

**КЗВО ЛОР «ЛЬВІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ІМЕНІ АНДРЕЯ КРУПІНСЬКОГО»**

**Циклова комісія клінічних та природничих дисциплін**

**Доповідь на методичний семінар  
на тему:**

**«Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та  
перинатальної патології»**

**Доповідач: Кунець О.Б.**

## **Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології**

Гематологічні захворювання у вагітних – це насамперед анемії, на частку яких припадає 90% хвороб крові, причому у 9 з 10 хворих з анемією діагностують залізодефіцитну її форму. Інші форми недокрів'я виявляють набагато рідше, з такою самою частотою, що й у популяції серед невагітних жінок

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – захворювання системи крові, яке зумовлено дефіцитом заліза в організмі, супроводжується змінами параметрів його метаболізму, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їхніми змінами, клінічними проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації.

За даними ВООЗ, частота ЗДА у вагітних в різних країнах коливається від 21 до 80%, якщо зважати на рівень гемоглобіну, і від 49 до 90% – на рівень сироваткового заліза. У слаборозвинених країнах частота ЗДА у вагітних досягає 80%. У країнах з високим рівнем життя населення і більш низькою народжуваністю ЗДА діагностують у 8-20% вагітних.

За останнє десятиліття частота виявлення ЗДА значно підвищилася незважаючи на низьку народжуваність.

Виникнення ЗДА у вагітних за умов сучасної екологічної ситуації та різних медико-біологічних факторів ризику зумовлено не одним, а сумою різних факторів. ЗДА, виявлену під час вагітності, як правило, пов'язують із самим станом вагітності, оскільки зміни в організмі жінки за умов останньої спричиняють розвиток дефіциту заліза. Перш за все дефіцит заліза при вагітності пов'язаний з гіперволемією, зростанням об'єму циркулюючої крові в середньому на 30% за рахунок збільшення на 40% об'єму плазми та на 20% – маси еритроцитів. На ці процеси витрачається близько 500 мг заліза, що призводить до недонасиченості ним еритроцитів, фіксується зниження рівня гемоглобіну, кольорового показника, концентрації заліза у сироватці крові. Оскільки об'єм плазми збільшується приблизно на 1000 мл, а об'єм еритроцитів тільки на 300 мл, виникає відносна «анемія», що досягає максимуму в III триместрі. Цей стан є клінічно безсимптомним.

За ступенем зниження гемоглобіну анемію поділяють на три ступені тяжкості

- легкий – 110-91 г/л;
- середньої тяжкості – 90-81 г/л;
- тяжкий – нижче 80 г/л.

Залізодефіцит підрозділяють ще на три стадії.

Перша стадія – виснаження запасів заліза. Виснаження запасів заліза без явних ознак анемії зазвичай відбувається в I триместрі вагітності, що можна встановити шляхом визначення плазменного феритину, вміст якого знаходиться у рівновазі із запасом заліза в кістковому мозку. Показники норми становлять 100 нг/мл, а будь-який показник нижче 20 нг/мл свідчить про недостатнє накопичення заліза. Знижений рівень сироваткового феритину на початку вагітності є прогностичним чинником можливого розвитку ЗДА.

Однак, витрати на додаткове призначення препаратів усім вагітним будуть значно нижчі, ніж рутинне визначення феритину для оцінювання резервів заліза.

Стан, пов'язаний із кровотворенням в умовах недостатності заліза, але без явних ознак ЗДА, діагностується за визначенням залізовв'язувальної здатності трансферину (у нормі 45-75 мкмоль/л) і концентрації сироваткового заліза (у нормі 13-30 мкмоль/л). Залізовв'язувальна здатність сироватки прогресивно збільшується з наростанням тяжкості залізодефіцитного стану, а концентрація сироваткового заліза знижується. У результаті ці протилежні зміни призводять до зменшеного насичення трансферину залізом (менше 15% за норми 35-50%).

Друга стадія – недосконалий еритропоез. Найбільш важливим елементом діагностики вираженого дефіциту заліза є мазок крові і показники, що характеризують стан еритроцитів: зменшення середнього еритроцитарного об'єму, середнього клітинного гемоглобіну, середньої концентрації клітинного гемоглобіну. Характерними є гіпохромія і мікроцитоз. Спостерігаються також зміни залізовв'язувальної здатності сироватки і концентрації сироваткового заліза.

Третя стадія – істинна ЗДА – пізній прояв залізодефіцитного стану, тому розпізнавання її можливе і без застосування складних і дорогих лабораторних досліджень.

Патогенез ЗДА пов'язаний із фізіологічною роллю заліза в організмі і його участю в процесах тканинного дихання. Воно входить до складу гема – сполуки, яка здатна зворотно зв'язувати кисень та є складовою частиною тканинних окисних ензимів: цитохромів, каталази і пероксидази. У депонуванні заліза в організмі основне значення мають феритин і гемосидерин. Транспорт заліза в організмі здійснює білок трансферин (сидерофілін).

Організм тільки за легкого ступеня може регулювати надходження заліза з їжі і не контролює його витрати. За негативного балансу обміну заліза спочатку витрачається залізо з депо (латентний дефіцит заліза), потім виникає тканинний дефіцит заліза, що виявляється порушенням ферментативної активності і дихальної функції в тканинах, і тільки пізніше розвивається ЗДА.

До кінця вагітності неминуче настає збіднення залізом організму матері у зв'язку з депонуванням його у фетоплацентарному комплексі (близько 450 мг), зі збільшенням об'єму циркулюючої крові, на що витрачається близько 500 мг, у зв'язку з фізіологічною крововтратою у третій період пологів (150 мг) і лактацією (400 мг). Сумарна втрата заліза до закінчення вагітності становить 1200-1400 мг. Виявлено, що при ЗДА відзначається посилення процесів перекисного окиснення ліпідів без активації антиоксидантної системи захисту, що призводить до пошкодження мембранних структур клітин фетоплацентарного комплексу в цілому.

Таким чином, існування дисбалансу між рівнем утворення гідроперекисів і вмістом антиоксидантів в організмі слугує несприятливим фоном для настання і перебігу вагітності, особливо в I триместрі, коли тканини плідного яйця найбільш чутливі до дії будь-яких пошкоджувальних факторів. Крім того, доведено значення надлишкового перекисного окиснення на фоні декомпенсації антиоксидантної системи у патогенезі пошкодження мембранних структур клітин плаценти в II і III триместрах вагітності, що

призводить до розвитку плацентарної недостатності. ЗДА зумовлює напружене функціонування мітохондрій плаценти, що веде до виснаження запасів ферментів, порушення ресинтезу АТФ і пригнічення тканинного дихання, внаслідок чого виникають гіпоксія плода і асфіксія новонародженого.

При поєднанні анемії з іншою патологією вагітності відбувається порушення не тільки газообміну, але і живильної функції плаценти. При анемії в міометрії розвиваються дистрофічні процеси, що впливають і на плаценту; зумовлюють її гіпоплазію, зниження рівня гормонів: прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену. Причиною анемії може бути патологія печінки у вагітних із хронічним гепатитом, гепатозом, при тяжких токсикозах вагітних, коли виникає порушення депонування в печінці феритину і гемосидерину, а також недостатність синтезу білків, що транспортують залізо.

До розвитку анемії у вагітних можуть призвести зниження надходження в організм заліза з їжею, порушення всмоктування заліза в кишечнику, кровотечі з травного тракту, статевих шляхів, деякі хронічні захворювання (пієлонефрит, гепатит та ін.), часті вагітності, пора року – сезонність і пов'язані з нею зміни складу їжі (дефіцит вітамінів у зимово-весняний період). Досить великий вплив на кровотворення чинять статеві гормони. Так, андрогени посилюють всмоктування заліза, чого не можна сказати про естрогени.

У другій половині вагітності анемію діагностують майже в 40 разів частіше, ніж у перші тижні. Очевидно, причина полягає не тільки в тих численних факторах, що наведені вище, але й у порушенні гемопоезу внаслідок змін, зумовлених вагітністю.

Скорочення запасів заліза в організмі позначається не тільки на кількості гемоглобіну. Роль заліза в обміні речовин значно ширша. Залізо бере участь у рості тіла і нервів, синтезі колагену, метаболізмі порфірину, термінальному окиснюванні й окисному фосфорилуванні в клітинах, роботі імунокомпетентної системи.

Біологічна важливість заліза визначається його участю в тканинному диханні. У зв'язку з цим для залізодефіцитної анемії вагітних характерні тканинна гіпоксія і спричинена нею патологія. Гемоглобін забезпечує зв'язування, транспорт і передачу кисню. При дефіциті заліза у вагітних виникає прогресуюча гемічна гіпоксія з наступним розвитком вторинних метаболічних розладів. Оскільки при вагітності споживання кисню збільшується на 15-33%, це прискорює розвиток гіпоксії. У вагітних з тяжким ступенем ЗДА розвивається не тільки тканинна і гемічна гіпоксія, але й циркуляторна, зумовлена розвитком дистрофічних змін у міокарді, порушенням його скорочувальної здатності, розвитком гіпокінетичного типу кровообігу.

Клінічна симптоматика ЗДА у вагітних з'являється переважно при ступені середньої тяжкості. При легкому перебігу анемії вагітна може не виявляти скарг, і об'єктивними ознаками анемії є тільки лабораторні показники.

Клініка залізодефіцитних станів залежить від ступеня дефіциту заліза і швидкості його розвитку і включає ознаки анемії і тканинного дефіциту заліза (сидеропенії). ЗДА у своєму перебігу проходить два періоди: період прихованого дефіциту заліза і період явної анемії, спричиненої дефіцитом заліза. У період прихованого дефіциту заліза з'являється

багато суб'єктивних скарг і клінічних ознак, характерних для ЗДА, тільки менш виражених.

Зміни функції різних органів і систем при ЗДА є не стільки наслідком недокрів'я, скільки тканинного дефіциту заліза. Доказом цього є невідповідність тяжкості клінічних проявів хвороби ступеня анемії і їхня поява вже в стадії прихованого дефіциту заліза.

Хворі із ЗДА відзначають загальну слабкість, швидку стомлюваність, важкість у зосередженні уваги, іноді сонливість. З'являються головний біль після перевтоми, запаморочення. При тяжкій анемії можливі втрати свідомості. Ці скарги, як правило, залежать не від ступеня недокрів'я, а від тривалості захворювання. У хворих із ЗДА виникає м'язова слабкість, що не спостерігається при інших видах анемії. Її зараховують до проявів тканинної сидеропенії. Атрофічні зміни виникають у слизових оболонках травного каналу, органів дихання, статевих органів. Ураження слизової оболонки травного каналу – типова ознака залізодефіцитних станів. У зв'язку з цим виникло хибне уявлення про те, що первинною ланкою у патогенезі ЗДА є захворювання шлунка з наступним розвитком дефіциту заліза.

Ознаки тканинної сидеропенії швидко зникають після вживання препаратів заліза.

Перебіг вагітності у жінок на фоні анемії ускладнюється невиношуванням, гестозами, плацентарною недостатністю.

При анемії вагітних спостерігається зниження насиченості крові киснем та порушення матково-плацентарного кровообігу, що призводить до гіпоксії плода та затримки його внутрішньоутробного розвитку.

Відповідно до спостережень, токсикози у I половині вагітності часто зумовлюють розвиток анемії. Такі фактори, як блювання, порушення дієти, зниження апетиту, гіповітамінози, провокують розвиток або виявлення прихованого залізодефіциту у вагітних. Розглядають пізні гестози як ускладнення вагітності, характерне для гіпохромної анемії. Підставою для цього слугувало часте поєднання (від 7 до 40%) пізніх гестозів з анемією.

У вагітної з анемією навіть легкого ступеня знижується рівень загального білка крові. Це призводить до розвитку плацентарної недостатності, що клінічно проявляється у 20% випадків внутрішньоутробною затримкою розвитку плода, у 10% – невиношуванням вагітності. В основі цих ускладнень лежать суттєві метаболічні нейроендокринні ускладнення в системі мати-плацента-плід, які виникають під впливом хронічної гемічної гіпоксії, що супроводжує ЗДА вагітних.

Передчасні пологи настають у 11-42%, слабкість пологової діяльності відзначається у 10-15% гіпотонічні кровотечі при пологах виникають у 10% жінок, що в 3-4 рази частіше, ніж у здорових вагітних; післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями у 12% і гіпогалактією у 38% породілей.

Мертвонароджуваність становить 11,5% за рахунок антенатальної загибелі плода, перинатальна смертність досягає 21,4%.

Несприятливо впливає анемія вагітних на внутрішньоутробний стан плода і перебіг раннього неонатального періоду. За тривалої анемії значно знижується засвоєння кисню організмом матері і надходження його до плода. В останнього розвивається картина

субкомпенсованого метаболічного ацидозу, ступінь і вираженість якого відповідають тяжкості основного захворювання матері. У дітей в період новонароджуваності спостерігається велика втрата маси тіла і більш повільне її відновлення, пізніше відокремлення пуповинного залишку і відстрочена епітелізація пуповинної ранки, тривалий перебіг фізіологічної жовтяниці.

Дефіцит гемопоетичних речовин, а також тривала дія гемічної гіпоксії зумовлюють зниження неспецифічних факторів імунітету, що особливо виражено у недоношених новонароджених. Це є однією з причин захворюваності новонароджених від матерів із ЗДА гнійно-септичними інфекціями. Патогенетичною основою терапії ЗДА є препарати заліза. Під час вибору препарату заліза слід пам'ятати про відмінність між три- і двовалентним залізом. Двовалентне залізо всмоктується ефективніше, ніж тривалентне ( $p < 0,05$ ), оскільки ентероцити всмоктують залізо через білки-транспортери двовалентних металів (DMT1). У розчині двовалентне залізо – відновник, тривалентне залізо – окиснювач. Двовалентне залізо ( $Fe^{2+}$ ) може віддати один електрон і перетворитися на тривалентне ( $Fe^{3+}$ ). За нормальних умов  $+3$  – вищий ступінь окиснення заліза в розчині, тому в організмі тривалентне залізо ніколи не може бути відновником. У той самий час тривалентне залізо є акцептором протонів (тобто окиснювачем) і відновлюється до двовалентного,  $Fe^{3++e^-} = Fe^{2+}$ . Цей процес можна проілюструвати з використанням схем розподілу електронів по енергетичних рівнях. Слід пам'ятати про найбільш прийнятні фармацевтичні форми заліза і інших мікроелементів. У більшості біологічно активних добавок і в мінералізованих продуктах харчування використовується сульфат заліза, який відрізняється низькою біозасвоюваністю і зумовлює пошкодження судин й інших тканин. Більш того, сульфат заліза спричинює шлунково-кишкові розлади і природжені аномалії у плода. Тому ВООЗ рекомендує вагітним препарати на основі безпечних органічних солей заліза. Добавки з органічним залізом – глюконатом заліза, фумаратом заліза, цитратом заліза не нейтралізують вітамін Е. Вони представлені у різних дозах, зазвичай до 320 мг. Ці форми не спричинюють закреп і легко переносяться за підвищеної чутливості.

Терапевтичний ефект від препаратів заліза, що призначають фізіологічно, тобто *per os*, настає дещо пізніше, ніж при застосуванні внутрішньовенно або внутрішньом'язово, але побічні ефекти при прийомі всередину виникають істотно рідше. Доза препарату має велике значення для ефективності і безпеки терапії. У рекомендаціях ВООЗ вказано, що профілактичне застосування препаратів заліза (60 мг/доб) необхідне всім вагітним. Його потрібно починати якомога раніше (не пізніше за 3-й місяць вагітності) і продовжувати до кінця вагітності. Якщо у жінки вже є анемія, то препарати заліза доцільно застосовувати лікувальною дозою (120 мг). Проте підвищення добової дози понад 200 мг (у перерахунку на елементарне залізо) значно підвищує частоту і вираженість побічних реакцій.

Лікування комбінованими препаратами, до вмісту яких входить залізо (зокрема заліза глюконат 50 мг; марганцю глюконат 1,33 мг; міді глюконат 0,7 мг – у формі розчину для перорального вживання), забезпечує підвищення вмісту феритину; разом із тим зменшується і рівень карбоксигемоглобіну. Слід зазначити, що лікування в основному усуває дефіцит заліза в організмі вагітної в перші 3 тижні і тим самим сприяє зниженню

частоти акушерських ускладнень. Покращується оксигенація тканин, зменшується гіпоксія, що сприятливо впливає на розвиток плода.