

ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ ДВУХ- И ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

*Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Е.Г. Сюдюкова, Н.А. Филиппова
ЧелГМА, г. Челябинск*

Обследовано 77 беременных с железодефицитной анемией (ЖДА), из них 48 пациенток получали препарат двухвалентного железа Сорбифер и 29 – препарат трехвалентного железа Ферлатум. 20 женщин с физиологическим течением беременности составили контрольную группу. Проанализированы параметры красной крови, показатели кислотных эритрограмм и потребления эритроцитов на фоне терапии препаратами железа разной валентности. Выявлено, что ЖДА сопровождается нарушением структурно-метаболического статуса красных клеток и интенсивности эритропоэза. Терапия ЖДА у беременных препаратом Fe(III) Ферлатум оказалась более эффективной в плане восстановления показателей красной крови, чем лечение анемии препаратом Fe(II) Сорбифер.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препарат двухвалентного железа, препарат трехвалентного железа.

Актуальность. По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 89 % [8]. Изменение содержания железа способствует развитию окислительного стресса [6]. Препараты Fe(II), являясь прооксидантами [12], увеличивают перекисное воздействие на мембраны клеток, усиливая отрицательный эффект гипоксии [8]. При лечении препаратами Fe(II) (Сорбифер) обнаружен эффект подавления наработки эритропоэтина [2]. Таких отрицательных моментов лишены препараты Fe(III), представителем которых является Ферлатум [10]. Мы не обнаружили работ, касающихся комплексного изучения гематологических показателей и структурно-функциональных свойств эритроцитов у беременных с ЖДА при использовании препаратов Fe(II) или Fe(III).

Материалы и методы исследования. Обследовано 77 беременных с ЖДА в среднем на сроке $28,20 \pm 0,76$ недель. Диагноз ЖДА ставился при уровне гемоглобина ниже 110 г/л, среднем объеме эритроцита (MCV) 80 фл и менее, среднем содержании гемоглобина в эритроците (MCH) 27 пг и менее, содержание сывороточного железа (СЖ) менее 12,5 ммоль/л, показатель ферритина сыворотки (ФС) менее 12,5 мкг/л. В последующем 48 беременных с ЖДА получали препарат Fe(II) Сорбифер (1С группа), 29 – препарат Fe(III) Ферлатум (1Ф группа). Эти группы были сопоставимы по возрасту, сроку гестации, паритету, диагнозу соматической, генитальной и акушерской патологии, сроку появления и степени тяжести анемии. Средний возраст беременных 1С группы составил $24,27 \pm 0,71$ года, 1Ф – $25,66 \pm 0,99$ лет. Впервые анемический синдром в 1С группе был выявлен на сроке $26,31 \pm 0,48$ недель гестации, в 1Ф – $26,28 \pm 0,71$ недель.

20 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности составили 2, контрольную группу. Средний возраст женщин этой группы составил $24,35 \pm 0,98$ года.

Гематологические исследования включали в себя определение концентрации гемоглобина; количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, MCV, MCH, средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Для оценки обмена железа определены уровни сывороточного железа и ферритина. Потребление глюкозы эритроцитами (ПГЭ) определяли по методу Lutz W. (1977), кислотную устойчивость эритроцитов – по методу И.И. Гительсона и И.А. Терскова (1959).

Все статистические расчеты были выполнены с помощью пакетов программ SPSS 12.1, Statistica for Windows 6.0, STADIA 6.3 prof.

Результаты исследования. При изучении красной крови у беременных с ЖДА (табл. 1) выявлено достоверное снижение количества гемоглобина и эритроцитов, гематокрита, MCV, MCH, MCHC эритроцитов в сравнении с аналогичными показателями при норме беременности.

Таким образом, анемию у беременных следует отнести к гипохромной и микроцитарной со снижением MCHC, что соответствует критериям ЖДА [6].

Низкие показатели ретикулоцитов у беременных с ЖДА мы связываем с нарушением эритропоэза [4, 6, 11] на фоне повышенных концентраций провоспалительных цитокинов [14], продуктов ПОЛ [6], веществ низкой и средней молекулярной массы [5].

На фоне лечения препаратами железа в обеих группах произошло достоверное увеличение показателей гемоглобина, гематокрита, MCV, MCH,

Таблица 1

Показатели красной крови беременных с ЖДА на фоне терапии
препаратами двух- и трехвалентного железа, М ± m

Показатель	1С группа		1Ф группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	1 обследо- вание	2 обследо- вание
	1	2	3	4	5	6
Эритроциты, ·10 ¹² /л	3,69 ± 0,02 ****	3,67 ± 0,03 *** *****	3,70 ± 0,06 *** ****	3,93 ± 0,05 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001	3,96 ± 0,06 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,005	3,83 ± 0,03 p ₂₋₆ < 0,003
Гемоглобин, г/л	93,42 ± 1,00 * ****	107,27 ± 1,20*** p ₁₋₂ < 0,001 *****	91,38 ± 1,87 *** ****	114,76 ± 2,08 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,002	121,50 ± 1,86 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	119,15 ± 1,30 p ₂₋₆ < 0,001
Гематокрит, %	29,13 ± 0,18 * ****	31,73 ± 0,28*** p ₁₋₂ < 0,001 *****	29,15 ± 0,47 *** *****	33,80 ± 0,49 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001	35,91 ± 0,45 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	34,88 ± 0,36 p ₂₋₆ < 0,001
Ретикулоци- ты, %	5,71 ± 0,19 ****	—	6,21 ± 0,22 *****	—	7,20 ± 0,14 p _{1-5, 3-5} < 0,001	—
MCV, мкм ³ ,	79,04 ± 0,19 * ****	86,55 ± 0,65 p ₁₋₂ < 0,001 *****	78,50 ± 0,34 **** *****	85,94 ± 3,52 p ₃₋₄ < 0,001 *****	90,80 ± 0,42 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	90,99 ± 0,31 p ₂₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001
МСНС, г/дл	32,04 ± 0,22 * ****	33,79 ± 0,16 p ₁₋₂ < 0,001	31,54 ± 0,26 **** *****	33,89 ± 0,25 p ₃₋₄ < 0,001	33,83 ± 0,24 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	34,17 ± 0,20
МСН, пг	25,35 ± 0,21 * ****	29,27 ± 0,25 p ₁₋₂ < 0,001 *****	25,61 ± 0,25 **** *****	29,13 ± 0,33 p ₃₋₄ < 0,002 *****	30,71 ± 0,23 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001	31,10 ± 0,19 p ₂₋₆ < 0,001 p ₄₋₆ < 0,001

Примечание. Значимость различий (p < 0,05) при сравнении показателей: * – с 1С (после лечения) группой, *** – с 1Ф группой (после лечения), **** – со 2 группой (1 обследование), ***** – со 2 группой (2 обследования).

МСНС (см. табл. 1). Однако MCV и МСН остались достоверно меньше таких же параметров женщин контрольной группы, что говорит о необходимости продолжения приема препаратов железа даже после восстановления уровня гемоглобина, что подтверждается данными литературы [6, 8].

Количество эритроцитов достоверно повысилось только у женщин 1Ф группы и не изменилось у беременных 1С группы. У пациенток, получавших препарат Сорбифер, количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрит оказались достоверно меньше аналогичных показателей женщин 1Ф и контрольной групп.

После проведенного лечения в 1С группе анемический синдром сохранился у 33 (68,8 %) беременных, в 1Ф – 10 (34,5 %) (p < 0,01).

Таким образом, терапия ЖДА у беременных препаратом Fe(III) Ферлатум оказалась более эффективной в плане восстановления показателей красной крови, чем лечение анемии препаратом Fe(II) Сорбифер. Мы считаем, что ионы Fe(II), являясь прооксидантами [12], увеличивают перекисное окисление липидов [8], что приводит к повреждению мембран эритроцитов [7], угнетению эритропоэза [4], нарушению метаболизма железа [11]. При лечении препаратом Сорбифер обнаружен эффект подавления наработки эритропоэтина [2].

Сведения о результатах исследования кислотной резистентности эритроцитов беременных с ЖДА содержатся в табл. 2.

Выявлено, что эритрограммы с несколькими максимумами достоверно чаще встречаются у пациенток с ЖДА. Это указывает на выраженное отклонение состава крови от нормы, наличие нескольких групп эритроцитов с различным состоянием мембраны, что может свидетельствовать о нарушении эритропоэза [9] цитокиновым каскадом [14] и продуктами эндогенной интоксикации [5], повреждение клеточных мембран эритроцитов продуктами свободнорадикального окисления [7].

На фоне терапии препаратом железа Ферлатум показатели кислотной устойчивости эритроцитов достоверно не отличались от таковых в группе контроля, т.е. при устранении действия повреждающего фактора кислотоустойчивость эритроцитов приближается к нормальной [3].

На фоне лечения препаратом Сорбифер выявился общий сдвиг эритрограмм беременных влево. Это свидетельствует о снижении кислотной устойчивости эритроцитов. Аналогичные изменения отмечены при сравнении параметров эритрограмм беременных 1С группы с показателями беременных 1Ф и 2 групп. В группе Сорбифера число пациенток с эритрограммами, которые имеют несколько максимумов, оказалось достоверно больше, чем в группах Ферлатума и контроля. Это свидетельствует об угнетении эритропоэза и/или о сокращении срока жизни эритроцитов [3].

Показатели кислотной резистентности эритроцитов беременных с ЖДА на фоне терапии препаратами двух- и трехвалентного железа, $M \pm m$, n (%)

	1С группа		1Ф группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	1 обследо-вание	2 обследо-вание
	1	2	3	4	5	6
Начало гемолиза, мин	2,17 ± 0,07 *	1,84 ± 0,06 p ₁₋₂ < 0,002 **** *****	2,21 ± 0,06	2,10 ± 0,05 p ₂₋₄ < 0,002	2,23 ± 0,06	2,25 ± 0,07 p ₃₋₇ < 0,001
Время окончания гемолиза, мин	7,031 ± 0,14 *	6,51 ± 0,14 p ₁₋₂ < 0,05 **** *****	7,36 ± 0,19	6,91 ± 0,10 p ₂₋₄ < 0,02	7,10 ± 0,09	7,15 ± 0,10 p ₃₋₇ < 0,002
Положение максимума, мин	3,63 ± 0,09 *	3,26 ± 0,09 p ₁₋₂ < 0,01 **** *****	3,88 ± 0,14	3,64 ± 0,06 p ₂₋₄ < 0,001	3,68 ± 0,06	3,75 ± 0,07 p ₃₋₇ < 0,001
Среднее время гемолиза, мин	4,59 ± 0,09 *	4,17 ± 0,09 p ₁₋₂ < 0,01 **** *****	4,79 ± 0,12	4,51 ± 0,07 p ₂₋₄ < 0,01	4,66 ± 0,06	4,70 ± 0,08 p ₃₋₇ < 0,001
Число максимумов более 1, n (%)	8 (16,7) ****	14 (29,2) **** *****	4 (13,8) *****	3 (10,3) p ₂₋₄ < 0,03	0 p _{2-6, 4-6} < 0,05	0 p ₃₋₇ < 0,01

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – с 1С (после лечения) группой, **** – с 1Ф группой (после лечения), ***** – с 2 группой (1 обследование), ***** – с 2 группой (2 обследования).

Показатели потребления глюкозы эритроцитами у беременных с ЖДА на фоне терапии препаратами железа, $M \pm m$

	1С группа		1Ф группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	1 обследо-вание	2 обследо-вание
	1	2	3	4	5	6
ПГЭ, отн. ед.	0,90 ± 0,02 * ***	0,96 ± 0,03 p ₁₋₂ < 0,001 **	0,88 ± 0,03 ** ***	1,06 ± 0,03 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,01 ****	0,99 ± 0,02 p ₁₋₅ < 0,002 p ₃₋₅ < 0,001	0,99 ± 0,02 p ₄₋₆ < 0,02

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$): * – с 1С группой (после лечения), ** – с 1Ф группой (после лечения), *** – со 2 группой (1 обследование), **** – со 2 группой (2 обследования).

Потребление глюкозы эритроцитами у беременных с ЖДА достоверно меньше аналогичного показателя в контрольной группе (табл. 3). Метаболический ацидоз при анемии вызывает снижение уровня 2,3-ДФГ, АТФ и глутатиона в эритроцитах, что связано с уменьшением поступления в клетку глюкозы [13]. Снижение интенсивности гликолиза в эритроцитах участвует в механизмах старения клеток крови, усилении гемолиза и сокращении продолжительности их жизни [8], что и характерно для ЖДА [1].

Увеличение показателя потребления глюкозы эритроцитами свидетельствует о повышении метаболической активности красных клеток [4] на фоне лечения ЖДА препаратами железа.

Однако, согласно результатам исследования кислотных эритрограмм, уровень метаболизма в эритроцитах на фоне приема Fe(II) оказался недостаточным для восстановления структурной целостности красных клеток, хотя показатель ПГЭ и соответствовал норме беременности. Очевидно, при эффективной терапии ЖДА препаратами железа потребности эритроцитов в макроэргах превышают нормативные показатели, что и зарегистрировано в группе пациенток, получавших Fe(III).

Выводы

1. Манифестный дефицит железа сопровождается нарушением структурно-метаболического статуса красных клеток и интенсивности эритропоэза.
2. Четырехнедельный курс терапии препара-

тами железа не приводит к полной нормализации красной крови, что требует продолжения приема препаратов железа с целью насыщения депо даже после восстановления уровня гемоглобина.

3. Терапия ЖДА у беременных препаратом Fe(III) Ферлатум оказалась более эффективной в плане восстановления структурно-метаболического статуса эритроцитов и количественных показателей красной крови, чем лечение анемии препаратом Fe(II) Сорбифер.

4. Лечение ЖДА препаратами Fe(II) улучшает количественные показатели красной крови, но не приводит к нормализации ее качественных характеристик.

Литература

1. Алексеев, Н.А. Анемии / Н.А. Алексеев. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.
2. Аристова, И.В. Магнитолазерная терапия в комплексе лечения анемии у беременных / И.В. Аристова, С.Ю. Юрьев // *Мать и дитя: материалы IX Рос. форума.* – М., 2007. – С. 15.
3. Воробьев, А.И. Шунтовое кроветворение (гипотеза) / А.И. Воробьев // *Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева.* – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. – С. 43–45.
4. Захаров, Ю.М. Современный курс классической физиологии / Ю.М. Захаров; под ред. Ю.В. Наточина, В.А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 384 с.
5. Мартиросян, С.В. Профилактика осложненной беременности и родов при железодефицит-

ной анемии на Крайнем Севере: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Мартиросян. – Екатеринбург, 2006. – 149 с.

6. *Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия.* – М.: Ньюдиамед, 2005 – 76 с.

7. *Железодефицитные состояния в различные периоды женщины: метод. учеб. пособие / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Е.В. Жаров и др.* – М., 2002. – 16 с.

8. Шехтман, М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман.* – М.: Медицина, 2003. – 345 с.

9. Шиффман, Ф.Дж. *Патофизиология крови: пер. с англ. / Ф.Дж. Шиффман.* – М.; СПб., 2000. – 448 с.

10. Яглов, В.В. *Железодефицитные состояния у больных с маточными кровотечениями / В.В. Яглов, В.Н. Прилепская // Фарматека.* – 2006. – № 2. – С. 39–44.

11. Kendall, R.G. *Erythropoietin / R.G. Kendall // Clin. Lab. Haematol.* – 2001. – V. 23. – P. 71–80.

12. Link, E.M. *Enzymic pathways involved in cell response to H₂O₂ / E.M. Link // Free Radical Res. Commun.* – 1990. – V. 11. – P. 89–99.

13. *The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis / A. Takahashi, T. Kubota, N. Shibahara et al. // Clin. Nephrol.* – 2004. – V. 62, № 5. – P. 362–368.

14. *Endothelial cells and peripheral blood mononuclear cells are a potential source of extraplacental activin a in preeclampsia / D.S. Tannetta, S. Mutukrishna, N.P. Groome et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 12. – P. 5995–6001.

Поступила в редакцию 19 мая 2009 г.