

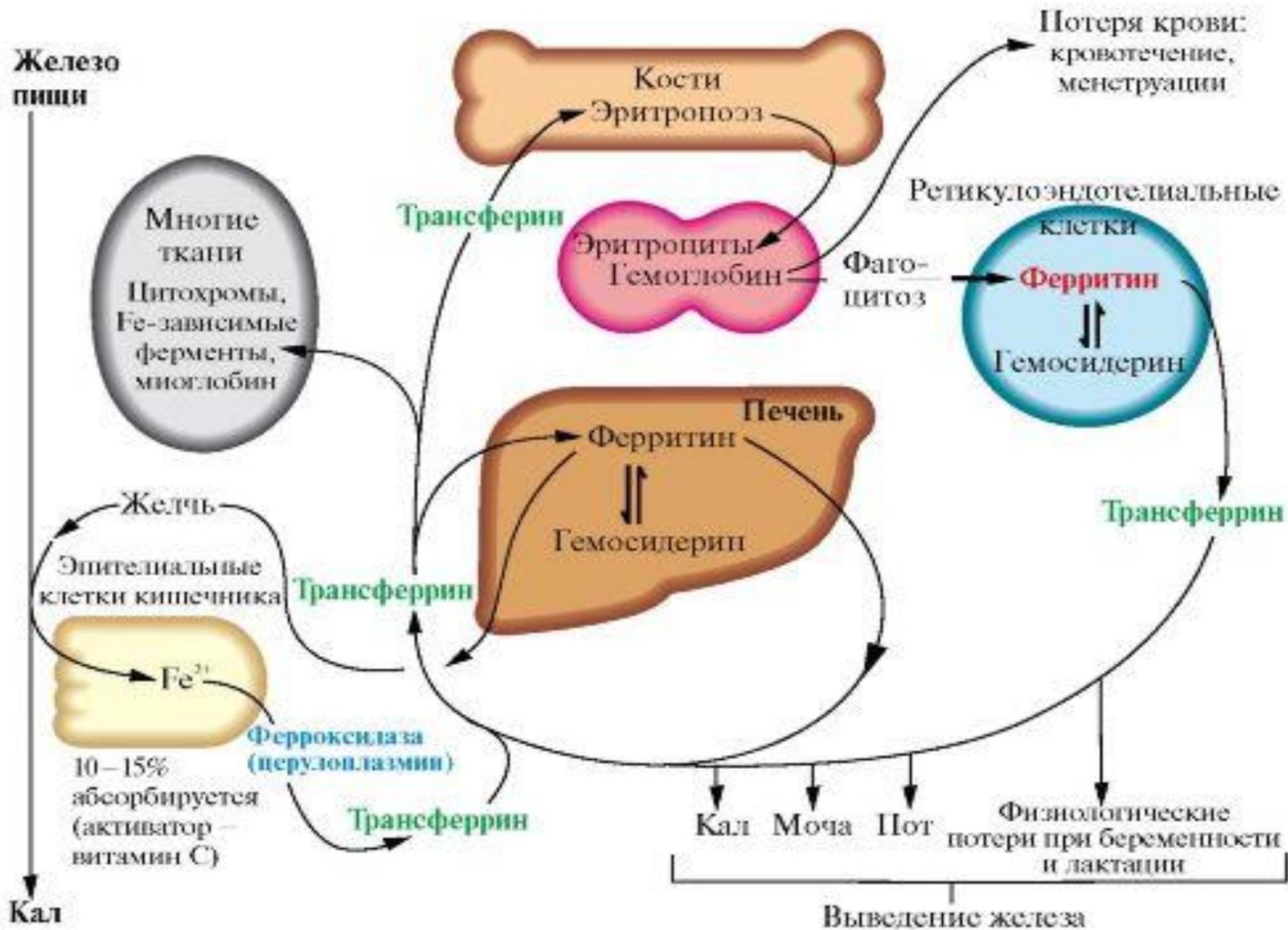
Оптимизация терапевтической тактики железодефицитных состояний

Доц. Прохорова Ольга Валентиновна

Уральский государственный медицинский университет

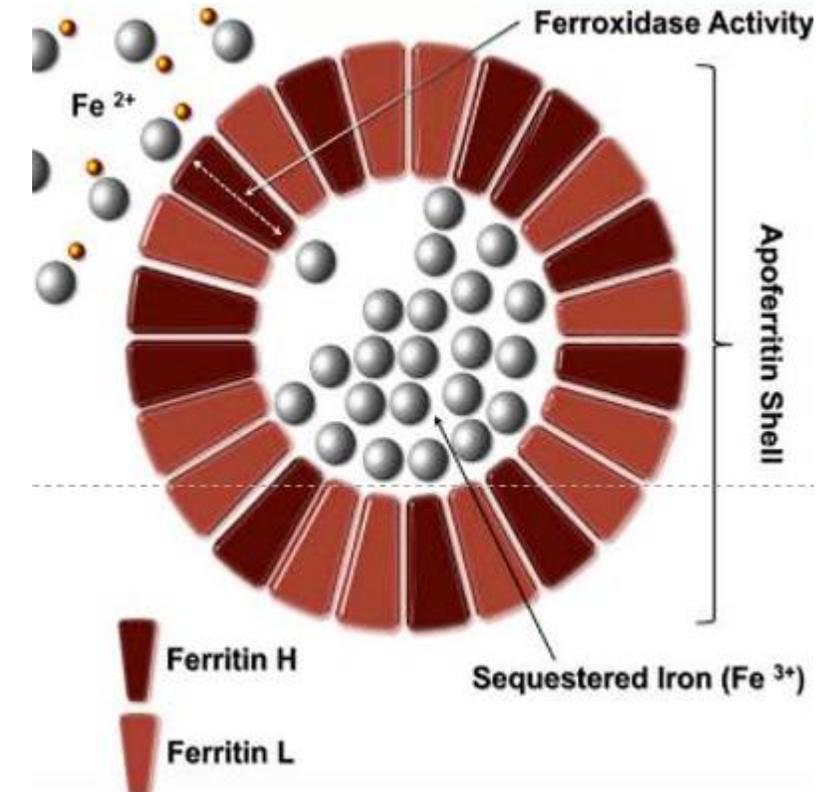
21 ноября 2018 года

Обмен железа в организме



Ферритин – основная форма железа и показатель, отражающий его гомеостаз

- Содержится внутри клеток – энтероциты, гепатоциты, макрофаги, клетки миокарда, селезенки и во внеклеточной среде
- Депонирует 3-валентное железо
- Функционирует как феррооксидаза, переводя токсичное свободное 2-валентное железо в 3-валентную форму



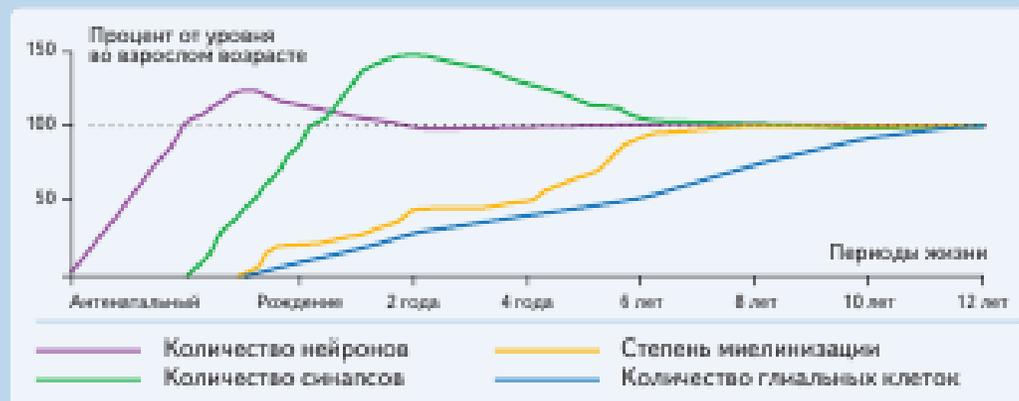
**«... дефицит *железа* в конце
гестационного процесса
развивается у всех без исключения
беременных либо в скрытой, либо в
явной форме...»**

Ho C.H., Yuan C.C., Yeh S.H. Serum ferritin levels and their significance in normal full-term pregnant women. // Int J Gynaecol Obstet 1987; 25; 291-295.

ГЛАВНОЕ — МОЗГ!

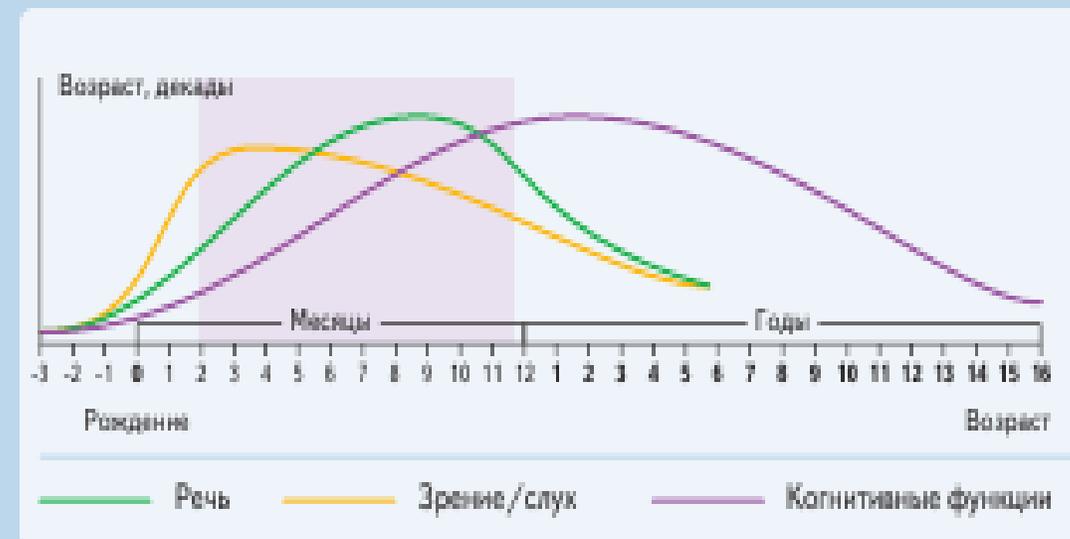
КАК ИЗМЕНЯЕТСЯ ГОЛОВНОЙ МОЗГ В ПРОЦЕССЕ ВЗРОСЛЕНИЯ?

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА



Головной мозг формируется вплоть до подросткового возраста; развитие идёт за счёт роста численности клеток глии, роста нейронов, миелинизации. Разбалансированность биоэлементов (в том числе железа) нарушает эти процессы.

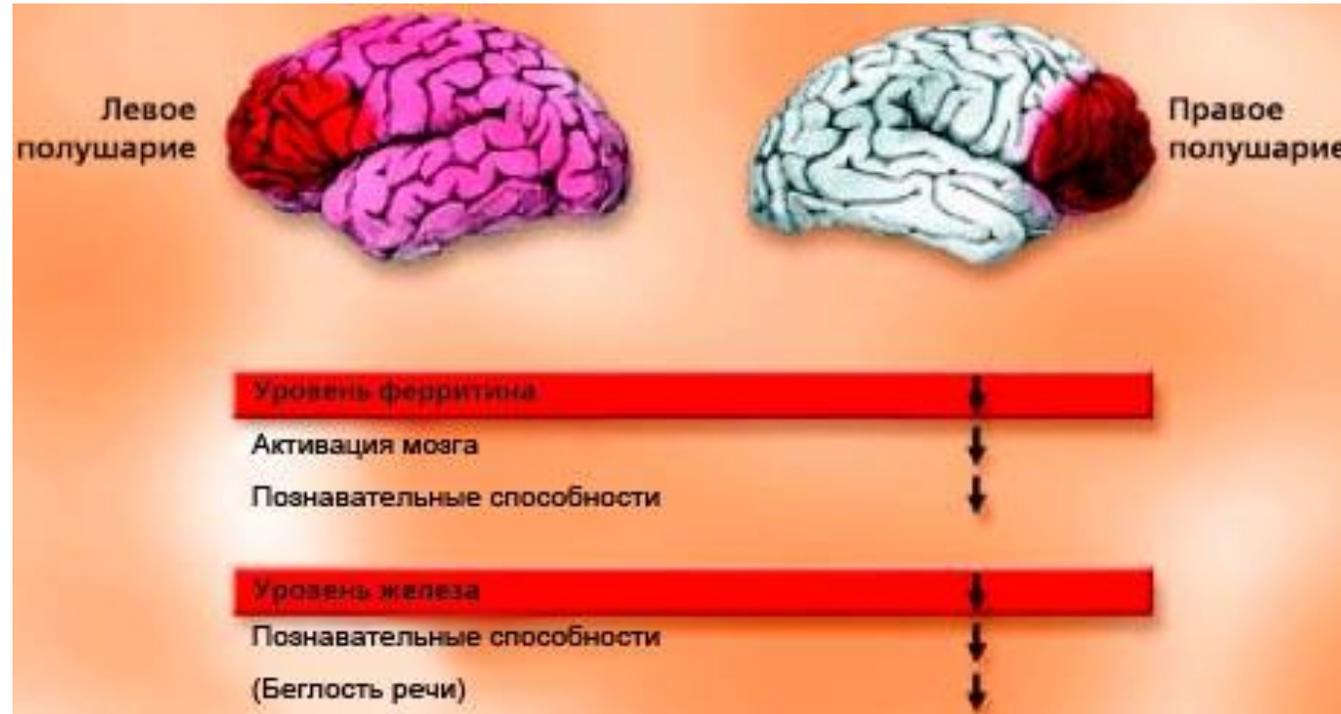
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА



Человек рождается с функционально незрелым головным мозгом; полноценным он становится по мере его морфологического созревания — в первые 15 лет жизни; наиболее интенсивно формирование происходит в первые 3–6 лет после рождения. Все процессы также железозависимы.

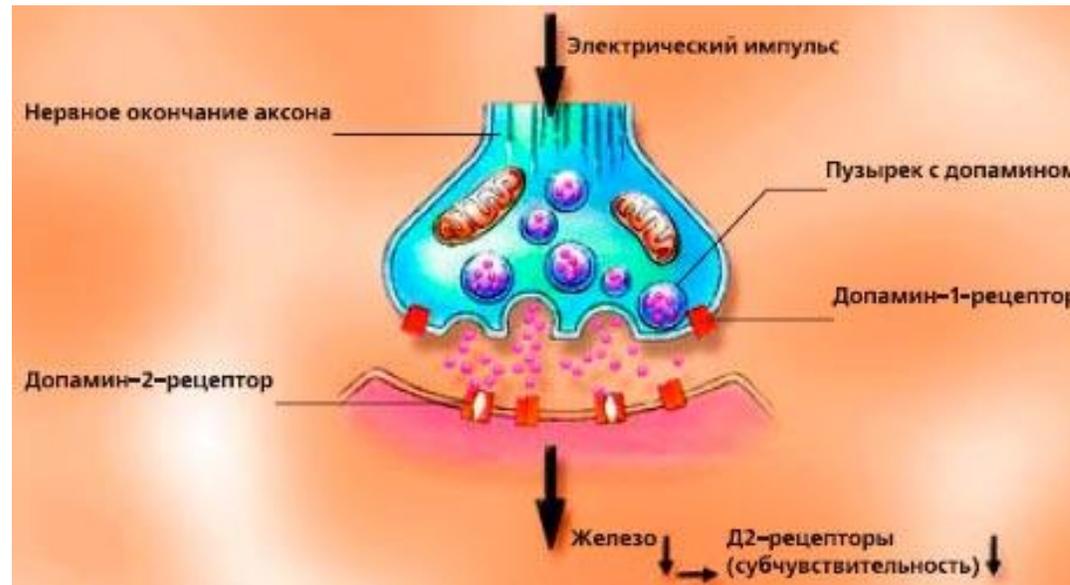
До подросткового периода –
рост численности клеток глии, рост нейронов, миелинизация!

Дефицит железа и головной мозг



- обмен железа в головном мозге находится на очень низком уровне, а способность мозга запасать железо значительно менее выражена, чем у печени.
- Однако, в отличие от печени, головной мозг в большей степени удерживает железо и препятствует истощению его запасов

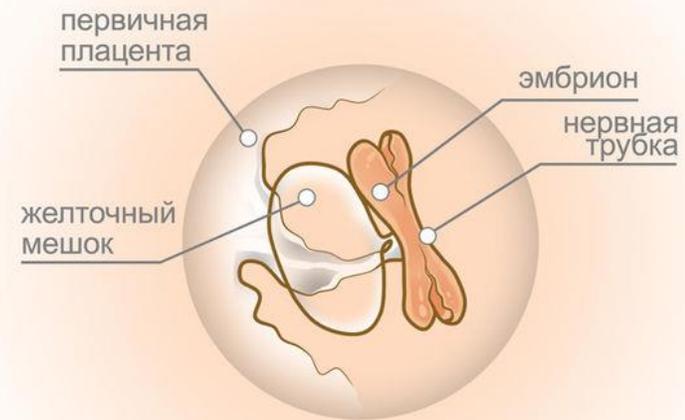
Дефицит железа препятствует морфологической зрелости головного мозга



- Недостаточное усложнение нейронной сети
- Нарушение миелинизации
- Недостаточное образование энергии

Когда дефицит железа наиболее опасен?

- На **3-4-й неделях** после оплодотворения формируется нервная пластинка
- В течение **4-7 нед** развивается нервная трубка
- К концу 8-й недели из переднего отдела нервной трубки - пять мозговых пузырей, дающих начало всем отделам головного мозга
- В 5-10 нед - дифференцировка некоторых отделов мозга на кору и подкорковые структуры.



Высокий риск развития анемии при беременности

- подростковый возраст
- беременность или лактация в течение предыдущих 3 лет
- чрезмерная менструальная кровопотеря (более 100 мл/мес)
- гинекологические заболевания (миома матки и болезни эндометрия)
- диета с низким содержанием животного белка
- регулярное донорство крови
- заболевания ЖКТ
- инфекции с активацией системного воспалительного синдрома (например, ВЗОМТ)
- высокий акушерский паритет
- низкий социально-экономический статус
- ожирение

Железо-дефицитные состояния при беременности

- **предлатентный дефицит железа** – снижение запасов железа
- **латентный дефицит железа** – истощение запасов депо железа без признаков анемии
- **Манифестный дефицит железа (железо-дефицитная анемия)** – 90% от всех анемий при беременности - нарушения во всех фондах метаболизма железа (функциональном, транспортном, запасном и железо-регуляторном)

МДЖ у беременных - последствия

- угроза прерывания беременности
- плацентарная недостаточность
- гипоксия плода
- задержка внутриутробного роста плода
- преждевременные роды
- слабость родовой деятельности
- патологическая кровопотеря в родах и раннем послеродовом периоде
- инфекционные осложнения и гипогалактия у родильниц
- ДЖ и анемия у грудных детей, а также их отставание в психомоторном и умственном развитии на первых годах жизни.

Клинические варианты МДЖ у беременных

**МДЖ у беременных без
хронического
воспаления**

**МДЖ у беременных с
хроническим воспалением:**
заболевания почек
инфекционно-воспалительные заболевания:
органов дыхания; урогенитальные инфекции
(хламидиоз, трихомониаз, бактериальный
вагиноз и влагалищный кандидоз;
вирусная инфекция (ВПГ, ЦМВ, ВИЧ, гепатит
А, В, С); аутоиммунные заболевания;
злокачественные новообразования

Федеральные клинические рекомендации(2013)

Значение эритроцитарных показателей в диагностике ЖДА

параметр		Единица измерения	Норма	Изменение при ЖДА
RBC	Кол-во эритроцинов	12 X10 /л	3,8-5,3	Снижение
Hb	Уровень гемоглобина	г/л	110-140	Снижение
MCV	Средний объем эритроцитов	3 мкм, фл	80-95	Снижение
MCH	Среднее содержание Hb в эритроците	Пг	27-31	Снижение
MCHC	Средняя концентрация Hb в эритроците	г/дл	30-38	Снижение
RGW	Показатель анизоцитоза	%	11,5-14,5	Повышение

Значение нормативных параметров феррокинетических показателей

Параметр	Нормативные показатели
Сывороточное железо	0,4-1,6 мг/л
Трансферрин	2-4 мг/л
ОЖСС	2,6-5,0 г/л
Насыщение трансферрина железом	15-60%
Ферритин сыворотки крови	12-150 мкг/л

Диагноз ЖДА



снижение гемоглобина в общем анализе крови

<110 г/л¹

И

снижение ферритина сыворотки

<30 мг/дл¹

Нижние пределы для уровня гемоглобина у беременных (Всемирная организация здравоохранения)²

I триместр беременности

<110 г/л

II триместр беременности

<105 г/л

III триместр беременности

<110 г/л

Послеродовой период

<100 г/л

1. Breymann C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet 2010; 282 (5): 577–80.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В. и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2006; 1: 64–8.

Классификация манифестного дефицита железа по степени тяжести

Степени тяжести МДЖ	Уровень Hb, г/л
Легкая	110–90 (для беременных)/100–90 (для родильниц)
Средняя	от 89 до 70
Тяжелая	менее 70

Российское общество акушеров-гинекологов
ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ
СОСТОЯНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ
И РОДИЛЬНИЦ**

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЖДС у беременных и родильниц

✓ *1. Проведение скрининга на ЖДС* у женщин в 5–6 нед беременности или в более поздние сроки (при первичном обращении к врачу) – определение уровней Hb, RBC, Ht, СЖ, КНТ, СФ, а у родильниц на 2-е сут после родов – Hb, RBC, Ht.

Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных

Железодефицитные состояния показатель	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ лёгкой степени	
			Клинические варианты	
			«МДЖ у беременных без хр. воспаления»	«МДЖ у беременных с хр. воспалением»
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдрома	нет	нет	есть	есть или нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением *	нет или есть	нет или есть	нет	есть
Морфологические изменения RBC (гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)	нет	нет	есть	есть или нет
Изменение эритроцитарных индексов: MCV < 80 фл.; MCH < 27 пг; MCHC < 30 г/дл; RDW > 14,5%.	нет	нет	есть	есть или нет
Гемоглобин, Hb г/л	122 – 126	110 – 120	90 – 110	90 – 110
Эритроциты, RBC $\times 10^{12}/л$	3,9 – 4,2	3,7 – 3,85	3,3 – 3,7	3,3 – 3,7
Гематокрит, Ht %	37,5 – 40	35 – 37	30,5 – 35	30,5 – 35
Ферритин сыворотки, СФ мкг/л	30 – 50	20 – 30	≤ 20	> 20
Коэффициент насыщения трансферрина железом КНТ %	≥ 16	≥ 16	< 16	1-я стадия ≥ 16 2-я стадия < 16
Железо сыворотки, СЖ, мкмоль/л	≥ 13	≥ 13	< 12,5	1-я стадия ≥ 13 2-я стадия < 12,5

Федеральные клинические рекомендации (2013)

Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЖДС у беременных и родильниц

- ✓ С учетом диагностических критериев ЖДС необходимо **определение стадии ДЖ: ПДЖ, ЛДЖ, МДЖ.**

Диагностические критерии железодефицитных состояний у рожениц

Показатель	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	МДЖ средней степени	МДЖ тяжелой степени
Нб г/л	120-124	101-119	90-100	70-89	<70
RBC x 10 ¹² /л	3,9-4	3,3-3,9	2,8-3,3	2,5-2,8	2-2,5
Ht %	37-38,5	30-37	25,5-30	23,5-25,5	15,5-23,5

Определение уровня СФ для диагностики ДЖ у рожениц имеет ограниченное значение, так как в послеродовом периоде уровень СФ при МДЖ может повышаться в 2,9 раз по сравнению с дородовыми значениями!!

Федеральные клинические рекомендации (2013)

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЖДС у беременных и родильниц

- ✓ При выявлении МДЖ следует оценить **степень тяжести МДЖ** (легкая, средняя или тяжелая).
- ✓ При выявлении МДЖ у беременных необходимо определить его **клинический вариант** (МДЖ без хронического воспаления, МДЖ с хроническим воспалением)

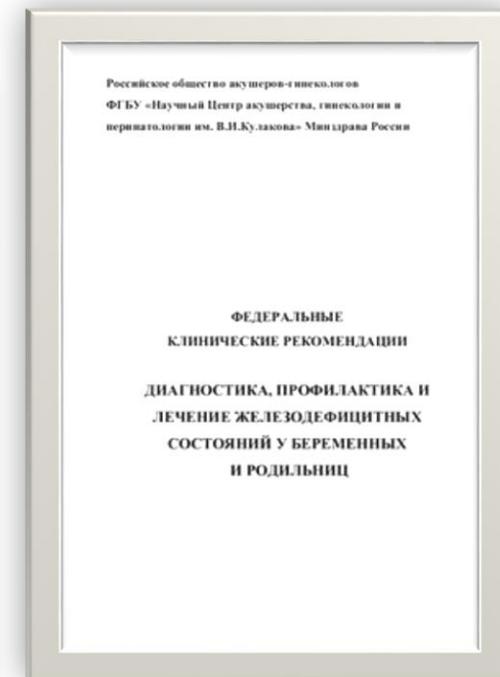
Классификация манифестного дефицита железа по степени тяжести

Степени МДЖ	Уровень гемоглобина (г/л)	
Легкая	110-90 (для беременных)	100-90 (для родильниц)
Средняя	89-70	
Тяжелая	Менее 70	

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения ЖДС у беременных и родильниц

2. Профилактика ПДЖ и ЛДЖ проводится по алгоритму .

Беременным и родильницам **при нормативных значениях** показателей Hb, RBC, Ht **целесообразно проводить профилактику развития ПДЖ и ЛДЖ поливитаминами** препаратами для беременных и кормящих, которые содержат не менее 20 мг элементарного железа в суточной дозе



Федеральные клинические рекомендации(2013)

Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц

Профилактика МДЖ проводится по алгоритму

- своевременное выявление у них ЛДЖ и назначение препаратов железа (проводить селективную профилактику)
- При ЛДЖ, помимо поливитаминов с железом, в течение 6 нед, показан прием 50–100 мг элементарного железа в сут
- Рекомендуются препараты Fe²⁺ по 50 мг элементарного железа в сут или препараты Fe³⁺ по 100 мг элементарного железа в сут
- **При отсутствии возможностей определения уровня СФ** решение вопроса о назначении селективной профилактики беременным **(в виде исключения)** - на основании гематологических критериев **(Hb, RBC, Ht)**, соответствующих стадии ЛДЖ

Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum.

Breymann C¹, Honegger C², Hösli I³, Surbek D⁴.

Author information

Abstract

Iron deficiency occurs frequently in pregnancy and can be diagnosed by serum ferritin-level measurement (threshold value < 30 µg/L). Screening for iron-deficiency anemia is recommended in every pregnant women, and should be done by serum ferritin-level screening in the first trimester and regular hemoglobin checks at least once per trimester. In the case of iron deficiency with or without anaemia in pregnancy, oral iron therapy should be given as first-line treatment. In the case of severe iron-deficiency anemia, intolerance of oral iron, lack of response to oral iron, or in the case of a clinical need for rapid and efficient treatment of anaemia (e.g., advanced pregnancy), intravenous iron therapy should be administered. In the postpartum period, oral iron therapy should be administered for mild iron-deficiency anemia (haemorrhagic anemia), and intravenous iron therapy for moderately severe-to-severe anemia (Hb < 95 g/L). If there is an indication for intravenous iron therapy in pregnancy or postpartum, iron-containing drugs which have been studied in well-controlled clinical trials in pregnancy and postpartum such as ferric carboxymaltose must be preferred for safety reasons. While anaphylactic reactions are extremely rare with non-dextrane products, close surveillance during administration is recommended for all intravenous iron products.

Скрининг железодефицитной анемии рекомендуется у каждой беременной женщины и должен проводиться путем **скрининга уровня ферритина** (пороговое значение <30 мкг / л) в сыворотке **в первом триместре и регулярных проверках гемоглобина, по крайней мере, один раз в триместр.**

Профилактика МДЖ проводится по алгоритму (2)

- Оценка эффективности селективной профилактики проводится через 6 нед от начала приема препарата железа путем определения гематологических (Hb, Ht, RBC) и феррокинетических (СФ, СЖ, КНТ) показателей.
- Эффективность селективной профилактики у беременных составляет >90%.

Подходы к терапии ЖДА

Клинические рекомендации (протоколы лечения) – ЖДА, 2015¹

Лекарственная терапия

- Лекарственные средства должны строго соответствовать патогенетическому варианту анемии
- Использование преимущественно препаратов орального применения
- Адекватно высокие суточные дозы одного препарата
- Хорошая переносимость

Коррекция питания

Трансфузия эритроцитов по жизненным показаниям

Рекомендуется назначение препаратов, содержащих Fe^{2+} , FeSO_4 , из-за их лучшей абсорбции^{1,2}

Fe^{2+}

Профилактика анемии и лечения легкой формы – **50–60 мг/сут**

Лечение выраженной анемии – **100–120 мг/сут**

FeSO_4

Внутри по 320 мг (соответствует 100 мг Fe^{2+})
2 раза в сутки строго за 1 ч до или через 2 ч после еды

Расчет суточного количества препарата (СКП)³

$$\text{СКП} = \frac{\text{НСД}}{\text{СЖП}}$$

НСД – необходимая суточная доза двухвалентного или трехвалентного (не элементарного) железа (у взрослых – 200 мг/сут, у детей – 30–100 мг/сут);

СЖП – содержание двухвалентного или трехвалентного (не элементарного) железа в единице препарата (таблетке, капсуле, капле раствора, миллилитре сиропа или раствора)

1. Национальные рекомендации «Клинические рекомендации (протоколы лечения) – железодефицитная анемия». 2015.

2. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Анемия и беременность. РМЖ. 2016; 15: 971–5.

3. Бутова Е.А., Головин А.А., Яремчук Л.И. Обоснование дозы железосодержащих препаратов при лечении беременных и родильниц, страдающих железодефицитной анемией. Мать и дитя. Материалы 4-го Рос. форума. Ч. 1. М., 2002; с. 205.

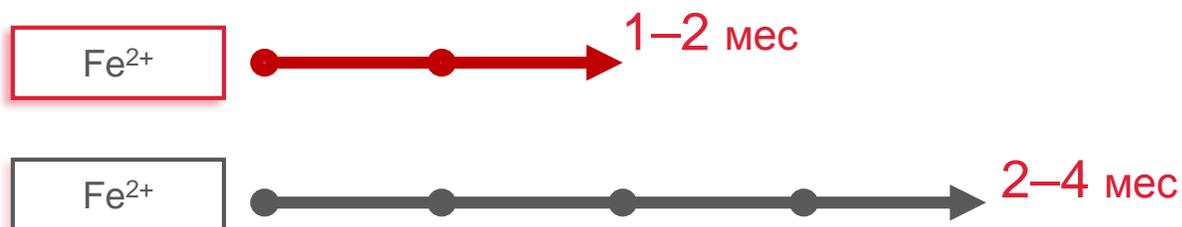
Препараты железа: различия в биодоступности



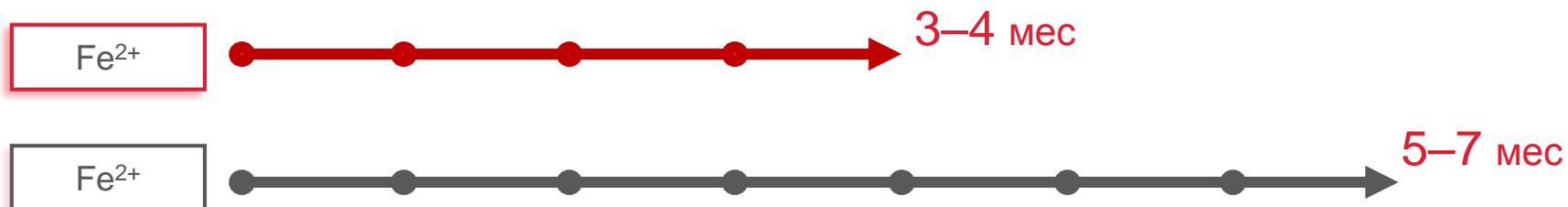
Степень абсорбции препаратов железа

Степень абсорбции солей Fe^{2+} в несколько раз выше, чем солей Fe^{3+}

Нормализация уровня гемоглобина



Восполнение дефицита железа в депо



1. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Баркалова Ю.С. Новые технологии в лечении железодефицитной анемии. Мед. совет. 2016; 14: 116–21.

2. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. РУДН. Журн. междунар. медицины. 2013; 1 (2): 47–55.

3. Стуклов Н.И. Показатели эритрина в дифференциальной диагностике, выборе терапии и оценке эффективности лечения анемии при онкологических заболеваниях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2011.

Сульфат или фумарат железа?

Сульфат железа

- Используется наиболее часто в России
- но!
- Является одной из наиболее устаревших и наиболее токсичных форм

3578 случаев отравления сульфатом железа у детей до 6 лет¹

Летальность составила 25%¹

Академия токсикологии США (1991 г.)

>250 исследований, сообщающих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях: повреждения пищевода, ulcerация ротовой полости, провокация инфекционных заболеваний, сыпь, диарея и тошнота²

База данных MEDLINE (1983–2015 гг.)

Фумарат железа

- Уже к началу 1960-х годов установлено, что переносится хорошо³
- Характеризуется наиболее низкой токсичностью⁴
(LD50 сульфата железа – 230 мг/кг, глюконата железа – 430 мг/кг, фумарата железа – 630 мг/кг)
- Вызывает наименьшее количество побочных эффектов ($p < 0,01$)⁵

*LD50 – половинная величина минимальной смертельной дозы (мг на 1 кг массы тела)

1. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1999.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. Земский врач. 2010; 2: 1–8.
3. Giblin TJ Jr, Lee JF, Rattigan JP. Ferrous fumarate: a well tolerated oral iron preparation. Clin Med (Northfield) 1962; 69: 2258–60.
4. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. Arzneimittelforschung 1992; 42 (12): 1439–52.
5. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Iron supplementation in pregnancy – does the preparation matter? Arch Gynecol Obstet 2007; 276 (6): 601–4.

Ферретаб® комп. (состав)



Совместное использование фумарата железа с фолиевой кислотой у пациенток с ЖДА повышает эффективность терапии²

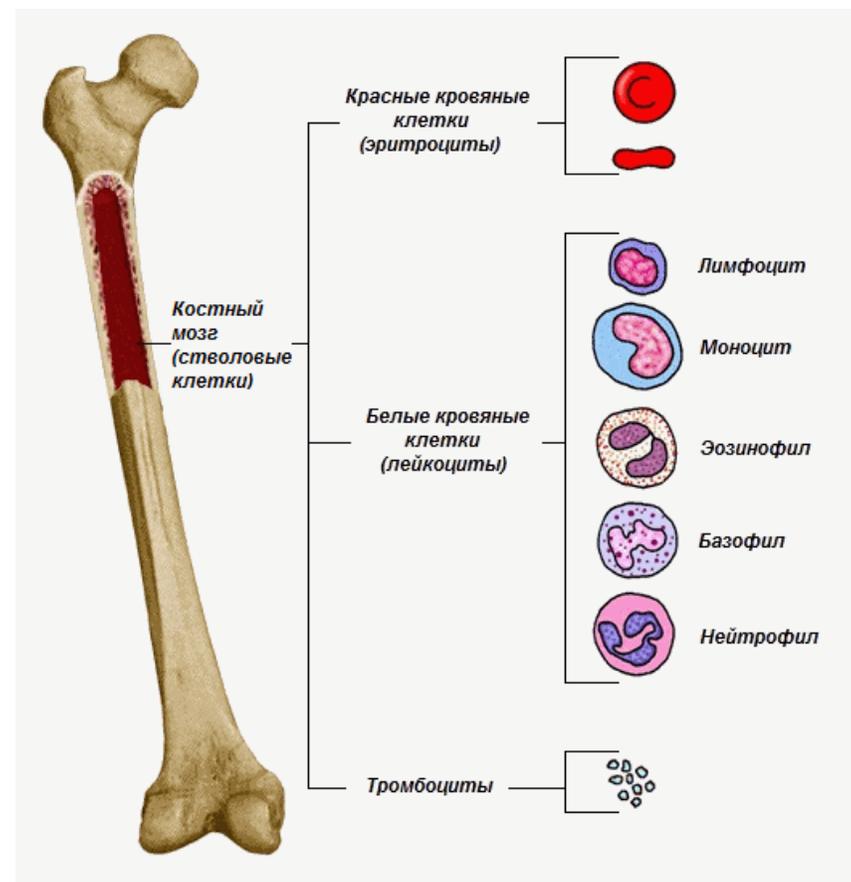
- Фолиевая кислота необходима для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов
- Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина
- При беременности защищает организм от действия тератогенных факторов

1. Регистр лекарственных средств, код EAN: 9088881253150, № П N013723/01, 2015-11-22. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_609.htm

2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Метаанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. 2015; 17 (5): 24–31.

Фолиевая кислота и гемопоз

- Увеличивает активную абсорбцию железа в кишечнике и его дальнейшую утилизацию
- Повышает биодоступность железа
- Является стимулятором синтеза Hb и эритропоэза
- Усиливает нуклеиновый обмен



Juarez-Vazquez J et al. BJOG 2002; 109: 1009-14

А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова, М. В. Бурденко, М. Р. И др. Железодефицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции // Лечащий врач. 2014. № 3. С. 43-48.

Основные принципы лечения манифестного дефицита железа

- Невозможно возместить дефицит железа только диетотерапией без лекарственных железосодержащих препаратов
- доза – не меньше 120 мг элементарного железа, продолжительность лечения – в среднем – 50 дней
- после нормализации уровня гемоглобина лечение необходимо продолжать **до восполнения запасов железа (2–6 месяцев)**
- критериями коррекции дефицита железа являются нормализация показателей сывороточного ферритина, сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина

Серов В.Н. и др., 2008

Адекватные запасы железа в организме беременных и детей: стратегическая задача

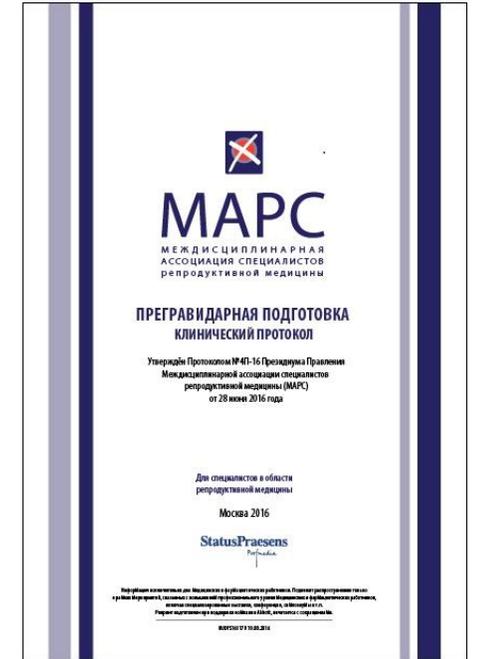


- В странах, где распространённость анемии достигает 40%, **всем менструирующим женщинам и девочкам-подросткам предписана дотация препаратов железа в дозе 60 мг в сутки на протяжении 3 мес ежегодно с профилактической целью.**

ВОЗ, 2017

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.**



Вопросы?

3. КАК ЗИМОЙ МОЖНО ЛЕЧИТЬСЯ ОТ МАЛОКРОВИЯ?

Донбасс, В. Н-н у.

Следует посоветоваться с врачом и сделать предварительно исследование крови. Само же лечение от малокровия—довольно простое; для этого можно посоветовать правильное и достаточное питание (молоко, яйца, жиры, фрукты и пр.), нормальный и гигиенический распорядок дня (труд, отдых, сон), общее укрепляющее лечение—пребывание на воздухе, занятие физкультурой. Очень хорошо действует потребление в течение всей зимы рыбьего жира, различных препаратов железа, уколы мышьяком.