

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-129-137

## Железодефицитные состояния в практике акушера-гинеколога

Ар.А. Михельсон, Е.Ю. Лебедеко, О.В. Гайда, Ал.А. Михельсон,  
Т.Е. Феоктистова, А.М. Михельсон

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

Нехватка или переизбыток микроэлементов и витаминов ощутимо сказывается на жизнедеятельности организма на всех этапах его существования. Особенно значимо это проявляется во время беременности, так как оказывает непосредственное и отдаленное влияние на плод и новорожденного. Железо как один из основных микроэлементов играет важную роль в механизмах биологического окисления. Его обмен в организме довольно непросто и невозможен без взаимодействия с другими металлами и витаминами. Наиболее тесная взаимосвязь наблюдается с фолиевой кислотой, выполняющей ведущую функцию в широком спектре жизненно важных процессов, в том числе эмбриональных. Учитывая, что железо- и фолиеводефицитные состояния, в крайних случаях переходящие в анемию, весьма негативно сказываются на течении беременности, ее исходе и дальнейшем прогнозе для новорожденного, необходима их коррекция. Препараты для терапии весьма разнообразны, и подбор их должен быть осуществлен согласно особенностям метаболизма железа и фолиевой кислоты. На данный момент из существующих на российском рынке препаратов наиболее полноценно отвечают требованиям (валентность железа; соединение железа; сочетание с синергическими компонентами; форма выпуска) комбинированные препараты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** железо, фолиевая кислота, железодефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, терапия, комбинированные препараты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Михельсон Ар.А., Лебедеко Е.Ю., Гайда О.В. и др. Железодефицитные состояния в практике акушера-гинеколога. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(2):129–137. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-129-137.

## Iron deficiencies in obstetric-gynecologic practice

Ar.A. Mikhelson, E.Yu. Lebedenko, O.V. Gayda, Al.A. Mikhelson,  
T.E. Feoktistova, A.M. Mikhelson

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

### ABSTRACT

Deficiency or excess of microelements and vitamins significantly affects the vital activity at each step of human life. This is particularly significant during pregnancy because of immediate and long-term effects on the fetus and newborn. Iron is one of the essential microelements and plays an important role in the mechanisms of biological oxidation. Iron metabolism in the human body is quite complex and impossible without synergy with other metals and vitamins. Iron is most closely related to folic acid and is critical for many vital processes, including embryogenesis. Considering that iron and folic acid deficiencies (leading to anemias in extreme cases) negatively affect pregnancy course, its favorable outcome, and prognosis for a newborn, these conditions are to be addressed. Medications are diverse, they should be selected based on the specificity of iron and folic acid metabolism. Among preparations currently available in Russia, combined ones best meet the requirements (iron valence, iron compounds, association with synergic components, dosage form).

**KEYWORDS:** iron, folic acid, iron-deficiency anemia, folate-deficiency anemia, therapy, combined preparations.

**FOR CITATION:** Mikhelson Ar.A., Lebedenko E.Yu., Gayda O.V. et al. Iron deficiencies in obstetric-gynecologic practice. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(2):129–137 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-129-137.

### ВВЕДЕНИЕ

Микроэлементы и витамины — малая, но определяющая часть тонко настроенного баланса работы всего организма. Их нехватка или переизбыток ощутимо сказываются на нормальной жизнедеятельности организма человека, так как они входят в состав практически всех ферментов и белков, регулирующих или участвующих в метаболических реакциях.

Некоторые периоды жизни, такие как эмбриогенез, детский возраст, половое созревание, особо требовательны к уровню микроэлементов и витаминов. Для женщин подобным состоянием становится беременность, при которой организм матери является единственным источником «строительных материалов» для плода. Следовательно,

от обеспеченности женщины жизненно важными микроэлементами будет зависеть не только ее благополучие, но и успешность развития и пролонгирования гестации, а также отдаленные исходы для новорожденного [1–7].

Среди патологических состояний беременности, развивающихся в результате дисбаланса важнейших микроэлементов (цинк, медь, магний и железо), особое место занимает плацентарная недостаточность — основа для формирования преэклампсии, задержки роста плода, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов [6, 8]. Кроме того, эти микроэлементы оказывают огромное влияние на развитие вторичных иммунодефицитов, а также сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь вносят вклад в формирование осложнений гестации [9, 10].

## ЖЕЛЕЗО И ЕГО СВОЙСТВА

Невозможно переоценить роль железа в функционировании организма. Железо является одним из базовых микроэлементов и играет важную роль в механизмах биологического окисления. Оно участвует во множестве внутри- и внеклеточных процессов, таких как перенос кислорода к тканям, синтез ДНК, выступает кофактором почти 70 важнейших ферментов [11, 12], задействовано в обмене веществ в мышечной ткани [13]. Ионы железа участвуют в транспорте электронов цитохромов, железосеропротеинов, формируют активные центры окислительно-восстановительных ферментов — оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы. Также железо необходимо для нормального эритропоэза [12]. Таким образом, для поддержания нормального уровня физиологически важных процессов необходим оптимальный запас данного микроэлемента [6]. Большинство литературных источников [12–16] сообщают, что пул железа в организме человека составляет от 3 до 5 г (80–95 мг/кг у женщин и 120–125 мг/кг у мужчин).

Наибольшая доля железа приходится на кислород-связывающие белки: 75–80% — на гемоглобин; 5–10% — на миоглобин; около 1% находится в составе дыхательных ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в клетках и тканях. Оставшиеся 20–25% железа находятся в резерве [12].

Достоверно известно, что у млекопитающих нет активных систем для выведения железа [16]. Суточные потери этого металла (с мочой, желчью, слущенным эпителием, волосами и т. п.) в норме весьма незначительны и достигают 1 мг. Исключением является женский организм в период менструации, когда физиологические потери железа у здоровых женщин составляют 20–30 мг. При длительных и обильных менструациях эта потеря может достигать 50–250 мг за цикл. Другие состояния, при которых расход железа многократно превышает обычные физиологические потребности, — беременность, роды и лактация, когда суммарная потеря железа может доходить до 1700–1800 мг [12].

Поступление железа в организм с пищей обычно составляет 12–15 мг. Однако в пищеварительном тракте усваивается лишь 10–15%, т. е. как раз те самые 1–2 мг экзогенного железа, составляющие физиологическую потребность. Остальной объем восполняется за счет рециркуляции внутреннего пула (лизис старых эритроцитов и распад гемоглобина освобождают около 21–24 мг железа в сутки). При повышенной потребности дефицит железа начинает восполняться за счет резервного, а затем транспортного фондов [12].

С пищей в организм поступают два варианта ионов: так называемые гемовое (двухвалентное —  $Fe^{2+}$ ) и негемовое (трехвалентное —  $Fe^{3+}$ ) железо. Причем гемовое железо более ценное для организма, так как поглощается в 10 раз лучше, чем негемовое.

Первыми участниками метаболизма этого элемента становятся восстанавливающие агенты в желудке (протеазы, соляная кислота), отделяющие гем от гемовых белков и переводящие его в гемин. Не входящее в состав гема  $Fe^{2+}$ , обладающее выраженным токсическим действием, связанным в том числе с высокой способностью генерировать свободные радикалы, в желудке связывается гликопротеином гастротеррином и транспортируется в кишечник [17]. Всасывание железа — активный процесс, происходящий благодаря специфическим белкам-переносчикам, преимущественно в двенадцатиперстной кишке

и проксимальном отделе тощей кишки. При поглощении энтероцитом железо унифицируется и поступает только в виде  $Fe^{2+}$ . На апикальной мембране энтероцита, открытой в просвет кишечника, расположен белковый комплекс — ферроредуктаза щеточной каймы (ферроредуктаза дуоденального цитохрома В, или редуктаза DcytB), которая также восстанавливает трехвалентное железо в закисную форму  $Fe^{2+}$  [14, 18]. Полученное таким образом двухвалентное железо поглощается протон-сопряженным транспортером двухвалентных металлов 1 (DMT 1). Всасыванию трехвалентного железа помогают мобилферрин и  $\beta_3$ -интегрин [18].

Далее железо в составе гемина без изменений проникает в энтероцит с помощью трансмембранного белка-переносчика гема-1 (HCP-1) и лишь в клетке гемоксигеназа 1 (HO-1) отделяет железо от порфиринового кольца. В энтероците  $Fe^{2+}$  может использоваться на собственные нужды клетки, но этот объем совсем невелик, и в основном происходит окисление поступившего железа до  $Fe^{3+}$  ферроксидазой (гефестином) с последующим связыванием его транспортными и запасующими белками — трансферрином, ферритином, гемосидерином.

Трансферрин является компонентом так называемой быстро обменивающейся транспортной системы. Трансферрин образует замкнутый цикл транспортировки от места всасывания железа к костному мозгу и от клеток ретикулоэндотелиальной системы, где происходит распад гемоглобина, к костному мозгу и печени. Трансферрин является также белком острой фазы воспаления, предотвращающим потерю железа при инфекции и повреждениях, минимизирующим уровень гема железа, доступного для захвата бактериями [19]. Его синтез в гепатоцитах находится в прямой зависимости от концентрации железа в плазме, следовательно, при дефиците металла транспорт из кишечника в кровь с его помощью усиливается [12, 14].

Ферритин — компонент медленного обмена железа, содержащийся в клетках практически всех тканей. Связывающая способность одной молекулы апоферритина чрезвычайно высока — по разным оценкам, от 3000 до 4000 ионов  $Fe^{3+}$ . Благодаря этому ферритин играет роль депо, позволяя организму сохранять железо в нетоксичном состоянии, в растворимом и легкодоступном виде [12].

Гемосидерин — плохо растворимый в воде полимер ферритина с повышенной концентрацией железа. Его формирование в цитоплазме начинается при перегрузке клетки железом, когда молекулы ферритина агрегируют.

Также стоит упомянуть лактоферрин — белок, который обнаружен в грудном молоке, слезной жидкости, желчи, синовиальной жидкости, панкреатическом соке и секрете тонкого кишечника, а также в ничтожных количествах содержится в плазме крови. Лактоферрин участвует в иммунных процессах и абсорбции железа в тонком кишечнике [12].

Экспорт железа в плазму опосредуется через единственный трансмембранный белок — ферропортин и контролируется его лигандом — пептидом гепсидином, синтезируемым главным образом гепатоцитами [14]. Гепсидин считается основным регулятором обмена железа [20]. Однако существует и ряд других белковых соединений, участвующих в этом процессе (протеин HFE, ядерные факторы GATA-1 и NFE-2) [12].

Обмен железа также зависит от половых гормонов. Андрогены стимулируют эритропоэз, эстрогены тормозят его,

что, по-видимому, обуславливает меньшее число эритроцитов у женщин по сравнению с мужчинами [12].

Основные источники железа плазмы крови — макрофаги (железо эндогенного происхождения) и эритроциты (железо экзогенного происхождения) [14]. Деградация старых и поврежденных эритроцитов в селезенке — основной источник рециркуляции гемового железа в организме (90% от общей переработки железа). В макрофагах двухвалентное железо высвобождается из гемов гемоглобина и проходит тот же метаболический путь, что и в эритроцитах [16].

В клетках тканей железо сконцентрировано в митохондриях, где оно включено в состав ферментов цитохромов ( $Fe^{3+}$ ), ответственных за процессы тканевого дыхания [16]. Железо в восстановленном состоянии ( $Fe^{3+}$ ) также включено в состав прочих различных ферментов клеток эритроидного ряда костного мозга, тучных клеток, макрофагов, нейтрофилов ретикулоэндотелиальной системы [16]. К таким ферментам относятся цитохромоксидаза, каталаза, пероксидаза, миелопероксидаза [12].

Для нормального эритропоэза необходимы витамины группы В, в первую очередь витамин  $B_{12}$  и фолиевая кислота, принимающие участие в синтезе гемоглобина [12, 21].

## ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ СВОЙСТВА

Фолаты — общее название целой группы соединений, которые играют ведущую роль в широком спектре жизненно важных процессов, наиболее значимые из которых: эритропоэз, синтез и метилирование нуклеиновых кислот, пролиферация и дифференцировка клеток (в том числе эмбриональных и плацентарных структур) [22–26].

Общий фонд метаболитов фолиевой кислоты в организме ограничен и в совокупности составляет 6–10 мг. Организм человека не способен синтезировать фолиевую кислоту самостоятельно, поэтому получает ее лишь из экзогенных источников, это пища и жизнедеятельность кишечной микрофлоры. В отличие от железа, активные механизмы выведения излишков которого в организме отсутствуют, фолиевая кислота успешно экскретируется почками с мочой. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 200 мкг. Женщинам в рамках прегравидарной подготовки, а также беременным рекомендуется употребление 400–800 мкг фолиевой кислоты ежедневно [27].

Место абсорбции фолиевой кислоты в кишечнике практически не отличается от такового для железа, это двенадцатиперстная, проксимальная часть тощей и, частично, подвздошная кишка [22].

Единого мнения о конкретных механизмах переноса фолатов через клеточную мембрану на данный момент нет [22], тем не менее процесс в целом можно описать следующим образом. В эритроцит фолат попадает с помощью активного переноса, относящегося к насыщаемому механизму всасывания [22]. К транспортировке готовы только моноглутаматные формы фолиевой кислоты (содержащие один остаток глутаминовой кислоты). Полиглутаматы подвергаются гидролизу пептидазами кишечника до моноглутаматов и лишь тогда могут быть распознаны рецептором эритроцита. При избытке витамина  $B_9$  кишечный и почечный переносчики фолатов в значительной мере теряют свою активность [22, 28]. В подвздошной кишке существует и неспецифический ненасыщаемый механизм, с чьей помощью всасываются почти без ограничений как восстанов-

ленные, так и невосстановленные фолаты, что в некоторых ситуациях приводит к избыточному их поступлению в организм [22].

При поступлении в кровь до 80% (160–640 нг/мл) фолатов локализуется в эритроцитах, а примерно треть их объема (160–640 нг/мл) циркулирует в плазме в свободной форме [29], оставшаяся часть связана с глобулинами и  $\beta$ -липопротеидами и лишь незначительное количество переносится специальным фолатсвязывающим белком, производным фолатных рецепторов [22].

Часть моноглутаматов восстанавливаются до тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК,  $H_4$ -ФК) и 5-метилтетрагидрофолата ( $N^5$ -метил-ТГФК) в эритроцитах, однако в основном этот процесс происходит в клетках печени [28]. Именно ТГФК является активной формой витамина  $B_9$  и в таком виде депонируется в печени и почках и в ходе дальнейших реакций биосинтеза, связанных единым фолатным циклом, служит источником одноуглеродных (метильных,  $CH_3$ -) фрагментов в клетке.

С фолатным циклом сопряжен другой, не менее важный процесс: при восстановлении  $N^5$ -метил-ТГФК до ТГФК метильная группа переносится сперва на кобаламин с образованием метилкобаламина (метил- $B_{12}$ ), а затем на гомоцистеин, регенерируя из него метионин. Этот цикл метилирования контролируется с помощью ферментов метионин-синтазы (MTR или гомоцистеинметилтрансферазы) и метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) [28].

Гомоцистеин — непротеиногенная цитотоксическая аминокислота. Негативное действие гомоцистеина, направленное на эндотелиальную выстилку сосудов, нарушает реологические свойства крови и ангиодилатацию [30]. Повреждение эндотелия влечет за собой снижение синтеза газотрансмиттера — оксида азота (NO), имеющего широкий спектр биорегуляторного воздействия [31].

## ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Дефицит железа в организме сопряжен с тремя основными причинами. Первая причина связана с повышенной его потребностью в фазу активного роста детей, при занятиях спортом, донорстве, в период беременности и лактации. Вторая причина заключается в повышенной потере ионов железа. Такие состояния развиваются при кровотечениях различной локализации и генеза. Третья причина — нарушение всасывания пищевого железа при болезнях желудочно-кишечного тракта, при недостаточном поступлении его с пищей, при модификациях питания, длительном приеме антацидов, антикоагулянтов, глюкокортикоидов. Свою лепту вкладывают и генетически обусловленные дефекты, снижающие способность к усвоению фолиевой кислоты, однако оценка распространенности этих явлений все еще разнится [27, 32].

Стадиями развития железодефицита являются предлатентная, латентная и собственно манифестная анемия. Легкие формы анемии часто протекают практически бессимптомно [17]. Работ, посвященных распространенности и подробной классификации дефицитных состояний железа и фолиевой кислоты, на данный момент существует множество в связи с распространенностью данной проблемы и отсутствием однозначных взглядов на нее [15, 33–35].

Женщины с момента менархе находятся в зоне риска формирования железодефицитных состояний, которые мо-

гут переходить в железодефицитную анемию (ЖДА). Связано это с регулярными потерями железа во время менструации, повышенным потреблением и соответственно потерей железа во время беременности, родов и лактации, малым интергенетическим интервалом, различными патологиями органов малого таза, сопряженными с геморрагическим синдромом. Особенности пищевого поведения также оказывают большое влияние на формирование железодефицита. Анализ исследований, изучавших потребности в железе при соблюдении норм питания во время беременности, показал, что 100% женщин на этапе гестации получают железо с пищей в объеме ниже рекомендованной нормы [36].

Проблема дефицита железа актуальна и для послеродового периода. В настоящий момент не существует специальных клинических рекомендаций по послеродовому ведению женщин.

В процессе гестации изменяется суточная потребность в железе: в I триместре она увеличивается на 1 мг, во II — на 2 мг, а в III — на 3 мг в сутки. Это обусловлено повышенными потребностями в кислороде как организма матери, так и плода. Количество железа, транспортируемого плоду, даже при наличии анемии у матери обычно остается нормальным. Усиление потребности в железе обусловлено как усиленным эритропозом при физиологической гемоделиции, так и развитием плода и внеплодовых структур [37].

Проблемы, которые возникают при ЖДА, обусловлены гемической гипоксией и тканевым дефицитом железа. Во время беременности железодефицит может приводить к повышенному риску внутриутробной гибели плода, преждевременным родам, задержке роста плода, отслойке плаценты, слабости родовой деятельности, кровотечениям в послеродовом периоде, инфекционным осложнениям, субинволюции матки и гипоголактии. Неблагоприятные эффекты железодефицитных состояний влияют не только на организм женщины, но и определяют исходы беременности, затрагивая здоровье новорожденных. В отдаленной перспективе анемия, выявленная во время беременности у матери, может приводить к сердечно-сосудистым, метаболическим, иммунным нарушениям у детей. По данным ВОЗ [38], дефицит железа у матери в течение последнего триместра беременности, а также у детей в возрасте до 2 лет является неблагоприятным фактором для когнитивного развития ребенка. Несмотря на восполнение запасов железа у детей, рожденных от матерей с дефицитом железа, сохраняются проблемы со здоровьем, обусловленные внутриутробной недостаточностью железа [37].

Железодефицитная анемия — это гипохромная микроцитарная анемия, которая развивается вследствие абсолютного уменьшения запасов железа в организме. Она наиболее распространена среди дефицитных состояний. Во всем мире ЖДА выявляют у 41% беременных женщин и 27% новорожденных детей [39]. При этом в 95% случаев причиной служит железодефицит, существовавший до беременности [40]. В странах с низким и средним уровнем дохода примерно 18% материнских смертей ассоциированы с дефицитом железа. Женщины с латентным дефицитом железа представляют собой категорию повышенного риска развития ЖДА во время беременности, когда потребность в железе возрастает.

Согласно опубликованным данным [41, 42] распространенность послеродовой анемии колеблется в диапа-

зоне от 22% до 29%. В некоторых дискретных популяциях послеродовая анемия выявляется у 35–60%, например при инструментальных родах, ручном удалении плаценты или разрыве влагалища 3-й или 4-й степени.

При истощении запаса фолиевой кислоты происходит нарушение созревания эритроцитов и миелоидных клеток, что приводит к анемии и лейкопении. Фолаты выступают как кофермент в переносе ряда одноуглеродных групп, что обеспечивает биосинтез пуриновых нуклеотидов и дезокситимидиловой кислоты — неотъемлемых компонентов синтеза ДНК и РНК. Участие фолиевой кислоты в пуриновом обмене имеет значение для нормального роста, развития и пролиферации тканей, в том числе для процессов кроветворения, эмбриогенеза [23–26].

Дефицит фолатов прочно ассоциирован с гипергомоцистеинемией, при которой наблюдается снижение концентраций метионина и S-аденозилметионина, что оказывает токсическое действие на нервную систему, приводит к развитию неврологических нарушений [2, 43–45]. Вследствие вышеописанных патологических процессов гипергомоцистеинемия является индикатором и ассоциируется с более высоким риском выкидыша и такими осложнениями беременности, как эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, риск гестационного сахарного диабета [46].

## ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ЖДА

Профилактика дефицита железа заключается в дополнительном пероральном приеме железа в период прекоцепции и на протяжении всей беременности [47].

При лечении ЖДА рекомендованная пероральная доза элементарного железа варьирует от 40 до 200 мг, терапия продолжается до 3–6 мес. [12]. Адекватный ответ на терапию, приблизительно через 2–3 нед. после начала приема препаратов железа, заключается в росте показателей сыворотки крови: гемоглобина (на 0,7–1,0 г/дл в неделю) и ферритина (до 50 мкг/л).

Точно оценить количество всасываемого железа (недостаточное, достаточное или избыточное) затруднительно, поскольку на этот процесс оказывает влияние большое количество факторов: pH содержимого желудка, сочетание с пищевыми продуктами, лекарственными средствами и пр. [12]. Увеличение разовой дозы препарата железа при этом может быть нерациональным из-за существования апоферритинового блока.

Учитывая способность двухвалентного железа оставаться растворимым, пероральные препараты железа представлены его солями, основная из них — сульфат железа [48]. Процент всасывания железа из сульфатных соединений более высокий по сравнению с другими солями, поэтому проведение терапии солевыми препаратами позволяет нормализовать уровень гемоглобина в среднем в течение 2 мес., а депонированного железа — через 3–4 мес.

Свободная диффузия двухвалентного железа увеличивает риск интоксикации железом: отдельные молекулы в аэробных условиях катализируют распространение активных форм кислорода и генерацию высокорезактивных радикалов, таких как  $\text{OH}^\cdot$ , индуцируя перекисное окисление липидов. Наиболее часто встречаются следующие побочные эффекты при проведении пероральной терапии препаратами железа: металлический привкус, раздражение желудка, тошнота, диарея и/или запор (усугубляется

высоким уровнем прогестерона, который замедляет кишечный транзит, и увеличивающейся тяжелой маткой, оказывающей давление на прямую кишку) [49].

В связи с этим появилась необходимость сочетать препараты с протекторами двухвалентного железа, которые повышают эффективность лечения путем стимуляции эритропоэза и гемопоэза и уменьшают побочные эффекты. Сочетание с фолиевой кислотой значительно улучшает усвоение железа и усиливает эритропоэз в силу синергии данных веществ. Однако польза фолатов этим не ограничивается, поскольку высока значимость их влияния на процессы ангиогенеза плаценты, а соответственно, на формирование патологий беременности: плацентарной недостаточности и ее следствий — преэклампсии и задержки роста плода, а при их катастрофическом исходе наступает гибель матери или плода [3, 27]. В начале II триместра начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта, что обеспечивает усиление кровоснабжения плода [8]. Поэтому вполне обоснован дальнейший прием фолиевой кислоты беременными женщинами во II и III триместрах беременности [4, 50]. Накоплены данные [45, 50–53], подтверждающие пользу витамина  $B_9$  в улучшении дальнейших прогнозов для новорожденного.

В настоящее время сформировалось несколько путей улучшения результатов фармакотерапии. К ним относятся: изменение режима дозирования (снижение дозы или увеличение интервала между приемами), разработка новых лекарственных форм препаратов, эффект дополнительных компонентов комбинированных препаратов. Таким образом, выбор препарата основывается на анализе таких характеристик, как валентность и соединение железа, форма фолата, форма выпуска, наличие дополнительных компонентов. Производство лекарственных форм замедленного высвобождения направлено одновременно как на повышение биодоступности элементарного железа, так и на повышение безопасности.

Согласно клиническим рекомендациям «Железодефицитная анемия» [54] применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 нед. в месяц) или альтернирующими (интермиттирующими) режимами (через день в течение месяца) более эффективно и имеет меньшую частоту побочных эффектов в отличие от применявшихся ранее препаратов железа в высоких дозах, в том числе их повторных (2–3 р/сут) приемов.

Поскольку клетки кишечника могут усваивать железо ограниченно, а их обновление происходит каждые 5–6 дней, прием дозы препарата через день приводит к улучшению всасывания перорального железа, так как дает доступ к ионам металла новым эпителиальным клеткам. При снижении концентрации свободных ионов железа уменьшается риск развития оксидативного стресса [55]. Все это также сокращает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лекарственные препараты железа с пролонгированным высвобождением обладают большей безопасностью, обеспечивая длительное равномерное поддержание необходимой концентрации лекарственного вещества в организме, что также снижает частоту и выраженность побочных эффектов [56].

Сочетание действующего вещества и матрицы по сути является дисперсной системой и обладает соответствующими свойствами. Полимерная матрица в данном случае выступает в качестве водонерастворимой дисперсной

среды, из которой, при поступлении препарата в желудочно-кишечный тракт и встрече с пищеварительными соками, в значительном объеме состоящими из воды, постепенно по градиенту концентрации вымывается дисперсная фаза (сульфат железа) [56]. Поэтапная деградация полимера под действием пищеварительных ферментов открывает доступ к более глубоким слоям, содержащим уже раствор сульфата железа. Внешний слой матрицы набухает, формируя слой гидрогеля на поверхности и обеспечивая высвобождение вещества с определенной скоростью [57]. Соотношение карбоксильных и эфирных групп, входящих в состав матрицы мономерных остатков, определяет значения pH, при которых будет происходить ее разрушение и, соответственно, контроль локализации высвобождения лекарственного вещества.

На данный момент из обращающихся на российском рынке препаратов железа отвечает требованиям (валентность железа, соединение железа, сочетание с синергическими компонентами, форма выпуска) препарат Гино-Тардиферон® («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), в котором используются матрицеобразующие компоненты Eudragit RL и RS, обладающие независимым от pH набуханием [56, 57, 59]. Препарат Гино-Тардиферон® представляет собой комплекс сульфата железа и фолиевой кислоты с модифицированным высвобождением двухвалентного железа. Комбинация сульфата железа и вспомогательных веществ обеспечивает постепенное и непрерывное высвобождение железа. Всасывание усиливается по мере истощения запасов железа и снижается при его достаточных уровнях. Фолиевая кислота в данном случае характеризуется обычным, не замедленным высвобождением [59–63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность зачастую протекает на фоне дефицита микроэлементов и витаминов, участвующих в основополагающих метаболических процессах организмов матери и плода. Дефицит железа и фолиевой кислоты пагубно сказывается не только на исходе самой гестации и родов, но и ухудшает прогноз состояния здоровья женщины и новорожденного. Во время беременности потребность в железе возрастает практически экспоненциально к концу II триместра.

Известно, что эффективнее всасывается  $Fe^{2+}$ , тогда как  $Fe^{3+}$  требует дополнительных факторов (наличия соляной кислоты, витамина С и др.) и работы ферментов (ферроредуктаз) для окисления иона  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ . Также лучше усваиваются органические, чем неорганические, соединения железа, а среди них лучше — комплексы с белками, чем с полисахаридами. Следующим фактором является наличие синергических компонентов, отсутствие или недостаток которых может снижать биологические эффекты железа. Дозировка препарата в пересчете на элементарное железо также имеет большое значение, так как увеличение суточной дозы повышает частоту и выраженность побочных реакций. Важно и то, что пероральные препараты железа из-за более низкого количества и выраженности побочных эффектов предпочтительнее парентеральных форм, и прежде всего препараты, обладающие эффектом замедленного высвобождения. Все вышеперечисленные характеристики накладывают определенные требования на препараты, применяемые

для терапии железодефицитных состояний у беременных. Таким препаратом является Гино-Тардиферон®, способствующий предотвращению развития дефицита железа и фолиевой кислоты во время беременности за счет надлежущего гематологического ответа и поддержания концентрации фолиевой кислоты. ▲

### Литература

1. Wen S.W., Guo Y., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A Cohort study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149818. DOI: 10.1371/journal.pone.0149818.
2. Kharb S., Aggarwal D., Bala J., Nanda S. Evaluation of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic womens. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(3):234–238. DOI: 10.2174/1573402112666161010151632.
3. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
4. McAlpine J.M., Scott R., Scuffham P.A. et al. The association between third trimester multivitamin/mineral supplements and gestational length in uncomplicated pregnancies. *Women Birth*. 2016;29(1):41–46. DOI: 10.1016/j.wombi.2015.07.185.
5. Li B., Zhang X., Peng X. et al. Folic acid and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:1284. DOI: 10.3389/fnins.2019.01284.
6. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А. и др. Нарушение баланса свободных металлов и металлосодержащих белков в околоплодных водах при плацентарной недостаточности. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(5):266–270. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270.
7. Радзинский В.Е., Климова О.И., Мингалев Н.В. и др. Преодоление недостатка витаминов и минералов как компонент прегравидарной подготовки (по материалам результатов открытой наблюдательной программы «ГЕРА»). *StatusPraesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2021;3(77):60–65.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):5–15. DOI: 10.17116/rosakush2020200115.
9. Бережной В.В., Корнева В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста. *Современная педиатрия*. 2016;3(75):45–53. DOI: 10.15574/SP.2016.75.45.
10. Шаповал И.А., Гасанова П.О. Железо, абсорбция, транспорт. *Вестник гематологии*. 2016;12(1):31–38.
11. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин — от метаболита до лекарственного средства. *Психофармакология и биологическая наркологи*. 2006;6(3):1254–1269.
12. Громова О.А., Ребров В.Г. Железо как жизненно необходимый нутриент. Эффективная фармакотерапия: Акушерство, гинекология. 2012;2:46–52.
13. Roberts N., Bourque S.L., Renaud S.J. Maternal iron homeostasis: effect on placental development and function. *Reproduction*. 2020;160(4):R65–R78. DOI: 10.1530/REP-20-0271.
14. Духанин А.С. Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике. *Гинекология*. 2021;23(4):300–306. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064.
15. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Сметанина Н.С. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом». М.; 2014.
16. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Ночная Ю.А., Руднов В.А. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;1:20–35. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. *Земский врач*. 2010;2:39–44.
18. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Физиология метаболизма железа. *Анемия*. 2004;1:3–10.
19. Ярец Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков. Гомель; 2015.
20. Шахвердиева И.Дж. Изучение гемсидина и других белков — регуляторов обмена железа в различные trimestры беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(8):477–480. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-477-480.
21. Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палей; 2001.
22. Шалджян А.Л., Вартанян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(3):9–14. DOI: 10.14341/OMET201639-14.
23. Irwin R.E., Thursby S.-J., Ondičová M. et al. A randomized controlled trial of folic acid intervention in pregnancy highlights a putative methylation-regulated control element at ZFP57. *Randomized Controlled Trial Clin Epigenetics*. 2019;11(1):31. DOI: 10.1186/s13148-019-0618-0.
24. Harrison A., Pentieva K., Ozaki M. et al. Assessment of candidate folate sensitive-differentially methylated regions in a randomised controlled trial of continued folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy. *Ann Hum Genet*. 2019;83(1):23–33. DOI: 10.1111/ahg.12281.
25. Caffrey A., Irwin R.E., McNulty H. et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):566–575. DOI: 10.1093/ajcn/nqx069.
26. Mills J.L., Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Am Clin Mol Teratol*. 2004;70(11):844–845. DOI: 10.1002/bdra.20075.
27. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин. *Трудный пациент*. 2013;9:26–31.
28. Litwack G. *Human Biochemistry (Second Edition)*. Academic Press, 2022. DOI: 10.1016/B978-0-323-85718-5.00021-2.
29. Павлович С.В. Фолаты: мифы и реальность. XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди's Лабораторис Лтд». Гинекология. 2012;5.
30. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;70:113–120.
31. Михельсон А.А., Погорелова Т.Н., Гунько В.О. и др. Нарушение обмена аминокислот — предшественников газотрансмиттеров при преждевременных родах. *Биомедицинская химия*. 2021;67(5):443–448. DOI: 10.18097/BMC20216705443.
32. Давыдова Ю.В. Фолиеводефицитные состояния и роль их коррекции в профилактике акушерских и перинатальных осложнений. *Perinatology and pediatric Ukraine*. 2018;1(73):63–68. DOI: 10.15574/PP.2018.73.63.
33. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Стуров В.Г. и др. Анемия и репродуктивное здоровье. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019.
34. Сорокина А.В. Анемия у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;5:132–137. DOI: 10.17116/rosakush2015154132-137.
35. Демидова М.А., Малыгин А.С. Фолаты и репродуктивное здоровье женщин: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. *Новости. Мнения. Обучение*. 2021;9(33):29–34. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3-29-34.
36. Milman N.T. Dietary iron intake in pregnant women in Europe: a review of 24 studies from 14 countries in the period 1991–2014. *J Nutr Metab*. 2020;2020:7102190. DOI: 10.1155/2020/7102190.
37. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
38. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
39. Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. *World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia*. Geneva, World Health Organization; 2008.
40. Milman N. *Prepartum anaemia: prevention and treatment*. *Ann Hematol*. 2008;87:949–959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
41. Medina G.C., León J., Romaní V.A. Maternal anaemia after delivery: prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38:55–59. DOI: 10.1080/01443615.2017.1328669.
42. Auerbach M., Abernathy J., Juul S. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(6):1002–1005. DOI: 10.1080/14767058.2019.1619690.
43. Choudhury S., Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy. *Med Hypotheses*. 2015;85(1):64–67. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.03.027.
44. Moretti R. Vitamin D, Homocysteine and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:169. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00169.
45. Schrott R., Murphy S.K. Folic acid throughout pregnancy: too much? *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):497–498. DOI: 10.1093/ajcn/nqy055.
46. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

47. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol.* 2021;1;138(2):e55–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004477.
48. Круглов Д.С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2017;4:26–41.
49. Pavord S., Daru J., Prasanna N. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819–830. DOI: 10.1111/bjh.16221.
50. McNulty H., Rollins M., Cassidy T. et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial) Randomized Controlled Trial. *BMC Med.* 2019;17(1):196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4.
51. Zhu X., Wei L., Cao D. et al. Low serum folate status in the second trimester increase the risk of low birthweight in Chinese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(11):2037–2044. DOI: 10.1111/jog.13757.
52. Henry L.-A., Cassidy T., McLaughlin M. et al. Folic Acid Supplementation throughout pregnancy: psychological developmental benefits for children Randomized Controlled Trial. *Acta Paediatr.* 2018;107(8):1370–1378. DOI: 10.1111/apa.14290.
53. Caffrey A., McNulty H., Rollins M. et al. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial Randomized Controlled Trial. *BMC Med.* 2021;19(1):73. DOI: 10.1186/s12916-021-01914-9.
54. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. М.; 2021.
55. Stoffel N.U., Cercamondi C.I. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524–e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
56. Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н. Особенности использования полимеров Eudragit® для создания готовых лекарственных форм биологически активных веществ. *Auditorium.* 2020;1(25):8–13.
57. Совет экспертов «Железодефицитные состояния у беременных: новая комбинация — новые возможности». Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):79–82. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-79-82.
58. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор). *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;50(7):44–50. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
59. Осипян Е.Э., Ших Е.В., Дроздов В.Н. Технологии пролонгированного высвобождения: влияние на эффективность и безопасность препаратов железа. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;3:149–155. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-149-155.
60. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Пероральная пролонгированная форма препарата железа для лечения железодефицитной анемии: клинический разбор и фармакоэкономическая оценка. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(2):88–94. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-94.
61. Бертумье Д., Дюпинье П., Трануа Ф. Композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества, способ ее получения и применение. Патент №2414211 (Электронный ресурс.) URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (дата обращения: 14.02.2022).
62. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для профилактики и лечения железодефицита во время беременности. *Фармакология и Фармакотерапия.* 2021;4:20–27.
63. Инструкция по медицинскому применению препарата Гино-Тардиферон®. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46&t=) (дата обращения: 14.02.2022).
64. Li B., Zhang X., Peng X. et al. Folic acid and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Front Neurosci.* 2019;13:1284. DOI: 10.3389/fnins.2019.01284.
65. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Nikashina A.A. et al. Violation of the balance of free metals and metal-containing proteins in amniotic fluid in placental insufficiency. *Clinical laboratory diagnostics.* 2021;66(5):266–270 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270.
66. Radzinsky V.E., Klimova O.I., Mingaleva N.V. et al. Overcoming the lack of vitamins and minerals as a component of preconception preparation (based on the results of the open observational program "HERA"). *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, barren marriage.* 2021;3(77):60–65 (in Russ.).
67. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist.* 2020;20(1):5–15 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush202020115.
68. Berezhnoy V.V., Korneva V.V. Complex approaches to curing teenage deficiencies of iron, zinc and vitamins of b group. *Modern Pediatrics.* 2016;3(75):45–53 (in Russ.). DOI: 10.15574/SP.2016.75.45.
69. Shamov I.A., Gasanova P.O. Iron, absorption, transport. *Bulletin of hematology.* 2016;12(1):31–38 (in Russ.).
70. Vashchenko V.I., Vashchenko T.N. Ceruloplasmin — from metabolite to drug. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2006;6(3):1254–1269 (in Russ.).
71. Gromova O.A., Rebrov V.G. Iron as a vital nutrient. *Effective Pharmacotherapy: Obstetrics, gynecology.* 2012;2:46–52 (in Russ.).
72. Roberts H., Bourque S.L., Renaud S.J. Maternal iron homeostasis: effect on placental development and function. *Reproduction.* 2020;160(4):R65–R78. DOI: 10.1530/REP-20-0271.
73. Dukhanin A.S. Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice. *Gynecology.* 2021;23(4):300–306 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064.
74. Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Smetanina N.S. Federal clinical guidelines "Diagnosis and treatment of secondary iron overload". М.; 2014 (in Russ.).
75. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Nochnaya Yu.A., Rudnov V.A. Anemia of inflammation: features, the necessity for and possibility of correction (literature review). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2019;1:20–35 (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35.
76. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhidis A.K. Adverse effects of iron sulfate in obstetrics, pediatrics and therapeutics. *Zemskiy vrach.* 2010;2:39–44 (in Russ.).
77. Ermolenko V.M., Filatova N.N. Physiology of iron metabolism. *Anemia.* 2004;1:3–10 (in Russ.).
78. Yarets Yu.I. Specific proteins: a practical guide for physicians: in 2 parts. Part II. Clinical and diagnostic significance of the determination of specific proteins. *Gomel;* 2015 (in Russ.).
79. Shahverdieva I.J. Changes of cytokine profile in the blood of pregnant women with anemia. *Clinical laboratory diagnostics.* 2019;64(8):477–480 (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-477-480.
80. Tutelyan V.A. Vitamins and trace elements in clinical pharmacology. М.: Palea; 2001 (in Russ.).
81. Shaldzhyan A.L., Vartanyan G.S., Saaryan A.V., Agadzhanov M.I. Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. *Obesity and metabolism.* 2016;13(3):9–14 (in Russ.). DOI: 10.14341/OMET201639-14.
82. Irwin R.E., Thursby S.-J., Ondičová M. et al. A randomized controlled trial of folic acid intervention in pregnancy highlights a putative methylation-regulated control element at ZFP57. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):31. DOI: 10.1186/s13148-019-0618-0.
83. Harrison A., Pentieva K., Ozaki M. et al. Assessment of candidate folate sensitive-differentially methylated regions in a randomised controlled trial of continued folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy. *Ann Hum Genet.* 2019;83(1):23–33. DOI: 10.1111/ahg.12281.
84. Caffrey A., Irwin R.E., McNulty H. et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(4):566–575. DOI: 10.1093/ajcn/nqx069.
85. Mills J.L., Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Am Clin Mol Teratol.* 2004;70(11):844–845. DOI: 10.1002/bdra.20075.
86. Shikh E.V., Makhova A.A. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. *Difficult patient.* 2013;9:26–31 (in Russ.).
87. Litwack G. *Human Biochemistry (Second Edition).* Academic Press, 2022. DOI: 10.1016/B978-0-323-85718-5.00021-2.
88. Pavlovich S.V. Folate: myths and reality. XIII All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". Satellite Symposium of Dr. Reddy's Laboratories Ltd. *Gynecology.* 2012;5(in Russ.).
89. Larina T.N., Suprun S.V. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (review). *Bull physical and pat breath.* 2018;70:113–120 (in Russ.).

## References

1. Wen S.W., Guo Y., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia—A Cohort study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149818. DOI: 10.1371/journal.pone.0149818.
2. Kharb S., Aggarwal D., Bala J., Nanda S. Evaluation of homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic women. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(3):234–238. DOI: 10.2174/1573402112666161010151632.
3. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
4. McAlpine J.M., Scott R., Scuffham P.A. et al. The association between third trimester multivitamin/mineral supplements and gestational length in uncomplicated pregnancies. *Women Birth.* 2016;29(1):41–46. DOI: 10.1016/j.wombi.2015.07.185.

31. Mikhelson A.A., Pogorelova T.N., Gunko V.O. et al. Impairments in metabolism of amino acids — precursors of gasotransmitters in the premature birth. *Biomedical Chemistry*. 2021;67(5):443–448 (in Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20216705443.
32. Davydova Yu.V. Folate deficiency and the role of its correction in prevention of obstetric and perinatal complications. *Perinatology and Pediatrics Ukraine*. 2018;1(73):63–68 (in Russ.). DOI: 10.15574/PP.2018.73.63.
33. Radzinsky V.E., Solovieva A.V., Sturov V.G. et al. Anemia and reproductive health. M.: Editorial staff of StatusPraesens; 2019 (in Russ.).
34. Sorokina A.V. Anemia in pregnancy. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2015;5:132–137 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush2015154132-137.
35. Demidova M.A., Malygin A.S. Folate and women's reproductive health: a modern view on the problem. *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education*. 2021;9(33):29–34 (in Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3-29-34.
36. Milman N.T. Dietary iron intake in pregnant women in Europe: a review of 24 studies from 14 countries in the period 1991–2014. *J Nutr Metab*. 2020;2020:7102190. DOI: 10.1155/2020/7102190.
37. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
38. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
39. Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. *World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia*. Geneva, World Health Organization; 2008.
40. Milman N. *Prepartum anaemia: prevention and treatment*. *Ann Hematol*. 2008;87:949–959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
41. Medina G.C., León J., Romani V.A. Maternal anaemia after delivery: prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38:55–59. DOI: 10.1080/01443615.2017.1328669.
42. Auerbach M., Abernathy J., Juul S. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(6):1002–1005. DOI: 10.1080/14767058.2019.1619690.
43. Choudhury S., Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy. *Med Hypotheses*. 2015;85(1):64–67. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.03.027.
44. Moretti R. Vitamin D, Homocysteine and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:169. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00169.
45. Schrott R., Murphy S.K. Folic acid throughout pregnancy: too much? *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):497–498. DOI: 10.1093/ajcn/nqy055.
46. Zhuchenko L.A. *Primary mass prevention of folate-dependent congenital malformations: thesis*. M.; 2009 (in Russ.).
47. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233*. *Obstet Gynecol*. 2021;1138(2):e55–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004477.
48. Kruglov D.S. The medicines employed for prevention and cure iron deficiency status. *Scientific review. Medical Sciences*. 2017;4:26–41 (in Russ.).
49. Pavord S., Daru J., Prasanna N. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819–830. DOI: 10.1111/bjh.16221.
50. McNulty H., Rollins M., Cassidy T. et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASST Offspring Trial) Randomized Controlled Trial. *BMC Med*. 2019;17(1):196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4.
51. Zhu X., Wei L., Cao D. et al. Low serum folate status in the second trimester increase the risk of low birthweight in Chinese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(11):2037–2044. DOI: 10.1111/jog.13757.
52. Henry L.-A., Cassidy T., McLaughlin M. et al. Folic Acid Supplementation throughout pregnancy: psychological developmental benefits for children Randomized Controlled Trial. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1370–1378. DOI: 10.1111/apa.14290.
53. Caffrey A., McNulty H., Rollins M. et al. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2021;19(1):73. DOI: 10.1186/s12916-021-01914-9.
54. *Clinical guidelines "Iron deficiency anemia"*. M.; 2021 (in Russ.).
55. Stoffel N.U., Cercamondi C.I. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e524–e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
56. Grekhneva E.V., Kudryavtseva T.N. Features of the use of Eudragit® polymers for the creation of finished dosage forms of biologically active substances. *Auditorium*. 2020;1(25):8–13 (in Russ.).
57. Expert Council "Iron-deficiency conditions in pregnant women: new combination — new opportunities" *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2021;9(4):79–82 (in Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-79-82.
58. Demina N.B. Current trends in the development of technologies for matrix formulations with modified release (review). *Chemical Pharmaceutical J*. 2016;50(7):44–50 (in Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
59. Osipyan E.E., Shikh E.V., Drozdov V.N. Prolonged-release technologies: influence on the efficacy and safety of iron formulations. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019;3:149–155 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-149-155.
60. Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Oral long-acting form of iron preparation for the treatment of iron deficiency anemia: clinical review and pharmaco-economic evaluation. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):88–94 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-94.
61. Berthumier D., Dupinet P., Tranoy F. Composition with prolonged release of the active substance, method of its preparation and use. Patent No. 2414211 (Electronic resource.) URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (access date: 14.02.2022) (in Russ.).
62. Shikh E.V., Makhova A.A. Clinical and pharmacological approaches to the choice of drug for the prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy. *Pharmacology and Pharmacotherapy*. 2021;4:20–27 (in Russ.).
63. Instructions for the medical use of the drug Gino-Tardiferon® (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGUID=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46&t=) (access date: 14.02.2022) (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Михельсон Артур Александрович** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-8282-2248.

**Лебеденко Елизавета Юрьевна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-2602-1486.

**Гайда Оксана Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-6966-1793.

**Михельсон Александр Александрович** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-5053-5941.

**Феокистова Татьяна Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-1591-2013.

**Михельсон Алия Михайловна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-1680-8509.

**Контактная информация:** Михельсон Артур Александрович, e-mail: [artur.mikhelson@gmail.com](mailto:artur.mikhelson@gmail.com).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 04.03.2022.**

**Поступила после рецензирования 31.03.2022.**

**Принята в печать 25.04.2022.**



**ABOUT THE AUTHORS:**

**Artur A. Mikhelson** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8282-2248.

**Elizaveta Yu. Lebedenko** — Dr. Sc. (Med.), associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2602-1486.

**Oksana V. Gayda** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6966-1793.

**Aleksandr A. Mikhelson** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5053-5941.

**Tatyana E. Feoktistova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1591-2013.

**Aliya M. Mikhelson** — C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1680-8509.

**Contact information:** Artur A. Mikhelson, e-mail: artur.mikhelson@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 04.03.2022.**

**Revised 31.03.2022.**

**Accepted 25.04.2022.**

**ТардиФерон®** ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА!  
Железа сульфат

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У БЕРЕМЕННЫХ\* **Гино-ТардиФерон®** Железа сульфат + Фолиевая кислота



**ВЫБОР  
ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
КОМПЛЕАЕНСА<sup>3</sup>**

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ<sup>3</sup>



Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15.  
Тел: +7 (495) 789-95-33, Факс +7 (495) 789-95-34,  
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com/ru-ru  
Информация только для медицинских работников

1. Инструкция по применению ТардиФерон®. Регистрационный номер ЛП-№(000332)-(PF-RU).  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гино-ТардиФерон® ЛС-000300.  
3. Palacios S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. Sci World J 2012, Article ID 846824. 4. Патент № 2414211. \* Прием препарата рекомендован со 2 триместра беременности.

**Торговое название:** ТардиФерон®. **МНН:** железа сульфат. **Показания:** лечение железодефицитной анемии (ЖДА); профилактика железодефицитных состояний (ЖДС) в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей. **Противопоказания:** повышенное содержание железа в организме, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения:** для взрослых и детей старше 6 лет. Внутрь перед едой или во время еды. Лечение ЖДА: 1-2 табл. в сутки. Профилактика ЖДС в период беременности: по 1 табл. 1 раз в сутки или 1 раз в 2 суток с 4 месяца беременности. **Побочное действие:** запор, диарея, вздутие живота, изменение цвета кала, тошнота. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. ЛП-№(000332)-(PF-RU).

**Торговое наименование:** Гино-ТардиФерон®. **МНН:** Железа сульфат + Фолиевая кислота. **Показания:** профилактика сочетанного дефицита железа и фолиевой кислоты в период беременности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов состава; любая форма анемии, обусловленная не дефицитом железа; нарушенный метаболизм железа; непереносимость железа; тяжелые заболевания печени и почек; детский возраст до 18 лет. **Способ применения:** 1 табл. внутрь ежедневно или через день на протяжении двух последних триместров беременности. **Побочное действие:** запор, диарея, вздутие живота, боль в животе, изменение цвета кала, тошнота. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. ЛС-000300. 3-PFM-TAR-MAR-2022.