

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» октября 2020 года
Протокол №119

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
O99.0	Анемия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
D50.0	Железодефицитная анемия вторичная вследствие потери крови (хроническая)
D50.8	Другие железодефицитные анемии
D50.9	Железодефицитная анемия неуточненная
D51.0	Витамин-В12-дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора
D51.1	Витамин-В12-дефицитная анемия вследствие избирательного нарушения всасывания витамина В12 с протеинурией
D51.2	Дефицит транскобаламина II
D51.3	Другие витамин-В12-дефицитные анемии, связанные с питанием
D51.8	Другие витамин-В12-дефицитные анемии
D51.9	Витамин-В12-дефицитная анемия неуточненная
D52.0	Фолиеводефицитная анемия, связанная с питанием
D52.1	Фолиеводефицитная анемия медикаментозная
D52.8	Другие фолиеводефицитные анемии
D52.9	Фолиеводефицитная анемия неуточненная
D53.0	Анемия вследствие недостаточности белков
D53.1	Другие мегалобластные анемии, не классифицированные в других рубриках.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотр 2019 год.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

CDC – (англ. Centers for Disease Control and Prevention), центр по контролю и профилактике заболеваний

Hb – гемоглобин

IRIDA – (англ. Iron-refractory iron-deficiency anemia) железозефрактерная железодефицитная анемия

IV препараты железа- внутривенные препараты железа

MCH – (англ. Mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците в пг

MCHC – (англ. Mean Cell Hemoglobin Concentration), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MCV – (англ. Mean corpuscular volume) средний объем эритроцита в фл.

RDW – (англ. Red cell Distribution Width) распределение эритроцитов по величине

sTFR – растворимые рецепторы трансферрина

tHcy – гомоцистеин плазмы

TSat – сатурация трансферрина (англ. Transferrin Saturation) или коэффициент насыщения трансферрина железом

WHO– Всемирная Организация здравоохранения

В12-ДА- В12-дефицитная анемия

ЖДА – железодефицитная анемия

ММА – метилмалоновая кислота

НТЖ- насыщение трансферрина железом

ОАК – общий анализ крови

ОЖСС – общая железо связывающая способность сыворотки

ПЖ – препараты железа

ПН – плацентарная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РРА – (англ. postportal anaemia) послеродовая анемия

СРБ – С реактивный белок

ФДА- фолиеводефицитная анемия

ЦП – цветовой показатель

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевт, гематолог, акушер-гинеколог, средние медицинские работники.

1.5 Категория пациентов: женщины репродуктивного возраста во время беременности, родов и послеродового периода.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть

	распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [3,4]: Физиологическое увеличение объема плазмы, частое использование добавок железа во время беременности создают трудности определения нормального диапазона гемоглобина и нижней границы нормы у беременных. Согласно определению CDC, ВОЗ анемия у беременных определяется при уровне Hb <110 г/л и гематокрит меньше 33% в первом и третьем триместрах и Hb меньше 105 г/л, гематокрит меньше 32% – во втором триместре [1,2]. Послеродовая анемия определяется как Hb <100 г /л в течение первых 6 недель после родов. Ведущее место в структуре анемий у беременных занимают железодефицитные анемии, на втором месте – фолиеводефицитные и затем B12-дефицитные анемии.

Железодефицитная анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся анемией и дефицитом железа (снижение TSat <16% и концентрации ферритина менее 30 мкг/л или нг/мл). Поскольку TSat – расчетный показатель, зависящий от уровня сывороточного железа, критерием ЖДА также является низкий уровень сывороточного железа.

Фолиеводефицитная анемия или B12-дефицитная анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся анемией и дефицитом фолиевой кислоты <2 ng / mL или снижением витамина B12<200 pg/ mL (<148 pmol /L).

1.8 Классификация: Общепризнанной классификации не существует. Наиболее часто используется классификация по степени тяжести [8] и этиологическая классификация [3].

Классификация анемии по степени тяжести у беременных по ВОЗ [9]:

- легкая – содержание Hb 100-109 г/л;
- средняя – содержание Hb 70-99 г/л;
- тяжелая – содержание Hb ниже 70 г/л.

¹ TSat может быть рассчитан двумя способами: 1) На основании ОЖСС: TSat (%)=сывороточное железо (в мкмоль/л)/ОЖСС (в мкмоль/л) × 100. 2) На основании трансферрина: TSat (%) = сывороточное железо (в мкмоль/л) /трансферрин (в г/л) × 3,9.

Таблица 1 - Этиологическая классификация ЖДА (по Camaschella C., 2015 г. модифицированная) [3]

Причина	Примеры
Повышенное потребление железа	Быстрый рост в подростковом периоде, менструальные кровопотери, беременность во втором и третьем триместрах, донорство крови
Недостаточное алиментарное поступление железа	Недостаточное алиментарное поступление железа вследствие недоедания, обусловленного социальными причинами, вегетарианства и др.
Нарушение абсорбции железа	Гастроэктомия, дуоденальный шунт, бариятическая хирургия, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, атрофический гастрит, глистная инвазия
Хронические кровопотери	Из желудочно-кишечного тракта: эзофагит, гастрит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, дивертикулез, опухоли желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника, ангиодисплазия, геморрой, паразитоз, оккультные кровотечения Из половых и мочевыводящих путей: обильные и/или продолжительные менструации, внутрисосудистый гемолиз (в т.ч. при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми антителами, марлевая гемоглобинурия, микроангиопатический гемолиз, повреждение эритроцитов протезом клапанов) Системные кровотечения, включая геморрагическую телеангиоэкстазию, хронический шистосомоз, синдром Мюнхгаузена
Связанные с лекарственными препаратами	Глюкокортикоиды, салицилаты, нестероидные противоспазмические, ингибиторы протонной помпы [4, 5]
Наследственные	IRIDA (мутация в гене TMPRSS6) и более редкие причины
Эритропоэз, ограниченный железом	Лечение с использованием эритропоэтинов, анемии хронических заболеваний, хроническая болезнь почек

Примеры: Железодефицитная анемия, II степени вследствие повышенного потребления железа. Беременность 32 недели.

Таблица 2- Причины В12 дефицитной и фолиеводефицитной анемии [10]

Возраст	Причины	В12-дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия
Все возраста	Инфекции	Helicobacter pylori, Giardia lamblia, Инвазия широким лентецом, власоглавом	-
	Мальабсорбция	Пернициозная анемия	Плохая биодоступность
	Медицинские состояния	Резекция желудка при ожирении * или раке, воспаление тонкой кишки вследствие целиакии, тропическая спру, болезнь Крона	Воспаление тонкой кишки вследствие целиакии, тропического спру, болезни Крона
	Неадекватное потребление с пищей	Низкое потребление пищи, богатой кобаламином	Низкое потребление богатых фолиевой кислотой или обогащенных продуктов
Подростки, дети	Генетические нарушения	Дефицит транскобаламина, синдром Имерслунда Грасбека,	Мутации в гене SLC46A1 (дефицит протон-связанного переносчика фолата)
	Неадекватное потребление с пищей	Строгая вегетарианская диета при беременности; приверженность веганской диете	-
Женщины fertильного возраста	Беременность и лактация	Соблюдение диеты с низким содержанием кобаламина во время беременности может привести к признакам дефицита к 3 триместру	Дефицит фолиевой кислоты у матери вторичный и связан с повышением потребности на фоне беременности и лактации

Пожилой возраст	Мальабсорбция	Хлоргидрия вследствие атрофического гастрита и ингибиторов протонной помпы*	Плохая биодоступность
-----------------	---------------	---	-----------------------

*-бариатрическая хирургия

**-прием Н2-блокаторов, ингибиторов протоновой помпы более 12 месяцев, метформина более 4 месяцев.

Примеры: Фолиеводефицитная анемия, II степени вследствие повышенного расхода фолиевой кислоты. Беременность 28 недель.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

2.1 Диагностические критерии***:

Жалобы и физикальное обследование:

Анемический 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 артериального давления, часто наблюдается умеренное повышение температуры, нередко сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервность, конфликтность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. Выраженность жалоб зависит от адаптации к анемии. Лучшей адаптации способствует медленный темп анемизации.

Клинические проявления анемического синдрома являются универсальными, в отличие от ЖДА при В12-дефицитной и фолиеводефицитной анемии анемический синдром может сопровождаться желтухой, небольшим увеличением селезенки. Кроме анемического синдрома каждая из дефицитных анемий имеет свои характерные особенности клинико-лабораторных изменений.

Железодефицитная анемия:

Сидеропенический синдром:

- Изменение кожи и ее придатков (сухость, шелушение, легкое образование трещин, бледность). Волосы тусклые, ломкие, «секутся», усиленно выпадают. Изменения ногтей: истончение, ломкость, поперечная исчерченность, иногда ложкообразная вогнутость (койлонихии).
- Изменения слизистых оболочек (глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта, ангулярный стоматит).
- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, атрофия слизистой пищевода, дисфагия). Затруднение глотания сухой и твердой пищи.
- Мышечная система. Миастения (вследствие ослабления сфинктеров появляются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле, иногда ночное недержание мочи у девочек). Следствием миастении могут быть и невынашивание беременности, осложнения в процессе беременности и родов (снижение сократительной способности миометрия).
- Пристрастие к необычным запахам.

- Извращение вкуса (pica chlorotica). Выражается в стремлении есть что-либо малосъедобное (например, мел, глину и т.д.).
- Склонность к тахикардии, гипотонии.
- В тяжелых случаях могут быть проявления сердечной недостаточности, такие как ортопноэ, отеки, пульсация V. Jugularis.

Необходимо отметить, что клинические проявления ЖДА являются менее специфичны по сравнению с лабораторными методами диагностики.

Лабораторные исследования при ЖДА (таблица 3)

ЖДА характеризуется как микросферацитарная ($MCV < 80 \text{ fl}$) и гипохромная ($MCH < 27 \text{ pg}$). В то же время до 40% беременных с ЖДА имеют MCV в пределах нормы, так как стимуляция гемопоэза во время беременности маскирует микроцитоз, обусловленный дефицитом железа. Необходимо иметь ввиду, что низкий MCV не является специфичным признаком ЖДА. Однако в случаях, когда лабораторное исследование показателей обмена железа невозможно, низкий MCV в сочетании с увеличенным RDW могут быть использованы как основание для начала терапии препаратами железа. Уменьшение сывороточного железа, ферритина и увеличение ОЖСС подтверждают диагноз ЖДА. Следует учесть, что уровень сывороточного железа, ОЖСС могут иметь суточные колебания и зависят от приема пищи, поэтому низкий уровень ферритина считается специфичным тестом для подтверждения дефицита железа у беременных. В случае воспалительного процесса (т.ч. в послеоперационном периоде) или инфекции во время беременности, уровень ферритина может быть повышен одновременно с уровнем СРБ. «Золотого» стандарта для диагностики ЖДА при наличии воспаления нет. В этом случае могут быть использованы низкий уровень $Tsat < 16\%$ и снижение ферритина ($< 100 \text{ lg/dl}$).

Показания к исследованию ферритина во время беременности [13, 14]:

- Перед началом терапии препаратами железа в терапевтических дозах у пациентов с диагностированной гемоглобинопатией.
- При невозможности исключить альтернативные причины микросферацитарной анемии (хроническое воспаление, интоксикация, сидеробластная анемия).
- При субоптимальном ответе (не реагирующие или недостаточно реагирующие) на терапию пероральными препаратами железа, когда нельзя исключить отсутствие приверженности (тщательного применения препаратов).
- У женщин без анемии, имеющих высокий риск истощения запасов железа (анемия в анамнезе, многократные беременности, подростки, беременность с высоким риском кровотечения, интервал между беременностями меньше года).
- После 8 недель терапии препаратами железа и латентного дефицита железа (сывороточный ферритин $< 30 \text{ мкг/дл}$ без анемии).

- Перед началом терапии парентеральными препаратами железа для подтверждения железодефицита.

Таблица 3- Лабораторные изменения при ЖДА

№ п/п	Лабораторный показатель	Референсный интервал (может меняться в зависимости от лаборатории)	Изменения при ЖДА
1	Морфологические изменения эритроцитов	нормоциты – 68% микроциты – 15,2% макроциты – 16,8%	Микроцитоз сочетается с анизоцитозом, пойкилоцитозом, в наличии анулоциты, плантоциты
2	Цветовой показатель	0,86 -1,05	Гипохромия показатель менее 0,86
3	Содержание гемоглобина	Hb>110 г/л в первом и третьем триместрах Hb >105 г/л во II триместре	<110 г/л в I и III триместрах <105 г/л во II триместре
4	MCH	27-31 пг	Менее 27 пг
5	MCHC	33-37%	Менее 33%
6	MCV	80-100 фл	Снижен
9	Количество ретикулоцитов	2-10:1000	Не изменено
11	Железо сыворотки	Женщины – 12-25 мкмоль/л Мужчины –13-30 мкмоль/л	Снижено
12	Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	30-85 мкмоль/л	Повышена
13	Латентная железосвязывающая способность сыворотки	Менее 47 мкмоль/л	Выше 47 мкмоль/л
14	Коэффициент насыщения трансферрина железом (TSat)	≥16%	Уменьшено
15	Уровень ферритина *	15-150 мкг/л	Уменьшение

* - показатель информативен только при отсутствии признаков системного воспалительного ответа (например - при нормальном уровне СРБ);

Оценка эффективности терапии препаратами железа. Исследование эффективности перорального приема железа следует рассматривать как диагностический тест первой линии для нормоцитарной или микроцитарной анемии. Повышение уровня гемоглобина должно проявляться через 2 недели. В противном случае необходимо дальнейшее обследование (1В).

Фолиеводефицитная анемия и В12-дефицитная анемия.

Жалобы и физикальное обследование при ФДА и В12-ДА имеют общие проявления, кроме поражения нервной системы, которое характерно только для В12-дефицитной анемии.

При Фолиеводефицитной анемии:

- анемический синдром (см. выше);
- желудочно-кишечный синдром: снижение аппетита, глоссит Хантера, более характерный для дефицита кобаламина (боль, жжение в языке).

При В12-дефицитной анемии:

• Невропсихиатрический синдром:

парестезии, нарушение проприоцептивной чувствительности (контроль позы, точность произвольных движений, дозировать силу мышечных сокращений), вибрационной чувствительности (скованность ног, неустойчивость), подострая комбинированная дегенерация спинного мозга «фуникулярный миелоз» (атаксия, спастическая походка), оптическая атрофия (редко), недержание кала и мочи (редко);
- неуравновешенность, изменение личности, снижение памяти, деменция, психозы, депрессия.

Лабораторные исследования (таблица 4): Анемия при В12-дефицитной и фолиеводефицитной анемии характеризуется как макроцитарная ($MCV > 100$ fl) и гиперхромная ($MCH > 35$ пг), может сопровождаться лейкопенией и тромбоцитопенией. О дефиците кобаламина или фолатов свидетельствует (2B) идентификация полисегментированных нейтрофилов, определяемых как $> 5\%$ нейтрофилов с пятью и более сегментами и наличие овальных макроцитов, в сочетании с повышенным MCV, однако эти изменения не характерны для раннего дефицита кобаламина. Следует учесть, что в 25% случаях неврологические нарушения возникают при нормальных показателях MCV (1B).

В12-дефицитная анемия: Уровень кобаламина > 200 pg/mL (> 148 pmol/L) подтверждает наличие В12-ДА, < 300 считается нормой. Уровень между 200 и 300 пг/мл является пограничным. При исследовании концентрации MMA (метилмалоновая кислота) и гомоцистеина плазмы (tHcy) с целью диагностики дефицита кобаламина, следует учитывать характер почечной функции. Концентрация голотранскобаламина (holoTC) не подвергается физиологическим изменениям во время беременности, что является преимуществом использования в диагностике В12-ДА (Hoffmann-Lucke, 2011).

Указанные исследования выполняются не во всех лабораториях. Определение метилмалоновой кислоты, holoTC является дорогостоящими методами, недоступными для широкой практики, при этом отсутствуют стандартные референсные границы, в том числе для беременных.

Таким образом, приходится констатировать отсутствие «золотого стандарта» для диагностики дефицита витамина В12 и отсутствие международных согласительных документов относительно методов диагностики и лечения В12 дефицитной анемии во время беременности. Учитывая вышесказанное, нормативный уровень сывороточного кобаламина

равен 148 пмоль/л (200 нг/л), либо уровень, полученный из местного эталонного диапазона, с обязательной интерпретацией клинической картины (2В). Плазменная концентрация гомоцистеина и/или ММА, могут рассматриваться как дополнительные тесты при наличии клинического подозрения на дефицит кобаламина (2В) [15].

Фолиеводефицитная анемия. Концентрация фолиевой кислоты менее 2 нг/мл является показателем дефицита, выше 4 нг/мл – нормой, 24 нг/мл – пограничной [15]. Определение уровня гомоцистеина не рекомендуется для рутинного использования с целью подтверждения дефицита фолатов (уровень 2В).

Не рекомендуется исследование костного мозга у беременных для подтверждения В12-дефицитной или фолиеводефицитной анемии.

Таблица 3 - Лабораторные показатели при В12 и фолиеводефицитной анемиях

№ п/п	Лабораторный показатель	Референсный интервал (может меняться в зависимости от лаборатории)	Изменения при В12-дефицитной анемии	Изменения при фолиеводефицитной анемии
1	Морфологические изменения эритроцитов	нормоциты – 68% микроциты – 15,2% макроциты – 16,8%	Макроцитоз, тельца Жолли, кольца Кэбота;	
2	Цветовой показатель	0,86 -1,05	Гиперхромия ЦП>1,05	
3	Содержание гемоглобина	Женщины беременные – не менее 110 г/л	Уменьшено	
4	MCH	27-31 пг	Более 31 пг	
5	MCHC	33-37%	В норме	
6	MCV	80-100 фл	>100 fl	
	RDW	11,5-14,5%	увеличен	
9	Количество ретикулоцитов	2-10:1000	ретикулоцитопения	
10	Лейкоциты	4-9x10 ⁹ /л	Может быть лейкопения	
11	Тромбоциты	180-380x10 ⁹ /л	Может быть тромбоцитопения	
12	Содержание фолиевой кислоты сыворотки	2—20 нг/мл (мкг/л)	В норме	> 2 нг/мл
13	Содержание кобаламина сыворотки	200-900 pg/mL	>200 pg/ mL (>148 pmol/L)	В норме
14	Содержание гомоцистеина в плазме	5 – 16 mmol	Увеличено	Увеличено

Лабораторные исследования при анемии у беременных на 1 первом этапе включают ОАК, показатели обмена железа (сывороточное железо, ферритин, НТЖ), при необходимости – исследование уровня витамина В12, фолиевой кислоты. Другие биохимические исследования (общий белок, креатинин, мочевина, глюкоза крови, общий билирубин, прямой билирубин, трансаминазы, лактатдегидрогеназу и др.) могут быть назначены в зависимости от особенностей клинической картины и широты дифференциально-диагностического поиска. План исследований может расширяться для уточнения причин анемии.

Инструментальные исследования:

не рекомендуется проводить исследования желудочно-кишечного тракта, скрининг на целиакию, паразитоз и т.п., при отсутствии специальных показаний [16].

С целью выявления источников кровопотери, патологии других органов и систем:

- фиброгастроуденоскопия по показаниям;
- рентгенологическое исследование органов ЖКТ строго по показаниям;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки по показаниям (1 триместр исследование строго противопоказано, только по жизненным показаниям);
- фиброколоноскопия строго по показаниям;
- ректороманоскопия строго по показаниям;
- УЗИ органов малого таза по показаниям;
- УЗИ органов брюшной полости по показаниям;
- УЗИ щитовидной железы по показаниям
- пункция костного мозга строго по показаниям после консультации гематолога;
- трепанобиопсия строго по показаниям после консультации гематолога.

Показания для консультации специалистов:

- хирург – для исключения кровотечения из желудочно-кишечного тракта;
- гастроэнтеролог – при подозрении на мальабсорбцию или хронические кровопотери при патологии органов желудочно-кишечного тракта;
- стоматолог – стоматологические проблемы, приводящие к анемии,
- лор – носовые кровотечения,
- онколог – злокачественное поражение, которое является причиной кровотечения,
- нефролог – исключение заболеваний почек при дифференциальной диагностике с анемией хронических заболеваний;
- фтизиатр – кровотечение или вторичная анемия на фоне туберкулеза;
- пульмонолог – кровопотери или вторичная анемия на фоне заболеваний бронхолегочной системы;
- гинеколог – кровотечение из половых путей (ювенильные кровотечения, дисменореи и т.д.);
- эндокринолог – нарушение функции щитовидной железы, наличие диабетической нефропатии;
- гематолог – для исключения заболеваний системы крови и при неэффективности терапии у пациентов с верифицированным диагнозом, при тяжелой анемии;
- проктолог – ректальные кровотечения;

- инфекционист – при наличии признаков гельминтоза или другого паразитоза, приводящего к анемии.

2.1 Алгоритм диагностического поиска при анемическом синдроме на уровне первичной медико-санитарной помощи: см. Приложение 1

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Анемический синдром, установленный на основании ОАК, требует проведения дифференциальной диагностики в зависимости от характера анемии (MCV, MCH) (приложение 1). До получения результатов исследования обмена железа проводится дифференциальный диагноз между железодефицитной анемией и другими гипохромными анемиями, вызванными нарушением синтеза гемоглобина. К ним относятся анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов (анемия при свинцовом отравлении, при врожденных нарушениях синтеза порфиринов), а также талассемии. Гипохромные анемии в отличие от железодефицитных анемий протекают с высоким содержанием железа в крови и депо, которое не используется для образования гема (сидероахрезия), при этих заболеваниях отсутствуют признаки тканевого дефицита железа. Дифференциальным признаком анемии, обусловленной нарушением синтеза порфиринов, является гипохромная анемия с базофильной пунктуацией эритроцитов, ретикулоцитов, усиленным эритропоэзом в костном мозге с большим количеством сидеробластов. Для талассемии характерны мишеневидная форма и базофильная пунктуация эритроцитов, ретикулоцитоз и наличие признаков повышенного гемолиза.

Верификация дефицита железа и ЖДА проводится только на основании лабораторных данных – снижения уровня гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, TSat и др. в связи с чем дифференциальная диагностика с нозологиями, при которых не характерен дефицит железа (миелодиспластический синдром, aplастическая анемия, витамин В12 дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, гемолитические анемии) не вызывает затруднений.

В случаях, когда у пациентки с анемией и лабораторно подтвержденным дефицитом железа со стороны системы крови выявляются симптомы или лабораторные изменения, которые не характерны для ЖДА, требуется дообследование у гематолога.

Дифференциальная диагностика при лабораторно подтвержденной ЖДА необходима с другими заболеваниями и состояниями, при которых возможно развитие сидеропении (таблица 5).

Таблица 5. Дифференциальный диагноз ЖДА с другими микроцитарными анемиями у беременных.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Основные критерии диагноза
Латентный дефицит железа	Характерно снижение уровня сывороточного железа	Сывороточное железо, мкмоль/л TSat, % Ферритин, мкг/л Гемоглобин, г/л MCV ¹ MCH ² Дополнительно: sTFR, мг/л Содержание гемоглобина в ретикулоцитах, пг	↓ ≥16% <30 Норма ↓ или в норме ↓ или в норме ↑ <25
IRIDA (ведущий признак – неэффективность ферротерапии)	Характерно снижение уровня сывороточного железа и TSat	Сывороточное железо, мкмоль/л TSat, % Ферритин, мкг/л Гемоглобин, г/л MCV MCH Дополнительно: sTFR, мг/л Содержание гемоглобина в ретикулоцитах, пг	↓ <10 вариабельно ↓ ↓↓ ↓↓ ↑ ↓↓
Анемия хронических заболеваний	Характерно снижение сывороточного железа	Сывороточное железо, мкмоль/л TSat, % Ферритин, мкг/л Гемоглобин, г/л MCV MCH Дополнительно: sTFR, мг/л Содержание гемоглобина в ретикулоцитах, пг	↓ ↓ или в норме >100 ↓ ↓ или в норме ↓ или в норме ↓ или в норме
ЖДА и анемия хронических заболеваний	Характерно снижение сывороточного железа	Сывороточное железо, мкмоль/л TSat, % Ферритин, мкг/л Гемоглобин, г/л	↓ ↓ или в норме <100 ↓

(1) Средний объем эритроцита, определяется гематологическими анализаторами автоматически, измеряется в фемтолитрах – фл ($\times 10^{-15}$). MCV можно вычислить по величине гематокрита и количеству эритроцитов: MCV (в фл) = Гематокрит (в %) $\times 10 / \text{Эритроциты (млн в мкл)}$.

(2) MCH в гематологических анализаторах определяется автоматически, измеряется в пикограммах ($\times 10^{-12}$), но может быть также рассчитан по формуле: MCH = Hb (г/л) / количество эритроцитов $\times 10^{-12}$. MCH пропорционален цветовому показателю (ЦП): ЦП = MCH (в пг)/33,4. ЦП рассчитывается по формуле: ЦП = гемоглобин $\times 3 / \text{три старших разряда эритроцитов (в млн)}$. Интерпретация ЦП и MCH полностью идентична.

		MCV	
		MCH	
		Дополнительно:	
		sTFR, мг/л	вариабельно
		Содержание гемоглобина в ретикулоцитах, пг	
ЖДА	Характерно снижение сывороточного железа, TSat и ферритина	Сывороточное железо, мкмоль/л	
		TSat, %	<16
		Ферритин, мкг/л	<30 (может быть <10)
		Гемоглобин, г/л	
		MCV	
		MCH	
		Дополнительно:	
		sTFR, мг/л	
		Содержание гемоглобина в ретикулоцитах, пг	

В зависимости от причин макроцитарной анемии выделяют мегалобластную (дефицит витамина В12 и/или фолиевой кислоты) и не мегалобластную. Не мегалобластная анемия может быть результатом дисфункции печени, алкоголизма, миелодиспластического синдрома (МДС) или гипотиреоза. Алгоритм дифференциального диагноза представлен в приложении 2 [17]. При исключении дефицита витамина В12 или фолата, следует определить количество ретикулоцитов. В случае ретикулоцитоза (абсолютное количество ретикулоцитов $>100\,000$ мкл), возникает подозрение на острую кровопотерю или гемолиз. Высокий уровень непрямого билирубина, ЛДГ и пониженный уровень гаптоглобина позволяют предположить наличие гемолитической анемии. При отсутствии гемолиза необходимо провести дифференциальный диагноз с острой кровопотерей. Отсутствие ретикулоцитоза предполагает возможность алкоголизма, дисфункции печени, гипотиреоза или МДС. Все случаи макроцитарной анемии, особенно у пациенток, которые не отвечают на терапию витамином В12 и/или фолиевой кислотой, рекомендуется проконсультировать у гематолога.

Группа нормохромных анемий наиболее многочисленна, поэтому требуется проведение дополнительного обследования пациентки. Нормоцитарные анемии могут рассматриваться как результат любой из перечисленных причин: уменьшение продукции эритроцитов (например, анемия хронического заболевания, апластическая анемия); увеличенное разрушение или потеря эритроцитов (например, гемолиз, острая постгеморрагическая анемия); некомпенсированное увеличение объема плазмы (например, перегрузка жидкостью); или сочетание микроцитарной и макроцитарной анемий (например, железодефицитная и фолиеводефицитная

анемии). При исключении дефицита железа, витамина В12, фолиевой кислоты, нефрогенной анемии рекомендована консультация гематолога.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение. Немедикаментозное лечение включает в себя диету, богатую железом и белком. Женщин следует проконсультировать в отношении диеты во время беременности, включая информацию об источниках пищи, богатой железом, факторах, которые могут усиливать или ингибировать абсорбцию железа (таблица 6), и важности поддержания адекватных запасов железа в организме для матери и плода (1А). Достичь нормализации уровня Нb с помощью лишь диеты невозможно, так как из пищи всасывается небольшой процент железа (из мяса — 20%, из растительных продуктов — 0,2%), медикаментозное лечение является обязательным для лечения ЖДА.

Таблица 6. Факторы, влияющие на абсорбцию железа.

Факторы, ингибирующие всасывание железа	Факторы, усиливающие всасывание железа
Продукты, богатые кальцием	Гемовое железо
Танины чая	Двухвалентное железо (Fe^{2+})
Фитаты в злаках	Аскорбиновая кислота

Вегетарианцы, особенно строгие веганы, должны рассматриваться для мониторинга уровня кобаламина в соответствии с клинической оценкой (степень 2С).

С целью поддержания уровня фолиевой кислоты рекомендуется включение в рацион продуктов, обогащенных фолиевой кислотой (бобовые, зеленые листовые овощи).

3.2 Медикаментозное лечение:

Саплементация (добавка) препаратов железа у беременных для профилактики ЖДА.

Большинство экспертов рекомендует дополнительный прием перорального железа во время беременности. Этот вид профилактики получил название саплементации и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне [18]. Согласно рекомендациям ВОЗ, для профилактики анемии, послеродового сепсиса, рождения маловесных детей, предупреждения преждевременных родов беременным рекомендуется ежедневный профилактический прием внутрь препаратов железа в дозе 30-60 мг в сутки во II, III триместрах беременности (с 14 недель гестации) и в течение 3 месяцев лактации [19]. Особенность эта рекомендация относится к регионам с частотой распространенности анемий у беременных 20% и более, у женщин с повышенным риском развития дефицита железа (предшествующая анемия в анамнезе, многоплодная беременность, частые беременности с интервалом

менее года, вегетарианок, женщин с повышенным риском кровотечения и т.п.).

В регионах, где распространность ЖДА у беременных менее 20%, или при плохой переносимости ежедневного приема препаратов железа WHO рекомендует интермиттирующий (периодический) прием пероральных препаратов в дозе 120 мг элементарного железа и 2,8 мг фолиевой кислоты один раз в неделю [19]. Перед началом интермиттирующего режима, необходимо определить уровень гемоглобина. Если диагностируется анемия, следует сначала провести лечение ЖДА до коррекции. Затем продолжается стандартный профилактический ежедневный прием или интермиттирующий режим в зависимости от переносимости препарата. Переход на интермиттирующий режим также возможен при развитии гастроинтестинальных побочных эффектов.

Женщинам с правильной и разнообразной диетой использование дополнительных добавок витамина В12 во время беременности обычно не требуется.

ВОЗ рекомендует добавки фолиевой кислоты для беременных женщин в дозе 400 мкг в день с начала беременности до 3 месяцев после родов. Более высокая доза добавки (5 мг в день), рекомендуется женщинам с повышенной потребностью в фолатах (гемолитические расстройства, нарушения метаболизма фолата) и женщинам с повышенным риском развития дефекта нервной трубки (личная или семейная история рождения ребенка с дефектом нервной трубки,прегестационный диабет, эпилепсия на приеме валпроата или карбамазепина).

Лечебная программа при ЖДА включает:

- устранение этиологических факторов (лечение основного заболевания);
- лечение железосодержащими препаратами;
- восполнение запасов железа (терапию насыщения).
- противорецидивную терапию.

При наличии каких-либо дополнительных этиологических факторов для ЖДА рекомендуется коррекция с учетом беременности, оценки пользы и риска для плода и матери.

Основой патогенетической терапии ЖДА являются препараты железа.

Трансфузии не заменяют ферротерапию. Ферротерапия может проводится препаратами железа для приема внутрь и парентеральными препаратами. Выбор метода восстановления железа при ЖДА у беременных определяется тяжестью анемии, сроком беременности, акушерскими рисками кровотечения, экстрагенитальной коморбидностью матери.

Препараты железа для приема внутрь:

Препараты железа для приема внутрь это препараты первой линии для лечения ЖДА.

Основные принципы лечения препаратами перорального железа (ПЖ):

- назначение препаратов с достаточным содержанием элементарного железа;
- использование комбинированных препаратов, содержащие железо и фолиевую кислоту. Следует заметить, что применение этих препаратов не отменяет необходимость приема рекомендуемой дозы фолиевой кислоты для профилактики дефекта нервной трубы в течение первых 12 недель беременности;
- не назначать препараты железа внутрь при наличии признаков нарушения всасывания в кишечнике;
- достаточная продолжительность насыщающего курса терапии;
- необходимость проведения поддерживающей терапии ПЖ в течение 3 месяцев после родов.

Всасывание перорального железа усиливается с увеличением дозы только до 160 мг/день [15], в связи с чем рекомендуемая доза элементарного железа для лечения ЖДА у беременных составляет 100-120 мг/день (1A) [15, 19]. Если анемия тяжелая ($Hb < 70$ г/л) и/или связана с выраженным симптомами или сроком беременности (> 34 недель) начальная доза должна составлять 200 мг (2B). Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Суточная доза может быть разделена на 1-3 приема. Всех беременных следует проинформировать, что всасывание препарата лучше при приеме препарата до еды или через 1 час после приема пищи в сочетании с продуктами, богатыми витамином С, такими как апельсиновый сок [20].

Соли железа трехвалентные (III) усваиваются гораздо меньше по сравнению с солями железа двухвалентными (II). Наиболее часто назначаемыми препаратами являются сульфат железа, глюконат железа и фумарат железа. Через 2 недели после начала пероральной терапии препаратами железа гемоглобин увеличивается на 10 г/л и более, что показывает адекватную абсорбцию (1B) [21]. Сроки проведения дальнейших исследований Hb будут зависеть от степени анемии и периода беременности. При нормализации уровня гемоглобина, лечение следует продолжать в течение 3 месяцев или до 6 недель после родов для пополнения запасов железа (1A).

При пероральной ферротерапии наиболее часто проявляются гастроинтестинальные побочные эффекты. Они включают металлический вкус, тошноту, диарею, запор, потемнение стула.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов возможно уменьшение дозы (перевод на однократный прием, увеличение интервала приема, прием другого препарата железа с меньшим содержанием элементарного железа), прием препаратов железа во время еды, переход с таблеток на жидкие лекарственные формы, которые позволяют более просто подбирать переносимую дозу, отмена пероральных препаратов и парентеральное назначение.

Причины неэффективности пероральной ферротерапии:

- отсутствие дефицита железа (неправильная трактовка природы гипохромной анемии и ошибочное назначение препаратов);
- недостаточная дозировка (недоучет количества железа в препарате);
- недостаточная продолжительность лечения;
- нарушение всасывания препаратов, назначаемых внутрь при наличии соответствующей патологии;
- одновременный прием препаратов, нарушающих всасывание железа;
- наличие хронических (оккультных) кровопотерь, чаще всего из органов ЖКТ;
- недостаточная компетентность пациентки;
- сочетание ЖДА с другими анемическими синдромами (B_{12} -дефицитной, фолиеводефицитной).

Парентеральные препараты железа:

Показания для назначения парентеральных препаратов железа [3, 2]:

- отсутствие эффекта при терапии пероральными препаратами железа;
- отсутствие приверженности к терапии или выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты пероральной терапии, не устранимые другими способами;
- нарушение всасывания при патологии кишечника (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника, резекция желудка по методу Бильрот II с выключением двенадцатиперстной кишки);
- в комбинации с рекомбинантным эритропоэтином у беременных с хронической болезнью почек, при наличии лабораторно подтвержденного снижения уровня эритропоэтина в крови
- пациентки с тяжелой анемией, наличием факторов риска (нарушения коагуляции, placenta previa), клинические признаки, требующие быстрой коррекции анемии (бледность, тахикардия, одышка, синкопе и т.п.)

Противопоказания:

- отсутствие возможности для реанимации беременной;
- в анамнезе анафилаксия или реакции на введение парентеральных препаратов железа;
- период беременности до 12 недель;
- наличие активной инфекции и хронические заболевания печени;
- перегрузка железом.

Терапию парентеральными препаратами железа можно начинать не ранее 2 триместра. Перед переходом с пероральной терапии на внутривенные препараты железа IV или начало внутривенной терапии следует оценить соотношение возможной пользы и риска. Эту оценку необходимо проводить для каждого пациента индивидуально (1A).

Внутримышечные препараты (IM) железа:

Внутримышечное применение препаратов железа является терапией анемии средней степени тяжести [23]. Применение внутримышечных препаратов железа сопровождаются болезненностью при введении препарата, потемнением кожи, риском появления миалгии, артрита, гиперчувствительностью, лимфоаденопатией [24]. Низкомолекулярные декстраны железа следует назначать в условиях обеспечения реанимационной помощи [23].

- Внутривенные (IV) препараты железа по сравнению с пероральными препаратами железа имеют большую биодоступность в сочетании с меньшими побочными гастроинтестинальными эффектами и более быстрым восстановлением гемоглобина. Однако повышенный риск оксидантного повреждения, большая стоимость и определенный риск реакции гиперчувствительности ограничивает широкое применение. При применении низкомолекулярного декстрана железа требуется пробная доза в отличие от других препаратов. Рекомендуется применять препараты железа IV после лабораторного подтверждения железодефицита, получения информированного согласия пациентки, проводить инфузию под наблюдением медицинских работников и при наличии условий проведения реанимации.
- Кумулятивную дозу, необходимую для восстановления уровня гемоглобина в крови и восполнения запасов железа в организме, при внутривенном введении ПЖ вычисляют по формуле Ганзона:

Кумулятивный дефицит железа (мг)

$$= \text{масса тела (кг)} \times \frac{\text{целевой Hb} \left(\frac{\Gamma}{\text{л}} \right) - \text{фактический Hb} \left(\frac{\Gamma}{\text{л}} \right)}{10} \\ \times 2,4 + \text{депо железа * (мг)}$$

*депо железа у человека с массой тела >35 кг и = 35 кг = 500 мг и <35 кг = 15 мг/кг массы тела.

Доза парентерального железа должна быть рассчитана на основе веса перед беременностью, с целью достижения целевого уровня гемоглобина 110 г / л (1B). По мнению экспертов, при введении парентеральных препаратов не рекомендуется превышать расчётных доз для предупреждения развития перегрузки железом и использовать у пациентов с активными инфекциями (D) [22].

Комбинированная терапия парентеральными препаратами железа и препаратами железа для приема внутрь.

Не существует никаких доказательств, что комбинированная ферротерапия более эффективна. В то же время при сочетании двух препаратов возможно развитие побочных эффектов каждого из лекарственных средств. Не рекомендуется проведение комбинированной терапии у беременных.

Послеродовая анемия:

Послеродовая анемия связана с низким качеством жизни (QOL) и увеличение частоты депрессии у женщин. Общий анализ крови следует проверять в течение 48 часов после родов у всех женщин с кровопотерей > 500 мл, а также у женщин с нескорректированной анемией в антенатальном периоде или симптомами, свидетельствующими о послеродовой анемии (1B). Женщинам с Hb <100 г/л, которые гемодинамически стабильны, с бессимптомной или малосимптомной клинической картиной, следует назначить элементарное железо по 100-120 мг в день продолжительностью не менее 3 месяцев с последующим контрольным исследованием общего анализа крови и ферритина в конце терапии (1B).

Лечебная программа при В12-дефицитной анемии.

- в Казахстане лечебной формой витамина В12 является цианокобаламин. 1000 мкг цианокобаламина приравниваются к 500 мкг гидроксикобаламина. Гидроксикобаламин дольше сохраняется в организме, но его превосходство над цианокобаламином в клинических исследованиях не установлено.

ЛЕЧЕНИЕ ЦИАНКОБАЛАМИНОМ (в/м или п/к) [26]

Схемы лечения	Начальная терапия		Поддерживающая терапия
	1 этап	2 этап	
1	200–400 мкг x 2 раза в день – 4 недели	200–400 мкг/день в течение 2 недель	500 мкг в месяц
2	1000 мкг/день до нормализации крови при фуникулярном миелозе до 2000 мкг/день	1000 мкг/нед. в течение 2 месяцев	1000 мкг в месяц
3	1000 мкг/день в течение недели	1000 мкг/нед. в течение месяца	1000 мкг в месяц
4	1000 мкг/день в течение 2 недель	1000 мкг/нед. до нормализации крови	1000 мкг в месяц

Использование цианокобаламина на любом сроке беременности не считается основанием для дополнительного мониторинга плода. Внутримышечный гидроксикобаламин является предпочтительным выбором лечения в целом и во время беременности. При сохранении дефицита цианокобаламина после родов необходимо направить на консультацию к гематологу для определения причины и определения длительности терапии (возможно пожизненной при неустранимой причине, например, у больных аутоиммунным гастритом или после гастрэктомии).

Пероральная терапия цианокобаламином в высоких дозах (1000 мкг/день) может оказывать лечебный эффект у больных с дефицитом витамина В12 [27].

Преимуществом парентеральной терапии является соблюдение терапии и мониторинга с большей эффективностью (постоянный контроль

медработников), пероральной терапии – удобство приема и улучшение приверженности.

Внутримышечное введение цианокобаламина рекомендуется для лечения тяжелого дефицита и синдрома мальабсорбции [28].

У пациентов с пограничным снижением кобаламина в сыворотке крови (субклиническим снижением) может быть назначен цианокобаламин перорально в дозе 50 –150 мкг ежедневно. Длительность терапии зависит от причины (обычно не менее 2 месяцев). После родов если эффект достигнут терапия должна быть отменена.

Лечебная программа при фолиеводефицитной анемии:

Лечение фолиеводефицитной анемии: 5 мг фолиевой кислоты ежедневно до родоразрешения и по 5 мг 3 раза в день при синдроме мальабсорбции.

Рекомендуемая профилактическая доза составляет 400 мкг в день. Доза в пределах 5 мг в день применяется при ИМТ > 30, диабете или других факторах риска.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Лекарственная группа (МНН)	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Монокомпонентные препараты железа			
Железа сульфат	Железа сульфат таблетки, покрытые оболочкой (эквивалентно 100 мг Fe+2 – двухвалентного железа). Железа сульфат таблетки ретард, покрытые оболочкой 80 мг. Железа сульфат, капсулы	Пероральный прием по 1таб. х 2 раза в день	A
Препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой			
Препарат железа в комбинации с фолиевой кислотой	Препарат железа в комбинации с фолиевой кислотой капсулы 100 мг/550 мкг	По 1 капсуле х 2 р/день	C
Железа фумарат и Фолиевая кислота	капсулы ретард 54,52 мг/0,54 мг	По 1-2 капсуле х 1 р/день	C
Железа сульфат и Фолиевая кислота	таблетки, покрытые оболочкой с пролонгированным высвобождением 0,35мг/80 мг	По 1 табл х 1-2р/день	C

Комбинированные препараты			
Лекарственная группа (МНН)	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты железа в комбинации с прочими препаратами	Сульфат железа таб.320 мг + аскорбиновая кислота 60 мг	Пероральный прием, по 1 таб. х 1-2 раза в сутки	A
Препараты железа для парентерального введения.			
Препараты железа для парентерального введения	раствор для внутривенного введения 20 мг/мл 5 мл	Ампулы 5,0 развести 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:20, например — 1 мл (20 мг железа) в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводится со следующей скоростью: 100 мг железа — не менее чем за 15 мин; 200 мг железа — в течение 30 мин; 300 мг железа — в течение 1,5 ч; 400 мг железа — в течение 2,5 ч; 500 мг железа — в течение 3,5 ч	A
Препараты железа для парентерального введения	раствор для инъекций 50 мг/мл 2 мл	Ампулы 2,0 парентерально по 1-2 ампулы внутримышечно	A
Препараты железа для парентерального введения	раствор для инъекций 50 мг/мл 2 мл	Ампулы 2,0 парентеральное введение — в/в капельно разводится в 0,9% растворе натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы. Доза 100–200 мг железа (2–4 мл препарата) разводится в 100 мл растворителя. В/в медленно (0,2 мл/мин) в дозе 100–200 мг железа (2–4	A

		мл), предпочтительно разведенного в 10– 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Начальная доза препарата составляет 25 мг железа или 0,5 мл раствора, которая вводится в/в медленно в течение 1–2 мин.	
--	--	--	--

Препараты железа для парентерально- го введения	раствор для внутривенного введения, 50мг/мл, 2мл раствор для внутривенного введения, 50мг/мл, 10 мл	в/в струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. в/в (внутривенно) капельно (инфузионно) 1000 мг железа (20 мл) 1 раз в неделю.	A
---	--	---	---

Препараты для лечения В12-дефицитной анемии

Лекарственная группа (МНН)	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательнос- ти
Цианокобаламин	0,2%-1 мл раствора для инъекций (200 мкг цианокобаламина) 0,05%-1 мл (500 мкг); Ампулы по 1 мл	По схеме	B
Цианокобаламин таблетированной форме	в 1 мг (1000 мкг)	50 – 150 µg ежедневно при пограничном снижении кобаламина в сыворотке крови. 1000-2000 µg в случае мальабсорбции или невозможности парентеральной терапии	C

Препараты для лечения фолиеводефицитной анемии

Лекарственная группа (МНН)	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательнос- ти
----------------------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------------

Фолиевая кислота	1 мг, 5 мг	При анемии пероральный прием, по 5 мг фолиевой кислоты ежедневно до родоразрешения. Рекомендуемая профилактическая доза составляет 400 мкг в день.	A
------------------	------------	--	---

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Для пациентов, получающих пероральную ферротерапию контрольные исследования ОАК следует проводить через 2 недели от начала лечения. При терапии парентеральными препаратами, особенно с однократным введением, контрольные исследования ОАК могут проводится через 4-8 недель от введения препарата. Пациенты с продолжающимися кровотечениями (например, с наследственной геморрагической телеангиоэктазией) нуждаются в более частом контроле.

Причинами рецидива ЖДА могут быть недостаточная длительность приема пероральных препаратов, продолжающиеся потери крови, некорректный диагноз ЖДА, наличие дополнительных причин для развития анемии.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

Критерии эффективности терапии на амбулаторном уровне:

Железодефицитная анемия:

- разрешение симптомов;
- ретикулоцитарный криз на 7-10 день от начала терапии препаратами железа, при анемии легкой степени может быть не выражен;
- повышение уровня гемоглобина на 10 г/л через 2 недели;
- нормализация уровня гемоглобина к 6-8 неделям от начала лечения.

B12-дефицитная анемия:

- улучшение самочувствия - через 1–2 дня;
- купирование неврологической симптоматики (в течение 3–6 месяцев). Оценка неврологического ответа проводится через 1–3 месяца, в некоторых случаях через 6 месяцев после начала терапии;
- увеличение числа ретикулоцитов - 2–14 день, ретикулоцитарный криз- 5–8 день;
- увеличение гемоглобина и эритроцитов - со 2 недели;

- восстановление уровня метилмалоновой кислоты, гомоцистеина и витамина В₁₂ через 3 месяца;
- восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов через 7–10 дней;
- MCV нормализуется в течение 25–78 дней;
- полное восстановление показателей крови происходит через 1,5–2 месяца.

Фолиеводефицитная анемия:

- быстрое клиническое улучшение, наличие ретикулоцитарного криза через 5–8 дней лечения.
- отсутствие эффекта от противоанемической терапии в амбулаторных условиях.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

Показания к плановой госпитализации определяются тяжестью состояния беременной. Лечение дефицитных анемий пероральной терапией проводится амбулаторно. При использовании парентеральных препаратов железа госпитализация осуществляется в дневной стационар терапевтического профиля.

В особых случаях (нет условий для проведения терапии парентеральными препаратами железа в условиях дневного стационара по месту жительства, тяжелая анемия, срок беременности более 34 недель) беременная госпитализируется в круглосуточный стационар:

- при ЖДА до 36 недель в терапевтический стационар, при его отсутствии – в гематологическое отделение;
- после 36 недель – в отделение патологии беременности [29];
- при В12-дефицитной и фолиеводефицитной анемиях – госпитализация в гематологическое отделение, в сроки более 36 недель – в отделение патологии беременных.

4.1 Показания для экстренной госпитализации:

- состояние после желудочно-кишечного кровотечения Forrest I, Forrest IIА и осмотра хирурга; при выявленном источнике кровотечения в зависимости от источника кровопотери в отделение хирургического профиля (хирургию, гинекологию, проктологию и т.д.);
- тяжелая степень анемии с выраженным анемическим и циркуляторно-гипоксическим синдромами;
- очень тяжелая анемия (гемоглобин менее 40 г/л) независимо от симптомов и срока гестации;
- наличие неврологической симптоматики при В12 дефицитной анемии, гемолиза;
- нарастающая трофологическая недостаточность.

- тяжелая анемия независимо от наличия симптомов в сроки гестации более 34-36 недель.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение –смотрите пункт 3.2

5.3 Медикаментозное лечение –смотрите пункт 3.3

NB! Трансфузия компонентов крови не является методом лечения дефицитных анемий и должна быть максимально ограничена в связи с рисками аллоиммунизации, перегрузки объемом и гемолитической болезни плода, передачи гемотрансмиссивных инфекций. Уровень гемоглобина не является определяющим для оценки показаний к трансфузиям и выбору тактики лечения, т.к. пациенты могут иметь разную степень адаптации к анемии и клинические проявления являются более значимыми.

Показаниями к трансфузии компонентов крови во время беременности могут быть следующие [30,31]:

Беременность <36 недель:

- Hb < 40 г/л с или без признаков сердечной недостаточности или гипоксии;
- Hb 50–70 г/л при наличии признаков сердечной недостаточности, гемодинамической нестабильности*, острого кровотечения.

Беременность >36 недель:

- Hb<70 г/л (решение зависит от анамнеза или клинических проявлений*);
- тяжелая анемия с признаками декомпенсации или острой кровопотери с декомпенсацией.

Критерии гемодинамической нестабильности (должны присутствовать все признаки) [32]: системическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст., изменение сознания, одышка/тахипноэ.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) – см. пункт 3.3;

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) – см. пункт 3.3.

5.4 Хирургическое вмешательство:

Показаниями к хирургическому лечению является продолжающееся кровотечение, нарастание анемии, вследствие причин, которые не могут быть устранены путем медикаментозной терапии.

5.5 Дальнейшее ведение:

Для пациентов, получающих пероральную ферротерапию контрольные исследования ОАК следует проводить через 2 недели от начала лечения. При терапии парентеральными препаратами, особенно с однократным введением, контрольные исследования ОАК проводятся через 4-8 недель от введения препарата. Последующий контроль показателей гемоглобина определяется

ответом на терапию, исходным уровнем гемоглобина, сроками гестации. После нормализации уровня гемоглобина следует продолжать прием в поддерживающей дозе 30-60 мг/сут. перорального железа продолжительностью не менее 3 месяцев для насыщения запасов железа и не менее 6 недель после родов для пополнения запасов [26].

Причинами рецидива ЖДА могут быть недостаточная длительность приема пероральных препаратов, продолжающиеся потери крови, некорректный диагноз ЖДА, наличие дополнительных причин для развития анемии.

При В12 и фолиеводефицитной анемии оценка эффекта гематологических показателей проводится с учетом сроков критериев эффективности. Полное восстановление показателей крови происходит через 1,5–2 мес. После родоразрешения при сохранении анемии – повторное исследование кобаламина и фолиевой кислоты. При необходимости направить на консультацию гематолога.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

Критерии эффективности лечения в стационаре:

- купирование симптомов и повышение уровня гемоглобина на 10 г/л, для мегалобластных анемий – ретикулоцитарный криз, после чего пациентка может быть переведена на амбулаторный этап лечения.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Тургунова Людмила Геннадиевна – доктор медицинских наук, НАО «Медицинский университет Караганды» профессор кафедры внутренних болезней №2.
- 2) Пивоварова Ирина Алексеевна – MD, MBA, ТОО «Центр гематологии» Председатель Правления, Председатель РОО «Казахстанское Общество врачей-гематологов» Республики Казахстан.
- 3) Загурская Елена Юрьевна – ТОО «Центр гематологии», заместитель Председателя Правления.
- 4) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, ТОО «Центр гематологии», врач гематолог, медицинский советник, заместитель председателя РОО «Казахстанское Общество врачей-гематологов» Республики Казахстан.
- 5) Хан Олег Ромуальдович – АО «Научно – исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» ассистент кафедры внутренних болезней, врач гематолог отделении терапии №1.
- 6) Копобаева Ирина Леонидовна – НАО «Медицинский университет Караганды», ассистент-профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, врач эксперт акушер-гинеколог.

7) Юхневич Екатерина Александровна – PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, врач-клинический фармаколог.

6.2 Конфликт интересов: отсутствует.

6.3 Рецензенты:

- 1) Косанова Алия Капархановна – доктор медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», врач-гематолог, профессор кафедры внутренних болезней.
- 2) Миреева Алла Эвельевна – доктор медицинских наук, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры общей врачебной практики №2, независимый аккредитованный эксперт, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории.

6.4 Условия пересмотра протокола: через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

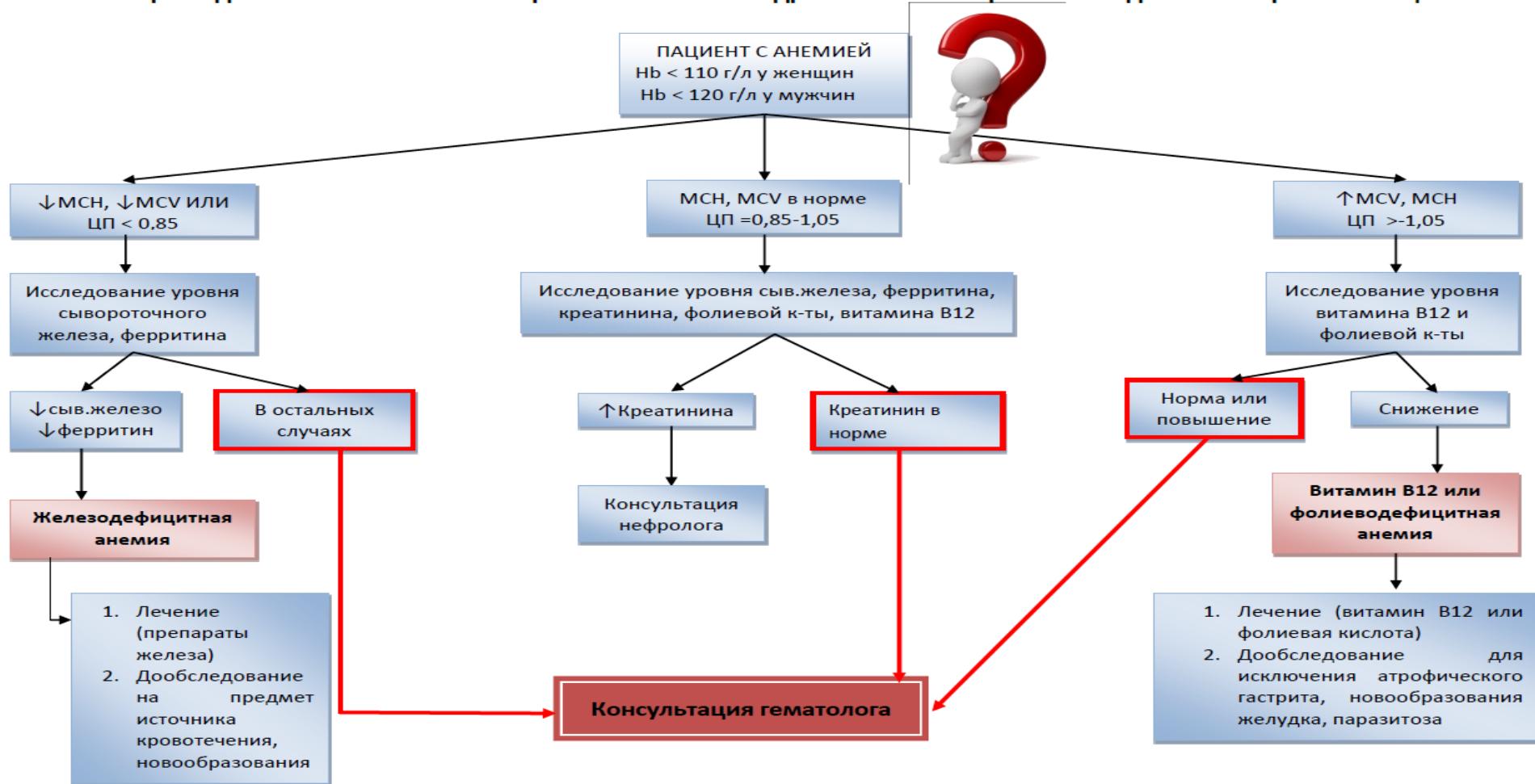
- 1) CDC (1989) CDC criteria for anemia in children and childbearing women. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 138(22):400–404
- 2) WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]/2017.-163c.
- 3) Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia /N Engl J Med 2015; 372:1832-1843.
- 4) Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review /Am J Clin Nutr doi: 10.3945/ajcn.114.103366.
- 5) Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, et al. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 018;10(5):601. Published 2018 May 12. doi:10.3390/nu10050601
- 6) Rahman MM, Abe SK, Rahman MS et al (2016) Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 103(2):495–50410
- 7) Bicakci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. Medicine (Baltimore). 2015; 94(9):e584.
- 8) Сельчук В.Ю. Чистяков С.С. Толокнов Б.О. и соавт. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы /РМЖ, 2012. №1:1.
- 9) WHO (2011) VMNIS. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System, WHO, Geneva, World Health Organisation, Switzerland

- 10) Vinod Devalia, Malcolm S. Hamilton, and Anne M. Molloy Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders/British Journal of Haematology , 2014, 166, 496–513
- 11) Robert C. Langan, MD, Faafp, and Andrew J. Goodbred, St. Luke's Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management/ Am Fam Physician. 2017 Sep 15;96(6):384-389.
- 12) Nosratnejad S, Barfar E, Hosseini H et al (2014) Cost-effectiveness of anemia screening in vulnerable groups: a systematic review. Int J Prev Med 5(7):813–819
- 13) Pavord S, Myers B, Robinson S et al (2012) UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 156(5):588–600
- 14) Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM et al (1998) Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. Clin Chem 44(1):45–51
- 15) Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology/Alliance benchmarking review. J Clin Pathol.2003;56(12):924-926.
- 16) Hershko C, Camaschella C (2014) How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 123(3):326–333
- 17) Takayo Nagao, Makoto HirokawaJ. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults/Gen Fam Med. 2017 Oct; 18(5): 200–204.
- 18) Haddad L, Hawkes C, Udomkesmalee E et al (2016) Global Nutrition Report 2016: From Promise to Impact: Ending Mal-nutrition by 2030. International Food Policy Research Institute, Washington
- 19) World Health Organization (2016) WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, World Health Organization, Switzerland
- 20) Lloyd C (2009) Medical disorders associated with pregnancy: Myles Textbook for Midwives, 15th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 361–396
- 21) Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. Haematologica. 2016;101(1):e6-e7.
- 22) Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec;2016(1):57-66.
- 23) Kapil U, Singh Bhadaria A (2014) National iron-plus initiative guidelines for control of iron deficiency anaemia in India, 2013. The National Medical Journal of India 27:27–9
- 24) Silverstein SB, Rodgers GM (2004) Parenteral iron therapy options. Am J Hematol 76(1):74–78
- 25) The obstetric hematology manual / edited by Sue Pavord, Beverley J. Hunt. Description: Second edition. | Cambridge, United Kingdom; New York, NY : Cambridge UniversityPress, 2017
- 26) Филатов Л.Б. Анемии/метод.пособие для врачей- Екатеринбург, 2006-96с.
- 27) Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (3): CD004655.

- 28) Стандарт организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан/ Утвержден приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 апреля 2018 года № 173
- 29) Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014; 166 (4): 496-513.
- 30) RCOG (2015) Blood transfusion in obstetrics. RCOG green-top guideline 47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London
- 31) Carson JL, Guyatt G, Heddle NM et al (2016) Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 316(19):2025–2035
- 32) Kriplani A, Sharma A, Radhika A.G., et al (2016) FOGSI general recommendations for clinical practice.
- 33) IDA (2011) Good clinical practice recommendations for iron deficiency anemia in pregnancy (IDA) in pregnancy in India. *J Obstetr Gynaecol India* 61(5):569–571
- 34) Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. A NATA consensus statement/ *Blood Transfus.* 2019 Mar; 17(2): 112–136.
- 35) Manuel Muñoz, Jakob Stensballe, Anne-Sophie Ducloy-Bouthors et al. San Luis Obispo County EMS Agency ALS Treatment Protocols 2007 [Rev. 11/1/10].
- 36) UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Society for Haematology and John Wiley & Sons LtdBritish Journal of Haematology, 2020, 188, 819–830

Приложение 1

Алгоритм диагностического поиска при анемическом синдроме на этапе первичной медико-санитарной помощи



Приложение 2

Алгоритм диагностического поиска при макроцитарной анемии

