

Профилактика осложнений, обусловленных дефицитом железа у женщин репродуктивного возраста

Аскерова Марина Геннадьевна
Кафедра акушерства и гинекологии
УГМУ. 2019г.

Железодефицитные состояния в жизни женщины

Хронические заболевания ЖКТ (мальабсорбция), злокачественные новообразования кишечника и связанные с ним кровотечения, опухоли тела матки.

Миома матки, гиперпластические процессы, полипы эндометрия(маточные кровотечения).

Беременность, роды, лактация.

Нарушения менструального цикла (меноррагии, метроррагии).

Маточные кровотечения ПП (в том числе обусловленные геморрагическими дефектами гемостаза – болезнь Виллебранда, тромбоцитопатии).

Глистная инвазия, энтериты, несбалансированное питание, др.

Маловесные, недоношенные дети, близнецы, активный рост, неадекватное поступление Fe с пищей, кровотечения, ФПН в антенатальном периоде.



Перименопауза

Репродуктивный
период

Подростковый
возраст

Детский возраст

Период
новорожденности

Механизм развития железодефицитной анемии

Поступает

10-20 mg Fe

Пища(2100-2700) ккал

Усваивается

2mg Fe

Теряется

1mg Fe

Слущивающийся эпителий
пот, моча, кал, выпадающие
волосы

Обильные менструации,
аномальные маточные
кровотечения, **menometroragia**
(объем кровопотери 60 - 200 ml)
(60-250 mg Fe)

Менструация (объем
кровопотери 30 - 50 ml)
(15-25 mg Fe)

(Л.И.Идельсон, 1982
М.М.Шехтман,1998)

Прегравидарная подготовка -

(от лат. *gravida* — беременная, *pre* — предшествующий)

комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку супружеской пары к полноценному зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка.

Обеспечение оптимального физического и психического здоровья к моменту наступления беременности на основе выявления экономических, культурных, социальных и медицинских факторов риска. Проведение мероприятий по снижению интенсивности их воздействия или полному устранению.

Preconception care (WHO)



Латентный дефицит железа



Характеристика эритроцитов (общеклинические показатели)

- **HGB (Hb)** – содержание гемоглобина (120-160 г/л)
- **RBC** – количество эритроцитов (4-5 млн/мкл)
- **Ret** – ретикулоциты (2-10‰)
- **Ht (HCT)** – гематокрит (доля эритроцитов в общем объеме крови (48%))

60-85% женщин РФ1

Обмен железа (биохимические показатели)

- **Ферритин**

<15 мкг/л свидетельствует о латентном дефиците железа независимо от уровня Hb (*при отсутствии воспалительных заболеваний*)

>50 мкг/л - при наличии воспалительных, злокачественных заболеваний и заболеваний печени

>15 мкг/л - при ожирении

Железо (8-20 мкмоль/л)

Трансферрин (2-4 г/л)



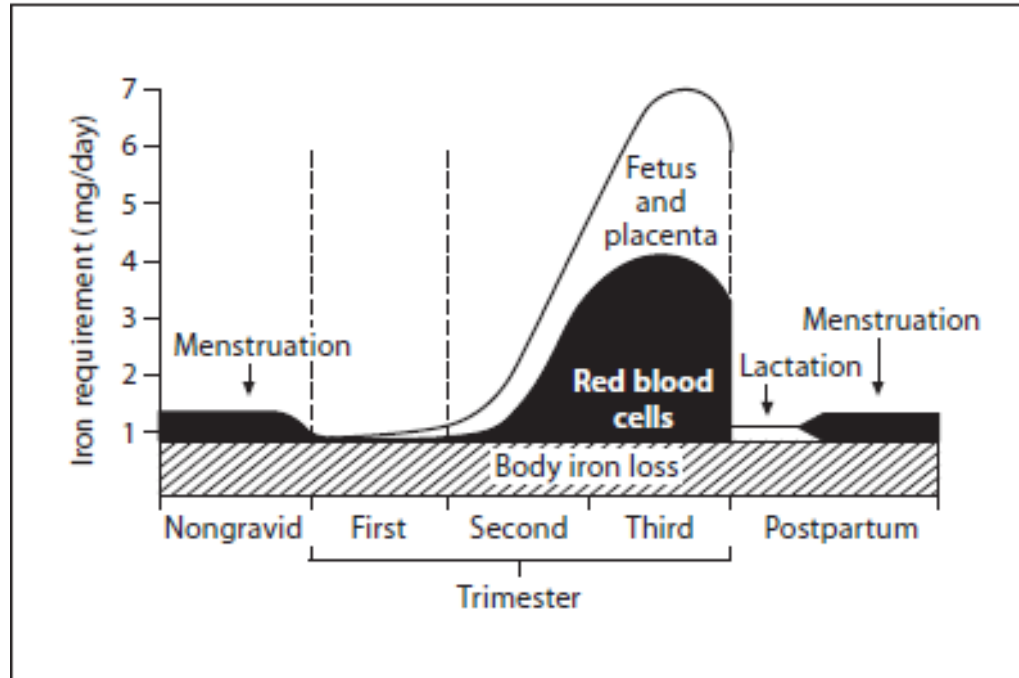
Bridges KR, Seligman PA. Disorders of iron metabolism. In: Blood: Principles & Practice of Hematology, 1995.

van de Broek NP, et al. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? Br J Haematol 1998.

Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях / Суклов Н.И. и соавт., 2013. - 240 с.

ПОТРЕБНОСТЬ В ЖЕЛЕЗЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Потребность плода в железе растет с развитием тканей, начиная со второго триместра и достигает максимума в третьем триместре.



С учетом потребности в железе плода и для обеспечения метаболических процессов матери - риск анемии очень высок

(Bothwell TH, *Am J Clin Nutr.* 2000)

Анемия и беременность

- ❖ **Повышенный риск преждевременных родов**
- ❖ **Повышенный риск рождения маловесных детей**
- ❖ **Повышенный риск материнской и неонатальной смертности**
- ❖ **Повышенный риск инфекционных заболеваний**
- ❖ **Повышенный риск кровотечения и тяжелой анемии после родов**
- ❖ **Повышенный риск когнитивных нарушений у детей в старшем возрасте**

WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. 2001 International Anemia Consultative Group. Why is iron important and what to do about it: a new perspective 2002

Lozo B, et al. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. Arch Pediatr Adol Medi 2006

ЖЕЛЕЗО И РАЗВИТИЕ ПЛОДА (ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ)

- Анемия у матери является предрасполагающим фактором задержки внутриутробного развития (IUGR - Intrauterine growth restriction). IUGR – это состояние, при котором плод меньше, чем он должен быть, по причине отсутствия роста при беременности с нормальной скоростью.
- **50%** детей с IUGR имеют при рождении дефицит железа
- **Концентрация железа в головном мозге** у детей с IUGR снижена более, чем на 33% (низкое когнитивное развитие)

Damian Hutter, Причины и механизмы внутриутробной гипоксии и ее влияния на сердечно-сосудистую систему плода: Обзор 2010 г.

Mandò et al, Placenta 2010

Анемия и нейрогенез плода

- морфологические изменения (недостаточное ветвление дендритов, уменьшение количества и сложности нейронных сетей коры головного мозга)
- нарушение обмена дофамина и норадреналина (дисфункция циклов сна и бодрствования, обучения, памяти)
- снижение интенсивности энергетического обмена в следствие нарушения метаболизма глюкозы и недостатка кислорода

Нарушение умственного и психического развития ребенка

Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. J Nutr 2008

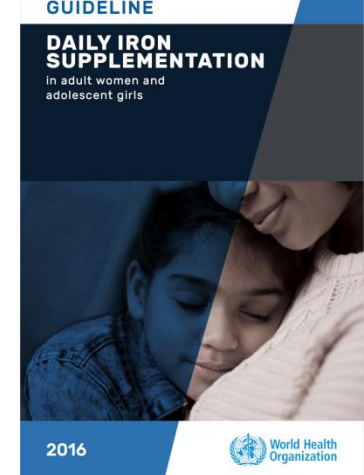
Bresgen N, Eckl PM. Oxidative Stress and the Homeodynamics of Iron Metabolism. Biomolecules. 2015

Huang H, et al. Anatomical characterization of human brain development with diffusion tensor magnetic resonance imaging. J Neurosci. 2009

Профилактика анемии

Способы дотации железа

- препараты железа
- фортификация продуктов питания железом
- железо в составе витаминно-минеральных комплексов



Профилактика анемии у беременных (в странах с частотой анемии у беременных 40% и выше)

- Ежедневный прием железа и фолиевой кислоты должен быть рутинной практикой антенатального наблюдения и продолжаться в течение 3 мес. после родов

	ИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	НЕИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
Валентность Fe	Fe 2+	Fe 3+
Всасывание	Путем пассивной диффузии	Путем активной абсорбции
Скорость всасывания	Быстрая	Медленная
Влияние пищи и медикаментов	Влияет	Не влияет
Метаболизм	В крови Fe ²⁺ окисляется феррооксидазой-1 в Fe ³⁺ , которое соединяется с трансферрином и ферритином, образуя пул депонированного железа	Fe ³⁺ переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, и затем депонируется
Элиминация из сыворотки	Медленная	Быстрая
Прирост уровня Hg	3-4 недели	3-4 недели
Влияние пищи и медикаментов на всасывание	Влияет	Не влияет
Оксидативный стресс	Имеется	Отсутствует
Возможные осложнения	- металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, - диспепсия (тошнота, рвота, запор, диарея) - некроз слизистой оболочки желудка (редко)	- в отдельных случаях возможны диспепсические реакции
Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ	Возможен; у детей может приводить к летальным исходам. Основной механизм – прямое цитотоксическое повреждение железом клеток мозга и печени.	Сравнительно редко

Всасывание и усвоение Fe

УСИЛИВАЮТ

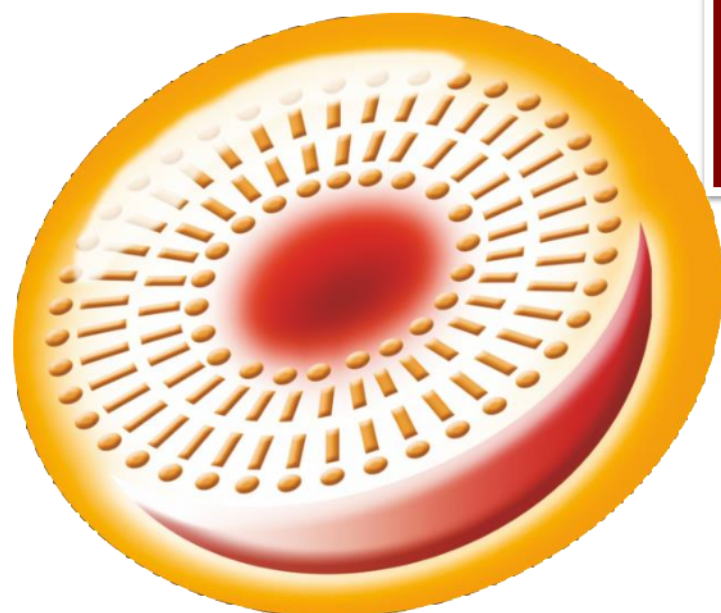
- Микроэлементы (Mn Cu Zn Mo Mg Co Ni)
- Кислоты:
Аскорбиновая (на 30%)
лимонная, молочная,
яблочная, винная, янтарная
- Витамины группы В (В2, В3, В6, В9, В12)
- Аминокислоты
- Фруктоза, глюкоза
- Вино
- Соляная кислота

Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr 2010; 91:1461S

ЗАТРУДНЯЮТ

- Пересоленная пища
- Фосфопротеины (яичный желток)
- Танин (чай, кофе) ↓90%
- Полифенолы (чечевица, баклажаны, шпинат)
- Соли кальция
- Антациды, фитин
- Антибиотики (тетрациклины, фторхинолоны)
- НПВС, глюкокортикоиды
- Этилендиаминтетраацетат (ЭДТА - пищевой консервант)

Колбасные изделия
Консервированные продукты
Сладкие газирован. напитки
Майонез
Соусы



СИДЕРАЛ ФОРТЕ
- это уникальный продукт,
который содержит
сукросомальное железо™

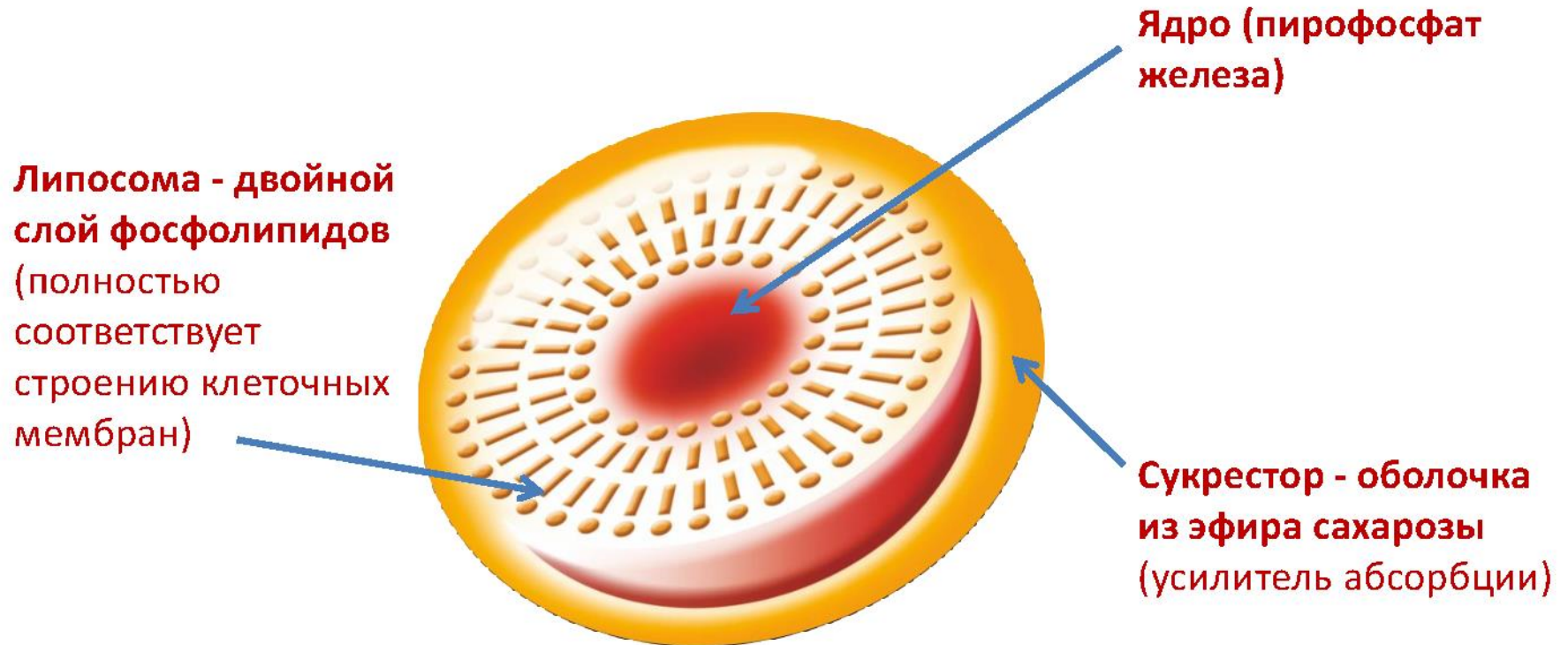
ЗАПАТЕНТОВАНО



ТОРГОВАЯ МАРКА
ЗАРЕГИСТРИРОВАНА



СТРОЕНИЕ СУКРОСОМЫ



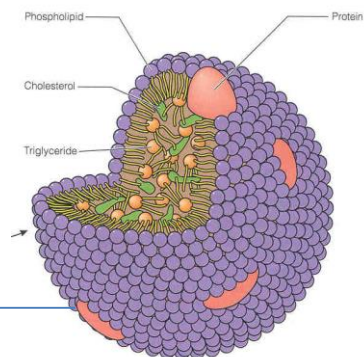
Сукрестор + липосома = сукросома

Особенности липосом

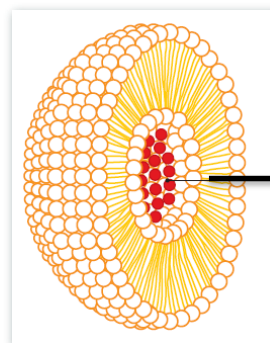
- **Липосомы** – замкнутые сферы, образующиеся в смесях фосфолипидов с водой
- **Диаметр липосом** варьирует от 20 нм (моноламеллярные везикулы, стенка состоит из одного бислоя) до 10-50 мкм (мультиламеллярные везикулы, стенка состоит из десятков или сотен бислоёв)
- Нетоксичны, **биodeградируемы** (лизис)
- Близки по строению к клеточным мембранам

ВСАСЫВАНИЕ ЛИПОСОМ

Железо заключается в липосомы. После прохождения среды желудочного сока в таком виде, липосомальное железо можно обнаружить в кишечнике подобно хиломикронам, и оно не реагирует с мембранами слизистых



Хиломикрон



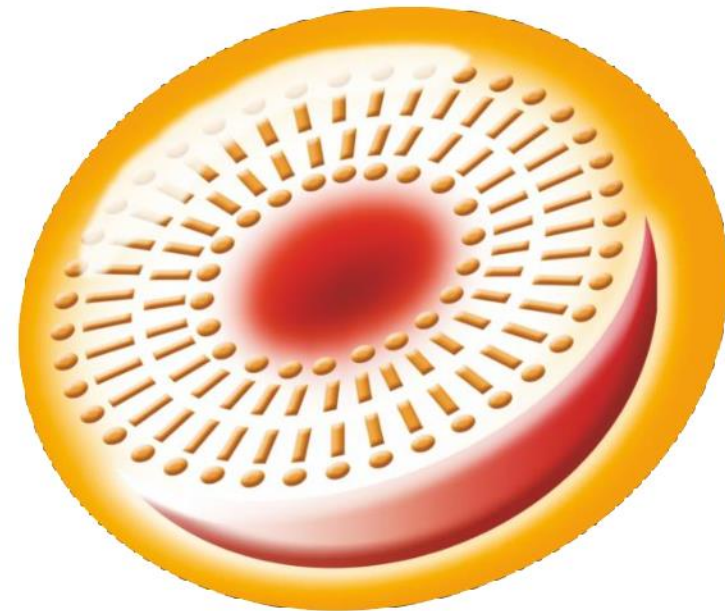
Липосома

СУКРОСОМАЛЬНОЕ ЖЕЛЕЗО

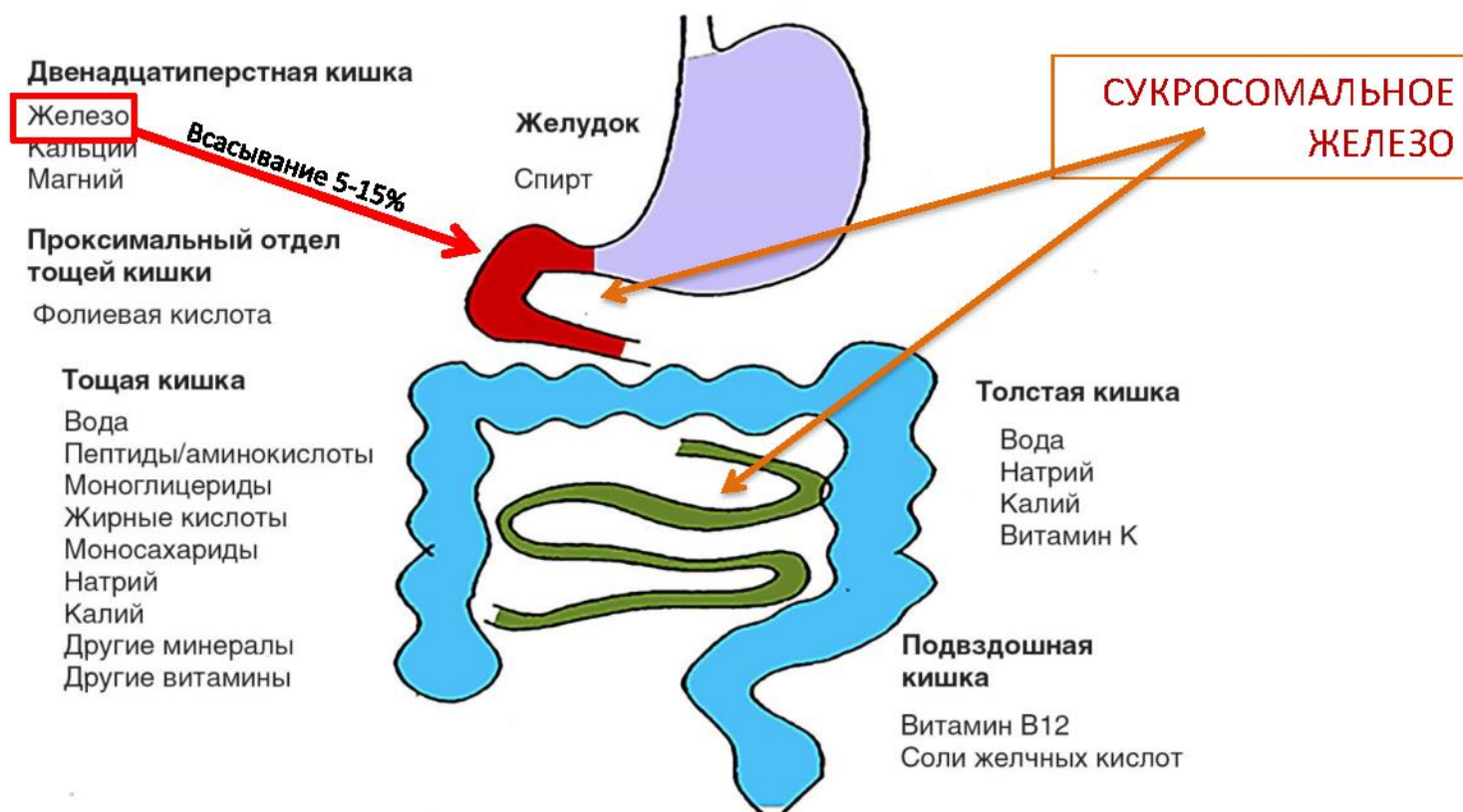
ЕДИНСТВЕННОЕ, ДЛЯ ЧЕГО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ СУКРОСОМА -
ЭТО ТРАНСПОРТИРОВКА ЖЕЛЕЗА

*“Объединение лекарств и
сукросомы существенно меняет
их фармакокинетику и снижает
системную токсичность”*

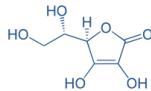
Kozubek - Acta Bioch. 2000



ВСАСЫВАНИЕ СУКРОСОМАЛЬНОГО ЖЕЛЕЗО

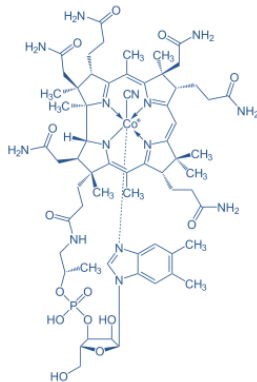


В состав Сидерала также входят



Витамин С (аскорбиновая кислота)

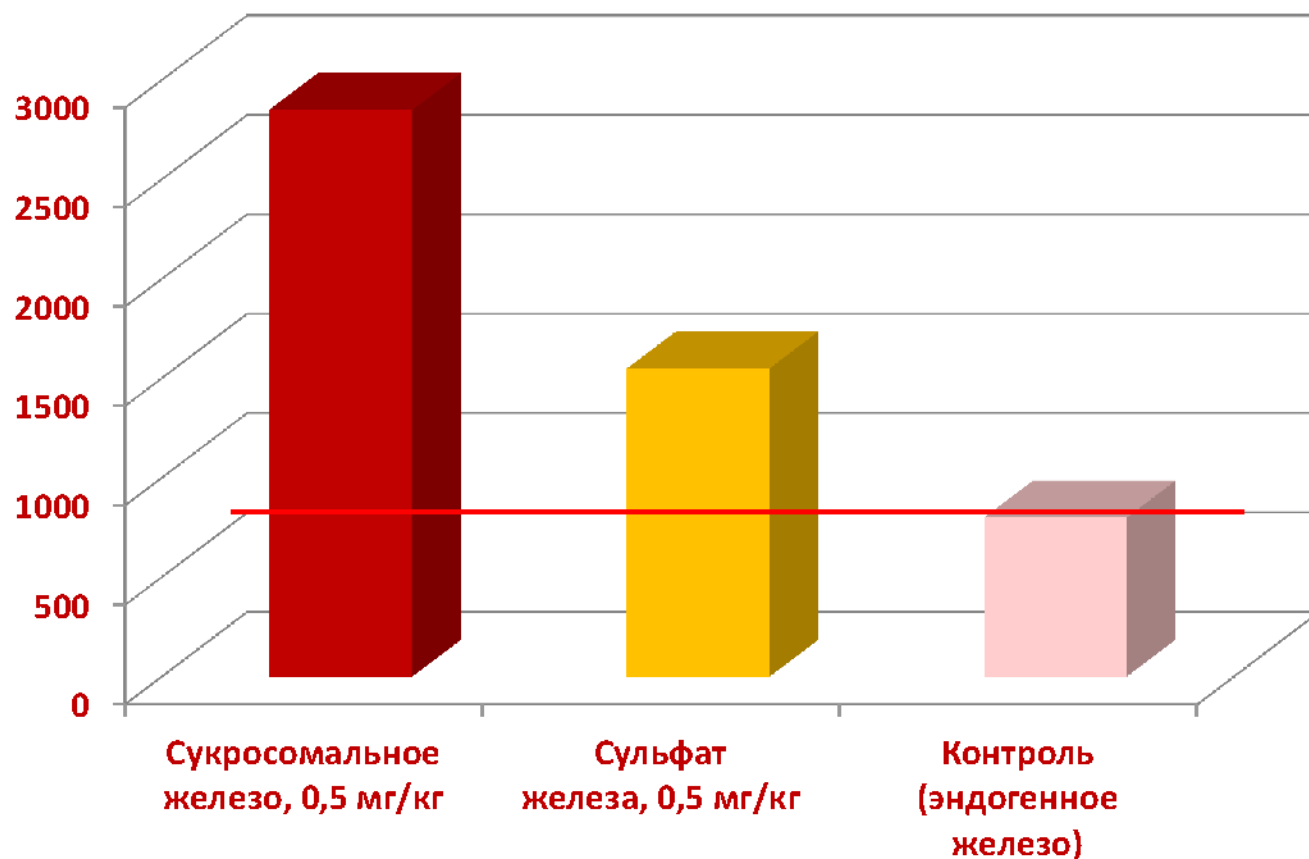
- Способствует стабилизации композиции липосомы
- Является ко-ферментом



Витамин В12 (цианокобаламин)

- В качестве ко-фермента играет важную роль в процессах кроветворения

Сукросомальная технология позволяет значительно повысить биодоступность железа по сравнению с традиционными препаратами железа



Уровень биодоступности - площадь под кривой концентрации (AUC, мкмоль × ч/л) сывороточного железа (III) в течение 12 часов после приема препаратов железа. С учетом уровня эндогенного железа биодоступность Сидерала в 2,7 раза выше, чем у сульфата железа

СУКРОСОМАЛЬНОЕ ЖЕЛЕЗО

Благодаря сукросомальной технологии, железо не контактирует со слизистой кишечника



**ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

СИДЕРАЛ ФОРТЕ

подходит для всех категорий пациентов

- При повышенном расходе железа: большие мышечные нагрузки (спортсмены), подростки во время быстрого роста
- При снижении потребления железа с пищей: вегетарианцы, диетах для контроля веса, при нарушении всасывания (целиакия)
- Женщинам во время беременности и лактации
- При заболеваниях, которые приводят к хронической анемии (нарушения свертываемости, воспалительное заболевание кишечника, рак, почечная недостаточность и пр.)

**ЛЮДИ, НАКОНЕЦ, МОГУТ ИЗБАВИТЬСЯ ОТ
АНЕМИИ ИЛИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА БЕЗ
ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**

Клиническая и лабораторная оценка применения во время беременности антианемического препарата Сидерал Форте (В.Е. Радзинский)

Цель

Изучить эффективность и безопасность Сидерала Форте женщин с ЖДА во II триместре беременности



Материал и методы

Лечение: Сидерал Форте 30 мг/сут

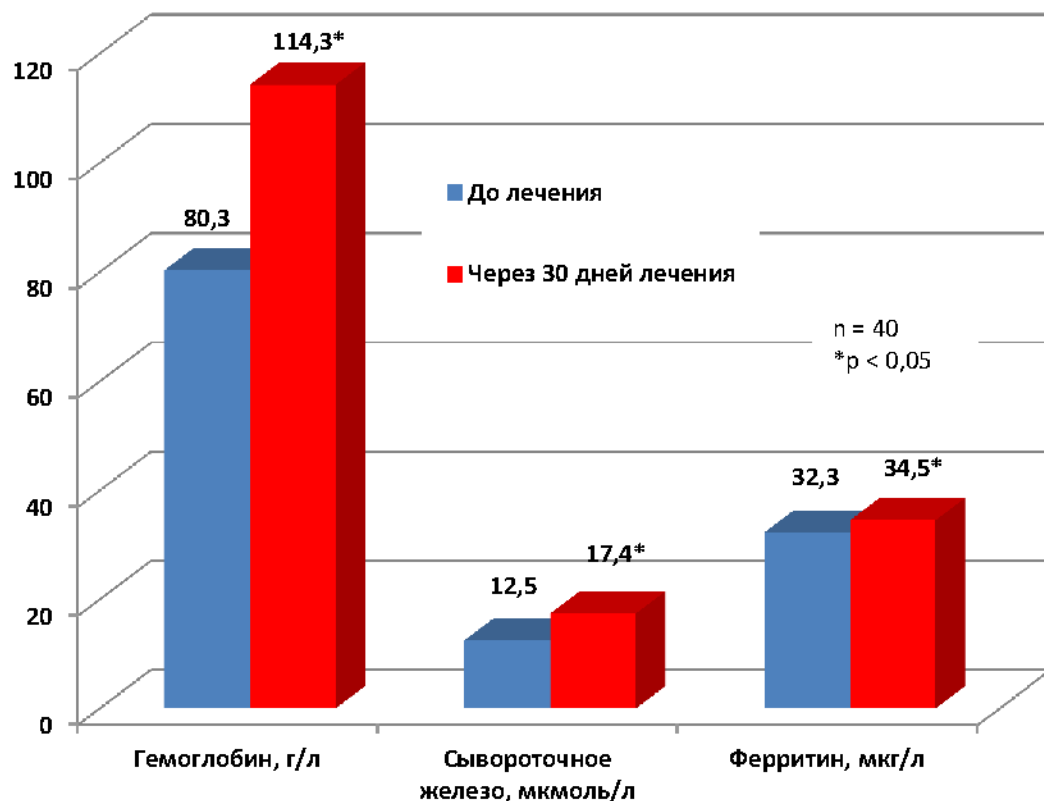
Больные: 40 пациенток во II триместре беременности с ЖДА

Длительность лечения: 30 дней

Исследования: показатели ферростатуса, УЗИ и доплерометрия маточно-плацентарно-плодного комплекса

СИДЕРАЛ ФОРТЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

- Быстрый рост гемоглобина и запасов железа в организме
- Хорошая переносимость и безопасность применения
- Улучшение качества жизни
- Снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений



+34%*

Прирост маточно-плацентарного кровообращения

Результаты лечения препаратом Сидерал Форте (1 капс/сут или Fe^{3+} 30 мг/сут) женщин с беременностью 17-24 нед, железодефицитной анемией и признаками плацентарной недостаточности.

Уже через 30 дней лечения отмечен статистически достоверный рост гемоглобина, сывороточного железа и ферритина, при этом маточно-плацентарное кровообращение увеличилось на 34%†

†Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология* 2016;(12):125-130

Клиническая и лабораторная оценка применения во время беременности антианемического препарата Сидерал Форте (В.Е. Радзинский)



Результаты

В течение 30 дней лечения отмечен значимый рост уровней гемоглобина (+34 г/л), эритроцитов (+0,9 млн в мкл), сывороточного железа (+5 мкмоль/л), ферритина (+2,2 мкг/л). После лечения Сидералом Форте отмечено значимое улучшение показателей маточно-плацентарного кровотока, который повысился на 34%. Повысилось качество жизни пациенток

Заключение

Назначение Сидерала Форте для лечения ЖДА позволяет добиться не только нормализации показателей железа, улучшения качества жизни беременных, но и снижения частоты развития акушерских и перинатальных осложнений

Сравнительная эффективность Сидерала Форте и внутривенной ферротерапии в лечении анемий при воспалительных заболеваниях кишечника (Н.И. Стуклов)



Цель

Сравнить эффективность и безопасность суросомального железа для приема внутрь со стандартным лечением внутривенным железом анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК)

Материал и методы

Больные:

- группа 1 - 25 больных ВЗК с анемией, получавших Сидерал Форте в дозе 2 капсулы в день (60 мг железа в сутки) в течение 3 мес;
- группа 2 – 15 больных ВЗК с анемией, получавших за время госпитализации в/в железо от 500 до 1000 мг в зависимости от тяжести анемии

Сопутствующее лечение:

патогенетическое противовоспалительное лечение месалазином (или сульфасалазином), азатиоприном или глюкокортикостероидами

Исследования:

показатели ферростатуса, анкетирование по выраженности клинических проявлений анемии, сидеропении и ВЗК исходно, через 1 и 3 мес лечения

Сравнительная эффективность Сидерала Форте и внутривенной ферротерапии в лечении анемий при воспалительных заболеваниях кишечника (Н.И. Стуклов)



Заключение:

1. Внутривенное введение препаратов железа противопоказано у 15% больных ВЗК с анемией. При ограниченных возможностях для определения сывороточного ферритина и амбулаторно могут использоваться только пероральные препараты железа
2. Лечение анемии Сидералом Форте приводило к значимому лабораторному и клиническому улучшению у больных ВЗК
3. Внутривенное железо не имеет преимуществ в эффективности перед сукросомальным железом при условии эффективного лечения основного заболевания
4. Сидерал Форте может быть рекомендован как наиболее безопасный препарат у больных ВЗК

Лечение ЖДА с использованием сукросомального железа (Сидерал Форте) у гинекологических больных (Т.А. Федорова)



Цель

Изучить эффективность и безопасность Сидерала Форте при лечении ЖДА у пациенток с гинекологическими заболеваниями

Материал и методы

Больные: 30 пациенток с миомой матки (у 6 в сочетании с аденомиозом), сопровождающейся мено- или метроррагиями и ЖДА

Лечение: Сидерал Форте 30 мг/сут (1 капс/сут)

Длительность лечения: 40 дней

Сопутствующее лечение не менялось: гемостатики (транексан, этамзилат) в период менструаций

Исследования (показатели ферростатуса): исходно, через 3 и 6 нед лечения

Сидерал Форте – эффективен в лечении ЖДА даже при продолжающихся меноррагиях у больных с миомой матки и аденомиозом

	Нь (г/л)	Эритроциты ($10^{12}/л$)	Сывороточное железо (мкмоль/л)	Ферритин сыворотки (мкг/л)
До лечения	104,5±8,5	4,4±0,4	5,4±2,8	8,0±4,3
Через 6 нед лечения	118,2±8,6	4,7±0,6	11,6±5,8	12,1±4,7
Прирост	+13,7*	+0,3*	+6,2*	+4,1*

* $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с показателями до лечения

Динамика лабораторных показателей до и после лечения в исследовании
Федоровой Т.А.

Лечение ЖДА с использованием сукросомального железа (Сидерал Форте) у гинекологических больных (Т.А. Федорова)

Результаты

Эффективность: К 6 нед лечения отмечен значимый ($p < 0,05$) рост уровней гемоглобина (+13,7 г/л), гематокрита (+3,1%), эритроцитов (+0,3 млн в мкл), сывороточного железа (+6,2 мкмоль/л), ферритина (+4,1 мкг/л), несмотря на продолжающиеся мено- и метроррагии (!). Через 3 нед лечения доза Сидерала Форте была повышена до 60 мг/сут (2 капс/сут) у 7 пациенток (25%), остальные – продолжали принимать 1 капс/сут.

Переносимость: хорошая, лучше чем у обычных пероральных препаратов железа (10 пациенток имели опыт приема других препаратов железа).

Заключение

Сидерал Форте высоко эффективный препарат для лечения ЖДА у пациенток с миомой матки и аденомиозом, сопровождающихся мено- и метроррагиями. Однако у этих больных необходимо своевременное оперативное лечение основного заболевания для устранения хронической маточной кровопотери

Effects of different regimens of iron supplementation on iron status and pregnancy outcomes in a cohort of healthy pregnant women: a randomized control trial.

F. Parisi, F. Fusè, M. Brunetti, M. Mazzocco, C. Berti, I. Cetin

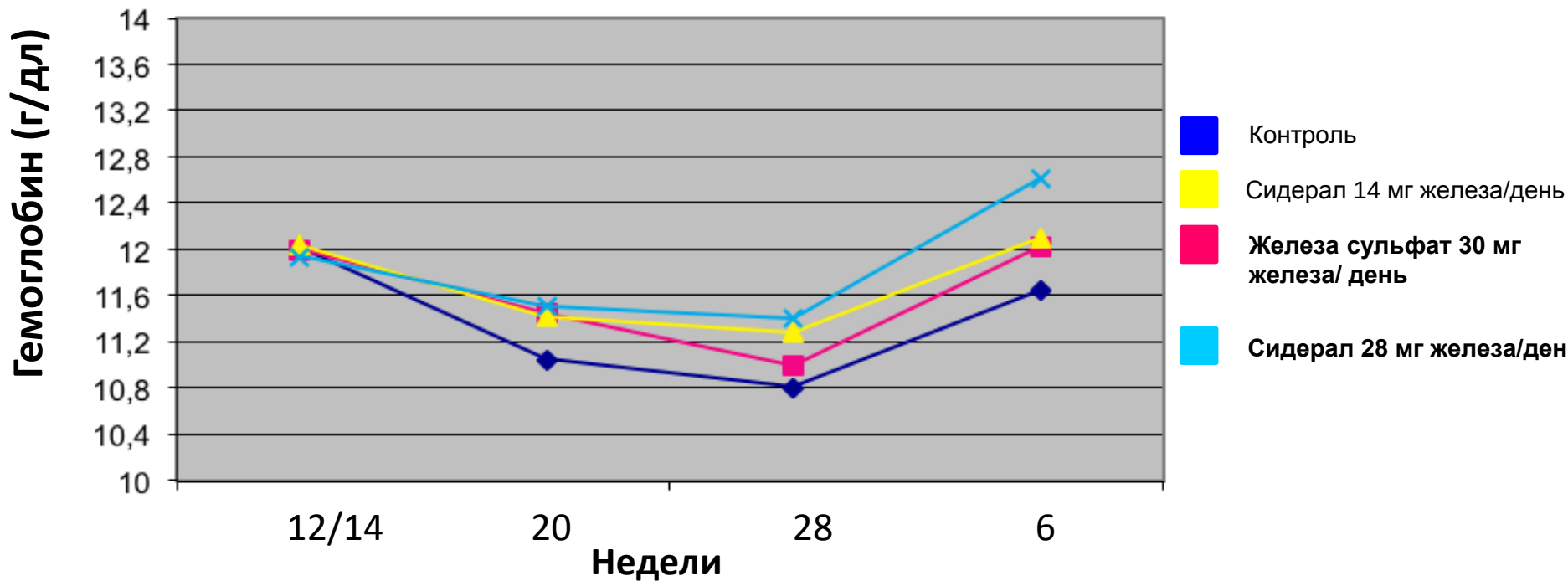
Dept of Clinical Sciences L.Sacco, Unit of Obstetrics and Gynecology, Univ of Milan



**Устная презентация и абстракт, представленные
на XI МЕЖДУНАРОДНОМ КОНГРЕССЕ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОД

У беременных женщин, принимающих **липосомальное железо**, **уровень гемоглобина повышается больше** и анемия предотвращается, по сравнению с беременными женщинами, принимавшими железа сульфат.

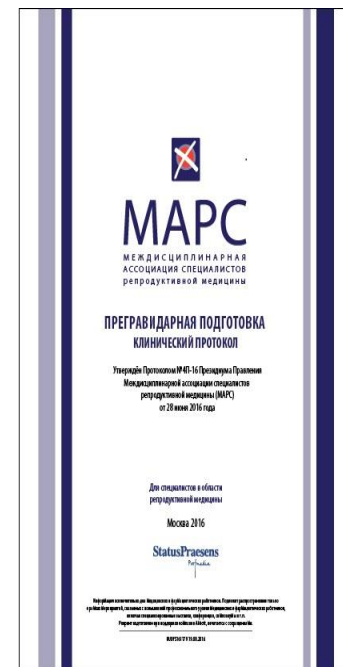


Доступность железа при лечении железодефицитной анемии

Препарат, МНН	Больные		Доза, мг/сут	Усвоенное железо, мг/сут	Био- доступность, %
	Возраст, лет	Гемоглобин, г/л			
Сульфат железа II	50,3	102	80	11,7	14,6
Глицин-сульфат железа II	45,1	107	100	11,1	11,1
Сульфат железа II	45, 3	102	100	11,0	11,0
Фумарат железа II	42,2	100	115	5,3	4,6
Гидроксид полимальтазный комплекс железа III	41,6	118	100	4,1	4,1
Гидроксид полимальтазный комплекс железа III	50,3	104	100	2,4	2,4
Гидроксид полимальтазный комплекс железа III	47,4	86	200	3,4	1,7

Адекватные запасы железа в организме беременных и детей: стратегическая задача

- Всем женщинам, входящим в группу риска по ЖДА и особенно проживающим в регионах с распространённостью ЖДА среди женского населения репродуктивного возраста выше 20%, в преконцепционный период может быть показана дотация железа в дозе 60 мг в неделю.



Протокол МАРС «Прегравидарная подготовка», 2016



Чего хочет женщина? Железа...?!

Благодарю за внимание !

