

# Железодефицитная анемия: что нового?

**15-16 мая в Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Гармония гормонов – основа здоровья женщины», в работе которой приняли участие ведущие украинские специалисты, а также ученые с мировым именем из США, Германии, Швейцарии, Израиля. В контексте обсуждения многих проблем акушерства и гинекологии значительное внимание докладчиков уделялось заболеваниям крови и железодефицитной анемии (ЖДА). Предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми из них.**



Заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова рассказала о перинатальном менеджменте заболеваний системы крови у беременных.

— Когда речь идет о заболеваниях крови при беременности, подразумевается две группы нозологий — либо очень сложные, либо очень распространенные.

К первой группе заболеваний относятся гемобластозы и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ко второй — ЖДА.

Увеличение количества детей и взрослых, находящихся в длительной ремиссии после лечения лейкемии, актуализировало проблему влияния предшествующей терапии на беременность и стало причиной принятия первого международного консенсуса по гемобластозам еще в 1989 г. Согласно этому документу запрещено применение антифолатов (метотрексат), возможно применение цитарабина и антрациклина при остром миелоидном лейкозе. В нем также указывается на возможность сохранения беременности при проведении лечения основного заболевания, осложнений беременности при длительной миелосупрессии. В консенсусе также допускается вероятность физиологичного развития потомства от матерей с лейкемией.

Дискуссионными к тому времени оставались вопросы, касающиеся целесообразности досрочного родоразрешения и родоразрешения путем кесарева сечения.

Вскоре США и Канада принимают междисциплинарный консенсус «Острый лейкоз и беременность», созданию которого предшествовал опыт успешной терапии промиелоцитарного лейкоза в течение 5 лет (у 80% больных удалось достичь ремиссии).

Этот документ дал ответ на ряд медицинских, этических и социальных вопросов, связанных с целесообразностью лечения острого лейкоза (ОЛ) при беременности — на сегодня в мире имеется четкое понимание необходимости проведения противоопухолевой терапии, которая дает шансы выжить и матери и ребенку. Тактика лечения определяется вариантом ОЛ, сроком беременности, наличием осложнений. В данном контексте необходимо отметить, что прерывание беременности не только не лечит онкологическую патологию, но и может ухудшить прогноз заболевания.

Таким образом, согласно международному консенсусу беременность и роды не ухудшают прогноз больных с ОЛ при условии соблюдения стандартов терапии, принятых для лечения конкретного варианта ОЛ. Терапия должна осуществляться в гематологическом стационаре под ежедневным наблюдением акушера-гинеколога. Выявление ОЛ в I триместре является показанием для прерывания беременности, а в случае диагностики ОЛ во II и III триместрах возможно проведение полноценной химиотерапии на фоне беременности согласно варианту ОЛ. Больным в полной ремиссии ОЛ планировать беременность следует не ранее чем через 5 лет после окончания химиотерапии. До беременности необходимо проведение тщательного обследования с целью исключения рецидива ОЛ (в том числе экстрамедуллярного) и последствий химиотерапии, требующих коррекции, а также проводить оценку функции яичников.

На сегодня в Украине при отсутствии национальных рекомендаций, созданных совместно гематологами и акушерами-гинекологами, разработана следующая тактика ведения пациенток с гемобластозами. При выявлении злокачественных заболеваний крови в I триместре проводят прерывание беременности, во II триместре возможно применение полихимиотерапии (кроме метотрексата), в III триместре — возможна индивидуальная химиотерапия в послеродовом периоде, если родоразрешение проведено в сроке 30-32 нед.

В нашей клинике в месяц регистрируется не менее двух случаев тяжелых тромбоцитопений при беременности. В этом сообщении речь пойдет не о тромбоцитопениях, связанных с беременностью (преэклампсия, HELLP,

острая жировая дистрофия печени, диссеминированная сосудистая коагулопатия), а о тромбоцитопениях, вызванных экстрагенитальной патологией или не специфических для беременности (ИТП, микроангиопатии, СКВ, антифосфолипидный синдром, обусловленная медикаментами сниженная продукция тромбоцитов).

Несмотря на то что ИТП составляет 0,1% всех беременностей и 5% всех тромбоцитопений, это заболевание представляет значительные трудности при лечении не только для акушеров-гинекологов, но и неонатологов, поскольку ИТП является аутоиммунной патологией, предопределяющей поражения тромбоцитов как у матери, так и плода. Фетальная тромбоцитопения возникает вследствие трансплацентарного пассажа материнских IgG, что приводит к снижению количества тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  у 10-20% новорожденных и до  $20 \times 10^9/\text{л}$  у 5%. У 25-50% детей развивается кровотечение (в том числе внутрижелудочковое).

Клинически ИТП может возникнуть в любом триместре беременности, но при внимательном изучении анамнеза всегда будет указание на наличие пренатальных кровотечений в анамнезе, сочетающиеся с тромбоцитопенией. Об ИТП в I триместре беременности необходимо думать в случае уменьшения тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  и при наличии любого аутоиммунного заболевания в анамнезе (гломерулонефрита, сахарного диабета I типа, аутоиммунного тиреоидита, антифосфолипидного синдрома).

У матери риск спонтанного кровотечения возникает при количестве тромбоцитов  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ . Опция абдоминального родоразрешения возможна при уровне тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ , эпидуральной анестезии — при уровне тромбоцитов  $> 70 \times 10^9/\text{л}$ .

Стартовая терапия при ИТП в пренатальном периоде проводится преднизолоном в дозе 1-2 мг/кг/сут, которая увеличивает количество тромбоцитов уже через 7 дней, что дает возможность уменьшения дозы препарата через 2-3 нед на 10-20% в неделю и избежать негативных эффектов глюкокортикоидов для матери и плода. У 60% пациенток лечение преднизолоном позволяет добиться положительного результата, у 25% — ремиссии. Однако поздняя диагностика ИТП в конце III триместра беременности (в родах) требует применения средств, способных обеспечить быстрый эффект. Таким средством является иммуноглобулин (IgG), введение которого рекомендуется начинать с дозы 0,4 г/кг/сут сроком на 5 дней, что позволяет добиться результата уже через 6-72 ч. Уровень эффективности терапии достигает 80%, продолжительность эффекта — 2-3 нед. Недостатком метода является его высокая стоимость. Показаниями к внутривенному введению IgG являются уменьшение числа тромбоцитов до  $10 \times 10^9/\text{л}$  в III триместре, уменьшение до  $30 \times 10^9/\text{л}$  при наличии геморагического синдрома либо при вероятности оперативного родоразрешения. Переливание тромбоцитов проводится только при возникновении жизнеугрожающего кровотечения или при подготовке пациентки к спленэктомии/кесаревому сечению.

Таким образом, тактика лечения ИТП при беременности зависит от количества тромбоцитов:  $> 70 \times 10^9/\text{л}$  — терапия не показана;  $30 \times 10^9/\text{л}$  —  $50 \times 10^9/\text{л}$  — показано применение глюкокортикоидов;  $10 \times 10^9/\text{л}$  —  $30 \times 10^9/\text{л}$  во II и III триместре беременности рекомендуется использование глюкокортикоидов при отсутствии кровотечения или в/в введение IgG при его наличии;  $< 10 \times 10^9/\text{л}$  — показаны глюкокортикоиды при отсутствии кровотечения или в/в введение IgG при его наличии. Вводить IgG следует в III триместре беременности. Абдоминальное родоразрешение и эпизиотомия у женщин с ИТП выполняются по акушерским показаниям. Всем новорожденным проводится мониторинг количества тромбоцитов в послеродовом периоде.

Традиционно актуальной для Украины остается проблема анемии, распространенность которой в 1,8 раза выше, чем в странах Евросоюза, США, Канады (24,7 против 14%).

Согласно данным литературы у небеременных женщин в возрасте от 15 до 50 лет риск анемии значительно превышает таковой в общей популяции, кроме детей до 5 лет, составляя 30%. При этом у беременных риск анемии достигает 42%. Эти данные стали основанием для выделения всех женщин репродуктивного возраста в группу риска дефицита железа. Актуальность ЖДА у беременных связана с увеличением риска рождения маловесного

ребенка, преждевременных родов и материнской заболеваемости.

Диагностика ЖДА традиционно основывается на клинических и лабораторных данных. Однако следует учитывать, что снижение гемоглобина является поздним лабораторным симптомом заболевания, а снижение уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина свидетельствует о выраженном дефиците железа.

Масштабы распространенности ЖДА в мире стали причиной разработки ВОЗ стратегии профилактических мероприятий, согласно которым препараты железа ( $60 \text{ мг/сут}$ ) с профилактической целью назначаются женщинам трех категорий: пациенткам репродуктивного возраста, если анемия в общей популяции превышает 40%; беременным не позднее первого триместра на протяжении всей беременности; кормящим матерям на протяжении 3 мес после родов. Однако, несмотря на все усилия, профилактические меры не дали ожидаемой эффективности, что было зафиксировано рядом исследований, проведенных в США.

На сегодня считается, что кроме традиционных причин низкой эффективности терапии ЖДА (сопутствующая инфекция, мальабсорбция железа, низкая приверженность к терапии) большую роль в неэффективности лечебно-профилактических мероприятий играет «анемия воспаления». Под этим термином следует понимать беременность, протекающую на фоне какого-либо воспалительного процесса независимо от его локализации.

Важным патогенетическим звеном в реализации нарушенного усвоения железа при анемии воспаления является механизм, связанный с влиянием на обмен железа острофазного белка гепсидина. Низкий уровень железа снижает уровень гепсидина в печени, дефицит которого способствует усилению всасывания железа 12-перстной кишкой и освобождения его селезенкой. Однако этот механизм блокируется при анемии хронических заболеваний, при которых под влиянием воспалительных стимулов благодаря усилению синтеза гепсидина печенью происходит снижение абсорбции железа в кишечнике и освобождение его из селезенки, а также блокирование его освобождения из макрофагов.

Дисрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей недостаточности доступного железа для эритроидных предшественников, ослаблению пролиферации этих клеток вследствие негативного влияния на них нарушения биосинтеза гемма. С целью эффективной дифференциальной диагностики анемии воспаления определение концентрации Hb и сывороточного ферритина необходимо дополнить количественным определением С-реактивного белка в сыворотке крови. Его повышенное содержание должно ориентировать врача на проведение лечения хронического заболевания.

Кроме того, необходимо учитывать, что само железо через определенные механизмы способно индуцировать и поддерживать воспаление. С целью избегания негативных влияний железа и достижения терапевтического эффекта в профилактике и лечении анемии необходимо пользоваться препаратом с высоким профилем безопасности — полимальтозным комплексом железа III (Мальтофер). Несмотря на несущественную разницу в эффективности между Мальтофером и сульфатом железа II, предпочтение следует отдавать именно полимальтозному комплексу железа в связи с его более благоприятным соотношением «польза/риск», а также с возможностью приема препарата в свободном режиме без негативного влияния на желудочно-кишечный тракт.

Передозировка сульфата железа (II) стала причиной ограничения его использования у детей в США с профилактической целью.

При лечении анемий тяжелой степени целесообразно прибегать к парентеральному применению препаратов железа. В Германии и Швейцарии к внутривенному введению препаратов железа прибегают при уровне гемоглобина на  $90 \text{ г/л}$ .

В таких странах, как Япония, Китай, Южная Корея, в/в препараты железа показаны при уровне гемоглобина меньше  $100 \text{ г/л}$ .

В Великобритании препараты железа могут назначаться в/в при любом уровне гемоглобина, что связано с появлением на рынке новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для лечения анемии.

Таким образом, оказание эффективной перинатальной помощи при любой патологии, в том числе и при заболеваниях системы крови, должно базироваться на доказательной медицине, на желаниии пациенток и возможностях акушерско-гинекологической службы. При этом должны проводиться научные разработки и аудит эффективности этой терапии.



На сегодня также необходимо принять следующие меры: создать национальный междисциплинарный консенсус по ведению беременных с гемобластозами и хроническими миелолифолиферативными заболеваниями, ИТП, болезнью Виллебранда; провести дополнение к действующим протоколам по заболеванию крови с учетом особенностей лечения при беременности; усовершенствовать тактику раннего выявления и профилактики железодефицита и железодефицитной анемии, а также послеродовых и послеоперационных анемий с учетом появления новых лекарственных средств с доказанной эффективностью.



**Заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук** рассказала о маточном кровотечении как основном клиническом симптоме патологии эндометрия.

— Основная классификационная система причин аномальных маточных кровотечений (АМК) у небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEFIN, принятая Всемирной организацией акушеров-гинекологов (FIGO), включает 4 категории нозологий, объединенных аббревиатурой PALM, и 5 категорий, объединенных аббревиатурой COEFIN.

К группе PALM относятся заболевания, которые можно определить визуально при выявлении структурных изменений: полип; аденомиоз; лейомиома; злокачественное развитие и гиперплазия.

Группа COEFIN включает патологии, которые не связаны со структурными изменениями: коагулопатия; овуляторная дисфункция; эндометриальная дисфункция; ятрогенные факторы, а также нарушения, которые существуют, но пока не поддаются классифицированию (N).

Представленная классификация, бесспорно, удобна в практической деятельности и получила широкое признание врачей. Однако важно понимать, что ее появление стало возможным благодаря развитию современных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

До этого в диагностике АМК ключевую роль играло маточное кровотечение (МК). Как оказалось МК — это не просто симптом, который указывал на патологию эндометрия.

Сегодня в гинекологии активно изучается роль факторов эндометрия, которые чрезвычайно важны как при физиологических, так патологических кровотечениях. Последние вызваны локальными расстройствами функций эндометрия, а именно дефицитом специфических белков и других веществ, которые принимают участие в гемостазе, нормальном ангиогенезе и вазоконстрикции. Предполагается, что у женщин с тяжелыми кровотечениями вероятнее всего имеется комбинация функциональных нарушений в эндометрии. Кроме того, на сегодня известно, что сам эндометрий — это тоже автономный эндокринный орган. Согласно научным данным в 2012 г. было известно 92 биологически активных вещества, секретируемых в эндометрии, что дает право сравнить эпителиальную слизистую матки с биохимической лабораторией.

Однако следует сказать, что X конгресс европейского общества гинекологов (European Society of Gynecology), прошедший в сентябре 2013 г., указал на важность фундаментальных исследований последнего десятилетия, которые дали возможность изучить локальные биохимические механизмы в разных тканях, отметил недостаточность исследований в области физиологии эндометрия и его пара- и аутокринной регуляции, которая имеет значительные особенности.

На данном этапе изучения особенностей гемостаза эндометрия известно, что в процессах остановки кровотечения фибринолиз имеет большее значение в сравнении с активацией тромбоцитов. Нормальный гемостаз в эндометрии обеспечивается балансом локальных эндометриальных факторов: с одной стороны, высокий уровень вазоконстрикторов (простагландины F2α, эндотелин) и механизмов тромбообразования (тканевые факторы, контактная активация), с другой стороны, низкий уровень вазодилаторов PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> и низкая фибринолитическая активность. Этим гемостаз эндометрия отличается от гемостаза в других тканях, что связано с ежемесячным отторжением функционального слоя слизистой матки и благоприятствует качественной остановке кровотечения.

Таким образом, в слизистой матки более важна система фибринолиза и менее важна система коагуляции. Поэтому, проводя первичную симптоматическую терапию маточного кровотечения, производят подавление фибринолиза.

Лечение АМК начинается с установления источника кровотечения (маточное/нематочное), выяснения его генеза и уточнения характера. Далее необходимо оценить

степень кровопотери, потребность в инфузионном лечении и госпитализации и гормонотерапии. Главные цели терапии — остановка кровотечения, восстановление работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановление овуляции, восполнение дефицита половых стероидных гормонов.

Тактика лечения пациенток определяется степенью тяжести кровотечения. При кровотечении средней и тяжелой степени тяжести проводят гормональный гемостаз комбинированными оральными контрацептивами (КОК), содержащими 30-50 мкг ЕЕ по схеме 3-4 таблетки 3-7 дней, далее 2 таблетки 2 дня, переходя на 1 таблетку до 21 дня приема.

Возможно назначение гестагенов в следующей схеме: 10 мг/сут с 11-го по 25-й день менструального цикла (МЦ).

Для симптоматической негормональной гемостатической терапии используются аминокaproновая кислота 5% — 100 мл, транексамовая кислота — 10-15 мкг каждые 6-8 ч.

Хирургический гемостаз проводят пациенткам с анемией тяжелой степени при отсутствии эффекта от лечения в течение 24 ч (S.J. Emans и соавт., 2005).

Использование для гемостаза транексамовой кислоты объясняется подавлением фибринолиза и считается разумным выбором в случаях ожидаемого применения КОК, поскольку в таких клинических случаях важно использовать ингибиторы фибринолиза, не влияющие на систему тромбообразования, особенно если речь идет о АМК у женщин зрелого возраста.

Большое значение в менеджменте АМК следует уделять противорецидивной терапии, которая включает лечение анемии, проведение противовоспалительной терапии, применение антифибринолитиков (транексамовая кислота), витаминотерапию, препараты, стабилизирующие функцию ЦНС. Антифибринолитики назначают накануне менструации.

При лечении анемии необходимо учитывать, что молекула железа способна вызывать оксидативный стресс. Это положение распространяется на железо, входящее в состав Нв менструальной крови, которое попадает в брюшную полость при ретроградном ее забросе, способствуя воспалительной реакции, и на железо, входящее в состав железосодержащих препаратов. Кроме того, если в клинической практике речь идет о проблемах, требующих параллельного назначения антиоксидантов (эндометриоз, лейомиома матки), то врач должен выбрать такую форму железа, которая не будет способствовать возникновению оксидативного стресса. Такой формой железа является железо, входящее в состав полимальтозного комплекса.

Комплекс железа гидроксид-полимальтозат не теряет растворимости и не выпадает в осадок при любых физиологических значениях рН.

Физико-химические особенности Мальтофера значительно снижают воздействие ионизированного железа на ткани и предотвращают воздействие физических эффектов.

Стабильный железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс с контролируемым активным всасыванием железа характеризуется рядом преимуществ перед другими препаратами этой группы: обладает низкой токсичностью; предупреждает перегрузки железом; не приводит к оксидативному стрессу; отличается приятным вкусом, хорошей переносимостью, отсутствием окрашивания зубной эмали; не взаимодействует с пищей; имеет простой режим дозирования.

Противорецидивная гормональная терапия АМК проводится однофазными КОК, содержащими гестаген с выраженной антипролиферативной активностью 2-4 мес либо гестагены в лютеиновую фазу МЦ с 15-го по 25-й день.

Таким образом, в механизме возникновения АМК большое значение имеют локальные факторы, в частности активация фибринолиза. Лечение АМК легкой и средней степени следует начинать с негормонального гемостаза с применением транексамовой кислоты. Важным этапом в терапии АМК является своевременное эффективное устранение анемии.

Адекватное противорецидивное лечение основывается на выделении клинико-патогенетического варианта и обеспечении соответствующей гормональной коррекции на фоне негормональной терапии.

**Главный специалист по вопросам акушерской реанимации ГУЗ г. Киева, заведующий курсом акушерской анестезиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко** посвятил доклад современной терапии коагулопатических кровотечений в акушерстве.

— На сегодня хорошо известно, что нарушения гемостаза у беременных связаны с определенными адаптационно-приспособительными изменениями в системе коагуляции. Они хорошо известны и не требуют подробного описания. Однако в рамках научного дискурса,



направленного на уменьшение материнской смертности, связанной с кровотечениями, необходимо остановиться на некоторых ключевых патофизиологических механизмах свертывающей системы крови у беременных.

Одной из главных особенностей акушерской коагулопатии является быстрый переход от второй фазы ДВС-синдрома (фазы без активации фибринолиза) в третью фазу с активацией фибринолиза. Исследования, направленные на изучение причин данного патофизиологического механизма, показали, что главной причиной этого перехода является матка — орган, в тканях которого накапливается значительное количество плазминогена, являющегося фибринолизом.

В патогенезе нарушений гемостаза при острой кровопотере важную роль также играет активация системы коагуляции в ответ на кровопотерю с образованием в микрососудах микротромбоза со значительным потреблением факторов свертывания — коагулопатия потребления. Следующий важный патофизиологический момент связан с восполнением ОЦК при гиповолемическом шоке или массивной инфузионной терапии, приводящей к дилуции — дилуционная коагулопатия. Современный стандартизированный контроль коагулопатии проводится при помощи тромбозаэстографии или ее модификаций — ротационной тромбозаэстографии или гемовискозиметрии.

Дифференциация коагулопатий в практической деятельности не является принципиальной, поскольку всегда приходится иметь дело с сочетанными их формами. Главным является понимание того факта, что само кровотечение приводит к коагулопатии, которое в свою очередь усиливает темп кровопотери. Кровопотеря приводит к шоку, который в свою очередь становится причиной гипоксии и ацидоза, блокирующего работу ферментов.

Усугубляет коагулопатию и гипотермия, поскольку система коагуляции — это ферментативная система, требующая постоянства внутренней среды. Нарушение температурного гомеостаза приводит к снижению активности ферментов, ответственных за ее слаженную работу. Причиной гипотермии является кровопотеря и переливание неподогретых инфузионных растворов.

Комплексная терапия коагулопатического кровотечения включает: местный и хирургический гемостаз; препараты крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса); антифибринолитики (транексамовая кислота); концентрат протромбинового комплекса; криопреципитат или концентрат фибриногена; рекомбинантный активированный VIIa фактор; адекватная по объему, скорости и качественному составу инфузионная терапия (приказ МЗ Украины № 205 от 24.03.2014 г.).

Индикатором терапии кровотечения является достижение целевого уровня гемоглобина — 100 г/л, гематокрит не менее 30%. При лечении анемии следует отказаться от препарата железа (II), поскольку он способен вызывать оксидативный стресс, который усугубляется после перенесенного кровотечения, отдавая предпочтение трехвалентному железу — железа (III) гидроксид полимальтозному комплексу (Мальтофер), который препятствует появлению прооксидантных свойств железа.

В условиях интенсивной терапии следует использовать парентеральный (внутривенный) путь введения препаратов железа. В клинической практике с этой целью с успехом используется препарат Венофер компании «Такеда». Две ампулы Венофера практически идентичны одной дозе крови. Однако препарат не следует рассматривать как альтернативу операции гемотрансфузии, так как он может вводиться лишь один раз в неделю. Венофер разрешен к применению у беременных женщин, но имеет ограничение по скорости введения. Препарат вводят только в/в, путем медленной капельной инфузии или непосредственного введения в венозный участок диализной системы.

Непосредственно перед введением Венофер необходимо развести в 0,9% растворе натрия хлорида в соотношении 1:20, доведя общий объем раствора до 100 мл.

Перед тем как начать лечение первой терапевтической дозой Венофера, следует провести тест-дозу (25 мл), которая должна быть введена в течение получаса со скоростью 12 кап/мин. Если в течение периода наблюдения, который должен длиться не менее 15 мин, не появились побочные эффекты, можно вводить часть оставшейся лекарственной дозы со скоростью 36 кап/мин.

Венофер желателно вводить путем капельной инфузии, чтобы снизить риск развития артериальной гипотензии и опасность попадания раствора в околоушное пространство.

Подготовила **Наталья Карпенко**

