

УДК 618.3:616.155.194.8-08-039.57:615.273

Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, А.К. Байдер, Л.П. Бутенко

Профилактика акушерских осложнений при анемии хронического заболевания

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):37-41; doi 10.15574/PP.2017.70.37

В статье приведены данные о патогенезе, особенностях течения и лечения анемии хронического заболевания — второй по частоте в мире анемии, наблюдающейся при воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваниях. Выделены основные биомаркеры, особенности диагностики, развития и риски анемии хронического заболевания у беременных с аутоиммунными заболеваниями. Анемия хронического заболевания вносит значительный вклад в повышение заболеваемости беременных с воспалительными, аутоиммунными, инфекционными и злокачественными заболеваниями. Понимание патогенеза анемии хронического заболевания, ключевой роли гепсидина в регуляции всасывания и высвобождения железа, правильный анализ биомаркеров анемии и воспаления позволяют выработать правильную тактику лечения анемии у беременных. Применение сахара железа в данной группе беременных является целесообразным с точки зрения патогенеза, позволяет добиться быстрого эффекта в лечении анемии при высоком профиле безопасности.

Ключевые слова: анемия хронического воспаления, аутоиммунные заболевания, беременность, гепсидин, биомаркеры анемии, препараты внутривенного железа.

Prophylactics of obstetric disorders in anemia of chronic disease

Iu. V. Davydova, A. A. Ogorodnyk, A. Yu. Limanska, A. K. Bayder, L. P. Butenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents data of the pathogenesis, clinical peculiarities and treatment of anemia of chronic disease observed in inflammatory, infectious and oncological diseases. The main biomarkers, diagnostic tools, and risks of anemia of chronic disease in pregnant women with chronic diseases are analyzed in the article. Anemia of chronic disease makes a significant contribution to increasing incidence of obstetric disorders in pregnant women with inflammatory, autoimmune, infectious, malignant diseases. The pathogenesis of anemia of chronic disease, with the key role of hepcidin in the regulation of iron absorption and release is presented. Proper analysis of inflammation and anemia biomarkers allows developing the efficacious therapeutic approach to anemia of chronic disease in pregnant women. The intravenous iron therapy in this group of pregnant women is appropriate and allows to achieve the rapid effect in the treatment of anemia with a high safety profile.

Key words: anemia of chronic inflammation, autoimmune diseases, pregnancy, hepcidin, biomarkers of anemia, intravenous iron.

Профілактика акушерських ускладнень при анемії хронічного захворювання

Ю.В. Давидова, А.А. Огородник, А.Ю. Ліманська, А.К. Байдер, Л.П. Бутенко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті наведено дані про патогенез, особливості перебігу та лікування анемії хронічного захворювання — другої за частотою у світі анемії, яка спостерігається при запальних, інфекційних та онкологічних захворюваннях. Виділено основні біомаркери, особливості діагностики, розвитку та ризику анемії хронічного захворювання у вагітних з аутоімунними захворюваннями. Анемія хронічного захворювання робить значний внесок у підвищення рівня захворюваності вагітних із запальними, аутоімунними, інфекційними, злоякісними захворюваннями. Розуміння патогенезу анемії хронічного захворювання, ключової ролі гепсидину в регуляції всмоктування і вивільнення заліза, правильний аналіз біомаркерів анемії і запалення дають змогу виробити правильну тактику лікування анемії у вагітних. Застосування сахарату заліза в даній групі вагітних є доцільним з точки зору патогенезу, дозволяє досягти швидкого ефекту в лікуванні анемії при високому профілі безпеки.

Ключові слова: анемія хронічного запалення, аутоімунні захворювання, вагітність, гепсидин, біомаркери анемії, препарати внутрішньовенного заліза.

Анемия хронического заболевания (АХЗ) — вторая по частоте в мире анемия, наблюдающаяся при воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваниях (табл. 1). Центральное место в развитии АХЗ занимает нарушенный гомеостаз железа, характеризующийся уменьшением абсорбции и невозможностью рециркуляции железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к гипоферремии (низкий уровень железа, связанного с трансферрином) и нарушению эритропоэза [1, 4, 5].

Провоспалительные цитокины выполняют роль триггеров в развитии гипоферремии и АХЗ, что реализуется главным образом за

счет эритрофагоцитоза и повышения экспрессии белкового двухвалентного металлоторанспортера 1 (DMT 1). В результате имеет место увеличение поглощения железа в активированные макрофаги и удержание железа в макрофагах путем снижения регуляции экспрессии ферропортина. Следовательно, высвобождение железа из макрофагов блокируется [1, 6].

При АХЗ нарушается функция ферропортина, трансмембранного экспортера железа из дуоденоцитов в кровотока. Большую роль в патофизиологии АХЗ играет гепсидин, острофазный белок, регулирующий поглощение железа, экспрессия которого индуцируется липополисахаридами, IL 6 и ингибируется

Таблица 1

Анемия хронического заболевания в клинике экстрагенитальной патологии

Воспалительные и аутоиммунные заболевания	Инфекционные заболевания	Онкологические заболевания
Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Саркоидоз Системный васкулит Воспалительные заболевания кишечника	Вирусные Бактериальные Грибковые Паразитарные	Гемобластозы Солидные опухоли
Хроническая почечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность		

фактором некроза опухоли альфа [3, 4]. Гепсидин отвечает за уменьшение абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), блок высвобождения железа из макрофагов. Недавно идентифицированный ген гемоювулин может действовать совместно с гепсидином для индукции данных изменений [1].

Конечным результатом данных изменений становится ограниченная доступность железа для прогениторов эритроидных клеток и изменение их пролиферации, что приводит к нарушению биосинтеза гема [5, 6].

Группа пациенток с аутоиммунными заболеваниями находится в высоком риске возникновения анемии во время беременности. Анемия является распространенным клиническим состоянием у пациенток с системной красной волчанкой, при этом наиболее распространенная форма анемии — АХЗ, но в данной группе пациенток также имеет место аутоиммунная гемолитическая анемия, железодефицитная анемия, миелотоксичность, вызванная лекарственными средствами, и анемия хронической почечной недостаточности [1, 3]. Подтверждены данные о том, что иммунная система, которая у людей с хроническими заболеваниями находится в постоянно активном состоянии, производит вещества, влияющие на развитие, депонирование и транспорт железа внутри

организма. Клетки иммунной системы продуцируют цитокины, специализированные белки, стимулирующие или ингибирующие функцию других клеток иммунной системы.

АХЗ — это гиперпролиферативный процесс, при этом наблюдается уменьшение активности эритропоэтина за счет снижения его выработки и повышения устойчивости к нему, обусловленной выработкой аутоантител (anti-Epo). Дифференциальная диагностика различных видов анемии представлена в таблице 2.

Успех в лечении анемии хронического заболевания связан с эффективностью лечения основного заболевания. Если лечение основного заболевания вне беременности является успешным, то коррекция анемии обычно происходит достаточно быстро или полностью устраняется без прямого лечения. В период гестации получение контроля над активностью аутоиммунного заболевания, успешное лечение инфекционного процесса, онкологической патологии является абсолютно необходимым условием эффективного лечения, но медикаментозная коррекция анемии также абсолютно необходима.

Стандартным подходом в лечении анемии при беременности являются пероральные препараты железа, к преимуществам которых рутинно относится доступность, дешевизна,

Таблица 2

Биомаркеры дифференциальной диагностики видов анемии

Показатель	Дефицит железа без ЖДА	ЖДА	АХЗ	АХЗ/ЖДА
Уровень гемоглобина	Нормальный	Снижен	Снижен	Снижен
Маркеры воспаления (С-реактивный протеин, прокальцитонин)	—	—	Повышены	Повышены
Ферритин	Низкий	Низкий	Нормальный/высокий	Нормальный
Насыщение трансферрина	Низкое	Низкое	Низкое	Низкое
Гепсидин сыворотки крови	Низкий	Низкий	Высокий	Нормальный
sTfR log / ферритин соотношение	Повышен	Повышен	Низкий	Повышен
Фактор дифференциации роста 15	Нормальный	Нормальный	Повышен	Повышен

отсутствие сложностей при применении. Однако эффект от данного лечения достаточно медленный, кроме того, в ряде случаев наблюдаются побочные явления со стороны ЖКТ, что приводит к отказу от лечения, а также в определенной группе беременных даже при соблюдении комплаенса нет результата лечения. В ряде рекомендаций отмечена необходимость смены перорального препарата, однако в протоколы лечения анемии в период гестации ведущих стран ЕС, США, Канады, Австралии после многочисленных исследований эффективности и безопасности внесены данные о применении парентеральных форм железа [5, 6].

Смена подходов к лечению анемии обусловлена результатами глубоких фундаментальных и клинических исследований. Известно, что, хотя общее количество железа у здорового человека составляет всего около 3 г, данный химический элемент играет важную роль в физиологии беременности. Баланс железа при гестации особенно зависит от гармонизации трех основных процессов: потребления, потери и метаболических потребностей. Потребление зависит от содержания железа в пище, общего количества его в организме, и, самое главное, — от способности абсорбировать железо из пищеварительного тракта. Нарушения всасывания железа могут происходить в случае патологии ЖКТ или при хроническом воспалительном заболевании вследствие экспрессии регуляторного пептида — гепсидина, что обусловлено выбросом провоспалительных цитокинов. Потеря железа происходит в результате острой травмы или хронического воспаления, кровопотери из ЖКТ, мочевыводящих или дыхательных путей, вследствие гемодиализа при хроническом заболевании почек. Повышенная метаболическая потребность возникает в период эмбриогенеза, развития плода, младенчества, детства, беременности и при использовании эритропоэз-стимулирующего агента (ЭСА). Стимулирование эритропоэза с использованием ЭСА может привести к функциональному дефициту железа, когда потребность в железе увеличивается, но не может быть удовлетворена существующим депо (низкий уровень содержания железа (абсолютная нехватка железа) или ограничение выделения из депо) [2, 3, 7].

Лечение анемии хронического заболевания при беременности представляет определенные сложности, так как диагностика дефицита железа достаточно рутинна, а выявление при-

чин, приведших к данному дефициту, и влияние на них при АХЗ имеет ряд особенностей.

Исторически сложилось так, что пероральному пути введения железа уделялось много внимания, но эффективность пероральных составов скомпрометирована из-за плохого всасывания, соблюдения режима приема, побочных эффектов (до 56%) и отмены лечения (19%) [2, 3].

Преодоление данных проблем стало возможным при развитии фармакологии и производства все более совершенных форм внутривенного железа, позволяющих избежать токсичного влияния железа в его элементарном состоянии, гармонизировать требуемую дозу с желаемой скоростью повторного использования. К таким формам относятся препараты сахарозы железа и модифицированные составы декстрана железа (комплексы железа глюконата в некоторых странах). В этих препаратах значительно улучшены профили безопасности, что снижает частоту побочных явлений. Дальнейшее усовершенствование заключается в том, чтобы решить вопрос устранения необходимости в тестовой дозе, введения большего количества железа в более короткий промежуток времени, что значительно улучшает удобство лечения [2, 3, 7].

Во время беременности потребности в железе возрастают от 1,5–2,0 мг/сут. до 5–7 мг/сут., поэтому баланс потребления, потерь и метаболических потребностей в железе нарушается и сдвигается в сторону железодефицитной анемии (ЖДА). Последствия ЖДА, особенно при уровне гемоглобина ниже 85 г/л, увеличивает риск рождения маловесного плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, повышенной кровопотери, послеродовой депрессии и т.д. Оценить адекватность депо железа возможно по уровню ферритина сыворотки, если он ниже 30 мкг/л, депо железа считается низким. В таком случае истощение запасов железа происходит в период родов, особенно оперативных, что имеет негативные последствия не только для матери, но и для новорожденного, так как в среднесрочной и долгосрочной перспективе ребенок не получит достаточного количества железа [6, 7].

Низкие антенатальные концентрации гемоглобина (и особенно дефицит железа) являются фактором риска послеродового кровотечения и тяжести кровопотери.

Во многих современных учебниках пишется о том, что именно пероральным препаратам

железа нужно отдавать предпочтение, и только в случае мальабсорбции, тяжелых осложнений со стороны ЖКТ или непереносимости препарата нужно применять внутривенные формы. Но необходимо помнить, что **пероральные препараты железа дают медленный и, зачастую, субоптимальный эффект.**

Поэтому, если дефицит железа и анемия выявлены в позднем сроке беременности, выбор должен быть сделан в сторону внутривенного железа в антенатальном периоде для коррекции ЖДА и уровня гемоглобина до родов, что снижает не только риск кровотечения, но и необходимость переливания крови в перипартальном периоде.

Необходимо пояснить фармакокинетические особенности внутривенного железа. В настоящее время все железоуглеводные комплексы или коллоиды основаны на мелких сфероидальных частицах железа-углевода. Каждая частица состоит из сердцевинки из оксигидрата железа, окруженной оболочкой из углевода, которая стабилизирует гель, замедляет выделение железа, поддерживает полученные частицы в коллоидной суспензии. После внутривенного введения железоуглеводные комплексы смешиваются с плазмой и фагоцитируются в ретикулоэндотелиальной системе. В фагоцитах железо выделяется из их углеводного комплекса в низкомолекулярный железный бассейн, откуда железо либо включается ферритином в интрацеллюлярные хранилища железа, либо высвобождается и связывается с внеклеточным белком связывания железа, трансферрином, который доставляет железо на рецепторы на поверхности клеток предшественников эритроцитов [1, 2, 4].

В отношении безопасности внутривенных препаратов железа результаты, полученные Breumann, по лечению сахаратом железа более 500 женщин с диагнозом анемии в амбулаторных условиях, без какой-либо тестовой дозы, засвидетельствовали достаточно высокий ее уровень. В данном исследовании первая доза была предоставлена в палате, где были доступны средства для оказания неотложной помощи, а все последующие дозы были даны на амбулаторной основе, при этом ни одна пациентка не нуждалась в неотложной помощи [3].

В исследовании для оценки и сопоставления эффективности двух и трех доз внутривенного введения сахараты железа с пероральной терапией железом в группе внутривенного введения железа наблюдалась более высокая частота

положительного результата лечения ответа ($Hb > 110$ г/л) — 75% против 80%. Отмечалась значительная разница в запасах железа перед родами (ферритин > 50 мг/л) в группе с тремя внутривенными дозами железа по сравнению с пероральной группой железа (49 против 14%, $P < 0,001$). Существенная разница в уровне ферритина после лечения между двумя группами, причем депо железа восстанавливалось только в группе введения сахарата железа, что также наблюдалось Bayoumeu et al. Увеличение ферритина происходит не из-за прямой внутривенной инъекции комплекса железа, а потому что комплекс сахарата железа быстро выводит железо в эндогенные связывающие белки без депонирования в паренхиматозной ткани [2, 6, 7].

Также изучались различные факторы, влияющие на ответ в лечении анемии. Отмечено, что процентное увеличение гемоглобина после одного месяца лечения значительно было связано с исходным значением гемоглобина в обеих группах (внутривенное введение сахарата железа и перорального железа). Carretti et al. наблюдали, что рост гемоглобина обратно коррелировал с начальной величиной гемоглобина, а значительно более высокие пропорции высоких ответов гемоглобина наблюдались после 28-й недели беременности по сравнению со вторым триместром. Это может быть связано с физиологической гемодилюцией и замедленной реакцией эритропоэтина во втором триместре. Процентное увеличение гемоглобина было значительно выше в группе внутривенного сахарата железа, чем в группе перорального железа, в третьем триместре гестации. Таким образом, чем ниже начальное значение гемоглобина в поздние сроки беременности, тем более целесообразно проводить лечение внутривенным сахаратом железа [3, 4, 6].

В лечении АХЗ при аутоиммунных заболеваниях у беременных следует рассматривать следующие факторы влияния: активацию провоспалительных цитокинов, повышение уровня гепсидина, снижение всасывания железа из ЖКТ, нарушения воздействия эритропоэтина, формирование антител к эритропоэтину, что не позволяет надеяться на скорый и оптимальный эффект от стандартной терапии пероральными препаратами железа.

С другой стороны, считается, что внутривенное железо попадает непосредственно в трансферрин, минуя блокаду ретикулоэндотелиальной системы, и не поглощается макрофагами,

то єсть становиться доступним для эритрона, не попадає в порочний круг патогенеза АХЗ [1, 2, 5].

Таким образом, АХЗ вносить значительный вклад в повышение заболеваемости беременных с воспалительными, аутоиммунными, инфекционными, злокачественными заболеваниями. Понимание патогенеза АХЗ, ключевой роли гепсидина в регуляции всасывания и

высвобождения железа, правильный анализ биомаркеров анемии и воспаления позволяют выработать правильную тактику лечения анемии у беременных. Применение сахарата железа в данной группе беременных является целесообразным с точки зрения патогенеза, позволяет добиться быстрого эффекта в лечении анемии при высоком профиле безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamson J.W. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management / J.W. Adamson // Hematology Am. Soc. Hematol Educ. Program. — 2008. — P. 159—165.
2. Bencaiova G. Iron prophylaxis in pregnancy: Intravenous route versus oral route / G. Bencaiova, U. von Mandach, R. Zimmermann // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 144. — P. 135—139.
3. Breymann C. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period / C. Breymann // Semin. Hematol. — 2006. — Vol. 43. — S28—S31.
4. Chandler G. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose / G. Chandler, J. Harchawal, I.C. Macdougall // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38. — P. 988—991.
5. Iron and the anaemia of chronic disease: A review and strategic recommendations / I. Cavill, M. Auerbach, G.R. Bailie [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2006. — Vol. 22. — P. 731—737.
6. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route / F. Bayoumeu, C. Subiran-Buisset, N.E. Baka [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 186. — P. 518—522.
7. On the relative safety of parenteral iron formulations / G.M. Chertow, P.D. Mason, O. Vaage-Nilsen, J. Ahlmen // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 1571—1575.

Сведения об авторах:

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Огородник Артем Александрович — к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Лиманская Алиса Юрьевна — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Байдер Антон Костянтинович — клинический ординатор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
 Статья поступила в редакцию 1.03.2017 г.

НОВОСТИ



Шановні колеги!

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» повідомляє, що 21–22 вересня 2017 року в м. Одеса планується проведення **Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука».**

Захід буде проведено у комфортабельному Готельному Комплексі «Одеса» (Україна, 65009, м. Одеса, Гагаринське плато, 5), розташованому в курортному центрі міста, в доступності від безлічі пам'яток, пляжів, парку, бізнес- і торгових центрів. Для проживання учасників заходу номери готелю надаються з 10 % знижкою.

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково — практичних конференцій, які проводяться у 2017 р.», затверджений МОЗ та НАМН України.

Організаторами заходу є: Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Український державний інститут репродуктології. В рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців в галузі акушерства та гінекології.

Плануються до розгляду наступні питання:

- проблемні питання акушерства в Україні в сучасних умовах;
- аналіз материнської смертності та шляхи її зниження;
- перинатальна медицина та медицина плода;
- досягнення та проблеми гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: сучасні підходи до діагностики та надання допомоги;
- сучасні аспекти екстрагенітальної патології;
- інтенсивна терапія та анестезіологія в акушерсько-гінекологічній практиці;
- інноваційні хірургічні технології в гінекологічній клініці;
- досягнення та проблеми репродуктології;
- проблемні питання онкогінекології;
- жіноче здоров'я у різному віці;
- проблеми організації, навчання, підвищення кваліфікації, міждисциплінарної взаємодії в акушерстві та гінекології.

Контактна інформація Оргкомітету конференції:

0504695851 — Ганна Сергіївна Тимко (економічні питання),
 0679544863 — відповідальний секретар Асоціації Коломійченко Тетяна Василівна,
 0503895520 — секретаріат Асоціації.

Більш детальна інформація на сайті:

http://www.aagu.com.ua/ru/news/conference_21-22.09.17.php