

Лечение железодефицитной анемии при беременности

30 ноября – 1 декабря в ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины» прошла школа-семинар «Беременность высокого риска», в рамках которой значительное внимание было уделено проблемам заболеваний крови у беременных. С докладом по данному вопросу выступила заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, доктор медицинских наук Юлия Владимировна Давыдова, уделив внимание заболеваниям крови, для которых характерны либо широкая распространенность, либо тяжелые акушерские и перинатальные осложнения.

— Когда мы говорим о заболеваниях крови при беременности, следует помнить о приказе МЗ Украины № 726 «Об усовершенствовании организации оказания медицинской помощи матерям и новорожденным в перинатальных центрах» и утвержденном им порядке регионализации перинатальной помощи. Согласно этому документу существует четкое указание маршрута пациента для беременных, страдающих теми или иными болезнями кровяной системы.

Например, лечение таких нозологий, как болезнь Виллебранда и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), проводится в региональных перинатальных центрах третьего уровня. На уровне ШВ (ИПАГ НАМН Украины) должны направляться пациентки с апластической анемией, тяжелой формой витамина В₁₂-дефицитной анемии, фолиеводефицитной анемией, с анемиями, обусловленными миелопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом.

Болезнь Виллебранда — одно из наиболее часто встречаемых наследственных заболеваний крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений. Его частота в популяции составляет около 1%.

В основе патогенетических механизмов болезни Виллебранда лежит нарушение синтеза основного крупномолекулярного компонента фактора VIII, называемого также фактором Виллебранда.

В зависимости от типа патологии фактора Виллебранда заболевание подразделяется на I, II и III типы. При I типе болезни имеется количественный дефицит фактора Виллебранда, качественные его изменения характерны для II типа заболевания. III тип болезни Виллебранда означает полное отсутствие одноименного фактора.

Диагностика заболевания базируется на тщательном сборе семейного анамнеза, детальном изучении симптомов болезни. Одним из новейших методов обследования пациентов с подозрением на болезнь Виллебранда является молекулярно-генетическое исследование.

У беременных диагностику проводят на ранних сроках и в III триместре гестации. Определяются фактор Виллебранда, F VIII. Беременные с болезнью Виллебранда III типа, II типа, I типа с F VIII ≤ 50 ME/дл или имеющие в анамнезе тяжелые кровотечения должны наблюдаться в профильных отделениях экстрагенитальной патологии. Это связано с тем, что кровотечение в период беременности при болезни Виллебранда в 33% случаев возникает в I триместре, в 10% — при прерывании беременности в ранние сроки, в 3,8% — во время аборт, в 30% — в течение 2 нед после потери беременности (интермиттирующие кровотечения).

J.L. Kujovich (2005) провел анализ частоты послеродовых кровотечений, в котором показал, что наибольший их процент наблюдается у женщин со II типом болезни Виллебранда (50-54%).

В нашей клинике за 10 лет было родоразрешено 38 женщин, которые доносили до срока 37 и более недель. 13,5% таких родов закончились операцией кесарева сечения (КС) — (5,2% — ургентным КС,

8,3% — плановым КС). При условии правильного наблюдения и тщательного ведения родов, учитывая риск развития кровотечения в течение 2 нед после родов, независимо от типа заболевания можно снизить частоту поздних акушерских кровотечений с 80 до 8%.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — следующее состояние, связанное с угрозой кровотечения и развития анемии, возникающее вследствие тромбоцитопении. Важно дифференцировать ИТП от гестационной физиологической тромбоцитопении и от более сложных заболеваний.

В целом причины тромбоцитопении при беременности подразделяются на специфические и неспецифические. К специфическим причинам (связанным с беременностью) относят: преэклампсию, HELLP-синдром, острую жировую дистрофию печени, диссеминированную сосудистую коагулопатию.

К неспецифическим (не связанным с беременностью) относят: ИТП, микроангиопатию, СКВ, антифосфолипидный синдром, обусловленный медикаментами, вирусные инфекции (HIV, HCV, EBV, CMV), гиперспленизм.

В этом аспекте уместно напомнить, что за последние 20 лет в мире второе увеличился процент аутоиммунных заболеваний, которые отличаются системностью поражения органов — аутоиммунный процесс в одном органе дает нам основания ожидать поражения другого органа. Например, аутоиммунный тиреоидит часто сочетается с антифосфолипидным синдромом, который в свою очередь повышает риск развития ИТП.

Кроме того, причиной тромбоцитопений при беременности может быть сниженная продукция тромбоцитов (заболевания костного мозга, дефицит питания, заболевания печени, наследственная тромбоцитопения).

Наиболее частыми причинами тромбоцитопении являются: ИТП, гестационная тромбоцитопения, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, ДВС-синдром.

Поэтому основное внимание будет уделено ИТП, частота которой значительно возросла за последние годы. По данным статистики — это 5% всех тромбоцитопений, ассоциированных с беременностью и сопровождающихся риском возникновения кровотечений у матери и плода. Характерной особенностью ИТП является риск возникновения кровотечений в любом триместре беременности, тогда как при физиологической гестационной тромбоцитопении такой риск минимальный даже при уровне тромбоцитов < 70 × 10⁹/л.

Дифференциальный диагноз между физиологической гестационной тромбоцитопенией и ИТП проводится на основании анамнеза и клинико-лабораторных данных. Для гестационной тромбоцитопении не характерно наличие до беременности спонтанных кровотечений из каких-либо органов (носовые, ротовые кровотечения), а снижение количества тромбоцитов регистрируется исключительно в III триместре беременности. При ИТП количество тромбоцитов снижено изначально, в анамнезе имеются

данные о кровоточивости различных органов и, нередко, наличие аутоиммунных заболеваний.

Тактика ведения беременных с ИТП определяется количеством тромбоцитов в единице объема крови. Если их количество превышает 70 × 10⁹/л, то это позволяет ограничиться наблюдением. Количество тромбоцитов от 30 до 50 × 10⁹/л дает основание к назначению глюкокортикоидов (ГК). Тактика ведения беременной при цифрах от 10 до 30 × 10⁹/л во II и III триместрах беременности будет зависеть от наличия кровотечения. При его отсутствии продолжается терапия ГК, а при наличии показано в/в введение IgG. Такая же тактика и при количестве тромбоцитов меньше 10 × 10⁹/л. Что касается спленэктомии, то ее применение в лечении ИТП сегодня является ограниченным.

Переливание тромбоцитов проводится только при жизнеугрожающем кровотечении или при подготовке пациентки к спленэктомии.

Рассматривая ИТП, следует понимать, что это заболевание сопровождается циркуляцией специфических антител, которые обладают способностью проникать через гематоплацентарный барьер, что вызывает снижение количества тромбоцитов до 50 × 10⁹/л и ниже у 20% новорожденных и, соответственно, повышению риска внутрижелудочковых кровоизлияний. Это послужило причиной изменения подходов к родоразрешению таких пациенток в конце 70-х — начале 80-х годов. Однако результаты исследований показали, что уровень внутрижелудочковых кровотечений у новорожденных, родившихся при помощи КС, не отличался от такового у детей, родившихся через естественные родовые пути. Учитывая тот факт, что риск кровотечений у беременных с ИТП при КС увеличивается в 180 раз, от тактики планового абдоминального родоразрешения без акушерских показаний отказались.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — клинико-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, развивающегося на фоне различных патологических (физиологических) процессов, и проявляющийся признаками анемии и сидеропении. Распространенность ЖДА колеблется от 14% в развитых странах до 51% в развивающихся странах. В Индии этот показатель достигает 75%.

Проблема ЖДА связана не только со значительной распространенностью данного состояния среди женского населения, но и с рядом его культурно-ментальных особенностей. Ни для кого не является секретом, что для большинства женщин в нашей стране проблема анемии актуализируется лишь в период беременности.



Ю.В. Давыдова

При этом под лечением понимается выбор той или иной диеты, якобы богатой железом, а доверие к рекомендациям врача иногда уступает научно-популярной, чаще популярной, информации полученной из разных источников.

Такая тактика явно не соответствует рекомендациям ВОЗ, согласно которым коррекция анемических состояний должна начинаться с профилактических мероприятий. В том случае, если анемия в популяции превышает 40%, женщинам репродуктивного возраста рекомендовано получать препараты железа на протяжении трех месяцев перед предполагаемым зачатием в дозе 60 мг. Всем беременным та же доза показана начиная с I триместра беременности и на протяжении всего гестационного периода (рис. 1).



Рис. 1. Потребности в железе при беременности

Кормящие матери должны получать препараты железа (60 мг) на протяжении трех месяцев.

Профилактический подход исходит из данных, свидетельствующих о том, что при уровне гемоглобина меньше 90 г/л повышается риск спонтанных выкидышей, происходит увеличение процента рождения маловесных детей, преждевременных родов и появляется риск нарушения умственного развития плода. При значении гемоглобина меньше 60 г/л развивается дисфункция плаценты, а низкий гематокрит (меньше 29%) ассоциируется с задержкой внутриутробного развития, антенатальной гибелью плода и разрывом плодных оболочек. Кроме того, у матери прекоцепционный дефицит железа ведет к хронической дисфункции плаценты, повышению риска сердечной недостаточности, нарушению тиреоидного статуса и заживления ран.

Стадия ЖДС	Механизм ЖДС	Ферритин	Сывороточное железо	ОЖСС	Морфология эритроцитов	НВ и эритроциты
Прелатентная	Дефицит резервного железа в депо	Снижен	Норма	Норма	Норма	Норма
Латентная	Дефицит транспортного и тканевого железа	Снижен	Снижено	Повышена	Гипохромия Анизоцитоз Микроцитоз	Норма
Манифестная	ЖДА	Снижен	Снижено	Повышена	Гипохромия Анизоцитоз Микроцитоз	Снижены

Особенностью организма беременной женщины является возрастающая потребность в железе с I (до 2-4 мг/сут) по III (до 25-100 мг/сут) триместр беременности. Согласно научным данным, абсорбция железа, начиная с 20 нед, не покрывает потребности организма (рис. 2).



Рис. 2. Потребности в железе до и после родов

Известно, что критическим моментом в обеспечении организма человека железом является ограничение его всасываемости из пищи. Немаловажным моментом в этом процессе также является формирование депо железа.

Недостаток поступления железа с пищей, нарушение его усвоения, повышенная потеря и повышенная потребность в железе приводят к истощению его депо.

С целью своевременной коррекции дефицита железа в практической деятельности выделяют несколько стадий развития его дефицита – прелатентная, латентная и манифестная (табл. 1).

Для оценки обмена железа используются лабораторные показатели или биологические маркеры (табл. 2).

Маркером депо железа является ферритин. Сывороточный ферритин коррелирует с уровнем депо железа. Уровень сывороточного железа является достоверным индикатором количества депонированного железа. Падение этого показателя ниже 15 мг/л означает его абсолютный дефицит. 1 мкг/л сывороточного ферритина = 10 мг депонированного железа.

Диагноз ЖДА ставится в том случае, когда уменьшение запасов железа сопровождается падением концентрации гемоглобина, для чего используются следующие диагностические тесты:

- уровень гемоглобина (ниже физиологической нормы);
- цветовой показатель колеблется в пределах 0,7-0,4;
- снижение среднего объема эритроцита (MCV);
- снижение сывороточного железа;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки;

Таблица 2. Лабораторные показатели, используемые для оценки обмена железа	
Показатель	Назначение
Ферритин	Отражает объем депонированного железа
Растворимый рецептор трансферрина (sTfR)	Указывает на потребность эритропоэза в железе и характеризует активность эритропоэза
Отношение концентрации растворимого рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина (STfR/log ferritin)	Свидетельствует об истощении запасов железа
Содержание гемоглобина в ретикулоците (Ret+He)	Характеризует потребность эритропоэза в железе, используется для ранней оценки ответа эритропоэза на проводимую терапию
Насыщение трансферрина (TSAT)	Измерение мобилизованного железа, имеющегося для производства клеток

– снижение сывороточного ферритина.

Лечение ЖДА должно включать следующие этапы:

- купирование анемии;
- терапия насыщения (восстановление запасов железа в организме);
- поддерживающая терапия.

Принципы лечения беременных с ЖДА:

- ориентация на препараты железа, а не на диету, богатую этим микроэлементом;
- не прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний;

• использование препаратов железа для внутреннего применения;

• применение препаратов железа для парентерального введения только по жизненным показаниям (парентеральные препараты не ускоряют лечение анемии);

• продолжение лечения препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов.

Таким образом, преимущественная ориентация в профилактике и лечении ЖДА на пероральные препараты железа сформировала требования к этой группе препаратов. Идеальный пероральный препарат железа должен обладать высокой терапевтической эффективностью, не вступать во взаимодействие с пищей или лекарственными веществами, иметь широкий диапазон безопасности с минимальным риском случайной передозировки, обладать хорошей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта, не влиять на окрашивание зубной эмали и не обладать другими нежелательными эффектами.

Большинством этих свойств обладает препарат железа в виде полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺ Мальтофер, который является идеальным партнером в профилактике и лечении анемии. Представляя высокостабильный комплекс с общей молекулярной массой 50 тыс. Да, Мальтофер не вызывает высвобождения значительного количества ионизированного железа. Структура препарата сходна с естественным соединением ферритина. Благодаря такому сходству, железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Всосавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме, преимущественно в печени, включаясь при необходимости в костном мозге в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами в отличие от простых солей железа.

Мальтофер характеризуется высокой степенью эффективности в лечении ЖДА и латентного дефицита железа, хорошо переносится и, по нашим наблюдениям, вызывает значительно меньше побочных эффектов по сравнению с другими препаратами железа.

Отсутствие сообщений о случаях передозировки препарата, связанной с его приемом интоксикации и признаках перегрузки железом подтверждают высокий профиль безопасности препарата. Кроме того, контролируемые исследования,

проведенные после I триместра беременности, показали отсутствие нежелательного влияния на плод (AI, 2005; Kunz, 2003). Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа при ЖДА составляет 3-5 мес, до нормализации уровня гемоглобина. После этого прием препарата следует продолжить в дозировке для лечения латентного дефицита железа в течение еще нескольких месяцев, а для беременных как минимум до родов для восстановления запасов железа.

Подготовила **Наталья Карпенко**

Новини

Синтез тромбина во время беременности

Нормальное течение беременности сопровождается увеличением уровня тромбина. Количество исследований, посвященных изучению синтеза тромбина в организме беременных женщин, ограничено.

Цель исследования

Изучить колебания уровня синтеза тромбина в период, предшествующий зачатию, во время беременности и после родов.

Дизайн исследования

Основную группу составили 20 молодых, ранее нерожавших женщин, группу контроля – 10 женщин, сопоставимых по возрасту. В основной группе измерения проводились в четырех временных точках, в группе сравнения – в двух. Синтез тромбина определяли методом иммунофлуоресцентного анализа.

Результаты

Максимальные уровни и интенсивность синтеза тромбина отмечены во время беременности, наиболее высокие показатели чаще регистрировались в поздних сроках, нежели в ранних (p<0,001). В послеродовом периоде синтез тромбина достоверно снижился (p<0,001).

Заключение

Данные, полученные в исследовании, демонстрируют характерные изменения уровня тканевых факторов, определяющих нарастающий синтез тромбина по мере прогрессирования беременности и его снижение до нормы после родов.

McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2012 Aug; 207(2): 135.e1-6. Epub 2012 Jun 11 Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences. Fletcher Allen Health Care/University of Vermont, Burlington, VT

Прогностическое значение соотношения тромбоциты/лимфоциты при раке яичника

Цель исследования

Оценить прогностическое значение соотношения тромбоциты/лимфоциты (PLR) перед операцией для определения стадии заболевания, результатов хирургического вмешательства и выживаемости у пациентов с раком яичников (ЕОС).

Методы исследования

Проанализированы данные медицинской документации пациенток с ЕОС, которым было проведено хирургическое лечение в период с января 2004 по декабрь 2010 г. Сопоставлены данные морфологического и лабораторных исследований. Определен оптимальный показатель соотношения PLR для прогнозирования стадии процесса, эффективности хирургического лечения и выживаемости, а его прогностическая ценность сопоставлена с таковой тромбоцитоза (>400 000 в мл) и соотношения нейтрофилы/лимфоциты (NLR >2,6).

Результаты

В общей сложности в исследование включили 166 пациенток с ЕОС. Показатель PLR >200 характеризовался более высоким прогностическим потенциалом по сравнению с уровнем тромбоцитов и соотношением NLR >2,6. Площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность и точность PLR для прогнозирования стадии заболевания составили 0,66; 59,0; 72,7; 65,7; 66,7 и 66,3% соответственно. Аналогичные показатели ценности PLR для прогнозирования эффективности хирургического вмешательства составили 0,70; 70,0; 69,8; 50,0; 84,4 и 69,9% соответственно. Пациентки с показателем PLR ≥200 имели более короткий период без прогрессирова-

ния заболевания и худшие показатели выживаемости, чем те, у которых соотношение PLR было <200.

Заключение

Показатель PLR обладает значительным прогностическим потенциалом для применения в клинической практике, позволяя прогнозировать стадию заболевания и эффективность хирургического вмешательства. PLR оказался более эффективным показателем прогноза у больных с ЕОС, чем тромбоцитоз или соотношение NLR >2,6.

Raungkaewmanee S., Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Srijaipracharoen S., Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2012 Oct; 23(4): 265-73. doi: 10.3802/jgo.2012.23.4.265. Epub 2012 Sep 19. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis, Bangkok, Thailand

Биполярная технология заваривания, традиционное клипирование и лигирование сосудов при влагалищной гистерэктомии: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Цель исследования

Сравнить влияние биполярного заваривания, клипирования и лигирования сосудов на интенсивность болевого синдрома и продолжительность периода восстановления после операции, стоимость вмешательства, частоту и интенсивность диуретических расстройств у женщин после влагалищной гистерэктомии.

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование на базе восьми учебных стационаров. Обследовано 100 женщин, оперированных в объеме влагалищной гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний матки, за исключением пролапса гениталий. Пациентки были рандомизированы в группы для выполнения операции с применением технологии биполярного заваривания или традиционной хирургии. Показатели качества жизни, связанные с функционированием структур тазового дна, оценивали с помощью стандартного опроса непосредственно до и спустя 6 мес после вмешательства. Выраженность болевого синдрома и сроки его разрешения оценивали на основании результатов ежедневного мониторинга с применением визуально-аналоговой шкалы со дня, предшествовавшего операции, и в течение 6 нед после нее.

Результаты

К вечеру после вмешательства женщины, оперированные с применением технологии заваривания сосудов, сообщали о значительно менее выраженном болевом синдроме (5,7 против 4,5 по шкале от 0 до 10, p=0,03), однако в последующие дни уровень болевого синдрома во всех группах практически не отличался. Продолжительность операции с применением биполярного заваривания оказалась меньше, чем стандартных вмешательств (60 против 71 мин, p=0,05). Объем кровопотери и длительность пребывания в стационаре, частота расстройств мочеиспускания и дефекации, уровень расходов на лечение в зависимости от типа операции не отличались между группами.

Lakeman M., The S., Schellart R., Dietz V., Ter Haar J., Thurkow A., Schotten P., Dijkgraaf M., Roovers J. Electrosurgical bipolar vessel sealing versus conventional clamping and suturing for vaginal hysterectomy: a randomised controlled trial. BJOG. 2012 Nov; 119(12):1473-1482. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03484.x. Epub 2012 Aug 24

Подготовила **Наталья Карпенко**