

О.Д. ШАПОШНИК, Л.Ф. РЫБАЛОВА

АНЕМИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

(ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ)

Учебно-методическое пособие для врачей-курсантов

Челябинск, 2002 год

В практике врача акушера-гинеколога анемия у беременных женщин встречается как наиболее частая патология, определяющая развитие множества осложнений гестационного периода.

Пособие составлено на основе обобщения данных литературы.

Представлены в краткой форме современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностики и лечении различных видов анемий у беременных. Особое внимание уделено тактическим подходам (терапевтическая и акушерская тактика) к ведению больных анемиями на различных сроках беременности, в родах и послеродовом периоде.

Включены вопросы для самоконтроля. Пособие рассчитано на врачей-курсантов, интернов, клинических ординаторов, врачей акушеров-гинекологов и терапевтов.

Учебно-методическое пособие разработано и подготовлено к печати на кафедре терапии, функциональной диагностики и профилактической медицины и кафедре акушерства и гинекологии Уральской государственной академии дополнительного образования (ректор академии – доктор медицинских наук, профессор А.А. Фокин) при содействии фармацевтической компании ЭГИС (Венгрия).

Составители:

Ольга Дмитриевна Шапошник, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФД и ПМ

Лариса Федоровна Рыбалова, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии

Рецензенты:

Валентина Федоровна Долгушина, д.м.н., профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического факультета ЧелГМА

Александр Владимирович Коробкин, к.м.н., главный гематолог ГУЗО Челябинской области

Рецензия

на учебное пособие для врачей-слушателей, клинических ординаторов, интернов, акушеров-гинекологов и терапевтов О.Д. Шапошник и Л.Ф. Рыбаловой «Анемии беременных»

Проблема анемий и беременности является очень важной на современном этапе для врачей акушеров-гинекологов в связи с широким распространением анемии у женщин. Особенно важно учитывать наличие анемии в период беременности, поскольку нарастающая гипоксемия и гипоксия неблагоприятно сказываются как на состоянии матери, так и плода. В представленном пособии авторы подробно излагают не только особенности диагностики и лечения различных видов анемий, но и, что очень важно, излагают вопросы тактики ведения в период родовой деятельности. Особый интерес представляют вопросы для самоконтроля, на каждый из которых можно легко получить ответ в изложенном материале.

Пособие «Анемии беременных» написано на достаточном методическом уровне. Представлены новейшие данные из области акушерства и гинекологии. Несомненно, помогут улучшить диагностику и тактику ведения беременных при наличии анемии.

Зав. кафедрой
акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
ЧелГМА
профессор
В.Ф. Долгушина

Рецензия

на учебное пособие для клинических ординаторов, интернов, врачей акушеров-гинекологов и терапевтов О.Д. Шапошник и Л.Ф. Рыбаловой «Анемии беременных».

Проблема анемий и беременности является очень актуальной как для терапевтов, так и для акушеров-гинекологов. Анемии – это одно из наиболее распространенных заболеваний среди женщин, особенно репродуктивного возраста. Известно, что сочетание беременности и анемии неблагоприятно сказывается на состоянии как матери так и плода.

В рецензируемом пособии авторы подробно излагают особенности течения анемий у беременных. Особый интерес представляют данные об особенностях тактики ведения беременных на фоне различных видов анемий. Очень важно учитывать показания и противопоказания к назначению лекарственных препаратов, необходимых для купирования анемий. Большое практическое

значение имеют методы расчета доз железосодержащих препаратов при наличии абсолютных показаний для их применения.

Пособие «Анемии беременных» написано на высоком методическом уровне с использованием современных представлений в гематологии, направлено на улучшение оказания медицинской помощи больным анемиями на фоне беременности.

Главный гематолог
ГУЗО Челябинской области,
к.м.н.
А.В. Коробкин

ПРЕДИСЛОВИЕ

Анемии беременных являются наиболее распространенным видом анемий. Они встречаются у 50-90% беременных, независимо от их социального и материального положения. Несмотря на это гематологическим проблемам гестационного процесса уделено очень мало места как в руководствах по акушерству, так и в трудах по гематологии.

Анемии беременных занимают особое, («среднее») место между двумя столь различными дисциплинами – акушерством и гематологией. В этом отношении они представляют собой типичный пример пограничной проблемы, имеющий важное теоретическое и практическое значение, но без определенной принадлежности, так как попадают на «ничью» землю. Эта «ничья» проблема часто становится «яблоком раздора», причем споры касаются всего: термина, содержания, нозологической самостоятельности и даже вообще существования такого вида анемии.

Анемия – это клинико-гематологический синдром, обусловленный снижением концентрации гемоглобина и в большинстве случаев эритроцитов в единице объема крови.

Анемия является распространенным синдромом и поэтому представляет практический интерес для врачей всех специальностей.

По данным ВОЗ, анемия имеется у 1 987 300 000 жителей планеты, т.е. это одна из частых, если не самая частая, группа болезней (Воробьев П.А., 2001).

Таблица 1. Первичная заболеваемость в России анемиями по данным обращаемости.

Годы	Взрослые	Подростки	Дети
	на 100 тыс.	на 100 тыс.	на 100 тыс.
1996	106	248	714
1997	114,9	300	768
1998	119,4	345	826

Таблица 2. Общая заболеваемость в России анемиями по данным обращаемости

Годы	Взрослые	Подростки	Дети
	на 100 тыс.	на 100 тыс.	на 100 тыс.
1996	328	518,4	1268
1997	360,8	594,6	1360,3
1998	392,8	677,4	1463,0

Таблица 3. Заболеваемость в России анемиями беременных

Годы	Процент от числа женщин, у которых беременность закончилась
1985	5,4
1990	12,8
1995	34,4
1998	38,6

Анемии, развивающиеся во время беременности, не являются едиными ни по патогенезу, ни по клинико-гематологической картине. От анемии беременных следует отличать физиологическую «псевдоанемию», вернее, гемодилюцию, или гидремию беременных, обусловленную гиперплазией (И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев, 1970).

Физиологическая гиперплазия отмечается у 40-70% беременных женщин. Показано, что, начиная с VII месяца беременности, происходит увеличение массы плазмы, достигающее апогея на IX лунном месяце (до 150% по сравнению с массой плазмы у небеременной женщины), несколько снижающееся в течение X

месяца (на 15%) и возвращающееся к нормальному состоянию через 1-2 недели после родов.

Наряду с увеличением массы плазмы в процессе беременности увеличиваются, но в меньшей степени (максимум на 20%) общая масса эритроцитов и тотальный гемоглобин. Эти процессы, имеющие место при беременности приводят к физиологической гиперволемии: увеличению массы крови на 23-24%, происходящему как за счет увеличения массы эритроцитов (достигающей к концу беременности 2000 мл), так и за счет увеличения массы плазмы (достигающей 4000мл). Преимущественное увеличение массы плазмы в последние месяцы беременности вызывает как закономерное явление снижение показателя гематокрита и показателей красной крови, ошибочно обозначаемое некоторыми авторами как «физиологическая анемия беременных».

В отличие от истинной анемии гиперплазмия беременных характеризуется отсутствием морфологических изменений эритроцитов. Последние нормохромны и имеют нормальные размеры. *Допустимыми пределами физиологической гемодилюции при беременности считается снижение показателя гематокрита до 30/70, гемоглобина до 100 г/л и эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}$. Дальнейшее снижение показателей красной крови следует расценивать как истинную анемию!* Компенсаторное значение гемодилюции беременных состоит в том, что облегчается обмен питательных веществ и газов через плаценту, а при родовых кровопотерях истинная убыль красных кровяных телец уменьшается примерно на 20%. *Клинически гиперплазмия беременных проходит бессимптомно и лечения не требует!*

С окончанием беременности быстро, в течение 1-2 недель, восстанавливается нормальная картина крови.

Развитие истинной анемии в течение беременности связано со многими моментами: исходное состояние беременной, условия питания, интеркуррентные заболевания. Все это накладывает отпечаток на особенности диагностики и тактики ведения больных анемиями на фоне беременности.

Все анемические состояния у беременных сводятся к двум формам (A.Alder, 1927):

1. Anaemia ex graviditate – когда состояние вызвано беременностью и не существует вне ее;
2. Anaemia cum et in graviditate – когда анемия предшествует беременности или же только проявляется во время беременности.

Под названием «**анемии беременных**» или «гемогестозы» понимают ряд анемических состояний, возникающих во время беременности. Они осложняют ее течение и обычно исчезают вскоре после родов или же после ее прерывания (Димитр Я., Димитров, 1974).

Таблица 4. Средние величины гемопоказателей во время нормальной беременности и вне ее.

Показатели	У небеременной	У беременной
Нб, г/л	145-125	105-110
Эритроциты x 10 ¹² /л	3,7±0,25	3,25±0,25
Ретикулоциты, ‰	5-10	10-25
Гематокрит, %	40-42	33-35
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	7±3	10±5
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	300	150
СОЭ мм/час	13-26	50-80

Причины, механизмы развития анемий весьма многочисленны и разнообразны. В основе их развития может быть как первичное поражение костного мозга (аплазия, лейкозы), так и различные «негематологические» заболевания.

В основе развития анемий лежат три основных механизма:

I. *Недостаточная продукция эритроцитов* вследствие дефицита важнейших гемопоэтических факторов (железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, белка и т.д.), неэффективного эритропоэза (миелодиспластический синдром - МДС) или угнетения костномозговой функции (гипоплазия, рак);

II. *Повышенный распад эритроцитов* (гемолиз);

III. *Потери эритроцитов* (кровотечения).

Среди всех анемий условно можно выделить следующие *патогенетические варианты*:

1. Железодефицитные анемии;
2. Анемии, связанные с перераспределением железа (железоперераспределительные анемии);
3. Анемии, связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические анемии);
4. В₁₂- и фолиеводефицитные анемии;
5. Гемолитические анемии;
6. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью (гипо- и апластические).

Для ориентировочного определения патогенетического варианта анемии необходимо проведение обязательных лабораторных исследований, к которым относятся:

1. Определение содержания гемоглобина;
2. Подсчет количества эритроцитов, ретикулоцитов;
3. Определение цветового показателя;
4. Подсчет количества тромбоцитов;
5. Подсчет количества лейкоцитов и формулы крови;
6. Определение содержания сывороточного железа;
7. Определение общей железосвязывающей способности сыворотки;

8. Исследование костного мозга стерильный пунктат и трепанобиопсия подвздошной кости (по показаниям).

Указанные методы исследования являются практически общедоступными и должны проводиться у каждого больного с анемией.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ (ЖДА)

В общей структуре анемий 80-90% приходится на долю железодефицитных анемий (ЖДА). По данным ВОЗ число лиц в мире, имеющих дефицит железа, достигает 200 млн. Частота железодефицитных анемий у женщин в среднем составляет 8–15%, а у мужчин колеблется в пределах 3-8%. Кроме того, у женщин очень высок процент (20-25) латентного дефицита железа. Так, дефицит железа в III триместре беременности обнаруживается почти у 90% женщин и сохраняется после родов и лактации у 55% из них.

Железодефицитная анемия – наиболее часто встречающаяся форма малокровия у беременных женщин.

В относительно развитых странах, где в рационе имеется достаточно мяса, и женщины рожают 1-2 детей, железодефицитная анемия составляет всего 15-20% случаев всех анемий среди женщин детородного возраста, но во время беременности этот уровень повышается (табл. 4,5).

Таблица 5. Частота железодефицитных анемий в различных странах и различных возрастных группах (% больных среди соответствующей группы населения)

Страны	Дети		Мужчины	Женщины 15-49 лет	
	Возраст, годы			беременные	все
	0-4	5-12			
Развитые	12	7	3	14	11
Развивающиеся	51	46	26	59	47

Основной причиной развития является снижение содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо.

Отношения между ЖДА и гестацией носят взаимоотноотягощающий характер. *Беременность сама по себе предполагает возникновение железodefицитного состояния*, поскольку является одной из важнейших причин повышенного потребления железа, необходимого для развития плаценты и плода.

Биологическая значимость железа

- Универсальный компонент всякой живой клетки;
- Незаменимый участник фосфорилированного окисления в клетках;
- Участвует в синтезе коллагена;
- Участвует в метаболизме порфирина;
- Участвует в росте тела, нервов;
- Участвует в работе иммунной системы.

Физиологические потери и потребность в железе

Среднее содержание железа в организме у человека – 4,5-5 гр.

Таблица 6. Распределение железа у здоровых

Белок	Общее содержание железа (мг)	Функция
Гемоглобин	2500	Транспорт кислорода кровью
Миоглобин	140	Транспорт кислорода в мышцах
Ферритин или гемосидерин	1000 (для мужчин) 100-400 (для женщин)	Железо запасов
Трансферрин	4	Транспорт Fe
Энзимы	1	Утилизация O ₂

Физиологические потери железа с мочой, потом, калом, волосами и ногтями, не зависящие от пола, составляют 1 мг/сутки.

За сутки из пищи способно всосаться не более 1,8-2 мг.

В период беременности, родов, лактации суточная потребность возрастает до 3,5 мг.

Во время беременности железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ (Петров В.Н., 1982):

- В I триместре беременности потребность в железе не превышает ту, что была до беременности, и составляет 0,6-0,8 мг/сут.;

- Во II триместре суточная потребность в железе увеличивается до 2-4 мг;
- В III триместре – до 10-12 мг/сут. За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа;
- На потребности плода – 280-290 мг;
- Плаценты – 25-100 мг,

Суммарная потребность в железе составляет 1020-1060 мг.

В родах теряется 150-200 мг железа, за 6 мес. лактации потеря железа с молоком составляет 189-250 мг. Происходит *обеднение депо железа на 50%*.

Усиление процесса всасывания железа на протяжении беременности, составляющее в I триместре 0,6-0,8 мг/сутки и достигающее во II триместре 2,8-3 мг/сут., а в III – 3,5 – 4 мг/сут., не компенсирует повышенный расход этого элемента, особенно в тот период, когда начинается костномозговое кроветворение плода (16-20 недель беременности) и увеличивается масса крови в материнском организме. Это приводит к *снижению уровня депонированного железа у 100% беременных к концу гестационного периода (Розьева Э., Хайдарова Т.М., 1991)*. Для восстановления запасов железа, потраченного в период беременности, родов и лактации требуется не менее 2-3 лет.

Дефициту железа в этом периоде также способствует нередко наблюдаемая рвота беременных. В свою очередь, *ЖДА*, прежде всего, догестационная, *негативно влияет на беременность, способствуя угрозе выкидыша, невынашиванию, слабости родовой деятельности, послеродовым кровотечениям, инфекционным осложнениям. Анемия негативно влияет на внутриутробное развитие плода, обуславливая у него гипоксию и порою смерть.*

Важно подчеркнуть, что этой форме малокровия способствуют эндогенная недостаточность железа, связанная не только с частыми

родами и лактацией, но и другая патология (например, язвенная болезнь желудка, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение процесса усвоения железа в связи с энтеритом, глистными инвазиями, гипотиреозом и т.д.). Отсюда вытекает важный вывод о том, что *ведение беременных с ЖДА должно предусматривать и терапию экстрагенитальных заболеваний, способствующих анемии (совместно с терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом, гематологом и др.)*.

Детальное изучение причин ЖДА привело к представлению о полиэтиологичности заболевания, основным патогенетическим звеном которого является недостаток железа в организме.

Причины железодефицитной анемии

I. Потери крови

1. Легкие:

- а) Кровотечение и кровохарканье;
- б) Легочный гемосидероз;

2. Желудочно-кишечный тракт:

- а) Язвы и эрозии;
- б) Раки и полипы;
- в) Диафрагмальная грыжа;
- г) Дивертикулез;

3. Почки:

- а) Макро- и микрогематурии при почечно-каменной болезни;
- б) Гломерулонефрит;
- в) Геморрагический васкулит;
- г) Гипернефроидный рак и др.;

д) Болезнь Маркиафавы-Микели;

4) Ятрогенные (кровопускания);

5) Донорство;

б) Матка: мено- и метроррагии;

II. Недостаток железа в пище;

III. Повышенный расход:

- а) Пубертатный период;
- б) Беременность;
- в) Лактация;

IV. Врожденный дефицит железа;

V. Нарушения всасывания:

- 1. Анэнтеральное состояние;
- 2. Хронический энтерит;
- 3. Болезнь нарушенного всасывания;

В настоящее время условно выделяют две формы железodefицитных состояний:

А. Латентный дефицит железа;

Б. Хроническая железodefицитная анемия.

Таблица 7. Степени тяжести анемии.

<i>Степень тяжести</i>	<i>Уровень Hb крови</i>
Легкая	110-90г/л
Средняя	90-70г/л
Тяжелая	менее 70г/л

Клиника ЖДА.

Клиническая картина ЖДА складывается из общих симптомов анемий, обусловленных гемической гипоксией и признаков тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром).

Общеанемический синдром- слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головные боли (чаще в вечернее время), одышка при физической нагрузке, ощущение сердцебиения, синкопальные состояния, мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне АД, сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервозность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. Выраженность жалоб зависит от адаптации к анемии. Лучшей адаптации способствует медленный

температуры анемизации, поэтому между результатами лабораторного тестирования и объективным состоянием пациенток не всегда наблюдается соответствующая корреляция, особенно при медленном темпе развития анемии.

Сидеропенический синдром

1. Изменение кожи и ее придатков (сухость, шелушение, легкое образование трещин, бледность). Волосы тусклые, ломкие, «секутся», рано седеют, усиленно выпадают. У 20-25% больных отмечаются изменения ногтей: истончение, ломкость, поперечная исчерченность, иногда ложкообразная вогнутость (койлонихия);
2. Изменения слизистых оболочек (глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта, ангулярный стоматит);
3. Поражение желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, атрофия слизистой пищевода, дисфагия). Таким образом, атрофический гастрит является не причиной, а следствием длительного дефицита железа;
4. Мышечная система (вследствие ослабления сфинктеров появляются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле, чихании иногда ночное недержание мочи у девочек);
5. Пристрастие к необычным запахам (бензин, керосин, ацетон);
6. Извращение вкуса (наиболее часто у детей, подростков). Выражается в стремлении есть что-то малосъедобное (мел, глину, известь, сырое тесто, мясной фарш);
7. Сидеропеническая миокардиодистрофия, склонность к тахикардии, гипотонии, одышке;
8. Нарушения в иммунной системе (снижается уровень лизоцима, В-лизинов, комплемента, некоторых иммуноглобулинов, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, что способствует высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА);

9. Функциональная недостаточность печени (при длительном и тяжелом течении анемии). На фоне гипоксии возникает гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия;

10. Изменения со стороны половой системы (нарушение менструального цикла, причем встречаются как меноррагии, так и олигоменорея);

11. Во время беременности потребление кислорода увеличивается на 15-33%. При сокращении запасов железа в организме это сказывается не только на количестве гемоглобина, но и на процессах тканевого дыхания. В связи с этим даже клинически слабо выраженный дефицит железа у беременных в условиях развившейся фетоплацентарной недостаточности усугубляет гипоксию и вызываемую ею патологию.

Основными лабораторными критериями железодефицитных анемий являются:

1. Низкий цветовой показатель ($\leq 0,85$);
2. Гипохромия эритроцитов;
3. Снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците;
4. Микроцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов (в мазке периферической крови);
5. Уменьшение количества сидеробластов в пунктате костного мозга;
6. Уменьшение содержания железа в сыворотке крови ($< 12,5$ мкмоль/л);
7. Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки ОЖСС > 85 мкмоль/л (показатель «голодания»);
8. Снижение уровня ферритина в сыворотке (< 15 мкг/л).

По уровню ферритина судят о запасе железа в организме. Это надежный тест для диагностики дефицита железа.

Латентный дефицит железа

- Широко распространен у женщин фертильного возраста;
- Сопровождается теми же клиническими симптомами, что и железодефицитная анемия;
- Он должен диагностироваться и подвергаться лечению!!!

Таблица 8. Критерии диагностики дефицита железа по показателям транспортного и запасного фондов железа

Показатели	Норма	Латентный дефицит	Анемия
Количество Нв в г/л женщины:			
Вне беременности	120-150	120	<120
Беременные	110-140	110	<110
Мужчины	130-160	130	<130
Сывороточное железо в ммоль/л	12,5-30,5	12,5	<12,5
ОЖСС в ммоль/л	44,7-64,4	64,4-84,9	≥85
Ферритин сыворотки крови в мкг/л	15-150	15	<15

Частота возникновения дефицита железа.

Дефицит железа зависит от пола, а также от возраста.

Практически пустые депо железа следует ожидать (г. Берлин, 1987):

- у ≈13% 20-50-летних женщин;
- у ≈5% 20-50-летних мужчин;
- у ≈16% девушек в возрасте между 12 и 15 годами;
- у ≈11% юношей в возрасте между 12 и 15 годами;
- у ≈60% беременных женщин в конце беременности.

У вегетарианцев ситуация еще более обострена. Исследование 1985-1986 г.г. в г. Берлине на вегетарианцах выявило наличие железодефицитной анемии приблизительно у 11% женщин в возрасте между 20 и 39 годами и у 17% женщин в возрасте между 40 и 49 годами.

Группы риска по ЖДА во время беременности:

- Перенесенные заболевания (частые инфекции: острый пиелонефрит, дизентерия, вирусный гепатит);
- Экстрагенитальная фоновая патология (хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, ДБСТ);
- Меноррагии;
- Частые беременности;
- Наступление беременности при лактации;
- Беременность в подростковом периоде;
- Анемия при прошлых беременностях;
- Вегетарианская диета;
- Уровень **Нв** в первом триместре беременности менее 120 г/л;
- Осложнения беременности (ранний токсикоз);
- Многоплодная беременность;
- Многоводие.

Осложнения гестационного периода при ЖДА:

- Прерывание и недонашивание беременности;
- Хроническая фетоплацентарная недостаточность;
- Синдром задержки внутриутробного развития плода;
- Хроническая гипоксия плода;
- Снижение моторной функции матки (слабость родовой деятельности);
- Кровотечения в III триместре беременности и раннем послеродовом периоде;
- Гипогалактия;
- Гнойно-септические инфекции в послеродовом периоде (снижение иммунитета).

Лечение хронической железодефицитной анемии

«В целом лечение железодефицитных анемий

– задача легкая и благодарная»

Л.И. Идельсон.

Принципы терапии

1. Коррекция причин (заболеваний), лежащих в основе дефицита железа;
2. Возмещение дефицита железа в крови и тканях;
3. Диетотерапии недостаточно;
4. Не прибегать к гемотранфузиям без жизненных показаний ($Hb \leq 40-50$ г/л, анемическая, гипоксемическая прекома);
5. Применять только препараты железа (витамины B_{12} , B_6 , B_2 , B_1 не показаны);
6. Предпочитать прием препаратов железа внутрь;
7. Парентеральное введение ограничить абсолютными показаниями;
8. Назначать достаточные дозы препаратов железа на длительный срок и устранять не только анемию, но и дефицит железа;
9. В выборе препарата и суточной дозы исходить из знания содержания элементарного железа в препарате и степени дефицита железа у больного;
10. Проводить профилактическое лечение препаратами железа при необходимости.

Диета при ЖДА

Одной диетой, даже если пища будет насыщена железом, анемию не вылечить: абсорбция железа лимитирована. Обычный рацион содержит около 18 мг железа. Всасывается же, как было указано выше, только 1-1,5 мг. При дефиците железа в организме всасывание возрастает до 2,3-3 мг, но не более.

Железо пищи разделяется на гемовое (в составе гема) и негемовое. Между этими формами имеются различия (табл.8).

Таблица 9.

	Гемовое железо (соединено с белком)	Негемовое железо (ионизированное)
1. Доля в обычном пищевом рационе	10-15%	85-90%
2. Содержание в мясных продуктах	40%	60%
3. Содержание в растительных продуктах	Отсутствует	100%
4. Всасываемость в ЖКТ	До 20-30%!	3-5%
5. Зависимость усвоения от контролирующего влияния слизистой кишечника	Меньше	Больше
6. Взаимное влияние на усвоение железа	Усиливает всасывание негемового железа	Не влияет на всасывание гемового железа

Основной источник железа – это мясные продукты.

Из говядины, баранины, свинины и мяса кролика усваивается от 15 до 30% гемового железа. Меньше (10-20%)- из куриного мяса и печени. Больше всего гемового железа в телятине, кровяных колбасах и зельцах.

Лечение препаратами железа

Из истории известно, что железо стали прописывать больным с малокровием около 1660 года – с целью «укрепления сил», еще ничего не зная о его роли в патогенезе анемии.

В настоящее время общепринята трехэтапная схема терапии препаратами железа (табл. 9).

Таблица 10. Этапы лечения

Этап	Цель терапии	Длительность терапии	Средние суточные дозы железа
I. Купирование анемии	Восстановление нормального уровня гемоглобина	1,5-2 месяца	120-150 мг
II. Терапия насыщения	Восстановление запасов железа в организме	От 3 до 5-6 месяцев	40-60 мг

III. Поддерживающая терапия	Сохранение нормального уровня всех фондов железа	При невозможности устранить кровотечения любой локализации – первые 7-10 дней каждого месяца (или курсы по 1,5-2 месяца 2-3 раза в год)	40-60 мг
--	--	---	----------

Большинство больных ЖДА необходимо лечить пероральными препаратами железа (короткодействующими или пролонгированными). Суточная доза определяется этапом терапии. Количество таблеток, капсул, капель подбирается с учетом содержания элементарного железа в одной таблетке или капсуле. Короткодействующие препараты обычно принимаются 3 раза в день, пролонгированные – 1, реже 2 раза в день.

Краткая характеристика некоторых препаратов железа представлена в таблице 10.

Таблица 11. Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь

Название препарата	Вид соединения железа	Содержание элементарного железа (Fe ⁺⁺)	Дополнительные компоненты	Лекарственная форма	Суточное количество табл.
Ферроплекс	Сульфат железа	10 мг	Аскорбиновая кислота	Драже	8-10
Ферроградумент	Сульфат железа	105 мг	Пластическая субстанция (градумет) высвобождает железо в зависимости от потребности организма	Таблетки с оболочкой	1-2
Тардиферон	Сульфат железа	80 мг	Мукопротеоза (улучшает биодоступность и преносимость ионов Fe), аскорбиновая кислота	Таблетки	1-2
Фенюльс	Сульфат железа	45 мг	Аскорбиновая кислота, Витамины гр-пы. В Никотинамид	Капсулы	2
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа	100 мг	Аскорбиновая кислота Пластиковая матрица	Таблетки с оболочкой	2
Гемофер-пролангатум	Сульфат железа	105 мг		Драже	1-2

Гемофер	Хлорид железа	44 мг/мл		Капли	1-2 мл
Ферронал	Глюконат железа	35 мг	Низкая константа ионизации	Таблетки с оболочкой	4-6

Внимание!!!

Подбор дозы препаратов железа осуществляют исходя из следующих данных:

- При содержании железа в сыворотке крови в пределах *10-12 мкмоль/л* для восстановления транспортного железа достаточно назначения *23-25 мг* элементарного железа в сутки *в течение 2-х месяцев*, что составляет на курс *1355 мг* железа;
- При содержании железа в сыворотке крови ≈ 8 *мкмоль/л*, суточная доза железа должна составлять *46-51 мг*, а курсовая – *3100-3200 мг*;
- При этом же показателе *ниже 8 мкмоль/л* требуется назначение в среднем *до 70-100 мг* элементарного железа в сутки при оптимальной курсовой дозе в *6500-7000 мг на протяжении 3-х месяцев*. Лечение по этой схеме обеспечивает восстановление и запасного фонда железа;
- В случаях недостаточной эффективности ферротерапии при устранении источника потери крови в настоящее время применяют антиоксиданты, значительно улучшающие эффект ферротерапии (витамины С, Е);
- При тенденции к снижению показателей транспортного фонда и тем более при рецидиве анемии показано проведение повторного курса лечения в течение 1-2 мес.

Критерии нормального ответа на терапию препаратами железа при хронической железodefицитной анемии.

1. Субъективное улучшение через 48 часов после начала лечения;
2. Максимальный ретикулоцитоз через 9-12 дней;
3. Нормализация гемоглобина через 6-8 недель;
4. Нормализация показателей железа сыворотки крови через 3-6 месяцев;

5. Рефрактерность железодефицитной анемии обусловлена неадекватностью назначаемой терапии.

Критерии эффективности лечения на I этапе

1. Клиническое улучшение (уменьшение мышечной слабости в результате активации дыхательных ферментов) может наступить к 5-6 дню;

2. Повышение уровня ретикулоцитов чаще наблюдается на 8-12 день;

3. Нарастание уровня гемоглобина у многих больных начинается через 3-3,5 недели терапии;

4. Эффективность лечения считается достаточно высокой, если концентрация гемоглобина еженедельно возрастает в среднем на 5 г/л;

5. Нормализация уровня гемоглобина происходит примерно через 1,5 месяца;

6. Контроль содержания гемоглобина необходимо проводить на фоне лечения каждые 10 дней;

7. Исследование железа сыворотки крови ежемесячно (после 7-10 дневного перерыва в приеме препаратов железа).

В случае замедленного наступления положительного эффекта:

1. Добавить к терапии антиоксиданты, например, витамин Е в дозе от 100 до 300 мг в сутки;

2. Для улучшения белкового метаболизма подключить так называемую белково-синтетическую терапию (оротат калия, витамин В₆);

3. Для лучшего усвоения препараты железа не следует совмещать с приемом пищи: их лучше принимать за час до еды или через 2 часа после еды. Если возникают диспепсические явления, то можно уменьшить дозу или сменить препарат;

4. Целесообразно сочетать прием препаратов железа с аскорбиновой кислотой, которая улучшает его всасывание. Аскорбиновая кислота включается в состав некоторых препаратов железа; в других случаях ее можно принимать отдельно в таблетках (по 0,1 три раза в день), лучше совмещая с приемом препаратов железа).

Таблица 12. Факторы, влияющие на всасывание железа.

Усиливают всасывание железа	Тормозят всасывание железа
1. Аскорбиновая кислота; 2. Органические кислоты (лимонная, яблочная). Усвоение железа из хлеба, овощей усиливается при добавлении цитрусовых (полезно пить за едой апельсиновый сок); 3. Животные белки (мясо и рыба).	1. Растительные волокна, отруби; 2. Танины: не следует употреблять много крепкого чая; комплексообразование танинов с ионами железа уменьшает их всасывание на 50%; 3. Жиры (следует ограничить до 70-80 г/сутки); 4. Оксалаты и фосфаты; 5. Соли кальция, молоко.

ЖДА у беременных является самым частым патогенетическим вариантом анемий, возникающих во время беременности. Чаще всего ЖДА диагностируется во II – III триместре и требует коррекции. Целесообразно назначать препараты, содержащие аскорбиновую кислоту (ферроплекс, сорбифер дурулес и др.). Содержание аскорбиновой кислоты должно превышать в 2-5 раз количество железа в препарате. С учетом этого оптимальными препаратами могут быть ферроплекс и сорбифер дурулес. Суточные дозы двухвалентного железа у беременных с нетяжелыми формами ЖДА могут не превышать 50 мг, так как при более высоких дозах вероятно возникновение различных диспептических расстройств, к которым и без того склонны беременные. *Комбинации препаратов железа (ПЖ) витамином B₁₂ и фолиевой кислотой, а также ПЖ, содержащих фолиевую кислоту (фефол, ирровит, мальтоферфол), не оправданы,*

так как фолиеводефицитная анемия у беременных возникает редко и имеет специфические клинико-лабораторные признаки.

Парентеральный путь введения ПЖ у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным. Лечение ПЖ при верификации ЖДА у беременных должно проводиться до конца беременности. Это имеет принципиально важное значение не только для коррекции анемии у беременной, но главным образом, для профилактики дефицита железа у плода.

По рекомендации ВОЗ все беременные на протяжении II-III триместров беременности и в первые 6 месяцев лактации должны получать препараты железа в профилактической дозе (см. табл. 9).

Лечение ЖДА легкой степени проводится в женской консультации, средней и тяжелой степени – в стационаре (совместно с терапевтом, в случае необходимости – с гематологом!). В этом случае возникает необходимость тщательного обследования, углубленного анализа полученных данных, проведения комплексной терапии с динамичным контролем показателей со стороны матери и плода, подготовки беременной к родоразрешению.

Принципы подхода к подготовке и ведению родов.

Составление плана ведения родов с учетом:

- Полного клинического диагноза;
- Пренатальных факторов риска;
- Показателей гемодинамики беременной (ОЦК, МОК, СИ, ОПСС);
- Прогноза акушерских осложнений для матери и плода;
- Допустимой кровопотери в родах (расчет провести с сопоставлением величины ОЦК – до 5% ОЦК).

I период:

- Проведение клинико-лабораторного контроля;

- Оценка гемодинамики плода;
- Лечение ФПН (по общим принципам).

II период:

- Ведение с капельницей;
- Профилактика кровотечения в конце потужного периода (в/в введение утеротоника – окситоцин 5 ЕД).

III период:

- Тщательный контроль за признаками отделения последа и его выделением;
- При ЖДА средней и тяжелой степени ведение в присутствии анестезиолога;
- Точный учет кровопотери.

Ранний послеродовый период:

- Контроль за состоянием родильницы в условиях родблока в течение 4 часов (состояние матки, гемодинамики у матери).

Послеродовый период:

- Профилактика ГСИ (антибиотикотерапия);
- Лечение гипогалактии при ее установлении;
- Продолжение лечения ЖДА;
- Осмотр терапевтом;
- Согласованная выписка из роддома (терапевт, неонатолог) с соответствующими рекомендациями по реабилитации и контрацепции.

Особого внимания заслуживают родильницы с ЖДА, родоразрешенные оперативным путем – кесаревым сечением. Снижение иммунологической компетенции и угнетение иммунитета создают высокий риск гнойно-септических осложнений в послеродовом, послеоперационном периодах в этой группе женщин. С целью снижения послеоперационных осложнений, по мнению

Ахматовой (1996), целесообразно вводить Т-активин 100 мкг в/м сразу после операции и затем продолжать его введение в течение 5 суток.

Реабилитация женщин с ЖДА после родов

- Наблюдение после родов у терапевта в течение ½ года (1 раз в месяц);
- Контроль общего анализа крови (1 раз в неделю в стационаре, 1 раз в месяц амбулаторно при сохраняющейся анемии), железа сыворотки (ежемесячно при снижении показателей);
- Консультация гематолога - по показаниям (недостаточная эффективность лечения);
- Через ½ года – наблюдение в соответствии с группой здоровья;
- Прием железосодержащих препаратов в течение всего периода лактации (поддерживающие дозы при анемии, профилактические – при ее отсутствии – Нб 120 г/л и выше).

ГИПЕРХРОМНЫЕ МАКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Причиной гиперхромной анемии беременных является сочетанная недостаточность важнейших факторов кроветворения – *фолиевой кислоты и витамина В₁₂*

Известно, что в период беременности и лактации потребность женщины в витамине В₁₂ и фолиевой кислоте повышается в несколько раз, достигая 5-10 γ в день (вместо 2-3 γ в день в обычных условиях) для витамина В₁₂ и 5 мг (вместо 2 мг) для фолиевой кислоты. Исследования многочисленных авторов показали, что в течение беременности содержание витамина В₁₂ прогрессивно снижается, сохраняясь, однако, в пределах нормальных колебаний. Высокая проходимость витамина В₁₂, и фолиевой кислоты через плацентарный

барьер обеспечивает плод достаточным количеством витаминов кроветворения.

Согласно исследованиям *Rachmilevitz и Izak*, содержание витамина В₁₂, фолиевой и фолиновой кислот в крови пупочной вены новорожденного соответственно в 2-4-8 раз выше, чем в материнской крови. Подобные соотношения, обнаруженные у рожениц без анемии, естественно, *создают благоприятную предпосылку для развития анемии беременных при соответствующей экзогенной (алиментарной) недостаточности*. Это лишний раз подтверждает положение, что беременность – физиологический процесс, подчас протекающий на грани допустимых физиологических норм.

Дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, развивающийся при беременности, алкоголизме, других состояниях (табл.13), приводит к нарушению синтеза ДНК в костномозговых клетках и образованию больших по размеру эритроидных клеток в костном мозге с нежной структурой ядра и асинхронной дифференциацией ядра и цитоплазмы, т.е. к мегалобластическому кроветворению, имеющему место только в эмбриональном периоде.

Таблица 14. Основные заболевания и синдромы, приводящие к развитию В₁₂-дефицитной или фолиеводефицитной анемии

Основные заболевания и патологические процессы	Наиболее информативные дополнительные методы исследования
Атрофический гастрит	Гастроскопия, неврологическое обследование, проба Шиллинга (исследование всасывания витамина В ₁₂)
Рак желудка	Рентгенологическое и гастроскопическое исследование, биопсия
Гастрэктомия, синдром «слепой петли», дивертикулез толстого кишечника	Анамнез, рентгенологическое исследование кишечника, колоноскопия
Хронические энтериты (типа спру)	Исследование нейтрального жира в кале
Инвазия широким лентецом	Гельминтологическое обследование
Хронические гепатиты, циррозы печени	Функциональные исследования печени, биопсия
Хронический алкоголизм, острые алкогольные «эксцессы»	Анамнез, исследование концентрации витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты

Прием некоторых медикаментов (противосудорожные, триметорим, метотрексат)	Анамнез
Беременность у больных алкоголизмом, гемолитическими анемиями	Анамнез, исследование концентрации фолиевой кислоты
Низкое содержание в рационе, вегетарианство	Анамнез, исследование концентрации витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты

Витамин В₁₂ содержится в пище животного происхождения: печени, почках, мясе, молоке и практически не разрушается при термической обработке продуктов, в отличие от фолиевой кислоты. Запасы его в депо организма велики, их хватает на 3-5 лет, *поэтому у беременных мегалобластная анемия, связанная с дефицитом цианкобаламина встречается редко, только при глистной инвазии, у больных хроническим энтеритом, перенесших резекцию тонкой кишки или тотальное удаление желудка (при резекции 2/3 его внутренний фактор сохраняется).*

Значительно чаще у беременных мегалобластная анемия является следствием дефицита фолатов. Фолиевая кислота содержится преимущественно в растительной пище и усваивается при еде только сырых овощей и фруктов, поскольку разрушается при кипячении. Имеется значительное количество фолиевой кислоты также в печени и молоке. Суточная потребность в фолиевой кислоте у небеременных ограничивается 50-100 мкг. У беременных она увеличена до 400 мг, у лактирующих женщин – 300мг (ВОЗ, 1971). Запасы фолиевой кислоты в организме невелики (5-12мг), их хватает при таком расходе на 3 месяца (при отсутствии поступления).

Наиболее серьезным фактором, приводящим к развитию фолиеводефицитной анемии у беременных, является недостаточное поступление с пищей фолиевой кислоты, несмотря на то, что биосинтез в кишечнике может восполнить 50% всей потребности в ней. Синтез фолиевой кислоты в кишечнике повышается при приеме растительной пищи.

Дефицит фолиевой кислоты может развиваться при еде только вареных овощей, хроническом энтерите (болезнь Крона), алкоголизме (нарушается всасывание), использовании противосудорожных, снотворных средств, при наследственной гемолитической анемии, талассемии (резко активирован эритропоэз), при частых беременностях, многоплодии, длительном приеме гормональных контрацептивов. *Скрытый дефицит фолиевой кислоты имеется у 4-33% беременных, однако, мегалобластная фолиеводефицитная анемия составляет всего 1% всех анемий беременных.*

Мегалобластная фолиеводефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, нередко перед родами и в первую неделю послеродового периода. Анемия редко бывает выраженной (гемоглобин в пределах 80-100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа.

Дефицит фолиевой кислоты у беременной не только приводит к развитию мегалобластной анемии, но и сопровождается осложнениями беременности.

Осложнения беременности при фолиеводефицитной анемии:

- Самопроизвольные выкидыши;
- Аномалии развития плода;
- Гестоз;
- Преждевременные роды;
- Патология плаценты (ПОНРП).

Как правило, после родов анемия проходит, но возможно повторение ее при новой беременности, если дефицит, возникший во время беременности и лактации, не был восполнен. Анемия у новорожденных отсутствует, *но дефицит фолиевой кислоты приводит к развитию пороков нервной системы у плода.*

Общие клинические признаки В₁₂- и фолиеводефицитной анемий неспецифичны: слабость, утомляемость, сердцебиения,

одышка при движении, бледность кожи и слизистых, субиктеричность склер, у некоторых больных может быть субфебрилитет. При дефиците витамина В₁₂ у части больных появляются признаки глоссита, малиновый (лаковый) язык, симптомы поражения нервной системы – фуникулярный миелоз (парестезии, полиневриты, расстройства чувствительности и др.). При дефиците фолиевой кислоты глоссита и фуникулярного миелоза не бывает, но может быть жжение языка, геморрагический диатез на коже и слизистых, у 1/3 больных увеличена селезенка.

Фуникулярный миелоз развивается только при повторных рецидивах анемии, в случае сохранения беременности состояние больной прогрессивно ухудшается, анемия и сопутствующая гемолитическая желтуха резко усиливаются. В этот период картина костномозгового кроветворения и периферической крови полностью соответствует тяжелой мегалобластной анемии. *Нелеченная анемия в подобных случаях приводит беременную к состоянию гипоксемической комы и гибели.* При благополучном родоразрешении дальнейшее развитие болезни протекает по-разному: или наступает полное выздоровление (даже без специальной антианемической терапии) и рецидивы могут наблюдаться только при повторных беременностях (особенно, если последние часто повторяются), или же развивается типичная мегалобластная анемия с циклическим течением и обострениями, не связанными с повторными беременностями.

Критериями мегалобластных анемий являются:

1. Высокий цветовой показатель (>1,1);
2. Макроцитоз, мегалоцитоз, тельца Жолли, кольца Кебота;
3. Нормобласты в мазке крови;
4. Ретикулоцитопения (при отсутствии лечения витамином В₁₂)!!!;
5. Лейкопения, тромбоцитопения;
6. Гиперсегментация нейтрофилов;

7. Повышение содержания сывороточного железа, билирубина (непрямая фракция);
8. Снижение концентрации витамина В₁₂;
9. Атрофический гастрит (гентеровский глоссит – «лакированный» язык);
10. Признаки поражения нервной системы (фуникулярный миелоз при тяжелом течении);
11. В костном мозге - мегалобластическое кроветворение (*диагностика без стернального пункциата невозможна, часто встречаются маски В₁₂ дефицитных анемий*). *Исследование костного мозга абсолютно показано до начала лечения!*

Раньше считали, что появление мегалобластов – это возврат к эмбриональному кроветворению. Сравнительно недавно было показано и подтверждено в ряде лабораторий при помощи современных радиоизотопных методов, что мегалобласты при В₁₂-дефицитной анемии – это не особая, шунтовая популяция клеток, а клетки, способные в присутствии коферментной формы витамина В₁₂ дифференцироваться в обычные эритрокариоциты в течение нескольких часов. Это значит, что *одна инъекция витамина В₁₂ может полностью изменить морфологическую картину костного мозга*. Стерральная пункция не дает в этом случае возможность установить правильный диагноз, в периферической крови появляются ретикулоциты. С другой стороны, больному с В₁₂-дефицитной анемией необходимо лечиться пожизненно, *поэтому диагностика не может быть приблизительной, она должна быть точной*.

Наибольшее количество ошибок в диагностике В₁₂-дефицитной анемии связано с тем, что больной перед направлением к гематологу или терапевту, знающему данную патологию, получил одну или несколько инъекций витамина В₁₂.

Лечение мегалобластной анемии.

I. Диета с достаточным содержанием фолиевой кислоты (или витамина В₁₂):

Таблица 15. Продукты питания с высоким содержанием фолиевой кислоты (в мг/100г)

Продукты питания животного происхождения		Растительные продукты питания	
Печень (говяжья, свиная, телячья)	220-240	Капуста (различные сорта)	80-90
Куриная печень	380	Фасоль обыкновенная	130
Пивные дрожжи	1500	Зародыши пшеницы	520
Почки	55-65	Соевая мука	190
Куриное яйцо	65	Фисташки	60
Камамбер 30% (сыр)	65	Грецкий орех	75
Ламбургский сыр	58	Шпинат	50-200
Куриные окорока	30	Спаржа	85
		Орехи	70-80
		Зеленая фасоль	50-70
		Томаты	30-40
		Апельсины	35
		Бананы	28-35

Таблица 16. Продукты с высоким содержанием витамина В₁₂(мг/100г)

Продукты питания животного происхождения		Растительные продукты питания
Говяжья печень	65,0	Овощи, хлеб и фрукты не содержат витамин В ₁₂
Свиная печень	45,0	
Говяжьи почки	33,0	
Телячьи почки	25,0	
Устрицы	15,0	
Телячья печень	60,0	
Свиные почки	15,0	
Селедка	8,5	
Сыр камамбер	2,8	
Яйца	1,7	
Молоко	0,42	

II. Замещение дефицита витамина В₁₂ (при В₁₂- дефицитной анемии)

1. Этап насыщения (4-6 недель):

- диета в (табл. 15) сочетании с 200-400 мкг витамина В₁₂ в/м или п/к ежедневно;

2. Закрепляющая терапия (4-6 месяцев):

- 500 мкг витамина В₁₂ еженедельно;

3. Поддерживающая терапия (пожизненно):

- 500 мкг витамина В₁₂ ежемесячно;
- 500 мкг витамина В₁₂ 2 раза в месяц с 2-х месячным перерывом (всего 20 инъекций);
- 500 мкг витамина В₁₂ ежедневно в течение 2-х недель 2 раза в год.

«Трудно переоценить клиническое значение ретикулоцитарного криза, обычно наступающего на 4-6 день от начала введения витамина В₁₂. Чтобы не пропустить криз, ретикулоциты в первый период лечения следует подсчитывать ежедневно!»
(А.А. Крылов, 1991 г).

III. Замещение дефицита фолиевой кислоты (при фолиеводефицитной анемии).

Лечение и профилактика фолиеводефицитной мегалобластной анемии заключается в полноценном питании, прежде всего включающем свежую зелень, овощи и фрукты в сыром виде (табл.14). Фолиевая кислота назначается в дозе 5-15мг/сут. до нормализации показателей крови. В дальнейшем, дозу уменьшают до 1 мг/сутки, и эту дозу принимают до окончания лактации. Одновременно назначают аскорбиновую кислоту по 100 мг/сутки.

Больные с постоянно повышенной потребностью в фолиевой кислоте (при гемолитической анемии, лечении ингибиторами фолатов) и при снижении всасывающей способности кишечника должны принимать фолиевую кислоту практически постоянно (пожизненно!).

Применение фолиевой кислоты противопоказано при мегалобластической анемии вследствие дефицита витамина В₁₂ без одновременного лечения витамином В₁₂ (усугубление фуникулярного миелоза).

Следует помнить, что назначение фолатов при В₁₂-дефицитной анемии может вызвать ретикулоцитарный криз, резко ухудшить состояние больного (вплоть до его смерти), но никогда не приведет к коррекции анемии и, тем более, к устранению неврологических нарушений.

Поэтому оценку эффективности терапии при неясной мегалобластной анемии и отсутствии достаточной информации надо начинать с назначения именно витамина В₁₂.

Внимание! Эффективность терапии мегалобластной анемии оценивается по увеличению числа ретикулоцитов в периферической крови с 4-6 дней лечения и купированию всех симптомов анемии в течение 1-2 месяцев лечения (важно знать исходное количество ретикулоцитов!).

IV. Эритроцитарная масса (не более одной-двух доз) может быть использована только по жизненным показаниям, в частности при развитии прекоматозного состояния. Основными критериями последнего при мегалобластной анемии являются белая конъюнктивитива нижнего века и ортостатические коллапсы.

Лечение анемии нельзя прекращать до наступления полной клинической и гематологической ремиссии. Особенно следует опасаться прерывания лечения до родоразрешения.

Профилактическое лечение мегалобластных анемий необходимо осуществлять до конца беременности и в послеродовом периоде, используя для этого поддерживающие дозы витамина В₁₂ в таблетках по 50 мкг два раза в день или фолиевой кислоты в таблетках по 10 мкг два раза в день.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Основным признаком этой группы анемий является укорочение продолжительности жизни эритроцитов, составляющей в норме около 120 дней. Гемолиз может возникать

при разнообразных патологических процессах, протекать перманентно или эпизодически в виде гемолитических кризов.

Следует выделять две группы (табл.17) гемолитических анемий - наследственные и приобретенные, различающиеся между собой по основным нарушениям, лежащим в основе гемолиза, течению заболеваний, методам диагностики и лечения.

Таблица №17 Варианты гемолиза

<p>Внутрисосудистый гемолиз</p>	<p><u>1.Внешние факторы гемолиза:</u> Спленомегалия, иммуногемолитическая анемия, механическая травма, прямое воздействие токсинов (малярия, клостридиальные инфекции);</p> <p><u>2.Мембранные аномалии:</u> шпороклеточная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, наследственный сфероцитоз;</p>	<p>Приобретенные</p>
<p>Внутриклеточный гемолиз</p>	<p><u>3.Аномалии эритроцитов:</u> ферментные, гексозомонофосфат-шунтирования, гемоглобинопатии, талассемии.</p>	<p>Наследственные</p>

В клинической практике чаще встречаются гемолитические анемии иммунного генеза (см. классификацию).

Классификация иммунных гемолитических анемий

- I. Изоиммунные**
- а) Анемия новорожденных (несовместимость по Rh или по ABO между матерью и плодом);
 - б) Анемия посттрансфузионная (несовместимость по Rh, ABO или MN антигенам и др.);
- II. Гетероиммунные**
- а) Лекарственные;
 - б) Вызванные бактериальной или вирусной инфекцией;
- III. Аутоиммунные**
- а) С неполными тепловыми агглютинидами;

- б) С тепловыми гемолизинами;
- в) С холодowymi агглютининами;
- г) Холодовая гемагглютининовая болезнь;
- д) Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия;
- е) С антителами против антигена нормобластов костного мозга (ПККА).

Аутоиммунные анемии

Под аутоиммунными гемолитическими анемиями следует понимать такие формы анемий, при которых клетки крови или костного мозга разрушаются антителами или сенсibilизированными лимфоцитами, направленными против собственных неизменных антигенов.

Не всякая иммунная гемолитическая анемия является аутоиммунной. Иммунные гемолитические анемии можно разделить на 4 группы:

- *Изоиммунные,*
- *Трансиммунные,*
- *Гетероиммунные,*
- *Аутоиммунные.*

Об изоиммунной гемолитической анемии можно говорить в тех случаях, когда перелиты несовместимые эритроциты. Клетки крови донора разрушаются антителами, имеющимися у реципиента и направленными против антигена донора, а также в случаях антигенной несовместимости между клетками матери и ребенка. Мать вырабатывает антитела против антигенов клеток ребенка, отсутствующих у матери, и если антитела направлены против антигенов эритроцитов ребенка, развивается гемолитическая анемия у матери.

Под трансиммунными гемолитическими анемиями мы понимаем такие, при которых в кровь плода через плаценту проникают антитела, вырабатываемые в организме матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией. Эти антитела направлены против антигена матери общего с антигеном ребенка. У ребенка разрушаются эритроциты за счет случайного попадания материнских антител.

Под гетероиммунными гемолитическими анемиями следует понимать такие, при которых антитела направлены против чужого антигена, фиксированного на клетках, разрушаемых под влиянием антител. Так, антитела могут реагировать с лекарствами, фиксированными на поверхности эритроцитов (например, против пенициллина, анальгина). Это может привести к разрушению эритроцитов. Гемолиз идет до тех пор, пока в организм поступает данное лекарство. Разрушение эритроцитов может произойти и в тех случаях, когда антитела направлены против вируса, фиксированного на поверхности эритроцитов во время острой инфекции (например, вирусный гепатит). Под воздействием вируса или каких-либо других факторов происходит изменение структуры антигена и иммунная система делает то, что ей положено: вырабатывает антитела на фактически "чужой" антиген. После прекращения приема лекарства или после выздоровления от инфекции гетероиммунные гемолитические анемии полностью проходят.

Лишь в тех случаях, когда антитела направлены против собственного неизменного антигена, мы вправе говорить об аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА). При аутоиммунном процессе имеет место утрата иммунологической толерантности к собственному антигену, т. е. собственный антиген воспринимается иммунной системой как чужой, а против всех чужих антигенов иммунная система должна вырабатывать антитела.

Все аутоиммунные гемолитические анемии независимо от клеточной направленности антител могут быть разделены на *идиопатические и симптоматические*. Под *симптоматическими формами* мы понимаем такие, при которых антитела вырабатываются в ответ на какие-либо другие заболевания (гемобластозы: хронический лимфолейкоз, болезнь Вальденстрема, миеломная болезнь; лимфосаркома; системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит). Аутоиммунные гемолитические анемии, возникающие после гриппа, ангины и других острых инфекций, в период беременности или после родов, не следует относить к симптоматическим формам, так как эти факторы являются не причинными, а провоцирующими клинические проявления скрыто протекающей болезни. В тех случаях, когда аутоиммунные гемолитические анемии возникают без явной причины, их следует относить к *идиопатическим формам болезни*.

Приобретенные иммунные гемолитические анемии связаны с появлением антител к эритроцитам, реже к клеткам эритропоэза. Аутоиммунизация развивается в связи со «срывом» иммунологической толерантности, на фоне понижения глюкокортикоидной активности коры надпочечников. В этой группе анемий встречается преимущественно (в 70 – 80% случаев) аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютинами, которая характеризуется всеми признаками гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом. Решающим в диагностике являются положительный прямой тест Кумбса, увеличение уровня гамма-глобулинов в крови, четкий положительный эффект терапии глюкокортикоидами (эффективная доза преднизолона 1 мг/кг/сут.).

Клиническая картина не зависит от того, имеется ли у больного идиопатическая или симптоматическая форма. Начало болезни может

быть различным. В некоторых случаях имеет место острейшее начало болезни на фоне полного благополучия: внезапно появляется резкая слабость, иногда неприятные ощущения в пояснице, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, часто имеет место лихорадка, быстро развивается желтуха.

В других случаях отмечается более постепенное начало. Имеются предшественники болезни: артралгии, боли в животе, субфебрильная температура. Нередко болезнь развивается исподволь, самочувствие остается удовлетворительным.

Среди основных признаков болезни можно выделить характерные вообще для анемии (бледность, головокружение, одышка, увеличение размеров сердца, систолический шум на верхушке и в пятой точке, тахикардия), и для гемолиза (желтуха, увеличение размеров печени и селезенки). Спленомегалию удается выявить у 2/3 больных аутоиммунной гемолитической анемией. Размеры селезенки бывают различными: значительное увеличение размеров отмечается при хроническом течении заболевания. У половины больных имеет место увеличение размеров печени.

При острых гемолитических кризах наблюдается падение гемоглобина до исключительно низких цифр, однако, в большинстве случаев содержание гемоглобина снижается не так резко (до 60-70 г/л). У ряда больных с хроническим течением аутоиммунной гемолитической анемии наблюдается небольшое снижение гемоглобина (до 90 г/л). Анемия чаще всего бывает нормохромной или умеренно гиперхромной. Содержание ретикулоцитов повышено у большей части больных.

Гематологические критерии гемолитических анемий:

1. Анемия нормохромная;
2. Резкое снижение гемоглобина в период гемолитических кризов;

3. Полихроматофилия эритроцитов
4. Повышено содержание ретикулоцитов (более 30-50‰);
5. Появление в крови ядерных эритроцитов – нормоцитов;
6. Значительный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до промиелоцитов при кризах;
7. Умеренная тромбоцитопения;
8. Снижение осмотической резистентности эритроцитов;
9. Положительная гемагглютинационная проба на наличие антител к эритроцитам (прямая проба Кумбса, АГП);
10. Увеличение содержания непрямого билирубина;
11. Повышение содержания железа сыворотки крови;
12. Свободный гемоглобин в сыворотке и в моче (темная моча);
13. Гиперплазия эритроидного ростка кроветворения;
14. Спленомегалия;
15. Желтушность кожных покровов и иктеричность склер.

Сочетание беременности и аутоиммунной гемолитической анемии встречается нечасто. Заболевание во время беременности у многих женщин протекает с тяжелыми гемолитическими кризами и прогрессирующей анемией. Нередко наблюдается угроза прерывания беременности. Прогноз для матери благоприятный. Предпочтительна консервативная тактика ведения родов. Искусственное прерывание беременности большинству женщин не показано, однако, имеются наблюдения повторяющейся аутоиммунной гемолитической анемии при каждой новой беременности. В подобных случаях рекомендуется прерывание беременности и производство стерилизации.

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий должно начинаться с применения преднизолона в дозах, достаточных для купирования острого гемолиза (от 30 до 100 мг в сутки). Первым показателем эффективности глюкокортикоидной терапии является снижение температуры. Повышение гемоглобина идет постепенно.

При тяжелом состоянии больного показано переливание эритроцитов, желательного отмытых, обязательно индивидуально подобранных по непрямой пробе Кумбса. Трансфузии эритроцитов проводят лишь до тех пор, пока больному угрожает кома. После нормализации уровня гемоглобина дозу преднизолона снижают постепенно: с больших доз снижают сравнительно быстро, а с малых - значительно медленнее (по 1/4 таблетки каждые 2–3 дня). При отсутствии стойкого эффекта от лечения преднизолоном и в случае рецидивов заболевания (через 4–6 месяцев) показана спленэктомия.

Особенностью послеоперационного ведения больных с гемолитической формой аутоиммунной гемолитической анемии является необходимость профилактики тромботических осложнений, свойственных этим больным (гепарин по 5000 ед. 3–4 раза в день под кожу живота, на 4–5 день гепарин может быть заменен курантилом по 75 мг 3–4 раза в день).

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (АА)

Заболевание кроветворной системы, характеризующееся истощением кроветворения и жировым перерождением костного мозга. Вопрос о причинах апластической анемии в настоящее время остается открытым...

Этиология (наиболее частые факторы, ассоциирующиеся с АА).

А. Идиопатические формы;

Б. Конституциональные (анемия Фанкони);

В. Приобретенные, вызываемые следующими физическими и химическими агентами:

а. Бензол;

б. Ионизирующая радиация;

в. Алкилирующие агенты;

г. Антиметаболиты (антагонисты фолиевой кислоты, пурина и пиримидина);

Г. Аплазии, развивающиеся по механизму идиосинкразии (прием ряда лекарств у повышенно чувствительных лиц);

Лекарства и вещества, вызывающие аплазию кроветворения по этому механизму:

а. Хлорамфеникол (левомицетин);

б. Фенилбутазон;

в. Нестероидные противовоспалительные препараты;

г. Препараты золота;

д. Инсектициды;

Д. Гепатит. Вероятность развития аплазии кроветворения не коррелирует с тяжестью хронического гепатита. Может развиваться и по выздоровлению от гепатита;

Е. Беременность!

Апластическая анемия, развивающаяся во время беременности, может развиваться после рождения плода.

Ж. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ);

З. Разное: милиарный туберкулез, цитомегаловирусный сепсис, зоб Хашимото, тимома и др.

Патофизиология

Недостаток стволовых клеток или патология микроокружения (в результате угнетения, истощения). Более чем у 50% больных предполагается аутоиммунный механизм поражения костного мозга.

Клиническое течение

По течению выделяют *мягкие* и *тяжелые* формы. Возможны случаи спонтанного выздоровления. В тяжелых случаях исход летален.

Заболевание может начаться остро и быстро прогрессировать, но возможно и постепенное развитие. В клинической картине

преобладают три основных синдрома: *анемический, геморрагический и септико-некротический*.

Больные бледны, иногда несколько желтушны. На коже видны геморрагические элементы от мелкой сыпи до крупных экстравазатов: петехии, мелкоточечные кровоизлияния, кровоподтеки. Пациентки жалуются на сердцебиение, одышку, кровоточивость десен, чаще носовые и маточные кровотечения. На верхушке сердца выслушивается систолический шум. Вследствие лейкопении (нейтропении) возникают инфекционные процессы (в мочевых путях, органах дыхания). Селезенка и печень не увеличены.

Лабораторные показатели:

- Анемия нормохромная (средняя концентрация гемоглобина в эритроците 33-36%) и макроцитарная (средний эритроцитарный объем больше 95 мкм^3);
- Гемоглобин, как правило, снижен до 30-50 г/л;
- Число ретикулоцитов снижено;
- Лейкопения – количество лейкоцитов падает до $0,2 \times 10^9/\text{л}$, (нейтропения с относительным лимфоцитозом);
- Тромбоцитопенией, иногда с полным исчезновением тромбоцитов. Удлиняется время кровотечения, развивается геморрагический синдром;
- СОЭ резко увеличена;
- Сывороточное железо нормальное или повышенное;
- Характерна картина костного мозга (миелоидная ткань почти полностью замещена жировой, имеются лишь небольшие очажки кроветворения).

Во многих случаях заболевание бурно прогрессирует, несмотря на лечение и быстро заканчивается смертью. Возможно и более спокойное течение болезни со сменой периодов обострений и

ремиссий. *Сочетание апластической анемии и беременности наблюдается нечасто, но прогноз для матери в этом случае плохой, летальность достигает 45%.*

Чаще апластическая анемия выявляется во второй половине беременности. Быстро ухудшаются гематологические показатели, развивается геморрагический диатез, присоединяются инфекционные осложнения. Прерывание беременности не останавливает прогрессирование болезни. Лечение мало эффективно. Продолжительность болезни от начала до смерти в среднем составляет 3-11 месяцев.

Беременность, возникшая на фоне гипопластической анемии, как правило, вызывает обострение болезни. Поэтому тактика, по существу, одинакова в обоих случаях. Требуется срочное уточнение диагноза, и, *если выявлена апластическая или гипопластическая анемия, в ранние сроки показано прерывание беременности с последующей спленэктомией*, так как болезнь сопряжена с риском для жизни матери и плода. *В случае категорического отказа женщины от прерывания беременности, необходим тщательный гематологический контроль не реже 2 раз в месяц.*

Неблагоприятными признаками являются:

- Уменьшение уровня гемоглобина ниже 60 г/л;
- Количество лейкоцитов менее $1,5 \times 10^9$ /л;
- Нейтрофилы – менее 20%;
- Стойкий относительный лимфоцитоз (более 60%);
- Геморрагический синдром;
- Тяжелые инфекционные осложнения.

В этих случаях показано прерывание беременности.

При выявлении гипопластической анемии в поздние сроки беременности должен быть индивидуальный подход к вопросу о родоразрешении путем кесарева сечения в сочетании со

спленэктомией. При наличии адаптации организма беременной к состоянию гемопоза возможно сохранение беременности до самопроизвольного родоразрешения.

Описаны единичные наблюдения беременности у женщин, страдающих гипопластической анемией с благоприятным ближайшим исходом. У потомства в первые месяцы жизни диагностируется железодефицитная анемия.

Критерии тяжести заболевания.

1. *Мягкое течение:*
 - а. Гематокрит $>32\%$;
 - б. Сегментоядерные $< 2000/\text{мкл}$;
 - в. Тромбоциты $> 20 \times 10^9/\text{л}$;
 - г. Костный мозг: умеренное снижение клеточности.
2. *Тяжелое течение:*
 - а. Число ретикулоцитов $< 1^0/\text{00}$;
 - б. Сегментоядерные $< 500/\text{мкл}$;
 - в. Тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$;
 - г. Костный мозг: выраженная гипоплазия или аплазия.

Терапия апластических анемий проводится под контролем гематолога.

«Терапевтическая тактика в каждом отдельном случае является испытанием для клинициста»

Г.А. Алексеев, 1970г

В лечении больных апластической анемией важная роль принадлежит заместительной терапии: переливанию фракций крови – эритроцитарной, тромбоцитарной и лейкоцитарной. Разовая доза эритроцитарной массы – 100-125мл. Переливают отмывтые эритроциты. Концентрат тромбоцитов, концентрат гранулоцитов требуют подбора по системе HLA. Трансфузия компонентов крови

производится на фоне преднизолона и гепарина. При инфекционных осложнениях назначают антибиотики широкого спектра действия.

Глюкокортикоидные гормоны обладают стимулирующим влиянием на кроветворение и тормозят иммунологические реакции. Преднизолон назначают в дозах 60-80 мг/сутки, при отсутствии эффекта – в меньших дозах с гемостатической целью – по 20-40 мг в день на протяжении 4-6 недель.

Если указанная терапия не оказывает эффекта, производят спленэктомию. Она показана при менее тяжелых формах болезни: отсутствии большой кровоточивости и признаков сепсиса. Эффект наступает через 2-5 месяцев после операции, но кровоточивость прекращается сразу.

Применяется также антилимфоцитарный глобулин, обычно после спленэктомии по 120-160 мг в вену до 10-25 раз.

Наилучший эффект в лечении апластической анемии дает трансплантация аллогенного костного мозга (Козловская Л.В., 1993), особенно при тяжелых формах болезни:

- Уровень тромбоцитов ниже $2 \times 10^9/\text{л}$;
- Нейтрофилов менее $0,5 \times 10^8/\text{л}$;
- Количество ретикулоцитов после коррекции менее 1%;
- Число клеток костного мозга менее 25% от общего объема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия – самый распространенный гематологический синдром. В 80% случаев анемии являются маской (симптомом) другого патологического процесса. Условно можно выделить:

1. «Анемии хронических заболеваний»:
 - инфекционно – воспалительного генеза;

- неинфекционно – воспалительного генеза (СКВ, ревматоидный артрит и др.);

- злокачественные новообразования (первичные и метастатические опухоли);

2. Гемобласты (хронический лимфлейкоз, парапротеинемические лейкозы);

3. Хронические интоксикации (ХПН, алкоголизм, наркомания, печеночная недостаточность и др.).

Для развития анемии чаще требуется длительный промежуток времени. Организм адаптируется к постепенному снижению гемоглобина (количества эритроцитов), поэтому заболевание приобретает стертую клинику и, обычно, выявляется случайно.

*«Анализ крови может быть громом
среди ясного неба»*

Л.И. Дворецкий, 1998 г.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АНЕМИИ

1. Определение содержания гемоглобина;
2. Подсчет количества эритроцитов;
3. Определение цветового показателя;
4. Подсчет количества ретикулоцитов;
5. Подсчет количества лейкоцитов и формулы;
6. Подсчет количества тромбоцитов;
7. Определение содержания железа в сыворотке (ОЖСС, ферритин);
8. Исследование костно-мозгового пунктата.

НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ!

1. Все лабораторные исследования выполнять до назначения лекарственных препаратов (витамины В₆, В₁₂, С, рутин, поливитаминовые комплексы, железосодержащие препараты, фолиевая кислота, глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы и т.д.) и гемотрансфузий;
2. Забор крови проводить утром натощак;
3. Пробирки должны обрабатываться дистиллированной водой дважды;
4. Сгущение крови (дегидратация, рвота, диарея, мочегонные препараты, гипертонические растворы, глюкокортикостероиды), гемодилюция (регидратация, отечный синдром) извращают показатели периферической крови;
5. Одна инъекция витамина В₁₂ (достаточно 5-10 γ!!!, в ампуле не < 2 раз) может изменить картину костного мозга в течение нескольких часов;
6. После назначения препаратов, содержащих железо истинные показатели железа сыворотки крови можно установить только после их отмены на 7-10 дней;
7. Гемотрансфузии вызывают извращение показателей гемоглобина и эритроцитов в течение ≈ 2-3 суток.

Эффект от лечения может отсутствовать при:

1. Неадекватно подобранной терапии;
2. Бессистемной терапии;
3. Неправильно установленном диагнозе.

Анемии неясного (невыясненного происхождения) – это случаи малокровия, при которых высказаться о причинах на первых порах не представляется возможным (неустановленный источник кровотечения, сочетанные анемии, депрессия кроветворения на фоне тяжелого сопутствующего заболевания).

Проведение диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при анемиях у беременных, рожениц и родильниц способствует улучшению исходов беременности и родов для матери и ребенка.

Список литературы.

- Альперин П.М., Митерев Ю.Г. К вопросу о классификации железодефицитных анемий // Гематол. и трансфуз.-1983.-№9.- С.11-14.
- Берлинер Г.Б. Вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных хронических гемолитических анемий // Клин. мед.-1990.-№10, С.91-95.
- Берлинер Г.Б., Хейфец Л.М. Вопросы ведения больных анемиями в практике терапевта // Клин. мед.-1996.-№2, С. 60-62.
- Бокарев И.Н., Кабаева Е.В., Пасхина О.Е. Лечение и профилактика железодефицитной анемии в амбулаторной практике // Тер. арх.-1998.-№4.-С.70-74.
- Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. -М.: «Ньюдиамед».-2001.-165с.
- Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ железосодержащих препаратов // Рос. аптеки.-2001.-№4.
- Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии // Рус. мед. жур.-1997.- №19.-С.1234-1242.
- Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии // Рус. мед. журнал.-1998.- №20,-С. 1312-1316.
- Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. -М.: «Ньюдиамед - АО».-1998.-40с.
- Дворецкий Л.И., Воробьев П.А. Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме. М.: «Ньюдиамед АО».-1994.-37с.
- Демидова А.В. Анемии: учебно-практическое пособие. М.:-1993.-88с.
- Демидова А.В., Сысоев Н.А. Вопросы диагностики и терапии В₁₂-дефицитной анемии // Клин. мед.-1996.-№1.-С.59-60.
- Димитров, Димитр Я. Анемии беременных (гемогестозы). София.-1980.- С.112-118.
- Зейгарник М. Препараты железа в пересчете на чистый металл // Ремедиум.-2000.-№3.

- Идельсон Л.И. Аутоиммунные гемолитические анемии. М.:«Каппа».-1993.-17с.
- Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Г.В. Гемолитические анемии. М.: Медицина.-1975.-288с.
- Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина.-1981.-192с.
- Казюкова Т.В., Самсыгин Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клини. фарм. и тер.-2000.-№9.-С.2.
- Кассирский И.А. Клиническая гематология. М.-1970.-800с.
- Коцев И., Павлов Св., Желева Д., Генчева Т. Синие склеры при железодефицитных состояниях // Клини. мед.-1991.-№8.-С.85-86.
- Крякунов К.Н. Диагностика и лечение железодефицитной анемии //Нов. Санкт-Птб. Ведомости.-1997.-№1.-С.84-94.
- Лечение железодефицитной анемии. Международные рекомендации // Клини. фарм. и тер.-2001.-№1.-С.40-41.
- Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Куликова А.А. Лечение железодефицитных анемий с использованием препарата сорбифер дурулес // В мире лекарств.-2000.-№4.
- Назаретян М.К., Осипова Э.Н., Африкян О.Б., Навасардян А.М. Эпидемиология и профилактика железодефицитных анемий у женщин фертильного возраста // Гематол. и трансфуз.-1983.-№6.-С.16-20.
- Павлов Э.А., Еременко М.А. Значение комплексного гематологического обследования для ранней диагностики дефицита железа и ЖДА // Гематол. и трансфуз.-1991.-№6.
- Поморцев А.В., Гудков Г.В., Поморцева И.В. и др. Влияние сорбифера на состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных с синдромом задержки развития плода. // Вест. Рос. ассоциации акушеров – гинекологов.- 2001.- №1.
- Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А.И., Лорие Д.И. Том 1. М.-1985.-446с.
- Современные методы лечения больных апластическими анемиями. (Методические рекомендации).-Л.-1991.-28с.
- Сучков А.В., Митирев Ю.Г. Анемия // Клини. мед.-1997.-№7.-С.71-75.
- Тихомиров А.Л. Железо для будущей мамы // Здоровье.-2000.-№10.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Современные принципы лечения железодефицитных анемий в гинекологической практике // Рус. мед. жур.-2000.-№9.
- Ферро-Фольгамма ® Терапия железом, фолиевой кислотой и витамином В₁₂. Научный обзор. WORWAY PHARMA.-39с.
- Харрисон Г.Р. Внутренние болезни. М.: Медицина.-1996.-т.7.-С.572-587.
- Шардин С.А., Шардина Л.А. Внутренняя патология у беременных: фармакотерапия и вопросы тактики. Екатеринбург.: Изд-во Уральского университета.-2000.-161с.

Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных М.:«Триада-х».-1997.-С.183-302.