

## Литература

1. Лоран О.Б., Сияжкова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. *Cons. Med.* 2004; 7: 5–26.
2. Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; С. 8–20, 130–6.
3. Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л. *Cons. Med. Прил. Урология.* 2002; с. 5–9.

4. Kablmet G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECOSENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl. 2): 49–52.
5. Uncomplicated UTIs in adults. *EAU. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections* 2004; p. 9–14.
6. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. *Урология.* 2002; 2: 8–14.

# Патогенетическое обоснование современных методов терапии анемий беременных

В.Г.Демидов

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Рязанский филиал

## Резюме

Обзор. Рассмотрен патогенез анемии беременных. При уровне гемоглобина ниже 95 г/л и резистентности к лечению пероральными препаратами железа рекомендуется комбинация рекомбинантного человеческого эритропоэтина с препаратами трехвалентного железа.

**Ключевые слова:** анемия беременных, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, железо трехвалентное.

## Pathogenetic background for modern treatment of anemia during pregnancy

V.G.Demidov

Federal research clinical centre of pediatric hematology, oncology and immunology, the Ryazan affiliate division

## Summary

A review. Pathogenetic mechanisms of anemia during pregnancy are elucidated. Combination of recombinant human erythropoietin and iron (III) formulations should be viewed as treatment of choice in patients with hemoglobin level less than 95 g/l and in cases resistant to monotherapy with oral iron formulations.

**Key words:** anemia during pregnancy, recombinant human erythropoietin, iron (III).

## Сведения об авторе

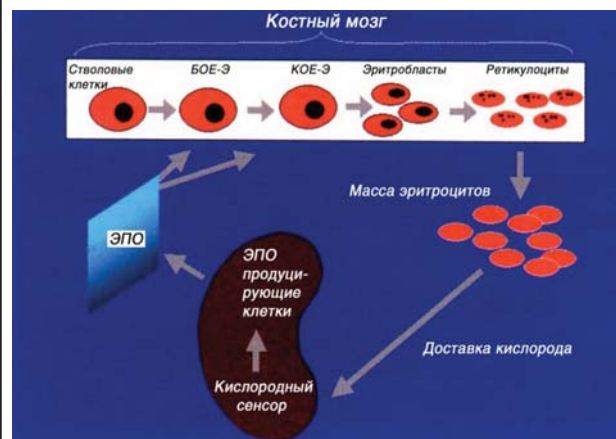
Демидов Валерий Григорьевич – проф., зам. дир. по науке ФНКЦДГОИ, Рязанский филиал. E-mail: demix777@yandex.ru

Многие годы в акушерской практике доминирует желездефицитная теория патогенеза анемий беременных (АБ), согласно которой АБ развивается вследствие простого дефицита железа (ДЖ). Многие авторы оценивают распространенность ДЖ у беременных в 90%, иногда даже 100% [1–3]. Именно поэтому ферротерапия до сих пор остается у них наиболее широко используемым методом лечения. Несмотря на неплохую эффективность лечения АБ пероральными препаратами железа, этот метод имеет ряд серьезных недостатков, основные из которых – резистентность к проводимой терапии и побочные эффекты от применения наиболее широко используемых солей двухвалентного железа. С.Вегеманн и соавт. в 1995 г. впервые эффективно применили рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) как альтернативный способ лечения АБ [4]. В последующие годы рчЭПО-терапия АБ получила научное патогенетическое обоснование [5, 6]. Продолжается разработка наиболее оптимальных схем применения рчЭПО. На сегодняшний день комбинированное использование рчЭПО и железа (III) гидроксид-сахарозного комплекса для внутривенного введения является наиболее эффективным методом терапии АБ, резистентных к пероральной ферротерапии.

## Современное понимание патогенеза анемий беременных

Каковы же основные причины частой резистентности к препаратам железа при АБ? Почему рчЭПО оказался высокоэффективным при желездефицитной анемии (ЖДА) у беременных, хотя он не используется при ЖДА, при которой уровень эндогенного ЭПО и без применения рчЭПО

Рис. 1. Современное понимание механизма регуляции эритропоэза (схема).



Физиологическое функционирование эритрона (совокупность клеток эритроидного ряда) обеспечивается нормальной функцией почек, поддерживающей достаточный уровень эндогенного ЭПО в сыворотке крови (оказывающего стимулирующее влияние на нормально функционирующие эритроидные клетки-предшественники костного мозга – клетки-мишени для ЭПО), и достаточным количеством субстрата (железо, фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub>, белок и др.) для образования необходимого количества эритроцитов. Дефекты любого звена данного механизма регуляции приводят к нарушению эритропоэза и развитию анемии.

является высоким? Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо разобраться в патогенезе АБ, который в настоящее время рассматривается нами как сложный многофакторный механизм.

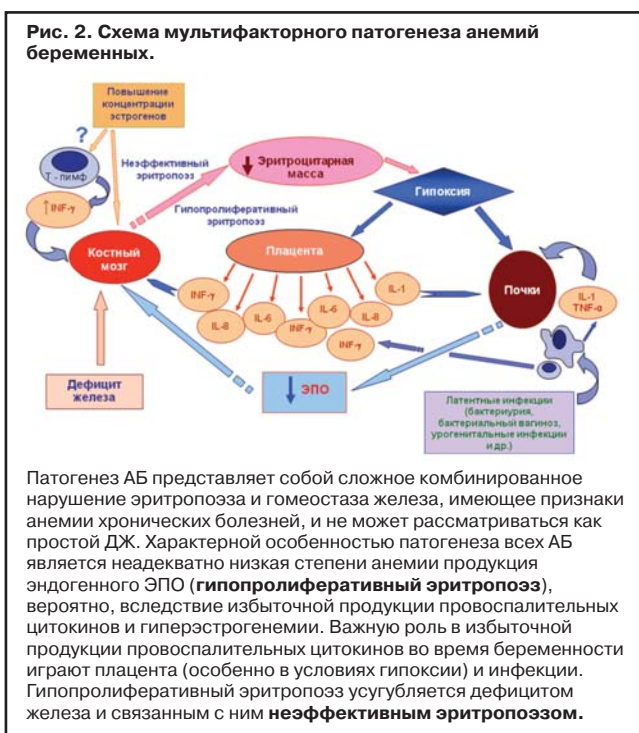
На рис. 1 представлена упрощенная схема современного понимания механизма регуляции кроветворения. Функционирование системы эритрона обеспечивается нормальной продукцией почками в ответ на гипоксические стимулы достаточного уровня эндогенного ЭПО в сыворотке крови, нормально функционирующими эритроидными клетками-предшественниками костного мозга (клетки-мишени для ЭПО) и достаточным количеством субстрата (железо, фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub>, белок и др.) для образования клеток эритроидного ряда. Дефекты любого звена данного механизма регуляции приводят к нарушению эритропоэза и развитию анемии [7]. Применительно к АБ разработанная нами общая схема патогенеза выглядит следующим образом (рис. 2).

Наиболее часто анемия развивается во второй половине беременности (рис. 3) [8]. И связано это не только с повышением потребности организма беременной женщины в железе вследствие роста плода и увеличения объема эритроцитарной массы. Со II триместра беременности происходит быстрое увеличение объема и массы плаценты – весьма гормонально активного органа, способного к синтезу провоспалительных цитокинов, продукция которых значительно возрастает в условиях гипоксии [9]. Нарастающая в течение беременности концентрация эстрогенов также способствует повышенной продукции Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, в частности, интерферона  $\gamma$  [10]. Частые инфекции у беременных (урогенитальные, гестационный пиелонефрит, латентная бактериурия и др.) тоже являются причиной повышенной продукции клетками моноцитарно-макрофагальной системы провоспалительных цитокинов, избыток которых в итоге тормозит синтез ЭПО в почках и является основной причиной неадекватно низкой продукции ЭПО степени анемии.

По данным различных авторов, в эпидемиологическом аспекте не более 50% АБ являются железодефицитными [8, 11, 12]. В остальных случаях АБ развивается при нормальных показателях обмена железа [8]. Полученные нами данные показали, что АБ с нормальными показателями обмена железа имеют ряд особенностей, характерных для анемии воспаления: неадекватно низкая продукция ЭПО степени анемии, повышенный сывороточный уровень провоспалительных цитокинов (интерферон  $\gamma$  – ИФН- $\gamma$ , интерлейкин-8 – ИЛ-8) и гепцидина [5, 6]. Следует заметить, что неадекватно низкая продукция ЭПО выявляется у большинства беременных с анемией, включая ЖДА [5]. Именно этот факт является патогенетическим обоснованием для применения рчЭПО и объясняет высокую эффективность рчЭПО при терапии АБ.

### **Резистентность к пероральной ферротерапии**

Повышение уровня гемоглобина (Hb) менее чем на 7 г/л через 2 нед терапии и отсутствие ретикулоцитарной реакции свидетельствуют о резистентности к применяемому для лечения анемии лекарственному препарату. Резистентность к препаратам железа при лечении АБ – явление достаточно распространенное. Из 59 беременных с умеренной ЖДА A.Krafft и соавт. получили ответ на лечение внутривенным препаратом железа (III) только у 27 (45,8%) пациенток (рис. 4) [13]. Причины резистентности к ферротерапии различны. Наиболее частыми из них являются: недостаточная доза препарата; отказ женщины от приема препаратов железа; наличие латентных или протекающих в стертой форме сопутствующих заболеваний, таких, как острые инфекции, гестационный пиелонефрит, уrogenитальные инфекции и др.; неконтролируемые кровотечения; ошибочный диагноз (нежелезодефицитная анемия – не-ЖДА); синдром нарушенного всасывания железа и, наконец, неадекватно низкая степени анемии продукция ЭПО. Таким образом, неадекватно низкая продукция ЭПО степени анемии, отмеченная нами почти при всех АБ, является наиболее частой и важной причиной резистентности к препаратам железа и в то же время объясняет высокую эф-

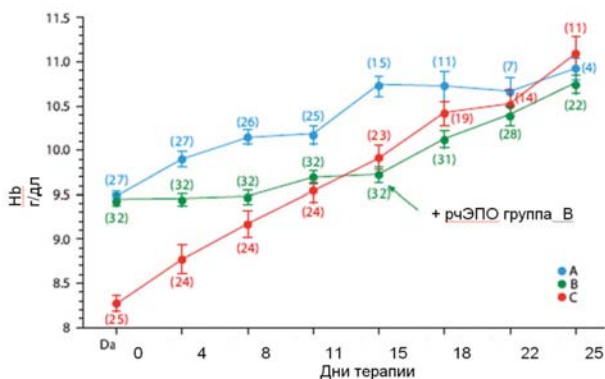


фективность рчЭПО терапии АБ. Другой причиной резистентности АБ к пероральной ферротерапии может быть повышенный уровень гепцидина. Как известно, гепцидин тормозит всасывание железа в кишечнике и блокирует регулизацию железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы [14].

#### Лечебно-диагностическая тактика при АБ

При уровнях Hb 90–110 г/л в I и III триместрах и 90–105 г/л – во II триместре и отсутствии заболеваний у беременной (гестационный пиелонефрит, урогенитальные инфекции и др.) анемия может предположительно считаться железodefицитной и следует начать пероральную ферротерапию. Если уровень Hb менее 90 г/л или гематокрит (Hct) ниже 27%, то необходимо дополнительное обследование с определением биохимических показателей обмена железа, уровня ферритина сыворотки и количества ретикулоцитов.

**Рис. 4. Динамика уровня Hb при анемиях беременных на фоне терапии железа (III) гидроксид-сахарозным комплексом (Венофер) и рчЭПО [13].**



Из 59 беременных женщин (A+B) с ЖДА только 27 ответили на монотерапию Венофером. У 32 женщин (из группы B), безуспешно получавших Венофер в течение двух недель, повышения уровня Hb удалось добиться только после добавления к терапии рчЭПО. Все 25 беременных с анемией, имевших уровень Hb менее 90 г/л (группа C), которые получали Венофер в сочетании с рчЭПО с первых дней терапии, достигли целевого уровня Hb.

Препаратами первого ряда для пероральной терапии ЖДА у беременных являются лекарственные средства, содержащие сульфат железа (II). Однако применение сульфата железа (II) ассоциируется с достаточно высоким уровнем побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта, который может достигать 10–40% [15]. Препараты, содержащие железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс – Мальтофер и Мальтофер-Фол в значительной степени лишены этих неблагоприятных побочных эффектов, безопасны и хорошо переносятся. Частота нежелательных реакций при их применении может быть снижена до уровня плацебо [15].

Показаниями для внутривенной ферротерапии по данным Европейской гематологической ассоциации (ЕНА, 2009) являются [16]:

- случаи приобретенного или наследственного снижения кишечной абсорбции железа и/или нарушенного выделения железа из макрофагов. Ситуации, связанные с высоким уровнем гепцидина, наиболее частой из которых является воспаление любого рода. В эту же группу входят случаи, когда кишечное всасывание железа невозможно, например, пациенты после гастрэктомии;
- истинный тяжелый дефицит железа вследствие продолжительных тяжелых кровотечений или из-за повышенной потребности в железе (беременность) или того и другого (послеродовая анемия);
- функциональный дефицит железа, в частности, при применении эритропоэзстимулирующих агентов для коррекции анемии у больных заболеваниями почек и раком;
- плохая переносимость или резистентность к пероральной терапии.

Препаратом выбора для внутривенной терапии является Венофер – железа (III) гидроксид-сахарозный комплекс. Венофер – единственный препарат железа для внутривенного введения, который обеспечивает высокий профиль безопасности и комплаентность терапии ЖДА у беременных. Необходимым условием для терапии Венофером является доказанный ДЖ, определяемый по уровню сывороточного ферритина (менее 30 нг/мл при нормальном уровне С-реактивного протеина и менее 50 нг/мл при повышенном уровне С-реактивного протеина) [16]. Кроме этого, применение Венофера противопоказано в I триместре беременности.

Следует учитывать, что резистентность к пероральной ферротерапии в 50% случаев сочетается с резистентностью к лечению внутривенными препаратами железа. Учитывая

## ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

мультифакторный патогенез АБ, резистентных к пероральной ферротерапии, наиболее эффективным и безопасным методом терапии с уровнем Hb менее 95 г/л в настоящее время является комбинированное использование рчЭПО и препаратов железа. Следует заметить, что назначение препаратов железа во время рчЭПО-терапии является обязательным и беременным с ЖДА, и при АБ с нормальными показателями обмена железа. Это связано с тем, что стимуляция эритропоэтической активности костного мозга с помощью рчЭПО предъявляет повышенные требования к доступному железу в организме беременной, которое необходимо для образования большого количества новых клеток эритрона. В случае нехватки железа для нужд форсированного рекомбинантным ЭПО эритропоэза возможно развитие функционального ДЖ и снижение эффективности рчЭПО-терапии. По этой причине использование препарата железа для внутривенного введения является предпочтительным, поскольку позволяет быстро и в достаточном объеме доставить необходимое количество железа к эритроидным клеткам предшественникам костного мозга. Применение рчЭПО при АБ в сочетании с пероральными препаратами железа дает 76,5% эффективность терапии, тогда как комбинация рчЭПО с Венофером значительно увеличивает эффективность лечения (рис. 4).

Применение рчЭПО имеет дозозависимый эффект. Наиболее эффективной является разовая доза 100 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно [17]. Дополнительно вводится Венофер по 100–200 мг (5–10 мл) препарата, внутривенно струйно или капельно 2 раза в неделю. Продолжительность терапии 2–3 нед. Повышение уровня Hb за время лечения может достигать 15–30 г/л. Такое быстрое и значительное повышение Hb позволяет использовать рчЭПО в сочетании с Венофером для коррекции АБ даже за 2–3 нед до предполагаемого срока родов. Целевым уровнем Hb при лечении АБ необходимо считать 110–120 г/л. Не следует стремиться к более значительному повышению уровня Hb у беременной, поскольку имеются литературные данные, свидетельствующие о неблагоприятном исходе беременности, протекающей с повышенным уровнем Hb, в частности, увеличение удельного веса маловесных новорожденных (менее 2500 г) и преждевременных родов [18]. По достижении целевого уровня Hb у беременных с ЖДА следует перейти на пероральный прием профилактической дозы железа – 30 мг в сутки (60 мг при многоплодной беременности) до начала родового периода.

Лечение АБ не должно быть агрессивным. По выражению Д.Я.Димитрова, имевшего огромный опыт лечения АБ, «несмотря на чрезмерное насыщение беременной огромными дозами железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой результаты весьма скромны или вообще отсутствуют» [6].

Не следует повышать дозу препаратов железа более 200 мг в сутки. При уровне Hb 95–110 г/л у беременных с нормальными показателями обмена железа вполне оправдана выжидательная тактика с контролем уровня Hb 1 раз в 2 недели, имея в виду возможную гиперволемию, характерную для беременности.

Таким образом, комбинированное использование рекомбинантного человеческого ЭПО и железа (III) гидроксид-сахарозного комплекса является современным патогенетически обоснованным высокоэффективным и безопасным методом терапии АБ, резистентных к пероральной ферротерапии.

## Литература:

1. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. Воронеж. 2000; 121: 1.
2. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х. 1999.
3. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 125–36.
4. Breytmann C, Major A, Richter C et al. *J Perinat Med* 1995; 23: 89–98.
5. Демихов В.Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. Рязань, 2003.
6. Demikhov VG, Morsbcbakova EF, Pavlov AD. *Hematologica* 2005; 90 (2): 330.
7. Румянцев А.Г., Морицакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
8. Демихов В.Г., Морицакова Е.Ф., Демихова Е.В. и др. *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2002; 1: 21–3.
9. Venyo DF, Miles TM, Conrad KP. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1582–8.
10. Correale J, Anas M, Gilmore W. *J Immunol* 1998; 161 (7): 3365–74.
11. Димитров Д.Я. Анемии беременных. Медицина и физкультура. София, 1980.
12. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. *J Fam Pract* 2000; 49 (9): 829–32.
13. Krafft A, Bencaiova G, Breytmann C. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 239–45.
14. Демихов В.Г., Морицакова Е.Ф., Павлов А.Д. Гематология и трансфузиология. 2006; 5: 31–4.
15. Крайтон Р., Даниельсон Б.Д., Гайссер П. Лечение препаратами железа: особый акцент на внутривенной терапии. Пер. с англ. ООО «Издательство “Триада”». Тверь. 2007.
16. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism/ESH. *The handbook* 2009 Ed. p. 519.
17. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Милов И.М. и др. *Гинекология*. 2011; 6: 46–9.
18. Steer P, Asb Alam M, Wadsworth J et al. *BMJ* 1995; 310: 489–91.

\*