

ФГБУ «НИИАГ им.  
Д.О. Отта» СЗО  
РАМН, Санкт-  
Петербург

СПбГУ, кафедра  
акушерства,  
гинекологии  
и репродуктологии  
медицинского  
факультета

# Безопасность и эффективность применения железа протеин сукцинилата с фолиновой кислотой при лечении железодефицитной анемии у беременных женщин

Д. м. н., проф. О.Н. АРЖАНОВА, к. м. н. К.А. ОГАНЯН

*Проведено общеклиническое исследование эффективности и безопасности препарата железа последнего поколения Ферлатум Фол (железа протеин сукцинилата с фолиновой кислотой) в лечении железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных женщин. У 60 женщин с ЖДА в возрасте 24–36 лет со сроком беременности 16–33 недели перед началом лечения, через 10–12 дней, через 30 дней и через 60 дней определяли гематологические показатели, оценивали параметры АД, пульса в покое, астении, цвет кожных покровов. В результате лечения препаратом Ферлатум Фол показатели эритропоэза улучшились у всех пациенток, не было выявлено нежелательных явлений. Препарат Ферлатум Фол обладает высокой эффективностью, безопасностью, отличной переносимостью и может быть рекомендован для лечения ЖДА при беременности.*

## Этиология, клиника и диагностика ЖДА

При железодефицитной анемии развивается быстрая утомляемость, слабость, возможна потеря аппетита, одышка и отеки. При тяжелой анемии нарушается основная функция эритроцитов – доставка кислорода к тканям организма. Таким образом, возникающие при анемии патологические изменения связаны с гипоксией. Выраженный дефицит железа способствует увеличению риска преждевременных родов, задержке роста плода [2, 4].

Дефицит железа во время беременности связан с увеличением потребности в нем организма беременной женщины. Так, во II–III триместрах он достигает 5,6–6 мг/сут, что обусловлено увеличением расхода железа, связанным с развитием плаценты и плода (до 350–380 мг), образованием дополнительного глобулярного объема, сопровождающегося усиленным эритропоэзом (450–550 мг), увеличением размеров матки и другими потребностями (150–200 мг) [5, 16].

**А**немия – это клинико-гематологический синдром, обусловленный снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови [1]. Частота анемий у беременных довольно высока и колеблется от 15 до 30%. По данным Минздравасоцразвития РФ, за послед-

ние 10 лет частота анемий у беременных увеличилась в 6,3 раза. Около 90% всех анемий у беременных приходится на долю железодефицитной (ЖДА). По данным ряда авторов, анемией страдают примерно 56% беременных в зависимости от места жительства и социально-экономического положения [2, 3].



Железо способно связываться с глобулином трансферрином, который синтезируется печенью. Трансферрин обладает специфической способностью связывать, транспортировать и отдавать железо; он активно участвует в обмене железа в костном мозге, связывается с рецепторами на эритроблестах и клетках ретикуло-гистиоцитарной системы, выполняя функцию носителя и распределителя железа. Депо железа – это главным образом печень, селезенка и костный мозг. Резервы железа представлены в виде двух негеминовых соединений: растворимого ферритина – белкового комплекса, выполняющего роль временного хранилища железа, и нерастворимого гемосидерина, который накапливается в печени (клетках Купфера), в костном мозге, макрофагах и может использоваться медленно, при необходимости. Общее количество резервного железа составляет примерно 1500 мг [4, 7].

Потребность организма в железе обеспечивается в основном за счет железа, поступающего с пищей. Частично она удовлетворяется за счет собственных запасов железа или при приеме препаратов железа. Многоплодная беременность и длительная лактация способствуют истощению депо железа [8, 9]. По литературным данным, анемия осложняет течение беременности и родов. В 40–50% случаев развивается гестоз, преждевременные роды наступают у 11–42% женщин, слабость родовой деятельности отмечается у 10–15%, кровотечения в родах возникают у 10% рожениц, послеродовой период осложняется гнойно-септическими заболеваниями у 12% и гипогалактией у 38% родильниц [2, 6, 10, 11].

Установлено, что дефицит железа у беременных приводит к развитию ЖДА у новорожденных, что неблагоприятно сказывается на умственном и моторном развитии ребенка и может стать причиной серьезных нарушений иммунного статуса в раннем неонатальном периоде. Почти у половины детей,

рожденных матерями с ЖДА, к концу первого года жизни диагностируется анемия [12].

Выделяют следующие признаки железодефицитной анемии у беременных:

- гемоглобин ниже 110 г/л;
- эритроциты менее 3,5 млн;
- цветовой показатель ниже 0,8–0,85;
- гематокрит менее 0,30–0,33;
- сывороточное железо менее 10 мкмоль/л (10 мкг/л);
- возрастание железосвязывающей способности сыворотки (ЖССС).

Степень тяжести анемии беременных определяют на основании классификации М.М. Шехтмана [3, 13] в зависимости от уровня гемоглобина:

- легкая – 110–91 г/л;
- среднетяжелая – 90–81 г/л;
- тяжелая – ниже 80 г/л.

Исследования показали, что профилактика ЖДА показана следующим категориям беременных женщин:

- в популяциях с высокой распространенностью дефицита железа;
- при обильных и длительных менструациях, предшествовавших беременности;
- при беременностях, следующих друг за другом;
- при многоплодной беременности (60–100 мг/сут);
- при длительной лактации.

Для профилактики ЖДА, согласно рекомендации ВОЗ, достаточно принимать 40–60 мг железа в течение двух последних триместров.

В первом триместре не рекомендуется 2-валентное (солевое) железо из-за возможного тератогенного воздействия на плод. Необходимо помнить, что избыток железа не всасывается и часто вызывает побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

### Лечение ЖДА

Лечение железодефицитной анемии основывается на применении препаратов железа и рациональном питании.

Абсорбция железа из продуктов питания зависит от ряда факто-

При применении препарата железа на 7–10-й день от начала лечения наблюдаются первые изменения в крови: увеличение числа ретикулоцитов.

ров. Железо находится в пище в трехвалентной форме и, прежде чем абсорбироваться, должно быть восстановлено до двухвалентного железа. Максимальное количество железа, которое может усваиваться из пищи, не превышает 2,5 мг в сутки. Железо для синтеза гемоглобина поступает не только из пищи, но и из распадающихся эритроцитов. После поглощения железо образует комплекс с трансферрином и поступает в эритробласт костного мозга.

При применении препарата железа на 7–10-й день от начала лечения наблюдаются первые изменения в крови: увеличение числа ретикулоцитов.

Содержание гемоглобина повышается от 0,3 до 1,0 г в неделю, что выражается существенным увеличением средней концентрации клеточного гемоглобина (СККГ) спустя 2–3 недели после начала терапии, но не ранее 10–14-го дня.

Повышение уровня гемоглобина на 50% происходит приблизительно в течение месяца. В ряде случаев сроки нормализации показателей гемоглобина увеличиваются до 6 недель. После восстановления уровня гемоглобина необходимо продолжение лечения препаратами железа в течение 1–2 месяцев в меньших (профилактических) дозах с целью пополнения запасов железа в организме.

**Таблица 1. Динамика гематологических показателей у беременных с ЖДА на фоне лечения препаратом Ферлатум Фол**

Показатель	До лечения	10–12 дней	1 месяц	2 месяца
	М ± m, %			
Эритроциты	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,3
Цветовой показатель	79,8 ± 2,5	83,7 ± 2,5	87,1 ± 2,7	87,6 ± 2,3
Гематокрит	29,5 ± 1,6	31,0 ± 1,2	32,2 ± 1,5	34,2 ± 1,8
Гемоглобин	103,6 ± 5,0	113,0 ± 4,9	118,5 ± 5,9	123,0 ± 5,3
Ретикулоциты	5,2 ± 1,7	9,1 ± 2,3	13,7 ± 2,9	14,0 ± 2,9

**Таблица 2. Показатели феррокинетики у беременных женщин с ЖДА на фоне лечения препаратом Ферлатум Фол**

Показатель	До лечения	10–12 дней	1 месяц	2 месяца
	М ± m, %	М ± m, %	М ± m, %	М ± m, %
Сывороточное железо	9,0 ± 2,2	16,9 ± 6,6	15,5 ± 5,05	17,7 ± 5,7
Трансферрин	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,3 ± 0,3	3,5 ± 0,3
Ферритин	18,1 ± 6,6	21,4 ± 5,9	27,3 ± 14,7	25,4 ± 4,1
ОЖСС	86,2 ± 2,0	80,2 ± 2,7	77,4 ± 6,07	80,8 ± 5,1

Повышение уровня гемоглобина на 50% происходит приблизительно в течение месяца. В ряде случаев сроки нормализации показателей гемоглобина увеличиваются до 6 недель. После восстановления уровня гемоглобина необходимо продолжение лечения в течение 1–2 месяцев в меньших (профилактических) дозах с целью пополнения запасов железа в организме. Среди побочных явлений, связанных с приемом железа внутрь, наиболее частыми являются тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры, реже – поносы [14, 15].

Большинство современных препаратов железа вызывают незначительные побочные явления. В этих случаях препарат отменяют и используют парентеральный путь введения.

Следует отметить, что препараты трехвалентного железа, представляющие собой железосодержащие комплексы, имеют более высокий профиль безопасности по сравнению с двухвалентными солевыми препаратами железа 1-го поколения.

### Цель, материалы и методы исследования

*Цель нашего исследования* – оценить эффективность и переносимость препарата трехвалентного железа последнего поколения Ферлатум Фол (железа протеин сукциниллат с фолиновой кислотой) в лечении железодефицитной анемии у беременных женщин.

*Критерии включения:* возраст женщин – от 16 до 45 лет, срок беременности – от 12 недель, уровень Hb – менее 110 г/л, цветовой показатель – ниже 0,85, сывороточное железо – ниже 12 мкмоль/л.

*Критерии исключения:* острые и хронические инфекционные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвы, эрозии, энтериты, резекция тонкой кишки, резекция желудка по Бильрот-II, синдром недостаточности всасывания и др.), гемосидероз, гемохроматоз, нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия), анемия с вероятностью смешанного генеза (дефицит железа и витамина В<sub>12</sub>, железоперераспределительные анемии на фоне активного воспалительного процесса и др.), почечная недостаточность, цирроз печени, хронический панкреатит, гипотиреоз, прием других препаратов железа, антацидов, аскорбиновой кислоты. Отказ пациента от лечения и выполнения предписаний врача.

*Методы исследования:* общеклиническое исследование перед началом лечения, через 10–12 дней, через 30 дней и через 60 дней.

Определение следующих гематологических параметров: количества эритроцитов, цветового показателя (ЦП), уровней гематокрита, гемоглобина, сывороточного железа, трансферрина, ферритина, ретикулоцитов, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Оценивали параметры артериального давления, пульса в покое и цвет кожных покровов, астении.

### Результаты

Было обследовано 60 беременных женщин с железодефицитной анемией в возрасте 24–36 лет. Все они принимали препарат Ферлатум Фол (раствор 15 мл – 800 мг железа протеин сукциниллат в одном флаконе (эквивалентно 40 мг элементарного трехвалентного железа) и 185 мкг фолиновой кислоты (0,235 мг в виде кальция фолината пентагидрата содержится в крышке-дозаторе)) по 1 флакону 2 раза в сутки – утром и вечером ежедневно в течение 60 дней. Средний возраст женщин составил 25,6 ± 2,8 лет, срок беременности на начало исследования – 16–33 недели.

Препараты трехвалентного железа, представляющие собой железосодержащие комплексы, имеют более высокий профиль безопасности по сравнению с двухвалентными солевыми препаратами железа 1-го поколения.



Из осложнений беременности у этих женщин угроза прерывания беременности наблюдалась в 83,3 ± 6,8% случаев, поздний гестоз – в 23,3 ± 7,7%, хроническая плацентарная недостаточность – в 10 ± 5,5% и гипотрофия плода – в 6,7 ± 4,6%.

Из соматической патологии чаще наблюдались хронический пиелонефрит вне обострения в 26,7 ± 8,1% случаев, сахарный диабет 1 и 2 типа – в 20,0 ± 7,3%, наследственная тромбофилия – в 6,7 ± 4,6%.

В начале исследования 27 (90 ± 5,5%) беременных предъявляли жалобы на астению, головокружение. При объективном исследовании у 16 (53,3 ± 9,1%) пациенток выявлена тахикардия (ЧСС ≥ 80 ударов в минуту), средняя ЧСС составила 80,4 ± 0,8 ударов в минуту. Бледность кожных покровов отмечена у 20 (66,7 ± 8,6%) пациенток с ЖДА. Уровень артериального давления (АД) варьировал от 90/60 до 105/65 мм рт. ст. Средние показатели эритропоза до начала лечения составляли: эритроциты – 3,3 ± 0,3 × 10<sup>6</sup> мм<sup>3</sup>, гемоглобин – 103,6 ± 5,0 г/л, гематокрит – 29,5 ± 1,6%, ретикулоциты – 5,2 ± 1,7‰, ЦП – 79,8 ± 2,5. Средний уровень сыровороточного железа составил 9,0 ± 2,2 мкмоль/л, трансферрина – 3,2 ± 0,4 мг/л, ферритина – 18,1 ± 6,6 мкг/л, ОЖСС – 86,2 ± 2,0 мкмоль/л.

На момент окончания исследования из 60 беременных 38 (63,3 ± 8,8%) пациенток выписались с прогрессирующей беременностью и 22 (36,7 ± 8,8%) родили. Пятнадцать женщин родоразрешились через естественные родовые пути, кесарево сечение было проведено у 5 беременных женщин, из них у 2 – в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Средняя кровопотеря при естественных родах составила 240,9 ± 28,7 мл, при кесаревом сечении – 663,6 ± 122,6 мл. Преждевременные роды были у 3 пациенток (2 двойни). Родились 24 живых ребенка (2 двойни). Средняя масса тела при рождении у новорожденных составила

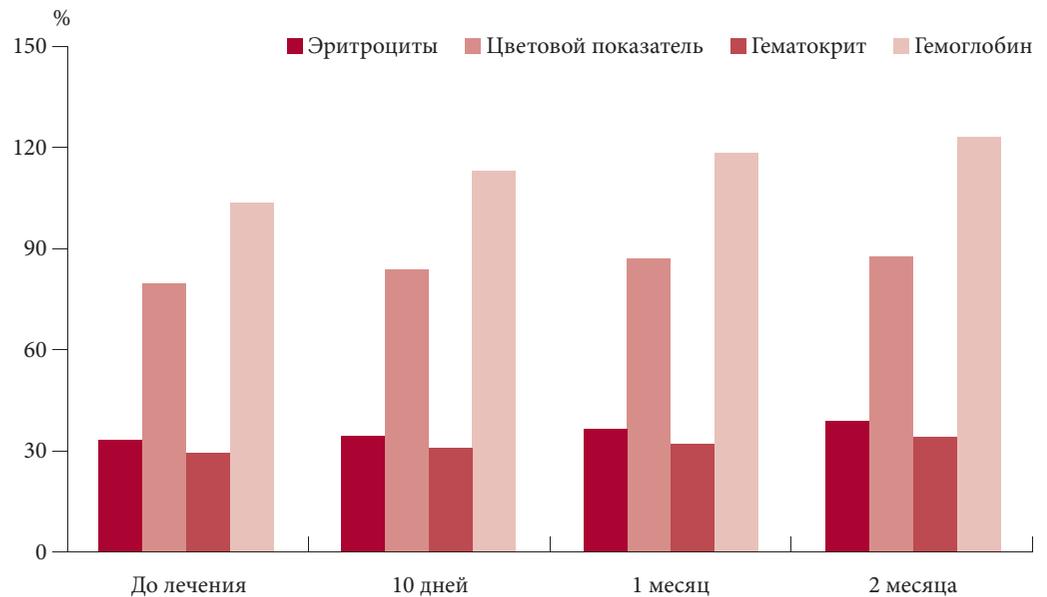


Рис. 1. Динамика гематологических показателей у беременных женщин с ЖДА на фоне лечения препаратом Ферлатум Фол

2784,8 ± 694,7 г, длина – 47,4 ± 4,1 см, средняя оценка по шкале Апгар составила 7 ± 1,4 балла.

В послеродовом периоде ЖДА наблюдалась у 5 женщин (8,3%), среднее значение гемоглобина составило 103,9 ± 17,3 г/л. Из осложнений в послеродовом периоде имело место 1 гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде.

В таблицах 1 и 2 представлена динамика гематологических параметров у беременных в течение всего периода исследования.

Из данных таблицы 1 и рисунка 1 видно, что в результате лечения все гематологические показатели улучшились. Уровень эритроцитов увеличился на 0,5 × 10<sup>6</sup> (13,2%), гемоглобина – на 20 единиц (15,8%), гематокрита – на 4,7 (13,8%), ЦП – на 0,08 (9%), число ретикулоцитов увеличилось в 2,7 раза.

Из данных таблицы 2 видно, что уровень сыровороточного железа вырос в 1,9 раза – на 49%, трансферрина – на 9,1%, ферритина – на 28,8%, уровень ОЖСС снизился на 10,7% (с 86,2% перед началом лечения до 80,8% через 2 месяца).

### Обсуждение и выводы

В результате проведенного лечения беременных с ЖДА пре-

паратом Ферлатум Фол (железа протеин сукцинилат в сочетании с фолиновой кислотой) было показано, что его эффективность является высокой. Показатели эритропоза увеличились у всех исследуемых женщин. Увеличение числа эритроцитов составило 13,2%, гемоглобина – 15,8%, число ретикулоцитов увеличилось в 2,7 раза. Уровень сыровороточного железа увеличился уже через 10–12 дней и оставался высоким на протяжении всего лечения. Показатели ферритина начали увеличиваться через 10–12 дней лечения и достигли пика через 1 месяц, после чего стабилизировались на достаточно высоком уровне. Показатель ОЖСС максимально снизился к концу 1-го месяца лечения, затем наметилась тенденция к некоторому повышению.

Хорошая переносимость и безопасность препарата наблюдалась в 100% случаев. Никаких побочных эффектов, связанных с приемом препарата Ферлатум Фол, обнаружено не было.

Препарат Ферлатум Фол с учетом его высокой эффективности, безопасности и отличной переносимости может быть использован для лечения ЖДА при беременности. ♥

Литература  
→ С. 69