 84 750 родов и повлекших смерть 178 женщин, показано, что тяжелая хроническая дородовая анемия (уровень гемоглобина 7 г/л и менее) ассоциирована с риском материнской смертности от послеродового кровотечения (отношение шансов (ОШ) 7,05) [12]. Очевидно, что диагностика и рациональное лечение антенатальной анемии может уменьшить число материнских потерь, связанных с послеродовыми кровотечениями. На этом делается особый акцент в актуальных рекомендациях [13].

Другими жизнеугрожающими состояниями при беременности на фоне анемии следует считать тромбозы и венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Известно, что у госпитализированных пациенток с острыми состояниями анемия является независимым фактором риска ВТЭО, даже несмотря на проведение тромбопрофилактики (ОШ 1,71). Подтверждением этого в акушерском контексте служат результаты популяционного контролируемого когортного исследования, включавшего 634 292 женщины в период до 180 дней после родов. Установлено, что 1169 из них имели ВТЭО, а доказанным их предиктором, наряду с возрастом рожениц, высоким индексом массы тела, тромбофилией, гестационным диабетом и многоплодной беременностью, была и анемия. Особое беспокойство вызывает тот факт, что венозные тромбозы могут носить нетипичную для акушерской практики и поэтому плохо распознаваемую внутримозговую локализацию. Имеются данные, что среди пациенток с церебральными венозными тромбозами анемия встречалась в 4 раза чаще, низкое содержание железа в сыворотке крови — в 7,5 раза чаще, чем в популяции. Делается вывод, что лечение анемии у пациенток с факторами риска гиперкоагуляции, такими как голодание, прием КОК и беременность, может снизить заболеваемость церебральными венозными тромбозами [14–16].

Еще одной причиной материнских потерь следует считать инфекционную патологию на фоне анемии, в частности септические осложнения во время беременности и, особенно, после родоразрешения. Патологической основой этой взаимосвязи служит хорошо известное снижение иммунной защиты при анемическом синдроме. Анемия является фактором риска послеродового сепсиса даже в странах с высоким уровнем дохода и качественной медициной. Есть данные, что сепсис после родов у женщин с тяжелой анемией развивается в 16 раз чаще в сравнении с женщинами без анемии. Кроме того, ретроспективное когортное исследование, включавшее 828 269 одноплодных родов, продемонстрировало, что анемия входит в число основных идентифицируемых факторов риска при летальных исходах от сепсиса, наряду с тяжелыми родами, ведением родов неподготовленным лицом и небезопасным абортom. Анемия после родов повышает риск сепсиса со смертельным исходом в 3,4 раза [17, 18].

Риски анемии для плода

Проблема анемии беременных не исчерпывается негативным влиянием этой патологии на здоровье женщины. Она также включает риски для плода, новорожденного и в дальнейшем находит отражение в нарушении здоровья растущего организма. Механизмы перинатальных повреждений многочисленны

и разнообразны. Немалое значение имеет гемическая гипоксия женщины. Следует отметить, что ее отрицательное действие, как правило, реализуется посредством механизмов анаэробного окисления, которые включаются при довольно низком (85 г/л и ниже) содержании гемоглобина [19].

Играют свою патогенетическую роль и микроциркуляторные сдвиги в маточно-плацентарном звене. Они связаны как непосредственно с нарушением реологических свойств крови у беременной, так и с изменением свойств сосудистой стенки, а также с периваскулярными повреждениями. Это подтверждается данными биомикроскопических исследований, которые демонстрируют целый комплекс нарушений: очаги микрозастоя и кровоизлияний, неравномерность и аневризмы капилляров и венул, распространенный сладж-феномен и уменьшение числа функционирующих венул с увеличением их диаметра [20].

Особое внимание в настоящее время уделяется исследованиям, касающимся влияния анемии на формирование нервной системы плода. Согласно данным, полученным в ходе наблюдения за детьми, рожденными женщинами с анемией, уже в течение первого года жизни эти дети демонстрируют нарушения когнитивного и эмоционального развития, последствия которых отслеживаются на протяжении многих лет [21–23].

В последние годы начали проясняться механизмы, с которыми может быть связан этот патологический сценарий. Оказалось, что даже латентный дефицит железа, не говоря уже об истинной анемии, препятствует физиологической активации большого числа генов гиппокампа. Это приводит к нарушению трансмиссии сигналов, ответственных за нейрокогнитивные процессы. Причем восстановленный баланс железа обеспечивает нормализацию экспрессии всего лишь 198 из более чем 300 генов-кандидатов. Это говорит о необратимости нарушений, особенно если они сформировались на этапе раннего нейрогенеза — в самом начале становления нервной системы плода, который приходится на 6–8-ю недели беременности. Очевидно, что вопросы качественной прегравидарной подготовки, выявления и лечения анемии, в т. ч. латентной, до момента зачатия являются актуальными как с медицинской, так и с социальной точки зрения [24, 25].

ТАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Сегодня в практике акушера-гинеколога определяющими при выборе диагностических и лечебных мероприятий являются клинические протоколы. К их числу относится клинический протокол «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц» (2014), в котором изложены рекомендации по диагностике и терапии анемии у беременных и родильниц, построенные на современной доказательной базе [26]. Согласно этому регламенту основной диагноза «железодефицитная анемия» у беременных и родильниц является комплексная оценка клинических признаков, коморбидности и лабораторных данных, к числу которых относятся не только показатели концентрации элементов крови, но и эритроцитарные индексы и, в обязательном порядке, маркеры баланса железа (сывороточный ферритин и коэффициент насыщения трансферрина). Первой линией терапии во всех случаях (за исключением особых ситуаций, например при экстренной помощи, при определенных состояниях ЖКТ) являются пероральные препараты железа. В арсенале лечащего врача сейчас имеется широкий спектр железосодержащих препаратов для приема *per os*. Они делятся на 2 группы: соли двухвалентного железа и комплексы на основе трехвалентного железа. Последние в силу своей химической структуры и особенностей всасывания обладают несколько более низкой биодоступностью, демонстрируя при этом высокий профиль безопасности и небольшое количество побочных эффектов [27]. Солевые препараты, напротив, практически не имеют препятствий на этапе прохождения через стенку кишечника, что определяет их высокую биодоступность, но создает некоторые потенциальные проблемы. Основная из них — риск токсических эффектов при неосторожном выборе препарата (или схемы лечения) с высоким содержанием железа. Нужно помнить, что

этот микроэлемент обладает рядом агрессивных свойств, поэтому природа создала механизмы защиты от его избыточного поступления в кровоток. Известно, что железо может инициировать свободнорадикальное окисление в организме и угнетать антиоксидантную защиту, дестабилизировать клеточные мембраны, а также обеспечивать метаболизм бактериальной флоры. Установлено, что железо модулирует клеточные события (синтез ДНК, клеточное дыхание) практически у всех живых организмов. Поэтому бактерии, населяющие макроорганизмы, вынужденно используют в своих целях железо хозяина, утилизируя свободный гем и гемсодержащие белки. Очевидно, что агрессивная дотация железа может вызвать активацию жизненных процессов симбионтной, в т. ч. условно-патогенной, флоры, инициируя и усиливая воспалительные события в организме хозяина [28, 29]. Связь метаболизма железа и инфекционно-воспалительных событий в настоящее время является объектом пристального изучения. В фокусе внимания находится гепцидин — гормон, секретлируемый гепатоцитами. Он подавляет ферропортин-зависимый механизм всасывания железа. При воспалительных процессах синтез гепцидина возрастает, тем самым блокируются всасывание железа в кишечнике и реутилизация из депо. Как следствие, падает обеспечение гемом микроорганизмов, что приводит к их энергетическому дефициту и снижению активности. Параллельно формируется железодефицитный эритропоэз и развивается анемический синдром, известный как инфект-анемия, которая по сути является триггером воспаления. Попытки лечения инфект-анемии препаратами железа лишь усугубляют воспалительный процесс, не приводя при этом к компенсации анемического синдрома. Важной клинической задачей являются качественная диагностика и исключение анемии воспаления перед принятием решения о выборе рациональной противоанемической терапии [30–32]. В исследованиях последних лет получены доказательства еще одного, ятрогенного, пути активации синтеза гепцидина. Установлено, что быстрое поступление в кровоток высоких доз железа (100 мг или 200 мг) вызывает ответный выброс гепцидина, частично блокирующего всасывание микроэлемента на период не менее 24 ч. Это наводит на мысль о том, что альтернативное применение пероральных препаратов железа (например, через день) у женщин с анемией может быть предпочтительным, поскольку способствует увеличению его абсорбции [33–35]. Однако результаты недавнего анализа 25 исследований с участием 10 996 менструирующих женщин репродуктивного возраста, в которых сравнивались режимы: без лечения анемии, прием плацебо и применение препаратов железа по непрерывным и прерывистым схемам (один раз в 2–3 дня), не показали безусловных преимуществ отдельных схем лечения. Сделано заключение о том, что для рекомендаций по выбору рациональной тактики лечения анемии требуется больше информации о побочных эффектах, экономической составляющей и приверженности лечению [36].

Тем не менее уже сегодня можно выделить те ключевые характеристики, которые делают препарат железа максимально эффективным и безопасным. Если речь идет о средствах на основе двухвалентного железа, то предпочтение следует отдавать наиболее популярной соли — сульфату железа, так как помимо основного действия хорошо известны его дополнительные положительные эффекты в отношении кожи и ее придатков (волос, ногтей). Учитывая высокую способность двухвалентного железа преодолевать кишечный барьер и быстро создавать высокие концентрации в крови, рационально было бы для лекарственного средства, чтобы атомы железа были упакованы в технологичную матрицу, которая обеспечивает постепенное высвобождение микроэлемента на пути прохождения в кишечнике. Это исключительно важно с позиции защиты кишечника и минимизации побочных эффектов, особенно с учетом того, что лечение анемии должно быть длительным. Хорошая переносимость лекарственного средства и отсутствие нежелательных явлений — залог высокой приверженности терапии и партисипативного поведения пациентки. Замедленное высвобождение железа несет в себе еще один несомненный плюс — подавление сигнального пути выработки гепцидина, а значит, постоянную и гарантированную утилизацию микроэлемента. Также важным считается достижение стабильного лечебного эффекта насколько можно минимальной дозой действующего вещества.

Этим требованиям полностью соответствует препарат Тардиферон®, который с успехом применяется в отечественной клинической практике. Таблетка Тардиферона включает в себя относительно невысокую дозу элементарного железа — 80 мг в виде сульфата [37]. Главное преимущество заключается в том, что активный компонент, Fe^{2+} , помещен в матричную структуру, которая содержит уникальный запатентованный полимерный комплекс Eudragit (RL и RS) [38]. Особенностью этой лекарственной формы является pH-независимое пролонгированное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника [39]. Именно технология замедленного высвобождения железа позволяет использовать этот микроэлемент в меньшей дозировке без снижения эффективности. Кроме того, подобный фармакокинетический механизм помогает защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от воспалительной реакции, которая является основным побочным эффектом пероральных железосодержащих препаратов. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ способствует хорошей переносимости препарата и повышает приверженность терапии. Обычно достаточная доза препарата составляет 1 таблетку в сутки, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 2 таблеток. К настоящему времени накоплена значительная доказательная база, которая демонстрирует эффективность и хорошую переносимость препарата Тардиферон®. Это послужило основанием рекомендовать его для лечения анемии у женщин разных возрастных групп, у беременных, а также на этапах прегравидарной подготовки [41].

Залогом успеха терапии железодефицитной анемии в акушерской практике являются своевременная и правильная диагностика патологии, идентификация и коррекция коморбидных состояний, а также рациональный персонализированный выбор лекарственных препаратов и схем лечения, основанный на современных клинических рекомендациях. В качестве демонстрации взвешенного подхода к выбору терапевтической тактики приводим наши наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка В., 27 лет. Жалоб на приеме не предъявляет. Планирует беременность. Менструации с 13 лет по 5 дней через 28 дней. Выяснено, что в течение первых 4 дней месячных женщина обычно использует три прокладки, одна из них (ночная) промокает полностью, две дневные — умеренно. Гинекологические заболевания отрицает. Половая жизнь с 17 лет. Контрацепция барьерными методами. Соматический анамнез не отягощен. При гинекологическом осмотре патологии не выявлено. Женщине назначены обследование и консультации смежных специалистов. Дополнительно рекомендовано определить сывороточный ферритин. Этот анализ не считается рутинным при прегравидарной подготовке. Он назначается по показаниям и не оплачивается по системе ОМС. В нашем наблюдении мотивом для исследования послужили следующие факты: длительный интервал между менархе и планированием беременности, повышенный объем менструальной кровопотери. При подсчете используемых гигиенических средств кровопотеря была оценена 120 баллами, при допустимой норме не выше 100 баллов согласно рекомендациям экспертной группы FIGO. Результаты обследования показали, что на фоне нормальных показателей красной крови (гемоглобин 119 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, эритроцитарные индексы в пределах референсных значений) уровень сывороточного ферритина составил всего 5,8 мкг/л. Согласно рекомендациям ВОЗ данные показатели уже можно расценивать как анемию [40]. Женщине было предложено отложить репродуктивные планы на 2–3 мес. и назначен препарат Тардиферон® по 1 таблетке в день. Отсутствие побочных эффектов и удобный режим приема препарата определили приверженность пациентки рекомендованному лечению. Повторный анализ через 6 нед. показал, что уровень сывороточного ферритина составил 28 мкг/л, гемоглобина — 126 г/л. Рекомендован контроль лабораторных показателей во время беременности.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациентка М., 34 года. Беременность 4-я на сроке 22 нед. В анамнезе 1 роды и 2 медикаментозных аборта. Гинекологические заболевания отрицает. Из соматических отягощений указывает на рецидивирующий цистит (3–4 раза в год). Данная беременность неплановая, прегравидарную подготовку не прошла. В I триместре обследована, все лабораторные тесты в пределах нормы, уровень гемоглобина 128 г/л, эритроциты $4 \times 10^{12}/л$. Получала фолиевую кислоту (400 мкг) и йод (200 мкг). На сроке 16 нед. при очередном посещении женской консультации пациентка не предъявляла никаких жалоб. Однако по результатам анализов было установлено, что уровень гемоглобина снизился до 106 г/л. Показатель находился близко к нижней границе нормы для II триместра беременности. Количество эритроцитов равнялось $3,6 \times 10^{12}/л$, MCV — 81 fl. В данной ситуации необходимо провести дифференциальную диагностику между физиологической гемодилуцией и анемией, с этой целью был назначен анализ на сывороточный ферритин, уровень которого составил 10,2 мкг/л, что однозначно требовало лечения. Но внимание врача привлекла незначительная лейкоцитурия. С учетом анамнеза пациентки решено было исключить инфекцию мочевыводящих путей, отложив назначение препаратов железа, которые могли спровоцировать активацию воспалительного процесса. В результате обследования был установлен диагноз «бессимптомная бактериурия», проведено антибактериальное лечение и вслед за этим назначен Тардиферон® по 1 таблетке в день. Длительная (12 нед.) схема терапии такой дозой с последующим переходом на прием 1 таблетки через день способствовала не только устойчивой нормализации показателя гемоглобина (до 122 г/л), но и восстановлению баланса железа (контрольный анализ сывороточного ферритина: 32 мкг/л на сроке 36 нед. беременности). Женщина отмечала хорошую переносимость препарата, поэтому назначенный режим не нарушала, несмотря на длительное лечение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 3

Пациентка Ф., 32 года. Наблюдалась по поводу 3-й беременности и предстоящих 2-х родов. В анамнезе 1 роды и 1 выкидыш на сроке 18 нед., осложнившийся кровотечением. Данная беременность протекала с угрозой прерывания, требовала поддержки препаратами прогестерона. Также отмечался рецидивирующий смешанный вагинит, в связи с чем трижды получала терапию местными препаратами. Показатели красной крови на всех сроках оставались в рамках нормы, препараты железа не получала. На сроке 39 нед. уровень гемоглобина составлял 112 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$. Женщина относилась к группе высокого риска по кровотечению, в родах ей была проведена профилактика утеротоническими средствами и ингибитором протеаз. Тем не менее кровопотеря оказалась патологической, хотя и нетяжелой (550 мл). На первые сутки после родов была назначена антианемическая терапия препаратом Тардиферон®. Выбрана схема: по 1 таблетке дважды в день, хотя показатель гемоглобина в этот момент сохранялся на нормальном уровне — 110 г/л. Известно, что первичная компенсация кровопотери происходит за счет резервов эритроцитов, депонированных в селезенке. И только позже включается механизм гемодилуции тканевой жидкостью. Поэтому истинные показатели, отражающие эффекты кровопотери, будут очевидны только к 3-му дню после события. Данный факт определяет необходимость раннего лечения острой постгеморрагической анемии с применением адекватных доз препаратов железа. Послеродовой период протекал без осложнений, пациентка выписана на 4-е сутки с уровнем гемоглобина 102 г/л и рекомендациями продлить лечение амбулаторно под контролем показателей крови. Через месяц доза Тардиферона была снижена до 1 таблетки в день, показатели крови составляли: гемоглобин — 114 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$. Еще через 2 мес. было рекомендовано принимать препарат по 1 таблетке через день до конца лактации. Женщина следовала рекомендациям и сообщала об отсутствии нежелательных явлений на всех этапах наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема анемии у беременных сохраняет свою глобальную актуальность, нуждается в дальнейшем изучении и выработке универсальных терапевтических стратегий, демонстрирующих эффективность и безопасность. Выбор препаратов, когда речь идет о беременных женщинах, должен быть особенно взвешенным. Невысокая доза элементарного железа, устойчивая положительная динамика показателей красной крови, отсутствие побочных эффектов — вот основные ожидания врача. Им в полной мере соответствует препарат Тардиферон®, зарекомендовавший себя в практике акушера-гинеколога как действенное средство с хорошей переносимостью.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Пьер Фабр» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Pierre Fabre for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. World Health Organization. Nutrition. Micronutrient deficiency. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru/> (access date: 10.26.2020).
2. Schrage B., Rübsamen N., Schulz A. et al. Iron deficiency is a common disorder in general population and independently predicts all-cause mortality: results from the Gutenberg Health Study. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(11):1352–1357. DOI: 10.1007/s00392-020-01631-y.
3. World Health Organization. Newsletter № 92. 2014;92(4). (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/92/4/14-137810/ru/> (access date: 11.26.2020).
4. Milman N.T. Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991–2014. *J Nutr Metab.* 2020;2020:7102190. DOI: 10.1155/2020/7102190.
5. Worldwide prevalence of anaemia: report 1993–2005: WHO global database on anaemia. B. De Bunoist, E. McLean, I. Egli, Cogswell M., eds. Geneva: World Health Organization.
6. Wemakor A. Prevalence and determinants of anaemia in pregnant women receiving antenatal care at a tertiary referral hospital in Northern Ghana. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2019;19(1):495. DOI: 10.1186/s12884-019-2644-5.
7. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. Национальное руководство. Акушерство. 2-е изд. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2015.
[Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E. National Guide. Obstetrics. 2 ed. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.)].
8. Joseph G., Ouzounian, Uri Elkayam. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012;30(3):317–329. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.05.004.
9. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(3):322–324. DOI: 10.1002/ijgo.12740.
10. Hair M., Knight M., Kurinczuk J.J. Risk factors and newborn outcomes associated with maternal deaths in the UK from 2009 to 2013: a national case-control study. *BJOG.* 2016;123(10):1654–1662. DOI: 10.1111/1471-0528.13978.
11. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S. et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):69–82. DOI: 10.1111/nyas.14112.
12. Tort J., Rozenberg P., Traoré M. et al. Factors associated with postpartum hemorrhage maternal death in referral hospitals in Senegal and Mali: a cross-sectional epidemiological survey. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:235. DOI: 10.1186/s12884-015-0669-y.
13. Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management. Green-top Guideline No. 52. (Electronic resource.) URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52/> (access date: 10.26.2020).
14. Chi G., Gibson C.M., Hernandez A.F. et al. Association of Anemia with Venous Thromboembolism in Acutely Ill Hospitalized Patients: An APEX Trial Substudy. *Am J Med.* 2018;131(8):972.e1–972.e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.03.031.
15. Galambosi P.J., Gissler M., Kaaja R.J., Ulander V.M. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(7):852–861. DOI: 10.1111/aogs.13137.

16. Nemati R., Nazerib M., Emami S. Association between iron deficiency anemia and cerebral venous thrombosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;381:631–632. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.1781.
17. Daru J., Zamora J., Fernández-Félix B.M. et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5): e548–e554. DOI: 10.1016/S2214-109X (18) 30078-0.
18. Lisonkova S., Potts J., Muraca G.M. et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(5):1002307. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002307.
19. Салов И.А., Лысенко Л.В., Маршалов Д.В., Петренко А.П. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией. *Фундаментальные исследования*. 2014;4(часть 1):163–166.
- [Salov I.A., Lysenko L.V., Marshalov D.V., Petrenko A.P. Dependence on the tissue oxygenation of the hemoglobin levels in pregnant women and women in labor with anemia. *Fundamental Research*. 2014;4(part 1):163–166 (in Russ.)].
20. Sharawy N., Hussein A., Hossny O. et al. Effects of haemoglobin levels on the sublingual microcirculation in pregnant women. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;64(2):205–212. DOI: 10.3233/CH-162064.
21. Rukuni R., Bhattacharya S., Murphy M.F. et al. Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(5):555–564. DOI: 10.1111/aogs.12862.
22. Iglesias L., Canals J., Arijia V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(10):1604–1614. DOI: 10.1080/10408398.2016.1274285.
23. Auerbach R. Commentary: Iron deficiency of pregnancy — a new approach involving intravenous iron. *Reprod Health*. 2018;15(Suppl 1):96. DOI: 10.1186/s12978-018-0536-1.
24. Barks A., Fretham S.J.B., Georgieff M.K., Tran P.V. Early-life neuronal-specific iron deficiency alters the adult mouse hippocampal transcriptome. *J Nutr*. 2018;148(10):1521–1528. DOI: 10.1093/jn/nxy125.
25. Mattei D., Pietrobelli A. Micronutrients and brain development. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):99–107. DOI: 10.1007/s13668-019-0268-z.
26. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Серов В.Н. и др. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и рожениц. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2014.
- [Konovodova E.N., Burlev V.A., Serov V.N. et al. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women and puerperas. *Federal clinical guidelines*. М.; 2014 (in Russ.)].
27. Palacios S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal*. 2012;2012:846824. DOI: 10.1100/2012/846824.
28. Runyen-Janecky L.J. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:55. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00055.
29. Richard K.L., Kelley B.R., Johnson J.G. Heme uptake and utilization by gram-negative bacterial pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:81. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00081.
30. Wang C.Y., Babitt J.L. Hcpidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189–197. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000236.
31. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783–788. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0672.
32. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812.
34. Stoffel N., Zeder C., Brittenham G. et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232–1239. DOI: 10.3324/haematol.2019.220830.
35. Stoffel N., von Siebenthal H., Moretti D., Zimmermann M. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med*. 2020;75:100865. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100865.
36. Fernández-Gaxiola A., De-Regil L.M. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(1): CD009218. DOI: 10.1002/14651858.CD009218.pub3.
37. Тардиферон. Государственный реестр лекарственных средств. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=996b7a39-8d8b-40ee-ae48-f059986a3e16&t= (дата обращения: 26.10.2020).
- [Tardiferon. State register of medicines. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=996b7a39-8d8b-40ee-ae48-f059986a3e16&t= (access date: 10.26.2020) (in Russ.)].
38. Бертумье Д., Дюпин П., Трануа Ф. Композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества, способ ее получения и применение. Патент № 2414211. (Электронный ресурс.) URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (дата обращения: 26.10.2020).
- [Bertumier D., Dupinet P., Tranois F. Composition with prolonged release of active substance, method of its obtaining and application. Patent № 2414211. (Electronic resource.) URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (access date: 10.26.2020) (in Russ.)].

39. Thakral S., Thakral N.K., Majumdar D.K. Eudragit: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(1):131–149. DOI: 10.1517/17425247.2013.736962.
40. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. (Electronic resource). URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1. (access date: 10.26.2020).
41. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармако-экономический сравнительный анализ). РМЖ. Мать и дитя. 2018;2(1):29–33. [Dobrohotova Yu.E., Markova E.A. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis). *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;2(1):29–33 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зефирова Татьяна Петровна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0001-6785-6063.

Юпатов Евгений Юрьевич — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.

Мухаметова Рената Рузалевна — врач акушер-гинеколог медико-санитарной части ФГА-ОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет»; 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

Контактная информация: Зефирова Татьяна Петровна, e-mail: tzefirova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 04.11.2020, поступила после рецензирования 27.11.2020, принята в печать 22.12.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Tat'yana P. Zefirova — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6785-6063.

Evgeniy Yu. Yupatov — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.

Renata R. Mukhametova — *obstetrician & gynecologist*, Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russian Federation.

Contact information: Tat'yana P. Zefirova, e-mail: tzefirova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 04.11.2020, revised 27.11.2020, accepted 22.12.2020.**

ТардиФерон®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА¹

№1



по продажам
ВО ВСЕМ МИРЕ²

Высокая
эффективность³

Минимальный риск
побочных эффектов⁴

№1



по показателю
ЗАТРАТЫ/
ЭФФЕКТИВНОСТЬ^{5,6}
Доступная цена⁵

1 таблетка

1 раз в день^{1*}

Удобный прием

Комплаенс > 95%⁷



**ПРОЛОНГИРОВАННОЕ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
ЖЕЛЕЗА**

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ



Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15
Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34. www.pierre-fabre-russia.ru
Информация только для медицинских работников

1. Инструкция по применению ТардиФерон®. Регистрационный номер. ПН013865/01. 2. Данные IQVIA: ТардиФерон® – лидер розничного рынка препаратов железа (АТС В3А) в уп. за 2019 год во всем мире (без учета Индии). 3. Donnez J, et al. The New England Journal of Medicine, 2012; 366: 409-420. 4. Palacios S. Gynecological Endocrinology, 2011; 27 (S11): 11261130. 5. Доброхотова Ю. Э. РМЖ. Мать и дитя, 2018, 2; 29-33. 6. Грибова И. В. и др., Акушерство и гинекология, 2018; 3; 138-144. 7. Fodeenko G. D., Kushnir I. E. Sushkoysa Sestrogonologia, 2009; 5 (49): 74-80.
Торговое название: ТардиФерон®, МНН: железа сульфат. **Показания:** лечение железодефицитной анемии (ЖДА); профилактика железодефицитных состояний (ЖДС) в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей. **Способ применения:** для взрослых и детей старше 6 лет. Внутрь перед едой или во время еды. Лечение ЖДА: взрослые 1-2 табл. в сутки. Профилактика ЖДС в период беременности: по 1 табл. 1 раз в сутки или 1 раз в 2 суток с 4 месяца беременности. **Противопоказания:** повышенное содержание железа в организме, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 6 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению препарата ТардиФерон®. (РУ ПН013865/01).