



Рената Хух  
Кристиан Брейманн

# Анемия

во время  
беременности  
и в послеродовом  
периоде

# Анемия во время беременности и в послеродовом периоде

---

**Ренате Хух, Кристиан Брейманн**

(Huch, Renate; Breymann, Christian)

Анемия во время беременности и в послеродовом периоде.

Перевод с английского языка Е. Кабаевой.

ISBN 978-5-94789-250-5

© 2005 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

© 2007 Рабочая Группа по Анемии России

© 2007 ООО «Издательство «Триада»

Охраняется законом об авторском праве. Ни одна часть этой книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме: электронной или же механической копии, включая фотокопирование и сохранение в любой системе хранения информации, без письменного разрешения Издателя, за исключением рецензента, который может цитировать отрывки из текста в предисловии.



## Предисловие к русскому изданию

Данная монография «Анемия во время беременности и в послеродовом периоде» посвящена актуальной проблеме современного акушерства. Значимость проблемы анемии, особенно железодефицитной, связана с ее высокой частотой у беременных, которая колеблется в разных странах от 20 до 70%. Анемия, являясь проявлением крайнего дефицита железа, не ограничивается патологическими изменениями в системе крови, а приводит к нарушениям функционирования всех органов и систем матери, плода, а впоследствии и новорожденного.

Поэтому очень полезными для врачей будут изложенные в монографии современные представления о физиологии и патологии гемопоэза и его особенностях у беременной и плода.

Подробно рассмотрены и клинические аспекты анемии во время беременности и в послеродовом периоде. По этой проблеме дана исчерпывающая информация, представляющая практическую ценность прежде всего для акушеров-гинекологов и неонатологов.

Как с практической, так и с научной точки зрения вызывает интерес диагностика анемии путем определения уровня трансферриновых рецепторов, являющихся чувствительным индикатором состояния эритропоэза.

В монографии представлен обзор препаратов железа, используемых для лечения железодефицитной анемии во время беременности. Очень важно то, что обращается внимание на их безопасность для матери и плода в процессе длительной феррокоррекции. Следует отметить, что рекомендации по применению парентерального препарата Венофер у беременных основаны на клинических испытаниях, проводимых в Университетском госпитале Цюриха.

Актуальным является рассмотренный вопрос о применении в акушерстве рекомбинантного эритропоэтина с целью стимуляции эндогенного эритропоэза.

В одной из глав предложены пути решения важной задачи современной медицины: поиск безопасной альтернативы гемотрансфузий.

Монография представляет интерес для врачей акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов, гематологов, хирургов, нефрологов, трансфузиологов.

Главный врач Центра планирования семьи и репродукции,  
главный акушер-гинеколог г. Москвы,  
доктор медицинских наук,  
профессор М.А. Курцер

Москва, август 2007



## Предисловие

Эта монография посвящена анемии (от греческого «бескровный», «недостаток крови») во время беременности – заболеванию крови, которое проявляется снижением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и/или гематокрита. Цель этой книги – познакомить врачей, принимающих участие в наблюдении за беременными женщинами в женских консультациях и в стационаре, с физиологией гемопозза и патофизиологическими процессами, ведущими к развитию анемии. Авторы монографии ставят перед собой следующие задачи: уделить наибольшее внимание особенности гемопозза как у матери, так и у плода; подчеркнуть значимость процессов адаптации материнского организма к повышенной потребности в кислороде во время беременности; указать причины сбоя работы процессов, вследствие которых эти адаптационные процессы могут не работать, и последствия данной ситуации для матери и плода; дать определение анемии беременных; рассмотреть этиологию различных форм анемии, а также обсудить диагностические методы, в том числе и простые методы обследования для проведения дифференциального диагноза; и наконец, познакомить читателей с современными профилактическими и терапевтическими средствами для коррекции анемии.

Анемия очень часто развивается во время беременности даже в экономически развитых странах, имеющих благоприятные социально-экономические условия, изобилие продуктов питания и доступную медицинскую помощь. В большинстве случаев железodefицитная анемия является как бы продолжением дефицита железа, который существовал до беременности или возник во время нее. Такого рода дефицит железа легко диагностируется, предупреждается и лечится. Предпринимая необходимые лечебно-профилактические меры, можно уменьшить или даже предотвратить нежелательное влияние дефицита железа на ход беременности и на развитие плода в матке.

Кроме того, ранний диагноз и, по возможности, надлежащее лечение анемии во время беременности может оказать самое положительное действие на организм матери и во время родов, и в раннем послеродовом периоде. Поддержание определенного уровня гемоглобина может потребоваться для «подстраховки» в случае кровопотери во время родов и раннем послеродовом периоде. В этом случае существенно снижается риск развития анемии в раннем послеродовом

периоде, негативно влияющей на физические и умственные способности женщины и способствующей развитию тесно связанных с анемией заболеваний.

Различные аспекты анемии беременных долгое время были предметом научных и клинических исследований, проводимых в амбулатории и клинике акушерства университета Цюриха. Этот опыт, а также данные последних научных публикаций о проблемах анемии у беременных стали основой книги, представленной вашему вниманию.

Цюрих, май 2005      Ренате Хух,  
Кристиан Брейманн

# Авторы

---

Prof., Dr. med. Dr. med. h. c. Renate Huch

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Breymann

Klinik und Forschungsabteilung Geburtshilfe  
Departement für Frauenheilkunde  
Universitätsspital Zürich  
Frauenklinikstrasse 10  
CH-8091 Zürich

# Содержание

<b>1. Физиология гемопоэза</b> .....	11
1.1. Общие принципы.....	11
1.2. Основные характеристики гемопоэза .....	11
1.3. Эритропоэз.....	12
1.4. Гемоглобин .....	13
1.4.1. Структурный принцип и нормальные гемоглобины .....	13
1.4.2. Способность к транспортировке кислорода.....	13
1.4.3. Содержание гемоглобина в эритроцитах.....	14
1.4.4. Распад гемоглобина.....	14
1.5. Нормальные параметры эритроцитов (не включая беременность).....	14
1.6. Роль железа в синтезе гемоглобина.....	15
1.6.1. Биодоступность пищевого железа .....	15
1.6.2. Всасывание железа в кишечнике.....	15
1.6.3. Общие запасы железа в организме .....	16
1.7. Показатели состояния обмена железа и их нормальные значения.....	16
1.7.1. Концентрация железа в сыворотке или плазме .....	16
1.7.2. Концентрация трансферрина и насыщение трансферрина.....	16
1.7.3. Рецепторы к трансферрину.....	17
1.7.4. Ферритин .....	17
1.7.5. Процент гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) .....	18
1.8. Роль витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты .....	18
1.9. Эритропоэтин.....	19
<b>2. Патофизиология эритропоэза</b> .....	20
2.1. Полицитемия .....	20
2.2. Что такое анемия?.....	20
2.3. Содержание эритропоэтина при анемии .....	20
2.4. Последствия анемии.....	21
2.5. Этиологическая классификация анемий.....	21
2.5.1. Анемия в результате кровопотери .....	21
2.5.2. Анемия вследствие угнетения или нарушения эритропоэза .....	22
2.5.3. Анемия вследствие повышенного разрушения эритроцитов и гемолиза .....	22
2.6. Распространенные формы анемии.....	22
2.6.1. Анемия вследствие дефицита железа .....	22
2.6.2. Анемия вследствие дефицита витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты .....	24
2.6.3. Анемия, обусловленная гемоглобинопатиями .....	25
2.6.4. Анемия, возникающая вследствие недостатка эритропоэтина .....	25
<b>3. Физиология гемопоэза у беременных женщин</b> .....	26
3.1. Основные положения .....	26
3.2. Изменения объема крови, обусловленные беременностью .....	26
3.2.1. Объем плазмы.....	26
3.2.2. Объем эритроцитов .....	27
3.3. Гемоглобин и гематокрит .....	27
3.4. Параметры эритроцитов.....	28
3.5. Эритропоэтин.....	28
3.6. Железо.....	29
3.7. Витамин В <sub>12</sub> и фолиевая кислота .....	30
3.8. Заключение: нормальные показатели и их физиологические колебания.....	31
3.8.1. Беременность .....	31
3.8.2. Послеродовый период.....	31



<b>4. Физиология гемопозеза у плода</b> .....	32
4.1. Основные пути снабжения плода кислородом.....	32
4.2. Онтогенез гемопозеза.....	32
4.3. Изменения гемоглобина и гематокрита по мере роста плода.....	33
4.4. Эритропоэтин.....	33
4.4.1. Эритропоэтин и плацента.....	34
4.5. Железо.....	34
<b>5. Клинические аспекты анемии беременных</b> .....	36
5.1. Определение анемии.....	36
5.1.1. Определение недостаточности железа и железодефицитной анемии.....	36
5.2. Распространенность анемии беременных.....	36
5.2.1. Недостаточность железа.....	36
5.2.2. Анемия в общем и железодефицитная анемия в частности.....	37
5.3. Основные последствия анемии.....	38
<b>6. Клинические признаки наиболее частых форм анемии во время беременности и в послеродовом периоде</b> .....	39
6.1. Анемия вследствие кровопотери.....	39
6.1.1. Во время беременности.....	39
6.1.2. В послеродовом периоде.....	39
6.2. Гипопрролиферативная анемия.....	40
6.2.1. Железодефицитная анемия.....	40
6.2.1.1. Риск для матери.....	40
6.2.1.2. Последствия анемии матери для плода.....	41
6.2.1.3. Влияние на плаценту.....	41
6.2.2. Анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина В <sub>12</sub> .....	42
6.2.2.1. Дефицит фолиевой кислоты.....	42
6.2.2.2. Дефицит витамина В <sub>12</sub> .....	42
6.2.3. Анемия, связанная с воспалительными заболеваниями.....	42
6.2.4. Почечная анемия.....	42
6.3. Гемоглобинопатии.....	42
6.3.1. Талассемия.....	42
6.3.1.1. Альфа-талассемия.....	43
6.3.1.2. Бета-талассемия.....	43
6.3.2. Серповидно-клеточная анемия.....	43
<b>7. Диагностика анемии</b> .....	45
7.1. Основные лабораторные методы оценки обмена железа.....	45
7.1.1. Показатели уровня гемоглобина и эритроцитов.....	45
7.2. Дифференциальный диагноз и дальнейшее обследование.....	45
7.2.1. Железодефицитная анемия и специфические параметры метаболизма железа.....	45
7.2.1.1. Ферритин.....	45
7.2.1.2. Железо сыворотки, трансферрин, насыщение трансферрина.....	46
7.2.1.3. Гипохромные эритроциты.....	46
7.2.1.4. Рецепторы к трансферрину (sTfR).....	47
7.2.2. Гемоглобинопатии.....	47
7.2.2.1. Талассемия.....	47
7.2.2.2. Серповидно-клеточная анемия.....	48
7.2.3. Анемия при инфекционных заболеваниях.....	48
7.2.4. Почечная анемия.....	49
<b>8. Профилактика и лечение железодефицитной анемии</b> .....	50
8.1. Профилактика.....	50
8.1.1. Диета.....	50
8.1.2. Профилактическое назначение препаратов железа.....	51

<b>9. Лечение железодефицитной анемии во время беременности</b> .....	<b>53</b>
9.1. Препараты железа для приема внутрь .....	53
9.1.1. Виды пероральных препаратов железа.....	54
9.1.1.1. Соли двухвалентного железа.....	54
9.1.1.2. Железа(III)-гидроксид полимальтозный комплекс.....	54
9.1.1.3. Соединения железа в составе комбинированных препаратов.....	55
9.2. Препараты железа для парентерального применения .....	55
9.2.1. Комплексы I типа (декстрин железа, декстран железа).....	55
9.2.2. Комплексы II типа (железа(III)-гидроксид сахарозный комплекс).....	56
9.2.3. Комплексы III типа (глюконат железа, железа аммоний цитрат, железа-гидроксид сорбитоловый комплекс).....	57
9.2.4. Опыт применения сахарата железа (Венофер®) в акушерстве (Университетский госпиталь, Цюрих).....	57
9.2.4.1. Эффективность комплекса сахарата железа у беременных .....	58
9.3. Стимуляция эритропоэза с помощью рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО).....	60
9.4. Назначение донорской крови.....	61
9.4.1. Риски, сопровождающие переливание донорской крови .....	61
9.4.1.1. Риск переноса инфекции .....	62
9.4.1.2. Иммунологические риски.....	62
9.4.1.3. Повреждения эритроцитов во время их хранения.....	62
9.4.2. Препараты плазмы .....	62
9.4.3. Безопасность препаратов крови.....	63
9.4.3.1. Скрининг инфекций.....	63
9.4.3.2. Переливание донорской крови .....	64
9.5. Другие акушерские приемы .....	64
9.5.1. Принципы восполнения объема крови.....	64
9.5.1.1. Кристаллоидные растворы (декстроза) .....	64
9.5.1.2. Коллоидные растворы (альбумин, желатин, гидроксизтил крахмал).....	64
9.5.2. Поддержание баланса жидкости в организме.....	65
<b>10. Лечение отдельных форм анемии</b> .....	<b>66</b>
10.1. Лечение послеродовой анемии.....	66
10.1.1. Препараты железа для приема внутрь .....	66
10.1.2. Парентеральное железо .....	67
10.1.3. Рекомбинантный эритропоэтин.....	67
10.2. Лечение препаратами железа и воспаление.....	67
10.3. Воспалительные заболевания кишечника во время беременности.....	68
10.4. Лечение препаратами железа и диабет во время беременности.....	68
10.5. Талассемия.....	69
10.6. Малярия.....	69
<b>11. Список литературы</b> .....	<b>70</b>



# 1. Физиология гемопоэза

Для того чтобы разобраться в особенностях процесса формирования элементов крови у беременной женщин и плода (гемопоэзе или эритропоэзе, если речь идет только об образовании эритроцитов), а также понять причину столь высокой распространенности анемии в период беременности, нужно, прежде всего, обратиться к основам физиологии и патофизиологии крови взрослого человека. Об этом и пойдет речь в двух первых главах.

## 1.1. Общие принципы

Кровь – это жидкость, основная функция которой состоит в транспортировке газов и транспортировке различных веществ и тепла по большому и малому (легочному) кругу кровообращения. Она состоит из воды, содержащей электролиты, питательные вещества, витамины, гормоны и газы в растворенной форме, а также из различных видов клеток и белков. Клеточная популяция представлена эритроцитами (красными кровяными тельцами), лейкоцитами (белыми кровяными тельцами), тромбоцитами и незрелыми предшественниками клеток крови, например, ретикулоцитами – предшественниками эритроцитов. Эритроциты имеют красный цвет потому, что они содержат пигмент гемоглобин. Основная функция эритроцитов, точнее, гемоглобина, состоит в транспортировке газов крови.

Центрифугирование крови после добавления в нее антикоагулянта приводит к разделению ее на компоненты. Плазма – это содержащая белки жидкая часть крови. Гематокрит определяется как соотношение клеточных компонентов (или общего объема клеток) к общему объему крови. Эритроциты составляют до 99% гематокрита. Величина гематокрита выражается в процентах или части от 1:

$$\text{Hct (\%)} = \frac{\text{Объем эритроцитов}}{\text{Общий объем крови}} \times 100$$

или же, если центрифугируется наполненный кровью стеклянный капилляр:

$$\text{Hct} = \frac{\text{Высота столбика эритроцитов}}{\text{Общая высота столбика крови}}$$

## 1.2. Основные характеристики гемопоэза

У взрослого человека все клетки крови формируются в гемопоэтической ткани костного мозга. В таблице 1.1 представлены возможные локализации очагов кроветворения в течение различных периодов жизни человека. При некоторых заболеваниях возможно возобновление процесса кроветворения в прежде активных очагах кроветворения.

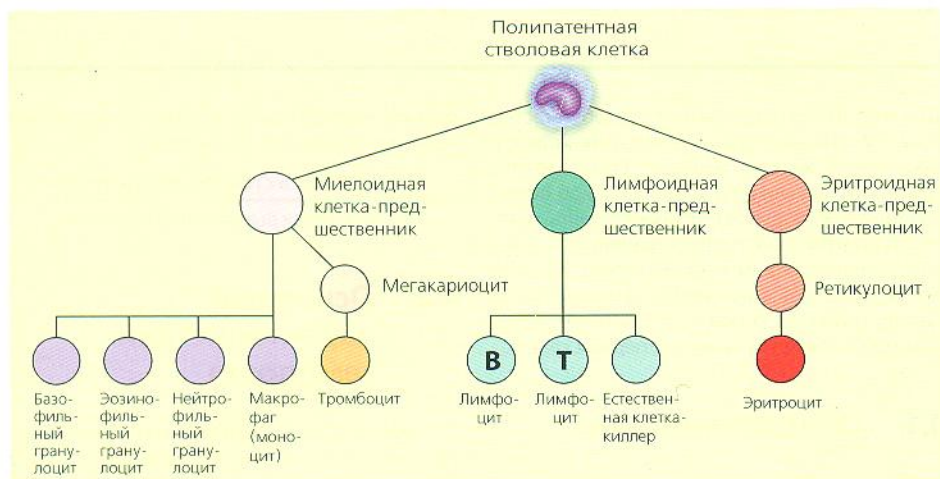
Все клетки крови образуются из полипотентных (обладающих «многообразными возможностями») в отношении последующих превращений) стволовых клеток, которые также постоянно обновляются. Эти клетки дают начало миелоидным, лимфоидным и эритроидным клеткам-предшественникам с ограниченной возможностью дальнейшей дифференцировки. Затем в ходе последующего развития образуются зрелые клетки крови. На рис. 1.1 представлена максимально упрощенная диаграмма этого процесса.

Многочисленные гемопоэтические факторы роста контролируют дифференциацию и созревание клеток-предшественников, оказывают влияние на функции зрелых клеток и участвуют в регуляции физиологической смерти всех клеток крови. Эти факторы роста образуются в строме костного мозга, Т-лимфоцитах и макрофагах. Исключение составляют **эритропоэтин**, который вырабатывается преимущественно в почках, и **тромбопоэтин**, который образуется главным образом в печени и только в небольших количествах – в почках. Эти вещества воздействуют на не-

Таблица 1.1: Участки кроветворения у человека [33 с изменениями]

Участки гемопоэза у человека	
Плод	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–2 мес. (желточный мешок)</li> <li>• 2–7 мес. (печень, селезенка)</li> <li>• 5–9 мес. (костный мозг)</li> </ul>
Дети	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Костный мозг – практически все кости</li> </ul>
Взрослые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Позвоночник, ребра, грудина, кости черепа, крестец, тазовые кости, проксимальные участки бедренной и плечевой костей</li> </ul>





**Рис. 1.1:** Гемопоэтические стволовые клетки костного мозга и клетки крови, которые из них развиваются

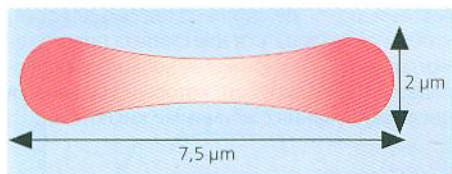
сколько видов клеток, а также на дифференцировку и стадии их созревания в пределах определенного вида клеток. Данное влияние, как правило, имеет синергичный характер. Целый ряд этих факторов можно сейчас воспроизвести с помощью рекомбинантных генно-инженерных технологий. Полученные аналоги могут быть использованы в качестве заместительной терапии в случае дефицита соответствующих факторов.

В настоящее время эритропоэтин рассматривается с клинической точки зрения как наиболее важный из этих факторов для лечения определенных форм анемии (см. внизу).

### 1.3. Эритропоэз

У взрослого человека каждый день образуется примерно  $2 \times 10^{11}$  эритроцитов. В физиологических условиях этот процесс происходит в костном мозге. После захвата железа и синтеза гемоглобина стволовая клетка проходит несколько ступеней развития, в результате которого происходит уменьшение ее размеров и изменение состава цитоплазмы. В ходе этой трансформации появляются содержащие ядро эритробласты, которые лишаются своих ядер перед попаданием в кровеносное русло. В момент появления в кровотоке эти юные эритроциты, продолжительность жизни которых не превышает 1–2 дней, называются ретикулоцитами (rete – «сеть») в связи с тем, что в их цитоплазме определяются по-

хожие на сетку структуры, состоящие из остатков клеточных органелл и рибосомальной ДНК. На этой стадии развития клетки еще могут синтезировать гемоглобин, в то время как созревшие эритроциты теряют способность к делению и синтезу гемоглобина. В норме фракция ретикулоцитов в крови не превышает 5–15%. Любое повышение количества ретикулоцитов в крови выше указанных значений означает увеличение интенсивности эритропоэза и представляет важный диагностический критерий. Количество зрелых эритроцитов в 1 мл составляет 4,8–6 млн у взрослых мужчин и 4,5–5 млн у женщин. Количество эритроцитов, не выходящее за пределы нормальных значений, определяется как нормоцитемия; количество эритроцитов ниже нормы – как олигоцитемия, в то время как под полицитемией подразумевают увеличенное количество эритроцитов в кровотоке. Стволовой клетке требуется от 3 до 5 дней для того, чтобы превратиться в лишенный ядра эритроцит. Продолжительность жизни эритроцита составляет от 100 до 120 дней, при этом каждый день разрушается и образуется примерно одинаковое количество эритроцитов. Разрушенные эритроциты удаляются макрофагами с помощью фагоцитоза из печени и селезенки. При необходимости другие ткани также могут участвовать в удалении клеток крови (например, в случае образования гематомы). Эритроцит имеет форму диска практически круглой формы с углублением в середине. Эта форма способствует увеличению поверхности эритроцита. Суммарная площадь поверхности всех эритроцитов примерно определена как  $3.500 \text{ м}^2$ . На рис. 1.2 представ-



**Рис. 1.2:** Схематичное изображение диаметра и толщины нормального эритроцита

лена схема эритроцита и его размеры. Если все эритроциты в кровотоке имеют диаметр, близкий к 7,5 мкм, это состояние называется нормоцитозом. В том случае, когда диаметр эритроцита меньше 7,5 мкм, говорят о микроцитозе, а при диаметре эритроцита больше 7,5 мкм используют термин «макроцитоз».

В настоящее время все гематологические параметры определяются с помощью полностью автоматизированных электронных приборов, и измерение диаметра эритроцита было заменено определением среднего объема клетки (MCV в мкм<sup>3</sup> или фл = 10<sup>-15</sup> л).

Эритроциты, имеющие MCV = 84–97 мкм<sup>3</sup> или фл, считаются нормоцитарными. Если объем клеток меньше указанных значений, это – микроциты, если больше – макроциты.

Это разграничение играет ключевую роль в классификации анемии (см. последующие главы).

## 1.4. Гемоглобин

### 1.4.1. Структурный принцип и нормальные гемоглобины

Примерно одна треть объема эритроцита занята пигментом красного цвета – гемоглобином, сокращенно обозначаемым «Hb». Гемоглобин является незаменимым транспортным белком для кислорода и двуокси углерода и выполняет основную роль в регуляции буферной системы крови. Одна молекула гемоглобина состоит из 4 полипептидных или глобиновых цепей, каждая из которых содержит пигментный компонент, или гем. Пигментные компоненты, одинаковые для всех 4 единиц молекулы, представляют собой протопорфириновый каркас, в центре которого находится один двухвалентный атом железа. У человека различают 6 различных типов глобиновых цепей, которые

обозначаются с помощью букв греческого алфавита, а именно:

- альфа ( $\alpha$ );
- бета ( $\beta$ );
- гамма ( $\gamma$ );
- дельта ( $\delta$ );
- ипсилон ( $\epsilon$ );
- зета ( $\zeta$ ).

Различные гемоглобины образуются при помощи комбинации 2 × 2 различных цепей, которые различаются между собой содержанием и видом аминокислот, электрическим зарядом и способностью связывать кислород. Нормальные гемоглобины, содержащиеся в крови человека, представляются так:

- HbA ( $\alpha_2\beta_2$ )
- HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ )
- HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ )

Фракция HbA у взрослых составляет около 95%. На долю HbA<sub>2</sub> приходится около 2–3,5%, в то время как остальную часть занимает HbF. HbF преобладает в период внутриутробного развития человека. В момент родов его концентрация снижается до 60–80% и остается на этом уровне у новорожденных. Ипсилон- и зета-цепи участвуют в образовании части гемоглобина в эмбриональном периоде и раннем периоде развития плода, а затем, еще до рождения, они исчезают.

### 1.4.2. Способность к транспортировке кислорода

Гемоглобин переносит большую часть кислорода, находящегося в крови. Одна молекула гемоглобина может присоединить максимум 4 молекулы кислорода. В нормальных условиях это составляет 1,34 мл O<sub>2</sub> на один грамм Hb (так называемое число Hüfner). Таким образом, и количество эритроцитов, и количество гемоглобина, содержащегося в каждом эритроците, играют важную роль в транспортировке кислорода. Произведение числа Hüfner и концентрации Hb отражает максимальную возможность переноса кислорода крови. Концентрация Hb выражается в граммах (г) на литр. Например, при концентрации Hb 160 г/л, объеме крови 5 л и полной насыщенности ее кислородом, объем переносимого кислорода составляет 1.000 мл. Красный цвет артериальной крови объясняет тот факт, что гемоглобин в большей степени абсорбирует коротковолновую голубую часть спектра, чем длинноволновую красную часть.



В то же время, оксигемоглобин имеет два максимума абсорбции в желто-зеленой части спектра. В свою очередь, венозная кровь выглядит голубее и имеет синий оттенок потому, что деоксигемоглобин более интенсивно абсорбирует длинные волны.

### 1.4.3. Содержание гемоглобина в эритроцитах

Количество гемоглобина, содержащееся в одном эритроците, представляет собой важный диагностический и дифференциально-диагностический параметр при оценке состояния гемопоэза и классификации анемии. Оно определяется с помощью деления значения концентрации гемоглобина в 100 мл крови на число эритроцитов в этом же объеме крови. Эти показатели используются для того, чтобы вычислять:

- среднее абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците (**Mean Corpuscular Hemoglobin**, МСН, выражающийся в пикограммах ( $\text{pg}$ ) =  $10^{-12}$  г или  $\text{fmol} = 10^{-15}$  моль);
- среднюю концентрацию гемоглобина в клетке (МСНС) в г/л.

Эритроциты, в которых содержится нормальное для взрослого человека количество гемоглобина (МСН = 27–32 пкг), называются нормохромными. В том случае, если в эритроцитах (или в ретикулоцитах) содержание гемоглобина ниже указанных значений, говорят о гипохромии.

### 1.4.4. Распад гемоглобина

По мере старения эритроцитов гемоглобин, содержащийся в них, также подвергается деградации. Ферменты расщепляют цепи глобина до аминокислот, которые, в свою очередь, могут быть вновь использованы для синтеза новых белков. Высвобожденное железо переносится в форме трансферрина в

костный мозг, где оно необходимо для того, чтобы использоваться для синтеза нового гемоглобина. Порфириновое кольцо гема распадается на билирубин, который выделяется после связывания с желчными кислотами.

## 1.5. Нормальные параметры эритроцитов (не включая беременность)

В таблице 1.2. представлены нормальные параметры эритроцитов для мужчин и женщин, а также их возрастные колебания. Фактически первые три показателя измеряются, в то время как МСН, МСНС и MCV являются производными этих трех величин. Как показано на рис. 1.3, в начале жизни показатели уровня гемоглобина практически идентичны у обоих полов, существенные различия в уровне гемоглобина появляются в течение второй декады жизни.

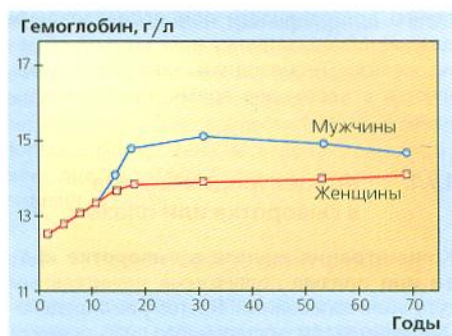
Как только появляются месячные кровотечения у женщин, их уровень гемоглобина становится значительно ниже, чем у мужчин. Эти различия становятся менее заметными после менопаузы, когда менструальные кровотечения прекращаются.

В настоящее время современные гематологические анализаторы с помощью флуориметрии способны автоматически дифференцировать ретикулоциты и эритроциты и измерять количество РНК в ретикулоцитах. Это позволяет группировать ретикулоциты по степени их зрелости. Процент так называемых «юных» ретикулоцитов представляет очень важный диагностический признак. Благодаря тому, что ретикулоцитарная РНК может быть помечена флуоресцентной крас-

**Таблица 1.2:** Нормальные параметры эритроцитов (с разрешения М. Begemann, Praktische Hämatologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999)

	Мужчины	Женщины	Дети	Новорожденные
Эритроциты	$4,5-6,0 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,1-5,4 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,5-5,5 \times 10^{12}/\text{л}$	$6,0 \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	140–180 г/л	120–160 г/л	130–160 г/л	160–240 г/л
Гематокрит	47–53%	40–48%	36–46%	51–65%
МСН = $\text{Hb}_E$	27–32 пкг		23–32 пкг	30–42 пкг
МСНС	320–360 г/л		270–290 г/л	320–350 г/л
MCV	$84-97 \text{ мкм}^3$		$80-96 \text{ мкм}^3$	$94-105 \text{ мкм}^3$





**Рис. 1.3:** Средние значения гемоглобина для мужчин и женщин в зависимости от возраста [24 с изменениями]

кой, интенсивность флуоресценции является мерой количества РНК и, таким образом, дает представление о степени незрелости (например, высокофлуоресцентные ретикулоциты, или ВФР, относятся к самой молодой популяции ретикулоцитов). В настоящее время возможно провести классификацию ретикулоцитов и с учетом их объема и содержания гемоглобина.

## 1.6. Роль железа в синтезе гемоглобина

### 1.6.1. Биодоступность пищевого железа

Микроэлемент железо играет ключевую роль в синтезе гемоглобина.

В отличие от других металлов, количество поступающего в организм железа может регулироваться только с помощью абсорбции в кишечнике. Величина абсорбции определяется потребностью в железе и его доступностью в пище. Последняя зависит, главным образом, от присутствия в пище гемового железа, т. е. от наличия в рационе мяса. Гемовое железо легко абсорбируется, и состав пищи практически не оказывает никакого влияния на этот процесс. В противоположность к этому, всасывание негемового железа, на которое обычно приходится до 90% железа нашего рациона, зависит от очень многих факторов. Одновременный прием чая и кофе, а также низкое содержание в пище двухвалентного железа снижают его абсорбцию. Потребность организма в железе в определенной степени может изменять интенсивность абсорбции негемового железа.

### 1.6.2. Всасывание железа в кишечнике

В слизистой оболочке двенадцатиперстной и тощей кишок железо всасывается преимущественно в форме  $Fe^{2+}$  (используется в тексте как сокращение для  $Fe[(H_2O)_6^{2+}]$ ). Железо находится в этой двухвалентной форме только в составе гема. Трехвалентное железо сначала должно быть восстановлено до двухвалентного железа для того, чтобы оно могло связаться с белками и поступить в клетку. Поэтому кислая среда — например, одновременный прием аскорбиновой кислоты (лимон или апельсиновый сок) — может способствовать всасыванию железа. Затем железо вновь окисляется до  $Fe^{3+}$  (используется в тексте как сокращение для  $Fe[(H_2O)_6^{3+}]$ ) в клетках слизистой кишечника перед тем, как оно поступает в плазму крови, где связывается с трансферрином.

**Трансферрин** (см. также главу 1.7.2) представляет собой гликопротеин, который синтезируется в печени и выполняет функцию транспортного белка для железа в плазме крови и межклеточной жидкости, доставляя железо тканям. Еще два белка обладают способностью доставлять железо в клетки и участвовать в его хранении. Трансферриновый рецептор в мембране клетки (гликопротеин) связывает и переносит железо-трансферриновый комплекс внутрь клетки с помощью эндоцитоза. Таким образом, как только железо высвобождается из трансферринового комплекса, оно либо утилизируется клеткой, либо откладывается про запас в составе ферритина. Не содержащий железа трансферрин (трансферрин, не содержащий железа = апотрансферрин) выделяется в плазму, в то время как трансферриновые рецепторы возвращаются в мембрану клетки. Ферритин, образующийся практически во всех клетках, функционирует как своего рода настоящее «депо»: в составе ферритина железо хранится в нетоксичной и легкодоступной форме. Ферритин представляет собой белковую «раковину» (апоферритин), ядро которой содержит трехвалентные атомы железа. Каждая молекула ферритина способна хранить около 4.500 атомов железа. В условиях избытка железа железосодержащее ядро ферритина трансформируется в полукристаллический гемосидерин.

### 1.6.3. Общие запасы железа в организме

Общее количество железа в организме человека составляет 3–4 г, что соответствует концентрации 40–50 мг железа на кг массы. Оно входит в состав преимущественно гемоглобина и миоглобина и (в меньшей степени) представляет железо запасов, хранящихся в печени, ретикулоэндотелиальной системе и костном мозге. В таблице 1.3 представлено распределение железа у взрослого человека. Выделение железа с мочой, потом или желчью минимально. Потери железа из организма происходят в результате слущивания омертвевшего эпителия и эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, а у женщин – и с менструальной кровью. Как уже упоминалось ранее, железо, выделяющееся в результате распада эритроцитов, используется повторно.

В нормальных условиях ежедневная потребность организма в железе составляет примерно 1 мг для мужчин и 1,5–2,0 мг для женщин; при кровопотерях для восполнения каждого мл крови требуется 0,5 мг железа.

## 1.7. Показатели состояния обмена железа и их нормальные значения

Состояние обмена железа (нормальный обмен железа, дефицит железа или его избыток) может быть оценено с разной сте-

пенью достоверности при использовании для анализа различных показателей обмена железа. Те методики, которые применяются в настоящее время, представлены ниже.

### 1.7.1. Концентрация железа в сыворотке или плазме

Концентрация железа в сыворотке крови или плазме подвержена значительным суточным колебаниям. Поэтому ее определение не имеет первостепенного диагностического значения. Разброс нормальных значений очень широкий. Референтные значения для плазменной или сывороточной концентрации железа составляют:

- для женщин 37–145 мг/л или 6,6–26 мкмоль/л;
- для мужчин 59–158 мг/л или 11–28 мкмоль/л.

Значения референтных уровней статистически достоверны и распространяются на 95% клинически здорового населения. Кроме того, совсем не обязательно, чтобы эти показатели соответствовали.

### 1.7.2. Концентрация трансферрина и насыщение трансферрина

Как было обнаружено, на уровень трансферрина – переносящего железо белка – не влияет ни пол, ни возраст. Его нормальные значения находятся в пределах 25–50 мкмоль/л. Несмотря на то что сами по себе значения концентрации трансферрина в сыворотке или плазме не слишком информативны, их определяют для того, чтобы подсчитать, какое количество железа переносится с помощью транспортного белка. Этот показатель назы-

Таблица 1.3: Распределение железа в организме взрослого человека [19 с изменениями]

Тип железа	Концентрация железа (мг/кг массы тела)	
	Мужчина	Женщина
<b>Функциональное железо</b>		
Гемоглобин	31	28
Миоглобин	5	4
Гемовые ферменты	1	1
Негемовые ферменты	1	1
<b>Транспортное железо</b>		
Трансферрин	<1 (0,2)	<1 (0,2)
<b>Железо запасов</b>		
Ферритин	8	4
Гемосидерин	4	2
<b>Общее количество</b>	50	40



вается «насыщение трансферрина» (TfS) и рассчитывается как отношение концентрации железа в плазме к концентрации трансферрина. При полном насыщении 1 г трансферрина способен перенести 1,41 мг железа. Нормальный уровень насыщения трансферрина для здоровых мужчин и женщин составляет 15–45%.

### 1.7.3. Рецепторы к трансферрину

Совсем недавно было обнаружено, что уровень так называемых **растворимых сывороточных рецепторов к трансферрину (sTfR)** является надежным показателем доступности железа, поскольку очень точно отражает экспрессию связанных с мембраной рецепторов к трансферрину. Концентрация sTfR возрастает в том случае, если интенсивность эритропоэза и, следовательно, потребность в железе увеличиваются. Нормальные показатели определены как:

- для женщин в премено- 1,9–4,4 мг/л;  
паузальном периоде
- для мужчин 2,2–5,0 мг/л.

### 1.7.4. Ферритин

Уровень ферритина считается основным стандартным показателем количества депонированного железа в организме. Относительная точность, с которой концентрация ферритина может быть определена с помощью чувствительных методов, а также подтвержденные многочисленными исследованиями данные о том, что уровень ферритина в крови очень точно отражает запасы железа в организме, сделали этот показатель «золотым стандартом» для оценки количества депонированного железа в организме.

В результате инвазивная и все реже используемая процедура – биопсия костного мозга – утратила свое значение. Каждый микрограмм ферритина соответствует примерно 8 мг депонированного железа. Поскольку величина запасенного железа зависит от возраста и пола, а также потому, что большая часть «нормального» населения сейчас имеет дефицит железа, приведенные здесь нормальные значения должны по возможности оцениваться критически. На рис. 1.4 представлено схематическое изображение взаимосвязи между концентрацией ферри-

тина и возрастом и полом. Запасы железа активно пополняются в период внутриутробного развития и в период новорожденности. В последующем они быстро истощаются в связи с тем, что железо более не поступает через плаценту. Концентрация ферритина у женщин существенно ниже в детородном возрасте.

Нормальные значения для здоровых людей составляют:

- для детей и подростков 50–150 нг/мл  
(от 4 месяцев до 16 лет) (или мкг/л);
- для мужчин 30–400 нг/мл;
- для женщин в возрасте не старше 50 лет 15–150 нг/мл.

Для женщин в менопаузе нормальный уровень становится сходен нормальному уровню у мужчин.

Важно отметить, что концентрация ферритина, который относится также и к острофазным белкам, может увеличиваться при воспалении, и в этом случае оценка запасов железа в организме может быть неточной. Подобные ситуации способны маскировать дефицит железа в организме. Поэтому при анализе уровня ферритина важно убедиться, что воспалительный процесс маловероятен или исключен (например, уровень С-реактивного белка в пределах нормы).

Пока неизвестны клинические ситуации, которые могут приводить к ложноотрицательным результатам определения значений ферритина.



Рис. 1.4: Концентрация ферритина в сыворотке в зависимости от пола и возраста [68 с изменениями]



### 1.7.5. Процент гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr)

Концентрация ферритина в сыворотке или плазме крови считается надежным маркером запасов железа в организме, но тем не менее не дает представления о текущем состоянии обмена железа в случае интенсификации эритропоэза. В настоящее время доступность функционального железа может быть легко определена благодаря автоматическим анализаторам крови. Для этого измеряется процент гипохромных эритроцитов (% гипо) и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr). Процент гипохромных эритроцитов менее 5 и содержание гемоглобина в ретикулоцитах более 28 пкг указывают на достаточные запасы железа для синтеза гемоглобина и эритропоэза. Оценка доступности функционального железа показала свою значимость в диагностике и лечении дефицита железа во время беременности (см. далее). В таблице 1.4 представлены нормальные значения различных показателей, используемых для оценки состояния обмена железа [29].

### 1.8. Роль витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты

Оба эти витамина относятся к важным кофакторам, участвующим в синтезе предшественников дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Поэтому они имеют жизненно важное значение для всех клеток организма, включая

и клетки костного мозга. Дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты приводит к типичным нарушениям созревания клеток, особенно эритропоэтических. Созревание ядра эритробласта задерживается по сравнению со степенью развития цитоплазмы. В результате образуется недостаточное количество эритроцитов; они имеют большие размеры и повышенное содержание гемоглобина (макроцитоз и гиперхромия).

Человеческий организм не может самостоятельно синтезировать витамин В<sub>12</sub>, но может легко усваивать его из животной пищи. Наиболее богата витамином В<sub>12</sub> печень, мясо, рыба и некоторые молочные продукты. Дневная норма его потребления не имеет значения для тех, кто придерживается сбалансированной диеты, поскольку ежедневная потребность в витамине В<sub>12</sub> невелика (1–2 мкг). Запасов витамина В<sub>12</sub> в организме хватит на несколько лет, поэтому его дефицит развивается крайне редко.

Для фолиевой кислоты ситуация прямо противоположная. Повсеместное распространение удобрений привело к снижению содержания фолиевой кислоты как в почве, так и в продуктах питания. Дневная потребность в фолиевой кислоте составляет 100–150 мкг. Фолиевая кислота содержится во многих продуктах, особенно в листовых овощных культурах, но она разрушается во время приготовления пищи. Несбалансированная диета и повышенная потребность в этом витамине (например, во время беременности) могут приводить к дефициту фолиевой кислоты в организме. В таблице 1.5 представлены нормальные значения концентрации витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке.

**Таблица 1.4:** Нормальные значения показателей обмена железа (\* см. ссылку 65)

Железо	
Женщины	37–145 мг/л или 6,6–26 мкмоль/л
Мужчины	59–158 мг/л или 11–28 мкмоль/л
Трансферрин	
Взрослые	200–400 мг/л или 25–50 мкмоль/л
Насыщение трансферрина	
Взрослые	15–45%
Трансферриновые рецепторы	
Женщины (до менопаузы)	1,9–4,4 мг/л
Мужчины	2,2–5,0 мг/л
Ферритин	
Дети и подростки	15–150 нг/мл
Женщины < 50 лет	15–150 нг/мл
Женщины > 50 лет и мужчины	30–400 нг/мл
Концентрация гемоглобина в ретикулоцитах (CHr)	
Взрослые	27,7–35 пкг*
Гипохромные эритроциты	
Взрослые	1–5%

**Таблица 1.5:** Диапазон нормальных значений концентрации витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке [33]

Концентрация витамина В <sub>12</sub> в сыворотке	160–925 нг/л (120–680 пкмоль/л)
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке	3,0–15,0 мкг/л (4–30 нмоль/л)
Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах	160–640 мкг/л (360–1460 нмоль/л)

## 1.9. Эритропоэтин

Среди прочих факторов, способствующих росту и созреванию, выделяется гормон эритропоэтин (сокращенно ЭПО), который относится к специфическим стимуляторам эритроцитарного роста.

Эритропоэтин – основной регулятор эритропоэза. Он повышает количество эритроцитов путем стимуляции в костном мозге эритроидных клеток-предшественников и регулирует их дальнейшую дифференциацию.

Эритропоэтин – это гликопротеин; у взрослых он образуется преимущественно (около 90%) в интерстициальных фибробластах (эпоцитах) эпителия проксимальных почечных канальцев. Незначительная его часть синтезируется в других органах и тканях (эндотелий, печень, центральная нервная система). У пло-

да и у новорожденного ребенка эритропоэтин образуется в центральной части печеночных долек. К наиболее важным стимуляторам синтеза эритропоэтина относятся тканевая гипоксия и недостаточное количество переносчиков кислорода, т. е. эритроцитов, а также очень низкая концентрация гемоглобина. Индукция происходит на клеточном уровне с помощью так называемого фактора, активируемого гипоксией (HIF 1 $\alpha$  и  $\beta$ ). Нормальные показатели у взрослых варьируют в относительно широких пределах (5–25 ЕД/л). Концентрация ЭПО также подвержена суточным колебаниям.

В 1977 году эритропоэтин был выделен из мочи человека. В середине 80-х годов была расшифрована его структура и с помощью генной инженерии успешно синтезирован человеческий рекомбинантный эритропоэтин (рчЭПО). Начиная с 1986 года эритропоэтин стали использовать в клинике для лечения разновидностей анемий, которые были вызваны абсолютным или относительным дефицитом эритропоэтина.



## 2. Патопфизиология эритропоэза

Существует множество различных видов нарушения эритропоэза. Как уже упоминалось ранее, среди возможных проявлений этих нарушений могут быть отклонения от нормы размеров эритроцитов, изменения содержания в них гемоглобина, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, а также нарушения строения цепей глобина, но чаще всего встречаются изменения количества эритроцитов.

### 2.1. Полицитемия

По определению, полицитемия (эритроцитоз) – это повышение концентрации гемоглобина сверх установленных нормальных значений для конкретного возраста и пола.

Дифференциальный диагноз проводится между истинной первичной полицитемией (polycythaemia [rubra] vera) и истинной вторичной и относительной полицитемией.

- Первичная полицитемия развивается в результате усиления пролиферации стволовых клеток костного мозга и часто сочетается с аналогичными процессами в тромбоцитарном и лейкоцитарном костно-мозговых ростках. Кроме того, наблюдаются дополнительные очаги кроветворения в печени и селезенке.
- Вторичная полицитемия является реактивной и наиболее часто возникает вследствие индуцированного гипоксией увеличения уровня эритропоэтина (пребывание на больших высотах, сердечно-легочные заболевания, сопровождающиеся гипоксией); она также рассматривается как физиологическое состояние у плода и новорожденного. Количество эритроцитов увеличивается как при первичной, так и при вторичной полицитемии. Объем плазмы при этом может не изменяться, но может и возрастать.
- Относительная полицитемия наблюдается в тех случаях, когда количество эритроцитов находится в пределах нормы, а объем плазмы уменьшен, т. е. при дегидратации, причине, вызванной недостаточным потреблением воды или в результате рвоты или же потерей плазмы в результате ожогов.

### 2.2. Что такое анемия?

Ситуация, прямо противоположная описанной выше, а именно, снижение концентрации гемоглобина или уменьшение количества эритроцитов, наблюдается гораздо чаще, а потому и более клинически значима. Это состояние называется анемия («недостаток крови»).

Анмию определяют как снижение концентрации гемоглобина ниже соответствующих возрасту и полу нормальных значений. Заболевание может проявляться уменьшением количества эритроцитов и гематокрита и/или снижением содержания гемоглобина в эритроцитах, иными словами, нарушением способности крови переносить кислород.

Пограничные значения определены рекомендациями ВОЗ. Диагноз анемии правомочен в случаях, когда концентрация гемоглобина:

- у мужчин ниже 130 г/л;
- у небеременных женщин ниже 120 г/л.

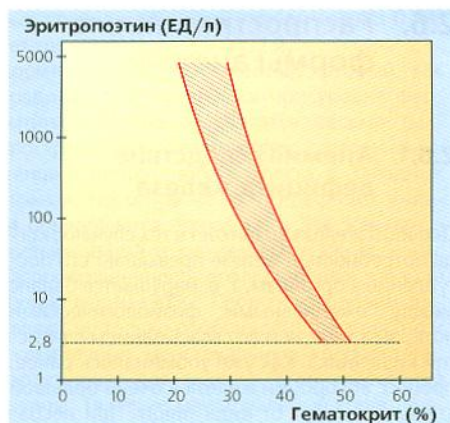
Тем не менее, в некоторых странах для нижней границы нормы концентрации гемоглобина приняты и более низкие значения, например 110 г/л, причем как для женщин, так и для мужчин.

### 2.3. Содержание эритропоэтина при анемии

Как уже упоминалось ранее, эритропоэтин считается основным фактором, инициирующим синтез эритроцитов. В условиях выраженной гипоксии и/или анемии, например, на большой высоте или вследствие выраженной кровопотери, у людей со здоровыми почками уровень эритропоэтина резко возрастает. Его значения могут достигать 10.000 ЕД/л [37]. Это повышение наблюдается примерно через 90 минут после триггерного события. Первоначальный стимул оказывает более выраженный эффект на выделение эритропоэтина, чем все последующие эпизоды.

В общем, между активностью эритропоэтина и концентрацией гемоглобина или гематокрита существует обратная логарифмическая зависимость. На рис. 2.1 эта зависимость отражена с помощью диаграммы.





**Рис. 2.1:** Диаграмма, изображающая взаимосвязь между концентрацией эритропоэтина в крови здоровых людей и больных анемией непочечной этиологии [64 с изменениями]

Тем не менее, уровень эритропоэтина существенно различается у людей в зависимости от основного заболевания. Хроническое воспаление или злокачественные заболевания относятся к причинным факторам, и при этих состояниях увеличение концентрации эритропоэтина весьма незначительно по отношению к выраженности анемии. Подобное соотношение наблюдается и при беременности (см. далее). Еще одним объяснением высокой вариабельности соотношения концентрации эритропоэтина и гемоглобина может быть то, что количество эритроцитов и уровень гемоглобина не являются единственными контролируемыми параметрами в этой регуляторной системе. Более вероятно, что гипоксия тканей играет роль основного стимула для синтеза гормона.

Однако во всех случаях выраженная анемия сопровождается симптомами повышения интенсивности эритропоэза у лиц со здоровыми почками. Это проявляется увеличением уровня эритропоэтина, количества ретикулоцитов и увеличением фракции так называемых незрелых ретикулоцитов (HFR).

## 2.4. Последствия анемии

Независимо от причины анемия приводит к снижению способности крови переносить кислород. При этом с возрастанием тяжести

анемии возрастает и риск развития гипоксии тканей. Среди основных компенсаторных механизмов различают циркуляторную и вентиляционную адаптацию, а также стимуляцию синтеза эритроцитов с помощью выделения эритропоэтина. В частности, адаптационные механизмы включают:

- повышение сердечного выброса, в основном путем увеличения частоты сердечных сокращений;
- индуцированную гипоксией вазодилатацию и снижение сосудистого сопротивления;
- увеличение перфузии тканей;
- перераспределение крови;
- увеличение минутного объема вдоха;
- повышение артериовенозного различия в насыщении кислородом;
- усиление активности эритропоэтина.

С клинической точки зрения, наиболее значимыми последствиями анемии могут быть нарушения кислородозависимых метаболических процессов и функции органов. Типичными признаками хронической анемии служат бледность кожных покровов, повышенная утомляемость, слабость, апатия, одышка в покое и при физической нагрузке и, в особенности, тахикардия и сердечные симптомы. Острая, тяжелая и некомпенсированная анемия может привести к циркуляторному коллапсу и шоку.

## 2.5. Этиологическая классификация анемий

Наиболее распространенные формы анемий могут быть объединены, по крайней мере, в три основные группы.

### 2.5.1. Анемия в результате кровопотери

В этой группе анемий разграничение проводится между анемией, возникающей в результате острого кровотечения, при которой гематологические показатели первоначально находятся в пределах нормы в результате одновременной потери как плазмы крови, так и ее форменных элементов, и анемией, развивающейся вследствие хронических кровопотерь. В последнем случае обнаруживается низкий уровень и гемоглобина, и гематокрита. Без восполнения запасов железа длительные кровопотери приводят к его дефициту, вследствие чего развивается гипохромная микроцитарная анемия.

## 2.5.2. Анемия вследствие угнетения или нарушения эритропоэза

К основным заболеваниям этой группы относятся как различные формы железодефицитной анемии, так и анемии, обусловленные нарушением утилизации железа. Среди них различают: анемии на фоне инфекций (гипохромные и микроцитарные), анемии при заболеваниях почек и дефиците эритропоэтина (как правило, нормохромные и нормоцитарные), анемии при поражениях костного мозга (гипопластические или апластические) и анемии, вызванные дефицитом витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты (мегалобластные или макроцитарные).

## 2.5.3. Анемия вследствие повышенного разрушения эритроцитов и гемолиза

Самыми частыми заболеваниями в этой группе считаются врожденные и приобретенные нарушения мембраны эритроцитов, врожденные дефекты метаболизма эритроцитов, а также анемии, вызванные различными нарушениями синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).

Эти виды заболевания, которые наиболее характерны для периода беременности, будут обсуждаться более подробно. Особое внимание будет уделено вопросам дифференциальной диагностики.

## 2.6. Распространенные формы анемии

### 2.6.1. Анемия вследствие дефицита железа

Дефицит железа возникает в тех случаях, когда потребность в железе превышает его поступление в организм, т. е. нарушается баланс между ежедневными физиологическими потерями железа и его всасыванием слизистой кишечника. Как уже упоминалось ранее, процесс абсорбции железа в очень большой степени зависит от вида пищи. При несбалансированном питании, в особенности у тех людей, которые не едят мясо (гемовое железо), или при повышенной потребности организма в железе (в детском возрасте, во время беременности, у доноров и т. д.) баланс железа очень быстро становится отрицательным. В любом случае, хронический дефицит железа постепенно приводит к нарушению эритропоэза. Современный образ жизни и питания предрасполагает к тому, что дефицит железа весьма распространен как в развивающихся, так и развитых странах. Во Всемирный день здоровья, 7 апреля 2003 года, ВОЗ опубликовала данные о наиболее часто встречающихся заболеваниях в «богатых» и «бедных» странах. В обеих группах железодефицитная анемия входит в десятку лидирующих факторов риска, несмотря на то, что в индустриальных странах дефицит железа



Рис. 2.2: Десять лидирующих факторов риска для здоровья в индустриальных и развивающихся странах (День здоровья ВОЗ, 7 апреля 2003 г. Отчет о состоянии здоровья ВОЗ 2002 г.). Цифры отражают потерю здоровых лет жизни в процентах



был признан причиной потери только 0,7% лет здоровой жизни (рис. 2.2).

Кроме того, дефицит железа, который, как правило, диагностируется при уровне ферритина <15 мкг/л, является весьма распространенным дефицитным состоянием у женщин детородного возраста в Западных странах. Несмотря на то что дефицит железа определяется примерно у 5% женщин в постменопаузе и менее чем у 3% мужчин, распространенность его у молодых женщин составляет 10–30%. Среди его причин выделяют не только особенности питания, но и ежемесячные менструальные кровопотери, характерные для женщин этой возрастной группы. Тяжелые менструальные кровотечения, которые могут возникнуть при использовании негормональных контрацептивов, увеличивают риск развития дефицита железа.

Так называемый функциональный дефицит железа представляет особую форму дефицита железа. Он развивается в тех случаях, когда резкое повышение активности эритропоэза в костном мозге не подкрепляется выделением достаточного количества железа из его депо. Обычно это наблюдается в случаях тяжелой и, в особенности, острой анемии, а также при стимуляции эритропоэза рчЭПО (см. ниже). Для возникновения функционального дефицита железа не обязательно истощение его запасов в организме.

В зависимости от состояния эритропоэза выделяют различные степени тяжести дефицита железа. Граница проводится между манифестной железodefицитной анемией и ее предшествующими стадиями развития, на которых в костном мозге уже имеются нарушения процесса эритропоэза, но показатели гемоглобина и гематокрита в периферической крови еще находятся в пределах нормы.

- Первая фаза нарушения эритропоэза характеризуется истощением запасов железа, на что указывает падение уровня ферритина.
- Отличительным признаком второй фазы является железodefицитный эритропоэз. Он проявляется уменьшением насыщения трансферрина в связи с тем, что по мере снижения концентрации железа в сыворотке крови общая железосвязывающая способность последней увеличивается. В этой фазе концентрация протопорфирина в эритроците возрастает. Протопорфирин является предшественником гема, и его уровень в эритроците повышается, если количество железа для синтеза гема недостаточно. В общем, в этой фазе концентрация гемоглобина все еще остается в пределах нормы, хотя уже начинает проявляться тенденция к его снижению. Уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке возрастает.

- В третьей фазе развиваются микроцитарная и гипохромная анемия. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах снижается, а уровень ферритина продолжает падать. Концентрация ферритина ниже нормы однозначно указывает на истощение запасов железа, потому что не существует никаких других причин, объясняющих низкий уровень ферритина. Ситуация – прямо противоположная для нормального или повышенного уровня ферритина, каждый из которых может маскировать дефицит железа (и об этом уже говорилось раньше). Уровень ферритина как острофазного белка будет повышаться при инфекциях и некоторых видах заболеваний печени и злокачественных опухолей, при которых требуется критическая оценка нормальных и повышенных значений ферритина.

Таким образом, клинический опыт показывает, что наилучший способ диагностики железodefицитной анемии состоит в комплексной оценке нескольких показателей обмена железа (что позволяет больному избежать биопсии костного мозга, которая, тем не менее, является абсолютно надежным во всех отношениях диагностическим методом).

В таблице 2.1. представлены изменения различных параметров обмена железа в зависимости от его запасов в организме.

Ключевая роль депо железа в организме естественно выдвигает последствия дефицита железа на эритропоэз на первое место по сравнению с другими возможными проявлениями. Было проведено несколько целенаправленных исследований по выявлению других возможных симптомов анемии на самых ранних стадиях развития дефицита железа при еще нормальных показателях гемоглобина. В последнее время, однако, появляется все больше доказательств того, что дефицит внутриклеточного функционального железа в ферментах и миоглобине может приводить к выраженным метаболическим и функциональным мышечным расстройствам (проявляющимся снижением толерантности к физическим нагрузкам), нарушениям функций лейкоцитов и лимфоцитов (и как следствие, развитию инфекций), нарушениям познавательных способностей и поведения. Эти феномены наблюдались в основном у детей. Последнее плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Швейцарии [67] у не имевших анемии женщин, но у которых определялся очень низкий уровень ферритина, показало, что дополнительный прием препаратов желе-



**Таблица 2.1.** Изменение показателей обмена железа и параметров эритроцита по мере нарастания дефицита железа

	Физиологическое состояние	Истощение запасов железа	Железодефицитный эритропоэз	Железодефицитная анемия
Концентрация ферритина	норма	↓	↓	↓
Концентрация железа в сыворотке крови	норма	норма	↓	↓
Общая железосвязывающая способность	норма	норма	↑	↑
Насыщение трансферрина	норма	норма	↓	↓
Концентрация протопорфирина	норма	норма	↑	↑
Концентрация растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR)	норма	норма	↑	↑
Уровень гемоглобина/гематокрита	норма	снижен	снижен	↓
Эритроциты				
Размеры	норма	норма	↓ (микроциты)	↓ (микроциты)
Содержание гема	норма	норма	↓ (гипохромия)	↓ (гипохромия)
Концентрация гемоглобина в ретикулоцитах (CHr)	норма	норма	↓	↓

за в значительной мере уменьшает общую слабость. Эти данные подтверждают значимость диагностики ранних стадий развития дефицита железа.

### 2.6.2. Анемия вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты

Как уже упоминалось в главе 1 (раздел 1.8), дефицитные состояния могут развиваться вследствие недостаточного потребления этих витаминов (например, при соблюдении строгой вегетарианской диеты) или при нарушении их всасывания при желудочно-кишечных заболеваниях. Конкретно, дефицит витамина В<sub>12</sub> медленно развивается в течение многих лет. Так же как и дефицит фолиевой кислоты, дефицит витамина В<sub>12</sub> встречается крайне редко, тем не менее, значимость этих заболеваний возрастает при увеличении потребности в них, как например, при беременности.

И витамин В<sub>12</sub>, и фолиевая кислота участвуют в синтезе ДНК и поэтому влияют на про-

цессы деления клеток и их рост. На фоне дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты замедляется деление стволовых клеток костного мозга, дающих начало эритроцитам.

Эритроциты больших размеров, но в меньшем количестве поступают в кровоток. Могут наблюдаться и нарушения структуры клетки. Эритроциты содержат больше гемоглобина, чем в норме, и это состояние называется макроцитарной гиперхромной анемией.

Макроцитоз и гиперхромия – признаки дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, так же как и множество других клинических симптомов, таких, как легкая желтушность, потеря веса, неврологический дефицит и глоссит или другие формы эпителиальных повреждений. Дефицит подтверждается на основании результатов определения низкого уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке или фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах.

### 2.6.3. Анемия, обусловленная гемоглинопатиями

Под гемоглинопатиями понимают нарушения синтеза белковых компонентов гемоглобина. В результате этих нарушений могут появляться дефектные гемоглобины или же скорость продукции нормальных полипептидных цепей может быть снижена. Нарушения могут затрагивать как одну аминокислоту, так и все полипептидные цепи. Основная причина анемии, которая развивается в результате гемоглинопатий, состоит в повышении разрушения эритроцитов, уменьшении продолжительности их жизни или увеличении гемолиза. Помимо этого, могут наблюдаться нарушения морфологии эритроцитов, дефекты транспорта кислорода и его обмена (обусловленные повышенной аффинностью гемоглобина к кислороду), компенсаторное повышение эритропоэтической активности с соответствующим ретикулоцитозом, а также гиперплазия костного мозга. Наблюдается также анемия различной степени. Дефицит железа при этом не очень выражен в связи с тем, что вследствие разрушения эритроцитов обычно доступно достаточное количество железа.

Анемия в сочетании с микроцитозом, не сопровождаемая, однако, дефицитом железа, требует детального гематологического обследования.

К талассемиям относятся аутосомные рецессивные наследственные нарушения синтеза гемоглобина, в результате которых уменьшается количество всех полипептидных цепей. Эти нарушения гетерогенны в отношении клинических симптомов и изменения гематологических показателей. Самые распространенные формы  $\beta$ -талассемий обусловлены нарушением синтеза  $\beta$ -цепей, в то время как  $\alpha$ -талассемии возникают в результате дефекта  $\alpha$ -цепей. При гомозиготной форме практически не происходит синтеза пораженной глобиновой цепи (т. н. большая талассемия).

Это приводит к выраженному гемолизу и анемии. Более легкие формы  $\beta$ -талассемии относятся к малой талассемии и сопровождаются анемией различной степени. Талассемии, как правило, встречаются в Средиземноморье. В Швейцарии частота этой формы анемии повышается за счет иммиграции. Результаты электрофореза гемоглобина подтверждают диагноз  $\beta$ -талассемии.

### 2.6.4. Анемия, возникающая вследствие недостатка эритропоэтина

Анемия также может развиваться из-за снижения активности эритропоэза в результате абсолютного дефицита эритропоэтина или неадекватной компенсаторной реакции со стороны эритропоэтина (относительная недостаточность эритропоэтина).

Дефицит эритропоэтина является основной причиной анемии при хронической почечной недостаточности. Как уже упоминалось ранее, главным источником эритропоэтина у взрослых считаются почки. Этот гормон синтезируется в основном в перитубулярных клетках коры почек в ответ на гипоксию тканей. Анемия обычно развивается при падении скорости клубочковой фильтрации до 40–20 мл/мин в связи с гибелью почечной ткани (37). Это т. н. нормохромная и нормоцитарная формы анемии.

Относительный дефицит эритропоэтина и, следовательно, еще одна форма анемии развивается при определенных обстоятельствах (например, гиперкалния, воспалительные процессы, опухоли или различного рода аутоиммунные процессы), которые приводят к подавлению синтеза эритропоэтина или нарушают процесс реактивного эритропоэза, стимулируемый эритропоэтином (прямая реакция на эритропоэтин). Последний феномен наблюдается в организме матери при беременности (см. далее). Во всех случаях обратная строго логарифмическая взаимосвязь между концентрацией эритропоэтина и гемоглобином или гематокритом (рис. 2.1) или снижена, или отсутствует.



## 3. Физиология гемопоэза у беременных женщин

### 3.1. Основные положения

Компенсаторная реакция со стороны гемопоэза – лишь одна из множества других реакций, происходящих в организме матери во время беременности. Все эти изменения направлены на развитие и рост эмбриона и плода. Они становятся все более выраженными по мере увеличения срока беременности, усиления интенсивности кровообращения в фето-плацентарной системе и возрастания потребности организма матери, плаценты и растущего плода в кислороде. Тем не менее, эти изменения очевидны спустя всего несколько недель после зачатия, и выраженность их никак нельзя объяснить только повышением потребности организма в кислороде. Безусловное участие в этом процессе принимают гормоны. Эта сверхадаптация к беременности, присутствующая фактически с самого ее начала, так до конца и не разгадана.

Беременная женщина существенно отличается от небеременной такого же возраста по своим физиологическим параметрам, и в особенности, по гематологическим показателям. Это важно помнить, чтобы не принять физиологические изменения как патологические отклонения от нормы.

Мать и эмбрион (или плод) имеют абсолютно независимые системы кровообращения, индивидуальный гемопоэз, различные источники кроветворения и синтеза эритропоэтина и, кроме того, демонстрируют независимую регуляцию гемопоэза даже в тех случаях, когда состояние матери, в особенности анемия и дефицит кислорода, оказывают реактивное влияние на гемопоэз плода.

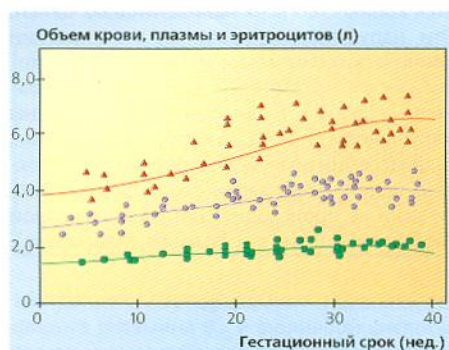
### 3.2. Изменения объема крови, обусловленные беременностью

Давно известно, что объем крови резко увеличивается во время беременности. Кроме того, он возрастает еще больше при вынашивании двойни или многоплодной беременности. Более того, недостаточное увеличение объема крови или вообще отсутствие его изменений отрицательно сказывается на

течении беременности и росте плода. Увеличение общего объема крови сопровождается повышением сердечного выброса у матери (учащение пульса и увеличение ударного объема), возрастанием перфузии органов (в особенности матки) и увеличением венозной емкости. В идеале объем крови должен определяться путем одновременной, но раздельной оценки объема плазмы и эритроцитарной массы. Однако ни в одном из многочисленных исследований, проведенных в 50–60-е годы прошлого века, этого не выполнялось. В большинстве исследований измеряли либо объем плазмы, либо объем эритроцитарной массы, а затем вычисляли производное, именуемое гематокритом. Практически не существует современных исследований, в которых бы использовались инвазивные методы на основе радиоактивно меченых эритроцитов или красящих веществ.

#### 3.2.1. Объем плазмы

Таким образом, опубликованные данные свидетельствуют, что увеличение объема плазмы во время беременности варьирует от 20 до 100%. Не исключено, что эта высокая вариабельность является результатом методологических ошибок. Она изображена на рис. 3.1, который отражает обобщенные результаты 22 опубликованных исследований.



**Рис. 3.1:** Увеличение общего объема крови у матери (красные треугольники), объема плазмы (сиреневые кружки) и эритроцитарной массы (зеленые квадраты) во время беременности. Данные 22 исследований проанализированы L.D. Longo и J.S. Hardesty [49]

Это увеличение отмечается уже на ранних сроках беременности. Крутой подъем значений объема плазмы, наблюдающийся примерно до 25-й недели беременности, переходит затем в платообразную кривую. При очень тщательном вычислении средней величины всех опубликованных значений увеличенного объема плазмы было получено число 1.250 мл за весь период беременности, что соответствует увеличению объема примерно на 50% от исходной величины (до беременности). Как оказалось, в последние несколько недель перед родами не происходит уменьшения объема крови или плазмы, на что, как правило, ссылались в прошлом. В настоящее время полученные ранее результаты можно признать артефактами, т. к. большинство тестов выполнялось у беременных в положении лежа. В том случае, когда исследуемую беременную женщину укладывали в строго фиксированное положение на спине, беременная матка сдавливала полую вену. В результате этого отток крови к сердцу матери затруднялся и, как следствие, происходило снижение сердечного выброса и объема циркулирующей крови. Многочисленные исследования продемонстрировали положительную корреляцию между увеличением объема плазмы и весом ребенка или числом будущих детей. Как оказалось, адекватное увеличение объема плазмы является ключевым условием неосложненной беременности. Для преэклампсии и при замедлении роста плода характерно лишь незначительное увеличение объема плазмы.

### 3.2.2. Объем эритроцитов

Как видно на рис. 3.1, во время беременности происходит также увеличение эритроцитарной массы, правда, не такое быстрое и видимое, как, например, объема плазмы. Рис. 3.1 показывает, что опубликованные результаты определения изменений эритроцитарной массы во время беременности подвержены меньшим вариациям. Тем не менее, хорошо известно, что этот параметр зависит от поступления в организм достаточного количества железа. Действительно, тщательный анализ данных подтвердил, что без заместительной терапии железом увеличение эритроцитарной массы

достигало 18%, а на фоне профилактического приема препаратов железа – 30%. Если предположить, что средний объем эритроцитов у небеременной женщины равен 1.400 мл, тогда его увеличение за время беременности составит 240–400 мл [47, 48]. Как и для объема плазмы, существует положительная корреляция между приростом эритроцитарной массы и весом плода.

## 3.3. Гемоглобин и гематокрит

В связи с тем, что объем плазмы увеличивается в большей степени, чем эритроцитарная масса, во время беременности наблюдается физиологическое снижение концентрации гемоглобина и гематокрита. На рис. 3.2 показаны нормальные колебания концентрации гемоглобина во время беременности, в то время как таблица 3.1 демонстрирует 5-перцентильные значения для гемоглобина и гематокрита, которые приведены в американских рекомендациях как нижние границы нормы для этих показателей в различные сроки беременности (эти значения, определяющие диагноз анемии, являются принципиальными).



**Рис. 3.2:** Нормальные колебания концентрации гемоглобина во время беременности, Центры контроля заболеваемости (CDC, Centers for Disease Control), 1989

**Таблица 3.1:** Нижние границы нормы (= пятый перцентиль) для гемоглобина и гематокрита в зависимости от срока беременности (ссылка, как и на рис. 3.2)

Гестационный срок (недели)	12	16	20	24	28	32	36	40
Пятый перцентиль Hb (г/л)	110	106	105	105	107	110	114	119
Hct (%)	33	32	32	32	32	33	34	36



Данные, представленные в таблице 3.1, демонстрируют, что снижение концентрации гемоглобина по сравнению с ее величиной до беременности наблюдается примерно до 24-й недели беременности. Затем концентрация гемоглобина начинает повышаться вплоть до самых родов. Снижение уровня гемоглобина и гематокрита настолько выражено, что удовлетворяет всем критериям анемии, если бы речь не шла о беременности. Раньше это физиологическое состояние неправильно трактовали как «анемию разведения» или «физиологическую анемию беременных». Снижение концентрации гемоглобина еще более выражено при многоплодной беременности [42].

### 3.4. Параметры эритроцитов

Полностью автоматизированные гематологические анализаторы, которые используются сейчас повсеместно и дают возможность электронного подсчета количества эритроцитов, их диаметра, плотности и толщины, способны также выполнять оценку параметров эритроцитов во время беременности. Для форсированного эритропоэза во время беременности у женщин, не имеющих дефицита железа, характерен физиологический эффект в виде увеличения процента юных, крупных эритроцитов. В подобных случаях средний объем эритроцита (MCV) может увеличиться с 4 до 20 фл. Как следствие этого, возникают трудности в использовании микроцитоза как признака дефицита железа в период беременности. Дефицит железа может присутствовать даже при нормальных значениях MCV.

Увеличение MCV сопровождается параллельным уменьшением диаметра эритроцита и увеличением его толщины. Эта более выраженная сферическая форма, приобретаемая во время беременности, частично объясняет меньшую осмотическую устойчивость эритроцитов. Исследования с использованием  $^{51}\text{Cr}$ -меченных эритроцитов и определением их плотности показали, что во время беременности уменьшается также и продолжительность жизни эритроцита.

### 3.5. Эритропоэтин

Уровень эритропоэтина в материнской крови является предметом систематического изучения. Существует единомысленное мнение относительно того, что к моменту родов его уровень превышает таковой у не-

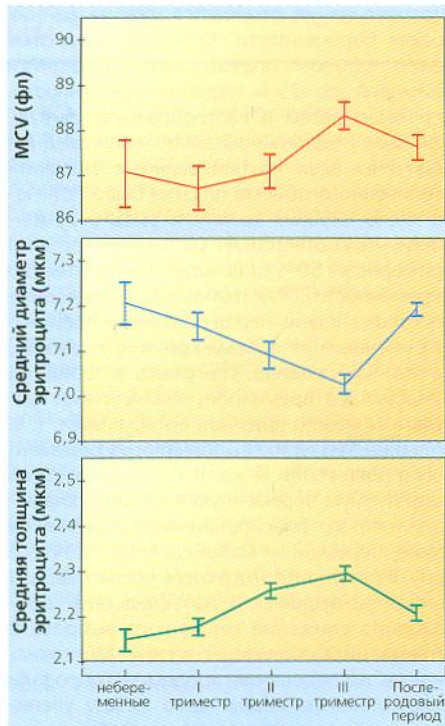
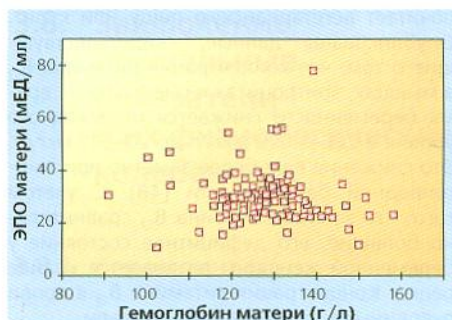


Рис. 3.3: Изменения объема, диаметра и толщины эритроцитов во время беременности и в послеродовом периоде [ 7 ]

беременной женщины, не имеющей дефицита железа, в 2–4 раза. Результаты этого наблюдения находятся в конфликте с данными других исследований, указывающих на тенденцию уменьшения значений гемоглобина. Совершенно непонятно, в какой период беременности начинается процесс увеличения концентрации эритропоэтина. Не определены и механизмы, запускающие этот процесс. Такие известные стимулы, как гипоксия тканей, анемия или снижение перфузии тканей или почек вряд ли причастны к этому феномену. Повышение частоты материнского дыхания уже очевидно на ранних сроках беременности, поэтому беременные женщины имеют высокое давление кислорода в артериальной крови, как и уровень его насыщения. В любом случае, вряд ли можно говорить о серьезном характере анемии с учетом описанного ранее увеличения эритроцитарной массы. Более того, резкое увеличение за время беременности объема крови и сердечного выброса непременно сопровождается соответствующим повышением перфузии тканей и почек. В качестве наиболее вероятных стимулов могут



**Рис. 3.4:** Уровень гемоглобина и эритропоэтина у 97 беременных женщин перед родами [36]

рассматриваться – гормональные вещества, в особенности человеческий плацентарный лактоген (HPL).

Таким образом, выраженная обратная корреляция между концентрацией эритропоэтина и уровнем гемоглобина, существующая обычно вне беременности, на фоне беременности либо отсутствует, либо очень слабо выражена. На рис. 3.4 отображена взаимосвязь этих показателей, выявленная на основании анализа собственных данных, полученных при наблюдении за случайным образом составленной группой из 97 беременных женщин. Другие авторы обнаружили, что этот ответ эритропоэтина очень незначителен, особенно на самых ранних сроках беременности. Данный аспект взаимосвязи между уровнем эритропоэтина и выраженностью анемии будет еще раз обсуждаться в деталях в главе, посвященной лечению анемии у беременных и в послеродовом периоде.

**Таблица. 3.2:** Потребность в железе и его потребление во время нормальной беременности (данные различных авторов)

<b>Потребность в железе во время беременности</b>	
Основная потребность в железе примерно 1,5–2,0 мг/день	За весь период беременности примерно 500 мг
Повышение потребности организма матери в железе (увеличение эритроцитарной массы)	За весь период беременности примерно 400–500 мг
Железо, необходимое для роста плода, матки, плаценты	За весь период беременности примерно 350 мг
Потребность в железе на ранних и поздних сроках беременности, в среднем в день	примерно 4–7 мг
Максимальная абсорбция железа, в среднем в день	примерно 2–3 мг
Дефицит железа, в среднем в день	примерно 1–5 мг

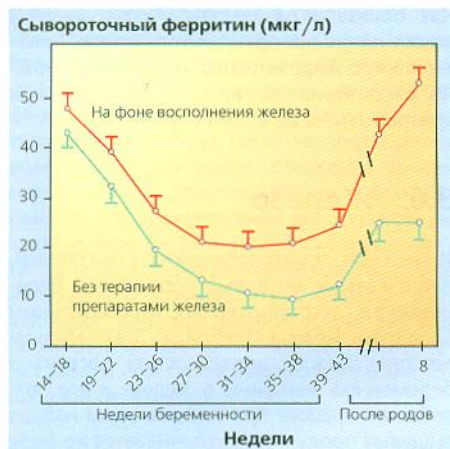
Как показали результаты исследований у животных, в которых использовали билатеральную нефрэктомия, почки также можно рассматривать как основной источник эритропоэтина во время беременности.

## 3.6. Железо

Изменения гематологических показателей, наблюдаемые во время нормальной беременности, ассоциируются с отрицательным балансом железа (таблица 3.2). Несовпадение между потребностью организма беременной женщины в железе и его потреблением, даже при оптимальном наборе пищевых продуктов, увеличивается по мере возрастания срока беременности. Падение концентрации сывороточного железа, ферритина и уменьшение насыщения трансферина фактически является физиологическим процессом.

Ферритин также рассматривается как «золотой» стандарт для оценки запасов железа в организме во время беременности. За изменениями концентрации ферритина наблюдали в ходе многих исследований. Могло ли падение уровня ферритина ниже установленной границы в 15 мкл/л означать клинически явный дефицит железа, в большой степени зависело от того, насколько полны были запасы железа до беременности, а также от восполнения их во время беременности. В отношении этого показателя не существует сколько-нибудь нормального курса. Есть только значения, полученные в популяционных исследованиях у беременных на фоне применения железа и без него. На рис. 3.5 показан один из таких примеров.





**Рис. 3.5:** Изменения концентрации сывороточного ферритина у беременных женщин на фоне заместительной терапии железом и без нее [51 с изменениями]

### 3.7. Витамин $B_{12}$ и фолиевая кислота

Дневная потребность в витамине  $B_{12}$  возрастает на фоне беременности. Тем не менее, эта повышенная потребность, как уже упоминалось ранее, легко может быть компенсирована за счет пищи, а именно продуктов животного происхождения. Однако витамин  $B_{12}$ , абсорбируемый из продуктов пищи, попадает преимущественно в кровоток плода, поэтому концентрация витамина  $B_{12}$  в сыворотке матери снижается, особенно в тех случаях, когда беременная женщина пред-

почитает вегетарианскую пищу или курит. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что концентрация витамина  $B_{12}$  в мышцах, эритроцитах и сыворотке за время беременности снижается от исходного уровня в 205–1.025 мкг/л до 20–510 мкг/л. Это снижение еще более заметно при многоплодной беременности [48]. С учетом того, что запасы витамина  $B_{12}$  сравнительно большие, его дефицитное состояние у беременной женщины развивается крайне редко. Концентрация витамина  $B_{12}$  в крови пуповины выше, чем в крови матери.

Потребность в фолиевой кислоте также возрастает во время беременности, потому что этот витамин используется для формирования и роста новых клеток плода, плаценты и матки, а также для увеличения эритроцитарной массы. Повышается и почечный клиренс фолиевой кислоты. Плацента активно доставляет фолиевую кислоту к растущему ребенку в количестве, определяемом ее наличием у матери. И хотя уровень фолиевой кислоты у беременных определяется часто, было проведено всего несколько системных исследований по оценке изменений концентрации фолиевой кислоты во время беременности. Тем не менее, считается, что во время беременности уровень фолиевой кислоты понижается и к моменту родов достигает значений вдвое меньших, чем до беременности. Таким образом, в зависимости от диетических пристрастий беременной женщины дефицит фолиевой кислоты может развиваться с большей или меньшей вероятностью, но гораздо чаще, чем дефицит витамина  $B_{12}$  [48]. Как уже говорилось, в результате недостатка фолиевой кислоты развивается мегалобластная анемия, и если она возникает во время беременности, то почти наверняка причиной этому служит дефицит фолиевой кислоты.

**Таблица 3.3:** Изменения гематологических параметров во время беременности (данные 25 обследованных). MCV = средний объем эритроцита, MCH = среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC = средняя концентрация гемоглобина в эритроците

Показатель	Небеременные женщины	Беременные женщины 36–40 недель беременности
Общий объем крови в мл	4.000	5.200
Объем плазмы в мл	2.600	3.500
Эритроцитарная масса в мл	1.400	1.700
Число эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	4,2–4,8	3,5–4,5
Гемоглобин в г/л	120–160	115–135
Гематокрит в % объема (фракция объема)	37–44 (0,37–0,44)	34–41 (0,34–0,41)
Параметры эритроцитов		
MCV в фл	86–96	84–95
MCH в пкг	28–32	27–32
MCHC в г/л	320–340	320–350

## 3.8. Заключение: нормальные показатели и их физиологические колебания

### 3.8.1. Беременность

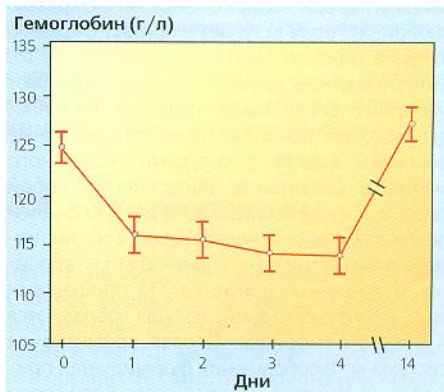
Как уже говорилось ранее, в связи с тем, что объем крови и параметры эритроцитов демонстрируют выраженные изменения на фоне беременности и в очень большой степени зависят от восполнения запасов железа, большая часть опубликованных нормальных значений этих показателей зависит от периода исследования и характеристик обследованной популяции. В таблице 3.3 показаны значения гематологических параметров в конце беременности по сравнению с небеременными женщинами, полученные в масштабном исследовании, в то время как в таблице 3.4 приведены результаты длительного исследования на фоне заместительной терапии железом и без нее в период беременности, в послеродовом периоде и спустя 4–6 месяцев после родов.

**Таблица 3.4:** Изменения гематологических параметров во время беременности (средние значения). Верхняя часть таблицы: без дополнительного приема железа и фолиевой кислоты; нижняя часть таблицы: на фоне заместительной терапии железом и фолиевой кислотой. MCV = средний объем эритроцита, MCH = среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC = средняя концентрация гемоглобина в эритроците [56 с изменениями]

Показатель	Небеременные женщины	12 недель беременности	36 недель беременности	Послеродовый период
Без железа или фолиевой кислоты				
Число эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	4,7	4,0	3,9	4,5
Гемоглобин в г/л	133	120	111	127
Гематокрит (фракция объема)	0,39	0,35	0,33	0,38
MCV в фл	83,7	86,2	85,0	84,1
MCH в пкг	28,4	30,1	28,7	28,2
MCHC в г/л	338	342	335	335
На фоне заместительной терапии железом и фолиевой кислотой				
Число эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ )	4,6	4,1	4,1	4,4
Гемоглобин в г/л	134	121	127	130
Гематокрит (фракция объема)	0,40	0,35	0,37	0,39
MCV в фл	85,7	86,0	88,8	88,4
MCH в пкг	29,0	29,4	30,8	29,9
MCHC в г/л	336	341	345	336

### 3.8.2. Послеродовый период

Как видно из таблицы 3.4, число эритроцитов продолжает увеличиваться и в послеродовом периоде. На рис. 3.6, который отражает данные 98 здоровых рожениц, не имевших анемии, в течение 14 дней после родов, видно, как этому постнатальному увеличению предшествовал короткий период снижения уровня гемоглобина.



**Рис. 3.6:** Физиологические колебания концентрации гемоглобина у здоровых рожениц в течение 14 дней после родов [58]



## 4. Физиология гемопоэза у плода

### 4.1. Основные пути снабжения плода кислородом

Питательные вещества и кислород доставляются плоду, а продукты метаболизма и окись углерода забираются от него с кровью матери, которая вступает в контакт с кровью плода в области плаценты, несмотря на то, что обе системы кровообращения разделяют несколько слоев ткани плаценты. Капилляры, которые проходят через плацентарные ворсинки вместе с сосудами желточного мешка и аллантаоиса, представляют собой первые сосуды эмбриона. Через 13–15 дней после зачатия они превращаются из так называемых вторичных хориональных ворсинок в третичные ворсинки. По прошествии еще нескольких дней сосуды образуются и в самом эмбрионе. Первая примитивная система кровообращения формируется примерно на 21-й день после зачатия. В эти сроки устанавливается ее сообщение с кровяными лакунами матери. До этого времени эмбрион получает питание посредством диффузии из тканей матери и желточного мешка.

Материнская кровь, поступающая в плаценту, является единственным источником кислорода для развивающегося эмбриона и плода.

Не существует равновесия между содержанием газов в крови матери и плода потому, что:

- обмен газов в плаценте происходит при соприкосновении двух жидкостей, в отличие от процесса газообмена в легких человека после его рождения;
- кровь матери и плода разделена несколькими диффузионными слоями;
- направление кровотока в обеих системах кровообращения в плаценте не подчиняется строгому принципу противотока.

Артериальная кровь матери, которая поступает в плаценту, обладает очень высоким уровнем  $PO_2$  и  $SO_2$  (примерно 105–110 мм рт. ст. [14–15 кПа] и 97–98%, соответственно, у женщин со здоровыми легкими) вследствие значительного увеличения частоты дыханий, (эквивалент гипервентиляции), наблюдающегося во время беременности; в противоположность этому, к концу беременности кровь плода, покидающая плаценту по пупочной вене, имеет значения  $PO_2$  и  $SO_2$

только 30 мм рт. ст. (4 кПа) и 70% соответственно. Напряжение кислорода в крови и уровень насыщения кислородом крови эмбриона или плода еще ниже, потому что у них происходит примешивание венозной крови. В результате в матке создается ситуация, которую описывают как «гора Эверест в матке». Действительно, если бы скалолаз забрался на 8.848-метровый пик горы Эверест без кислородного баллона, у него бы были подобные показатели содержания газов в крови. Тем не менее, это впечатление от «горы Эверест в матке» было отчасти переосмыслено в настоящее время, когда стало возможно исследование крови плода во время беременности, даже в первую ее половину. Значения этих показателей оказались выше в ранний период беременности, тогда как соотношение веса плаценты к весу ребенка все еще в пользу плаценты. Они уменьшаются до уровней, приведенных выше, только ближе к родам, когда вес ребенка становится значительно больше веса плаценты.

### 4.2. Онтогенез гемопоэза

У эмбриона жидкая часть крови и клетки крови первоначально развиваются из эндотелиальных клеток первых сосудов, которые выделились из кровяных островков желточного мешка и аллантаоиса. Эти первые эритроидные клетки крови, представленные примитивными эритроблестами, могут быть обнаружены в кровяных островках уже через 18 дней после зачатия. У первых эритробластов сохраняется ядро: они напоминают мегалобласты, имеют диаметр 11–16 мкм и MCV около 250 фл. Короткий период жизни отличает их от клеток крови плода и взрослого человека.

В течение 2-го месяца после зачатия формирование макроцитов в печени и селезенке постепенно вытесняет этот очаг кроветворения. Как только макроциты попадают в кровь, они тотчас же лишаются своего ядра и их диаметр уменьшается до 9 мкм. Нормоциты не появляются в крови плода до тех пор, пока не начинает функционировать костно-мозговое кроветворение в третьем триместре. В таблице 4.1 показаны изменения количества и размеров эритроцитов, а также содержания в них гемоглобина в период внутриутробного развития (плода).

Гемоглобин также подвергается систематическим изменениям в период онтогенеза. В течение первых двух месяцев жизни эмбриона образуется эмбриональный гемоглобин, в



котором представлены следующие варианты глобиновых цепей (см. главу 1.4.):

- $\zeta_2\epsilon_2$  (= Hb Gower 1);
- $\alpha_2\epsilon_2$  (= Hb Gower 2);
- $\zeta_2\gamma_2$  (= Hb Portland).

**Таблица 4.1:** Изменения, происходящие в эритроцитах в период внутриутробного развития эмбриона и плода [28]. MCH = среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV = средний объем эритроцита, MCD = средний диаметр эритроцита, MCHC = средняя концентрация гемоглобина в эритроците

	Эмбрион	Плод	Новорожденный
Гематокрит	32	41	50
MCH (пкг)	60	47	36
MCV (мкм <sup>3</sup> )	190	141	106
MCD (мкм)	11–16	8,8	7,9
MCHC (%)	34	36	35

Синтез эмбрионального гемоглобина прекращается на исходе 2-го месяца развития эмбриона. Затем до момента рождения начинает преобладать фетальный гемоглобин  $\alpha_2\gamma_2$  (= HbF), и лишь 5–10% приходится на долю взрослого гемоглобина  $\alpha_2\beta_2$  [28]. Кровь плода обладает более высокой аффинностью к кислороду, чем кровь взрослого человека, т. е. кривая поглощения кислорода фетальным гемоглобином сдвинута влево по сравнению с кривой матери. На самом деле это означает, что кровь плода обладает более выраженной способностью забирать кислород из плаценты, но в то же время выделение кислорода из крови в ткани происходит труднее.

### 4.3. Изменения гемоглобина и гематокрита по мере роста плода

В эру ультразвука стало возможным систематически наблюдать за изменениями, про-

исходящими в пупочной крови нормально развивающегося плода, путем забора крови из сосудов пуповины. Особенно большой опыт был накоплен во Франции [23]. В таблице 4.2 представлены данные, которые демонстрируют значительное увеличение числа эритроцитов, повышение концентрации гемоглобина и гематокрита в период внутриутробного развития. Рост значений этих параметров происходит параллельно с уменьшением парциального давления кислорода и насыщения кислородом крови плода по мере изменения соотношения плацента/плод. Таким образом, содержание кислорода в крови плода, т. е. доставленное количество  $O_2$  на единицу объема, одно и то же на протяжении всей беременности.

### 4.4. Эритропоэтин

Нет сомнений, что эритропоэтин играет ключевую роль в регуляции эритропоэза на всех стадиях развития эмбриона и плода, равно и что этот эритропоэтин производится в организме самого эмбриона или плода. Концентрацию эритропоэтина можно определить в крови плода уже на 16-й неделе беременности. Место синтеза эритропоэтина меняется в процессе онтогенеза. Начинается синтез в желточном мешке, затем этот процесс перемещается в печень плода, и на очень короткий отрезок жизни плода в синтез эритропоэтина включаются почки. Гепатоциты и перитубулярные фибробласты, располагающиеся в коре почки, представляют собой гормон-продуцирующие клетки, а кора почек продолжает выполнять эту функцию и у взрослого человека. Результаты многочисленных исследований показали, что уровень фетального эритропоэтина повышается за период внутриутробного развития и достигает к моменту родов концентрации примерно 50 ЕД/л в случае неосложненной беременности, т. е. значений, превышающих уровень эритропоэтина у матери. Еще одно повышение уровня эритропоэтина наблюдается, включая период неосложненной беременности

**Таблица 4.2:** Изменение числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у 2.860 нормально развивающихся плодов [23]

Срок беременности (недели)	Эритроциты ( $\times 10^6$ /мкл)	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)
18–21 (n = 760)	2,85 $\pm$ 0,36	116,9 $\pm$ 12,7	37,3 $\pm$ 4,32
22–25 (n = 1200)	3,09 $\pm$ 0,34	122 $\pm$ 16	38,59 $\pm$ 3,94
26–29 (n = 460)	3,46 $\pm$ 0,41	129,1 $\pm$ 13,8	40,88 $\pm$ 4,4
>30 (n = 440)	3,82 $\pm$ 0,64	136,4 $\pm$ 22,1	43,55 $\pm$ 7,2



и родов, в момент родовых схваток, причем степень этого повышения тесно коррелирует с интенсивностью и продолжительностью схваток.

Интенсивность синтеза эритропоэтина контролируется степенью оксигенации крови. Одновременно высокий уровень эритропоэтина и большое количество эритроцитов были обнаружены в пупочной крови новорожденных, которые страдали от хронической нехватки кислорода в период внутриутробного развития. Существует ряд клинических состояний, которые ассоциируются с повышенным по сравнению с нормой уровнем эритропоэтина, например, нарушение внутриутробного развития плода, тяжелая анемия у матери, артериальная гипертензия у матери, диабет и преэклампсия. Данные этих клинических наблюдений подтверждаются результатами экспериментальных исследований и исследований *in vitro*. Повышение уровня фетального эритропоэтина указывает на дефицит кислорода.

#### 4.4.1. Эритропоэтин и плацента

Взаимосвязь между уровнями эритропоэтина матери и плода изучалась с помощью одновременного определения концентрации эритропоэтина в крови матери и в пупочной крови во время родов и во втором и третьем триместре беременности. Между этими показателями не обнаружено обратной связи. Отклонения отмечались в обоих направлениях; очень часто у плода определялись более высокие цифры по сравнению с матерью (см. выше). Результаты этих исследований предполагают, что существует независимая регуляция продукции эритропоэтина у матери и плода, а плацента выполняет барьерную функцию в обоих направлениях.

Этот плацентарный барьер для эритропоэтина является ключевым условием, позволяющим использовать рекомбинантный эритропоэтин (рчЭПО) для лечения анемии матери во время беременности. Если бы рчЭПО смог проходить через плацентарный барьер, то плод получал бы лечение наравне с матерью, что весьма нежелательно, так как собственная компенсаторная реакция плода на анемию матери в любом случае выражается в повышении синтеза эритропоэтина и эритроцитов.

Дополнительные непрямые указатели, предполагающие наличие плацентарного барьера для эритропоэтина, суммированы в таблице 4.3.

### 4.5. Железо

Для развития эмбриона и плода требуется большое количество железа, которое, без сомнения, поступает из организма матери. В процессе развития железо играет жизненно важную роль. В период эмбриогенеза дефицит железа приводит к тяжелым порокам развития, как было показано в экспериментальных исследованиях. Известно, что только для развития плаценты и эмбриона/плода дополнительно требуется примерно 350 мг железа. Содержание элементарного железа на 1 кг массы плода составляет 70–75 мг, причем большая его часть (50–55 мг/кг массы тела) входит в состав гемоглобина. Около 10 мг железа на 1 кг массы тела относится к его запасам в печени, селезенке, костном мозге и почках, а оставшееся небольшое количество распределяется между миоглобином и другими ферментами.

**Таблица 4.3:** Непрямые указатели или доказательство того, что плацента осуществляет барьерную функцию для эритропоэтина [36]

#### Доказательства наличия плацентарного барьера:

- Нет статистически достоверной взаимосвязи между уровнем эритропоэтина матери и плода
- Наличие тесной, статистически достоверной корреляции между уровнями эритропоэтина плода в крови и амниотической жидкости
- Если у плода возникают проблемы, то концентрация эритропоэтина повышается только у него
- Высокий молекулярный вес эритропоэтина (30–40 кДа)
- Фактически идентичный уровень эритропоэтина в пупочной артерии и пупочной вене
- За одним лишь исключением, не обнаружено проходимости плацентарного барьера в ходе экспериментальных исследований
- Не обнаружено проходимости плацентарного барьера при проведении перфузии плаценты человека *in vitro*

У человека трансферрин матери является основным источником получаемого плодом железа. Железо активно переносится через плаценту против градиента концентрации. Как правило, концентрация ферритина всегда выше в кишечной жидкости эмбриона и крови плода, чем в крови матери. Плод может получать нормальное количество железа даже в случае дефицита железа у матери, и, наоборот, у плода может развиваться дефицит железа при нормальных его запасах у матери. Факторы, способные нарушать транспорт железа от матери к плоду, включают в себя: артериальную гипертензию у матери и тяжелую плацентарную недостаточность, диабет у матери и/или хроническую гипоксию плода, т. е. состояния, которые повышают потребность плода в железе для поддержания компенсаторного гемопоэза. Для синтеза одного грамма гемоглобина плоду требуется 3,5 мг железа. Железодефицитное состояние у плода может развиваться довольно легко в ситуациях, когда возникает необходимость в компенсаторном гемопоэзе.

Считается, что активность плацентарного транспорта железа определяется не запасами железа у матери, а его запасами у плода. Процесс переноса железа через плаценту контролируется с помощью трансферриновых рецепторов матери и плода, которые находятся в апикальной и базальной синцитиотрофобластных мембранах. Трансферрин матери присоединяется к трансферриновому рецептору и таким образом проникает в клетку. Попадая внутрь синцитиобластной клетки, высвобождающееся железо захватывается для хранения ферритином (вероятно, принадлежащим плоду). Образующийся в результате апоферритин матери выводится из клетки. Железо, поступившее в клетку, достигает трансферриновых рецепторов на поверхности базальной мембраны. Там оно соединяется с фетальным апотрансферрином и уже в виде комплекса трансферрина с двухвалентным железом попадает в кровоток плода [27, 57].



## 5. Клинические аспекты анемии беременных

Настоящая глава посвящена клиническим, диагностическим и терапевтическим аспектам этой типичной патологии беременных женщин, имеющей серьезные последствия для внутриутробного развития плода и новорожденного. Широкая распространенность железодефицитной анемии беременных сделала ее центральной темой данной дискуссии.

### 5.1. Определение анемии

По определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 1972), во время беременности диагноз анемии, независимо от причины, правомочен при уровне гемоглобина ниже 110 г/л, а в послеродовом периоде – ниже 100 г/л. Рекомендации американских Центров по контролю заболеваний (CDC, 1989) принимают во внимание факт физиологического снижения концентрации гемоглобина во время беременности. В соответствии с указанным определением, анемия диагностируется при уровне гемоглобина ниже 110 г/л в период с 1-й по 12-ю неделю беременности (I триместр) и с 29-й по 40-ю неделю (III триместр) и ниже 105 г/л – с 13-й по 28-ю неделю беременности (II триместр) (таблица 5.1). Согласно CDC, эти пониженные показатели гемоглобина соответствуют значениям гематокрита 33,0; 32,0 и 33,0% соответственно.

#### 5.1.1. Определение недостаточности железа и железодефицитной анемии

Было подсчитано, что на долю железодефицитной анемии приходится около 95%

**Таблица 5.2:** Определение и классификация недостаточности железа во время беременности и в послеродовом периоде

Абсолютный дефицит железа	Ферритин < 15 мкг/л
Латентный дефицит железа	Ферритин < 15 мкг/л Hb > 110 г/л (ВОЗ) или > 110 г/л (I триместр), > 105 г/л (II триместр), > 110 (III триместр)
Железодефицитная анемия	Ферритин < 15 мкг/л Hb < 110 г/л (ВОЗ) или < 110 г/л (I триместр), < 105 г/л (II триместр), < 110 (III триместр)
Функциональный дефицит железа	Уровень ферритина нормальный или повышен Насыщение трансферрина снижено или фракция гипохромных эритроцитов > 10% или CHr < 29 пкг

всех случаев анемий, развивающихся во время беременности. Указанные ниже определения и классификации справедливы для недостаточности железа и железодефицитной анемии; они учитывают постепенное развитие железодефицитной анемии (таблица 5.2).

### 5.2. Распространенность анемии беременных

#### 5.2.1. Недостаточность железа

Недостаточность железа считается наиболее распространенным дефицитным состоянием у женщин детородного возраста во всем мире. Но еще чаще она встречается во время беременности, что является закономерным явлением вследствие повышенной потребности в железе в этот период. Если сопоставить высокую частоту развития анемии беременных в развивающихся странах и установленную взаимосвязь недостаточности

**Таблица 5.1:** Критерии диагностики анемии во время беременности и в послеродовом периоде

Период беременности		
	ВОЗ	<110
Гемоглобин (г/л)		<110 (I триместр)
	CDC	<105 (II триместр)
		<110 (III триместр)
Послеродовый период		
Гемоглобин (г/л)		<100

железа и железодефицитной анемии в развитых странах, можно предположить, что дефицит железа без анемии (т. е. до снижения активности эритропоэза) в развивающихся странах встречается чаще, чем железодефицитная анемия. Как и следовало ожидать, в развивающихся странах было проведено лишь несколько исследований, регистрирующих недостаточность железа без анемии. Следует отметить, что развитие недостаточности железа проходит ряд последовательных стадий:

1. Истощение запасов железа.
2. Железодефицитный эритропоэз (показатели крови находятся в пределах нормы).
3. Железодефицитная анемия, развернутая стадия заболевания.

Опубликованы данные о распространенности недостаточности железа, состояния, предшествующего анемии, в некоторых странах Европы. Эти цифры были получены с помощью метаанализа (таблица 5.3). Как оказалось, процент беременных женщин, имеющих сниженные запасы железа, очень высок и варьирует от 25 до 92% в зависимости от того, пополняются или нет запасы железа. В больнице, где работают авторы, у 50% беременных женщин уровень ферритина сыворотки перед родами составил <15 мкг/л, т. е. у них имелось явное истощение запасов железа.

**Таблица 5.3:** Распространенность железодефицитного состояния и железодефицитной анемии в нескольких странах Европы [31 с изменениями]

Страны	N	Сниженные запасы железа (%)*	Железодефицитная анемия (%)**
Нидерланды	796	нет данных	6–28
Великобритания	576	25	6
Дания			
• На фоне заместительной терапии железом	100	54	0
• Без лечения	107	92	18
Франция	332	67	9
	359	77	10
	191	54	30
Швейцария***	300	50	18

*Примечание.* \* – сниженный уровень ферритина сыворотки как критерий диагностики; \*\* – гемоглобин < 110 г/л; \*\*\* – перед родами (Госпиталь при Университете Цюриха).

## 5.2.2. Анемия в общем и железодефицитная анемия в частности

Согласно опубликованным данным, распространенность анемии во время беременности в развивающихся странах колеблется от 35 до 56% в Африке, от 37 до 75% в Азии и от 37 до 52% в Латинской Америке. Предполагается, что к наиболее частым этиологическим факторам данного заболевания относятся, вероятно, дефицит железа и фолиевой кислоты. Анемия беременных не только широко распространена в этих странах, но также очень часто встречается в виде тяжелой формы заболевания. Установлено, что у 20% беременных женщин уровень гемоглобина не превышает 80 г/л, а у 2–7% пациенток данный показатель не более 70 г/л [66].

По данным ВОЗ, в индустриальных странах средний уровень распространенности данного заболевания составляет 18% (1). Из таблицы 5.3, в которой представлены данные о распространенности железодефицитной анемии у беременных в странах Европы, видно, что истинный уровень заболеваемости может быть значительно ниже или выше в зависимости от исследуемой популяции и, возможно, от срока беременности.

В послеродовом периоде ситуация усугубляется из-за потери крови во время и в послеродовом периоде. Даже в современном акушерстве кровопотеря, объем которой превышает 500 мл, встречается нередко. Различные методики, применяемые сегодня в акушерстве, – техника стимуляции родов, применение проводниковой анестезии, а также использование вертикального положения роженицы во время родов, могут привести к более тяжелым кровотечениям во время родов. По оценке американского колледжа акушерства и гинекологии, 5% женщин во время родов теряют 1.000 мл крови и более. Принимая во внимание, что нижняя граница нормы для гемоглобина в послеродовом периоде снижена на 10 г/л по сравнению с его допустимым пределом во время беременности, показатели распространенности анемии в послеродовом периоде остаются сравнимыми с таковыми во время беременности.



железа и железодефицитной анемии в развитых странах, можно предположить, что дефицит железа без анемии (т. е. до снижения активности эритропоэза) в развивающихся странах встречается чаще, чем железодефицитная анемия. Как и следовало ожидать, в развивающихся странах было проведено лишь несколько исследований, регистрирующих недостаточность железа без анемии. Следует отметить, что развитие недостаточности железа проходит ряд последовательных стадий:

1. Истощение запасов железа.
2. Железодефицитный эритропоэз (показатели крови находятся в пределах нормы).
3. Железодефицитная анемия, развернутая стадия заболевания.

Опубликованы данные о распространенности недостаточности железа, состояния, предшествующего анемии, в некоторых странах Европы. Эти цифры были получены с помощью метаанализа (таблица 5.3). Как оказалось, процент беременных женщин, имеющих сниженные запасы железа, очень высок и варьирует от 25 до 92% в зависимости от того, пополняются или нет запасы железа. В больнице, где работают авторы, у 50% беременных женщин уровень ферритина сыворотки перед родами составил <15 мкг/л, т. е. у них имелось явное истощение запасов железа.

**Таблица 5.3:** Распространенность железодефицитного состояния и железодефицитной анемии в нескольких странах Европы [31 с изменениями]

Страны	N	Сниженные запасы железа (%)*	Железодефицитная анемия (%)**
Нидерланды	796	нет данных	6–28
Великобритания	576	25	6
Дания			
• На фоне заместительной терапии железом	100	54	0
• Без лечения	107	92	18
Франция	332	67	9
	359	77	10
	191	54	30
Швейцария***	300	50	18

Примечание. \* – сниженный уровень ферритина сыворотки как критерий диагностики; \*\* – гемоглобин < 110 г/л; \*\*\* – перед родами (Госпиталь при Университете Цюриха).

## 5.2.2. Анемия в общем и железодефицитная анемия в частности

Согласно опубликованным данным, распространенность анемии во время беременности в развивающихся странах колеблется от 35 до 56% в Африке, от 37 до 75% в Азии и от 37 до 52% в Латинской Америке. Предполагается, что к наиболее частым этиологическим факторам данного заболевания относятся, вероятно, дефицит железа и фолиевой кислоты. Анемия беременных не только широко распространена в этих странах, но также очень часто встречается в виде тяжелой формы заболевания. Установлено, что у 20% беременных женщин уровень гемоглобина не превышает 80 г/л, а у 2–7% пациенток данный показатель не более 70 г/л [66].

По данным ВОЗ, в индустриальных странах средний уровень распространенности данного заболевания составляет 18% (1). Из таблицы 5.3, в которой представлены данные о распространенности железодефицитной анемии у беременных в странах Европы, видно, что истинный уровень заболеваемости может быть значительно ниже или выше в зависимости от исследуемой популяции и, возможно, от срока беременности.

В послеродовом периоде ситуация усугубляется из-за потери крови во время и в послеродовом периоде. Даже в современном акушерстве кровопотеря, объем которой превышает 500 мл, встречается нередко. Различные методики, применяемые сегодня в акушерстве, – техника стимуляции родов, применение проводниковой анестезии, а также использование вертикального положения роженицы во время родов, могут привести к более желым кровотечениям во время родов. По оценке американского колледжа акушерства и гинекологии, 5% женщин во время родов теряют 1.000 мл крови и более. Принимая во внимание, что нижняя граница нормы для гемоглобина в послеродовом периоде снижена на 10 г/л по сравнению с его допустимым пределом во время беременности, показатели распространенности анемии в послеродовом периоде остаются сравнимыми с таковыми во время беременности.

### 5.3. Основные последствия анемии

Любое заболевание, которое приводит к развитию анемии, повышает риск патологического течения беременности, а также увеличивает показатели заболеваемости и смертности у матерей и младенцев. Классификация анемий, в основу которой положены наиболее распространенные этиологические факторы, приведена в главе 3. В мире, согласно данным ВОЗ, анемия является причиной смерти матери в 40% случаев.

Клинические последствия анемии беременных непосредственным образом связаны с самой причиной заболевания. Поэтому трудно наверняка разграничить последствия анемии для матери и ребенка, которые вызваны самой анемией, с теми, которые обусловлены причиной анемии. Таким образом, осложнения железодефицитной анемии, развивающейся вследствие дефицита железа, отличаются от осложнений анемии, вызванной гемоглобинопатией у матери.

Следующие последствия анемии беременных наблюдаются у матери независимо от причины заболевания (таблица 5.4).

**Таблица 5.4:** Последствия анемии беременных для матери

#### Последствия анемии

- Утомление, слабость, истощение, «снижение работоспособности»
- Сердечно-сосудистые симптомы (например, сердцебиение)
- Бледность кожи, слизистых оболочек и конъюнктивы
- Тахикардия, гипотензия
- Гипертрофия миокарда при хронических состояниях

В большинстве случаев молодые пациентки быстро адаптируются к анемии, и признаки декомпенсации появляются главным образом только при наличии у них дополнительных факторов риска, таких, как инфекция, кровопотеря, перенапряжение сердечно-сосудистой системы и т. д. Более детальный опрос позволяет выявить в анамнезе у некоторых женщин симптомы недостаточности железа или, например, эпизоды кишечного кровотечения, или заболеваний крови в семье.



## 6. Клинические признаки наиболее частых форм анемии во время беременности и в послеродовом периоде

### 6.1. Анемия вследствие кровопотери

#### 6.1.1. Во время беременности

Хотя анемия вследствие кровопотери может развиваться и во время беременности, чаще это состояние регистрируется в послеродовом периоде. К типичным причинам кровотечения во время беременности относятся предлежание плаценты (*placenta praevia*) или воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Кровопотеря во время беременности может приводить к тяжелой анемии, которая осложняется высокой частотой преждевременных родов и другой различной симптоматикой у матери. Кроме того, дородовый запас крови уменьшается, вследствие чего повышается риск возникновения послеродовой анемии и в связи с этим переливаний крови у матери.

#### 6.1.2. В послеродовом периоде

Согласно рекомендациям ВОЗ, критерием послеродовой анемии служит концентрация гемоглобина меньше 100 г/л.

Значения гемоглобина опускаются ниже этого уровня при кровопотере примерно в 500 мл или более при условии, что концентрация гемоглобина перед родами была нормальной ( $> 110$  г/л). В общем, кровопотери, не превышающие 30% от общего объема крови (примерно 15 мл/кг массы тела), легко компенсируются. Кровопотери более 1000 мл являются причиной очень высокой материнской заболеваемости и смертности. Послеродовая анемия считается одной из самых важных причин материнской смертности, особенно в развивающихся странах. Там, где медицинская помощь обеспечивается должным образом, смертельные исходы в послеродовом периоде в результате кровотечений наблюдаются очень редко при условии правильного назначения средств, повышающих тонус матки, крови и кровезаместителей, а также своевременного хирургического вмешательства.

#### Причины послеродовой анемии

##### ■ Атонические кровотечения

Под атоническими кровотечениями понимают длительные неконтролируемые кровотечения в результате так называемой атонии (неспособности матки к сокращению после родов). Кровопотери могут достигать от 1.000 до 3.000 мл, их выраженность может быть уменьшена при грамотном применении средств, повышающих тонус матки (простагландины, окситоцин, мизопростол). Тяжелые неконтролируемые случаи требуют хирургического вмешательства (наложение швов на матку для остановки кровотечения, включая использование техники В-Lynch, гистерэктомии и т. д.). Фактически у всех женщин с атоническим кровотечением развивается тяжелая послеродовая анемия ( $Hb < 85$  г/л).

##### ■ Коагулопатии

Коагулопатии, обусловленные преэклампсией, HELLP-синдромом (гемолиз, повышение концентрации ферментов печени, низкое количество тромбоцитов) или ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), приводят к очень большим кровопотерям, особенно в случаях запоздалого лечения (затянувшиеся роды, неиспользование препаратов факторов свертывания крови или плазмы). В экстренных случаях, когда зачастую просто нет времени для немедленного введения факторов свертывания, в особенности при выполнении кесарева сечения, наблюдаются обширные кровопотери. Другие типичные ситуации включают кровотечения, обусловленные предлежанием плаценты (*placenta praevia*) или нарушением ее прикрепления к стенке матки (*placenta accreta/increta*), или преждевременной отслойкой плаценты. У 90% больных с патологически прикрепленной плацентой (*placenta accrete/increta*) кровопотеря превышает 2.000 мл, увеличивая, таким образом, риск гемотрансфузий.

##### ■ Внутрородовые повреждения

Повреждения во время схваток и в родах также могут быть причиной выраженных кровопотерь. К таким повреждениям относятся разрывы промежности, влагалища и шейки матки.



В одном из наших собственных исследований мы не обнаружили различий в частоте тяжелой анемии при сравнении групп женщин, которым выполняли кесарево сечение, и женщин, имевших естественные роды. Таким образом, естественные роды не могут автоматически рассматриваться как абсолютно безопасные с точки зрения ожидаемой кровопотери. Более того, обильные, неконтролируемые кровопотери более характерны для естественных родов, потому что они диагностируются с запозданием и более трудны для контроля. Объем кровопотери, сопровождающей спонтанные роды, обычно недооценивается, и корреляция между предполагаемой кровопотерей и реальной разницей между концентрацией гемоглобина до и после родов очень слабая.

Несмотря на профилактические мероприятия (главным образом, лечение анемии во время беременности), послеродовая анемия имеет высокую распространенность также и в Швейцарии: от 10 до 15% приходится на долю умеренной анемии ( $Hb = 85-99$  г/л) и от 1 до 2% – на долю тяжелой анемии ( $Hb < 85$  г/л). Последствия послеродовой анемии приведены в таблице 6.1.

Кроме того, было показано, что у женщин, не получавших заместительной терапии препаратами железа в послеродовом периоде, оп-

**Таблица 6.1:** Последствия послеродовой анемии

- Сердечно-сосудистый стресс:
  - тахикардия, гипотензия
  - повышение частоты эпизодов ишемии миокарда при уровне  $Hb < 80$  г/л
- Повышение риска переливания донорской крови
- Снижение умственной и физической работоспособности
- Слабость
- Головокружение
- Головные боли
- Снижение лактации (синдром недостаточной выработки молока):
  - укорочение периода лактации
  - увеличение доли прикорма
- Плохое настроение, подавленность
- Расстройство чувствительности пальцев рук и ног
- Повышение болевой чувствительности (например, в области промежности)

ределяется низкое соотношение Т-хелперов фракции лимфоцитов ( $CD3/CD4$ ). Пока не ясно, может ли это способствовать повышению риска развития послеродовой инфекции.

## 6.2. Гипопролиферативная анемия

### 6.2.1. Железодефицитная анемия

#### 6.2.1.1. Риск для матери

Известно, что дефицит железа оказывает влияние на целый ряд жизненно важных функций организма, таких, как физическая и умственная активность, работа ферментов (например, участвующих в функционировании дыхательной цепи), терморегуляция, мышечные сокращения, иммунный ответ и неврологические реакции. Только часть этих потенциальных эффектов была предметом специального изучения при железодефицитной анемии.

В общем, железодефицитная анемия проявляется многочисленными симптомами, такими, как слабость, снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, повышение риска развития сердечно-сосудистого стресса (тахикардия, снижение артериального давления), нарушение терморегуляции и повышение предрасположенности к инфекциям. Во время беременности резко снижается толерантность к внутри- и послеродовым кровотечениям. Риск материнской смертности возрастает прямо пропорционально тяжести железодефицитной анемии. Последствия для матери включают увеличение частоты развития сердечно-сосудистой недостаточности, высокий риск геморрагического инсульта, более высокую частоту возникновения инфекций в послеродовом периоде и замедленное заживление ран.

На материнскую заболеваемость также влияют такие факторы, как социально-экономический статус, уровень оказания медицинской помощи, полноценное питание и т. д. Сложность интерпретации результатов доступных исследований состоит в том, что исход родов для матери и плода изучался в зависимости от тяжести анемии, в то время как существование дефицита железа и время его развития не принимались в расчет.

Имея в виду эти ограничения, некоторые авторы настаивают на существовании взаимосвязи между риском материнской смер-



тности и степенью анемии. Однако ни одно из проспективных исследований не ставит своей задачей найти ответ на этот вопрос. Поэтому пока не ясно, какой конкретно уровень гемоглобина может считаться критическим для прогнозирования высокого риска материнской смертности. Весьма вероятно, что речь идет о значениях гемоглобина ниже 80–90 г/л, но в то же время взаимосвязь между умеренной анемией и риском материнской смертности пока не установлена. К настоящему моменту не выполнено ни одного исследования взаимосвязи наличия железодефицитной анемии до беременности и течением беременности. Не проводится и крупных проспективных исследований по выявлению влияния раннего начала лечения анемии на исход беременности для матери, плода и новорожденного.

### 6.2.1.2. Последствия анемии матери для плода

Концентрация гемоглобина матери ниже 90 г/л повышает риск преждевременных родов (ПР), рождения детей с малым весом (ДМВ) и внутриутробной гибели плода (ВГП). Взаимосвязь между уровнем гемоглобина матери и весом плода определяется U-образной кривой. При концентрации гемоглобина матери выше 110 г/л и ниже 90 г/л риск рождения ДМВ возрастает в 2–3 раза. Если концентрация гемоглобина к концу второго триместра превышает 120 г/л, риск преэклампсии и замедления внутриутробного роста плода повышается, возможно, из-за отсутствия увеличения объема плазмы. Идеальный уровень гемоглобина для предупреждения преждевременных родов и рождения ДМВ находится в пределах 95–115 г/л.

**Таблица 6.2:** Взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и потенциальными рисками для плода по данным различных авторов

- Частота рождения ДМВ удваивается при уровне Hb < 90 г/л
- ВГП регистрируется в 3 раза чаще у матерей, у которых уровень Hb < 80 г/л
- Риск ПР составляет 60% при уровне Hb < 90 г/л
- При анемии относительный риск (ОР) ПР равен 2,7, а ОР рождения ДМВ – 3,1
- Вероятность ПР при анемии составляет 1,8 на 28–32-й неделе беременности, а вероятность ВГП – 2,5
- Внутриутробное замедление роста плода при концентрации Hb матери < 85 г/л или уровне ферритина < 10 мкг/л

Появляется все больше доказательств того, что время развития и продолжительность дефицита железа и анемии влияют на выраженность патологических фетоплацентарных изменений. Риск преждевременных родов возрастает, если анемия диагностируется на ранних сроках беременности. Пока нет ясности, что является главной причиной этих осложнений: недостаточное ли снабжение тканей кислородом или же дефицит железа и, в том числе, его неполная утилизация. В некоторых исследованиях изучали влияние размеров запасов железа на клинические исходы для новорожденных. Было подмечено, что более тесная степень корреляции существует между концентрацией ферритина (а не уровнем гемоглобина) и замедлением внутриутробного роста плода. Более того, высокий уровень ферритина, возможно, как следствие сопутствующей инфекции, ассоциируется с высокой частотой внутриутробной задержки роста плода. При очень низких концентрациях ферритина, указывающих на истощение запасов железа, взаимосвязь с внутриутробной задержкой роста плода имеет симметричный характер. Чрезмерно высокие концентрации ферритина показывают асимметричную связь с этим осложнением.

### 6.2.1.3. Влияние на плаценту

Трансферриновые рецепторы плаценты играют основную роль в связывании циркулирующего трансферрина, из которого железо поступает для последующего переноса через плаценту. Наравне с цинком и фолиевой кислотой железо играет важную роль в усилении активности супероксиддисмутазы, естественного ингибитора свободных радикалов, способного нейтрализовать отрицательные эффекты перекисных радикалов на фетоплацентарный комплекс. Существует взаимосвязь между дефицитом железа и анемией и между васкуляризацией плаценты и развитием плода. Низкий уровень ферритина на ранних сроках беременности приводит к усилению васкуляризации плаценты, в то время как анемия на ранних сроках беременности сопровождается гипертрофией плаценты и увеличением количества капилляров. Это означает, что дефицит железа, анемия и гипоксия индуцируют компенсаторные плацентарные механизмы, в частности ангиогенез. Наконец, взаимосвязь между ростом плаценты и ростом плода (фетоплацентарный коэффициент) определяет риск возникновения различных заболеваний у взрослых, таких, например, как сердечно-сосудистые болезни и диабет. Этот феномен назвали фетальным программированием заболевания в последующей жизни.



## 6.2.2. Анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>

### 6.2.2.1. Дефицит фолиевой кислоты

Анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты редко встречается в индустриальных странах, но может развиваться у женщин, находящихся на несбалансированной диете, страдающих нарушением всасывания в кишечнике или злоупотребляющих алкоголем. Отличительные симптомы в ранний период беременности (в дополнение к общим симптомам анемии) включают тошноту, рвоту и анорексию. Эти проявления усиливаются по мере нарастания анемии.

В тяжелых случаях может развиваться тромбоцитопения и лейкопения.

Дефицит фолиевой кислоты у плода еще никогда не был описан, даже в тех случаях, когда у матери определялся выраженный недостаток фолиевой кислоты. Последствия для плода определяются существованием самой анемии.

### 6.2.2.2. Дефицит витамина В<sub>12</sub>

Анемия беременных, обусловленная дефицитом витамина В<sub>12</sub>, также встречается очень редко. Дефицит витамина В<sub>12</sub> может быть вызван недостатком внутреннего фактора, например, после операции на желудке, или быть вторичным вследствие мальабсорбции. Хронические воспалительные заболевания кишечника также могут быть причиной недостаточности этого витамина.

Кроме макроцитарной анемии, основными клиническими проявлениями дефицита витамина В<sub>12</sub> считаются неврологические симптомы. Заместительная терапия витамином В<sub>12</sub> требуется редко, а какие-либо последствия дефицита витамина В<sub>12</sub> для плода пока еще не описаны.

### 6.2.3. Анемия, связанная с воспалительными заболеваниями

Причиной развития анемии могут быть паразитарные или бактериальные инфекции (например, острый пиелонефрит), а также хронические вирусные инфекции (например, ВИЧ-инфекция) или хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Причинами анемии могут быть, во-первых, обусловленная цитокином ингибция гемопоэза и, во-вторых, уменьшенное выделение железа из ретикулоэндотелиальной системы (так называемая

ловушка для железа) для синтеза эритроцитов. Некоторые бактерии (например, стафилококки) используют железо для ферментных реакций. Недавно было показано, что они получают железо не только при распаде трансферрина, но также непосредственно из эритроцитов после отщепления железа от молекулы гема. Кроме того, повышенному распаду эритроцитов способствует острое воспаление.

Последствия этого вида анемии для матери проявляются в виде симптомов анемии и симптомов специфического воспаления. Последствия для ребенка, прежде всего, определяются тяжестью анемии, а в случае острого воспаления – распространенностью инфекции и типом возбудителя.

### 6.2.4. Почечная анемия

У больных с почечной недостаточностью или перенесших трансплантацию почки во время беременности часто развивается умеренная или тяжелая анемия. Эти женщины, как правило, имеют эритропоэтин-дефицитную, нормоцитарную, гипопролиферативную анемию. В общем, пациентки, которые в прошлом получали адекватную заместительную терапию рекомбинантным эритропоэтином, имеют повышенные потребности в рЧЭПО во время беременности. Для данной анемии также характерны симптомы, свойственные анемии при воспалении (например, захват железа). Степень увеличения объема крови обычно невелика по сравнению с обычной беременностью и зависит от выраженности почечной недостаточности. Процесс увеличения объема плазмы, как правило, не нарушен, поэтому предшествующая беременности анемия может усугубляться.

Частота преждевременных родов при почечной анемии обычно выше. Основным фактором риска считается сама анемия. Кроме того, заболевания почек во время беременности повышают риск развития эклампсии, которая, в свою очередь, может способствовать преждевременному окончанию беременности.

## 6.3. Гемоглобинопатии

### 6.3.1. Талассемия

Возможные клинические проявления и последствия обусловленной талассемией анемии для матери и плода весьма разнообразны, так же как и генетические варианты, характерные для этой гемоглобинопатии. Последствия снижения синтеза глобина или полного его отсутствия включают так называемый неэффективный гемопоэз, гемолиз как



следствие пониженной стабильности эритроцитов и анемию различной степени тяжести. Во время беременности талассемии, как правило, ассоциируются с дефицитом железа. Всего описано около 700 различных вариантов талассемий. Наиболее часто поражения затрагивают альфа- и бета-глобиновые цепи.

### 6.3.1.1. Альфа-талассемия

Существует тесная взаимосвязь между клинической картиной этого заболевания и количеством пораженных альфа-цепей. Различают два основных фенотипа альфа-талассемии. Отсутствие генов всех четырех альфа-глобиновых цепей (-/-) характерно для гомозиготной формы. В этом случае повреждения могут касаться и плода, а недостающие альфа-цепи компенсируются за счет синтеза тетрамеров гамма-глобина (гемоглобин Bart) или бета-глобина (гемоглобин H). У плода с гомозиготной альфа-талассемией в период внутриутробного развития обычно определяется тяжелая анемия и водянка, которые значительно повышают риск смерти. Плод, который обладает способностью синтезировать альфа-глобиновые цепи, подвержен меньшему риску в период внутриутробного развития, и тяжелая гемолитическая анемия развивается у него только в неонатальном периоде, как только происходит замена фетального глобина взрослым. Большинство женщин с гомозиготной Hb-Bart-талассемией не беременеет; при тяжелых формах анемии беременность возможна только в сочетании с гомозиготной Hb-H-талассемией. Вариант «малой» альфа-талассемии диагностируют тогда, когда недостает двух генов. Большинство женщин с «малой» альфа-талассемией страдает легкой анемией, и течение беременности у них не осложнено.

### 6.3.1.2. Бета-талассемия

Как уже было сказано, при бета-талассемии снижено образование бета-глобиновой цепи.

Избыток альфа-глобина, производимый организмом для того, чтобы компенсировать этот дефицит, накапливается в эритроцитах и приводит к повреждению мембраны клеток. Гетерогенные («малые») формы являются причиной развития микроцитарной гипохромной анемии среднетяжелого или тяжелого течения. Выраженного гемолиза, характерного для «большой» талассемии, не наблюдается. Концентрация гемоглобина, как правило, находится в пределах от 80 до 100 г/л во втором триместре и от 90 до 110 г/л в остальное время до самых родов. Процессы увеличения объема эритроцита (MCV) и уменьшения продолжительности жизни эритроцита останавливаются. Беременность редко наблюдается у женщин с гомозиготной формой бета-талассемии, тем не менее, по мере появления новых методов лечения у них можно ожидать увеличения процента зачатий.

Результаты нескольких исследований показали возможность благополучного течения и исхода беременности у женщин, страдающих «большой» бета-талассемией. При гомозиготной форме женщины страдают тяжелой хронической анемией, которая в большинстве случаев требует переливаний крови, приводящих в результате к перегрузке железом и гемосидерозу органов. В случае наступления беременности очень важно исключить любые предшествующие кардиомиопатии, причиной которых могла быть хроническая перегрузка железом, вызванная гемолизом и повторными гемотрансфузиями. Новорожденные с гомозиготной бета-талассемией сразу после рождения не отличаются от нормальных младенцев. Симптомы заболевания в сочетании с гемолитической анемией начинают появляться по мере уменьшения содержания Hb F-фракции.

### 6.3.2. Серповидно-клеточная анемия

В то время, как у женщин с гетерозиготной серповидно-клеточной анемией (Ss) беременность протекает без осложнений,

**Таблица 6.3:** Основные гематологические показатели у 30 больных талассемией и анемией во втором триместре беременности (данные A. Krafft, C. Breymann)

	Среднее	Диапазон	Норма (при беременности)
Гемоглобин (г/л)	85	69–105	>105
MCV (фл)	69,8	60,1–103,6	80–100
MCH (пкг)	22,0	18,3–32,5	26–34
Гипохромные эритроциты (%)	17,7	1,0–74,3	<5%
Ферритин (мкг/л)	74,2	5–279	15–150
Насыщение трансферрина (%)	37,4	2,7–114,4	20–45

за исключением лишь увеличения частоты инфекций мочевого тракта, при гомозиготной форме заболевания (SS) риск осложненной беременности существенно выше. Так называемые серповидно-клеточные кризы, развивающиеся вследствие агрегации эритроцитов, вызывают ишемические некрозы различных органов и сильные болевые ощущения. Острые инфекции относят к наиболее частым провоцирующим факторам. Инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит, в частности, вызывают острую деструкцию эритроцитов и угнетение эритропоэза. До 40% больных страдают так называемым острым грудным синдромом, характеризующимся одышкой, плевральными болями, лихорадкой, кашлем, наличием легочных инфильтратов и гипоксией. Почти у всех пациенток определяется снижение насосной функции сердца, которое компенсируется повышением фракции выброса. Если у больной нет дополнительных рисков, сердечный стресс, обусловленный беременностью, в общем, переносится нормально.

Материнская смертность высока и, согласно опубликованным данным, составляет от 1 до

9% в зависимости от уровня доступной медицинской помощи.

Клиническое течение очень вариабельно. Если у беременной нет сопутствующих инфекций или других дефицитных состояний, уровень гемоглобина редко падает ниже 70 г/л. Резко сокращенная продолжительность жизни эритроцита компенсируется форсированным эритропоэзом. Потребность в фолиевой кислоте в этом случае возрастает драматически. Как уже упоминалось ранее, серповидно-клеточные кризы могут быть спровоцированы инфекциями, но могут возникать и спонтанно во время родов и в послеродовом периоде. Острые кризы обычно характеризуются болями в костях. К характерным признакам относятся гиповолемия и лихорадка. Частота спонтанных аборт, преждевременных родов и риск перинатальной смертности очень высока. Особенно повышен риск внутриутробной задержки роста плода, возможно из-за длительного нарушения фетоплацентарной перфузии.

Американская коллегия акушерства и гинекологии рекомендует еженедельные осмотры плода (ультразвук, доплер) начиная с 32-й недели беременности.



## 7. Диагностика анемии

Как уже упоминалось ранее, патогенез анемии весьма разнообразен. В связи с этим для постановки диагноза анемии недостаточно определения лишь уровня гемоглобина. У всех больных необходимо выявлять причины, которые привели к снижению концентрации гемоглобина, с помощью анализа анамнеза заболевания, проведения рутинных лабораторных тестов и дополнительных исследований.

### 7.1. Основные лабораторные методы оценки обмена железа

#### 7.1.1. Показатели уровня гемоглобина и эритроцитов

Начальное обследование для диагностики анемии наряду с изучением клеток периферической крови включает определение следующих классических параметров:

- концентрации гемоглобина;
- концентрации гематокрита;
- среднего количества гемоглобина в эритроците (MCV), среднего объема эритроцитов (MCH);
- количества эритроцитов;
- в некоторых случаях: количества ретикулоцитов.

Хотя концентрация гемоглобина в рутинной клинической практике является, как правило, первым показателем, свидетельствующим о дефиците железа, следует отметить, что и уровень гемоглобина, и такие параметры эритроцитов, как MCV и MCH, обладают низкой чувствительностью и специфичностью для диагностики железодефицитных состояний. В большинстве случаев эти показатели претерпевают значительные изменения только в случае длительной, клинически выраженной недостаточности железа. Для постановки диагноза в неясных случаях необходимо использовать более специфичные и чувствительные тесты, особенно тогда, когда цель состоит в раннем выявлении железодефицитного состояния, и, таким образом, предотвращении развития железодефицитной анемии.

### 7.2. Дифференциальный диагноз и дальнейшее обследование

#### 7.2.1. Железодефицитная анемия и специфические параметры метаболизма железа

Если уровень гемоглобина опустился ниже физиологической границы нормы для беременных, в первую очередь необходимо обследовать пациентку для выявления железодефицитной анемии. На рис. 7.1 показан алгоритм такого обследования.

##### 7.2.1.1. Ферритин

Исследование уровня ферритина, который акуратно отражает запасы железа в организме, считается в настоящее время «золотым стандартом» в лабораторной диагностике железодефицитной анемии. Уровень ферритина ниже 15 мкг/л подтверждает наличие дефицита железа независимо от концентрации гемоглобина. Однако при текущем инфекционном процессе дефицит железа может сопровождаться нормальным уровнем ферритина.

При развитии инфекционного процесса в организме уровень ферритина может быть ложнонормальным или повышенным, поскольку апоферритин относится к острофазным белкам, аналогично С-реактивному белку (СРБ), и его концентрация повышается при инфекционных и воспалительных процессах (например, в послеоперационном периоде). При подозрении на наличие инфекции или воспаления в первую очередь следует выполнить соответствующие диагностические тесты. При отсутствии вышеуказанных состояний значения ферритина адекватно отражают статус железа в организме.

Мы исследовали влияние родов и сопровождающей их воспалительной реакции на обмен железа в организме и маркеры клеточного иммунного ответа.

Результаты этого исследования показали, что процесс родов оказывает непосредственное влияние на концентрацию ферритина. В после родовом периоде уровень ферритина как острофазного белка повышается аналогично уровню СРБ или интерлейкина-6 (ИЛ-6) и, следовательно, не отображает величину запасов железа.



**Рис. 7.1:** Простая схема обследования, применяемая для исключения или подтверждения диагноза железодефицитной анемии [14]

### 7.2.1.2. Железо сыворотки, трансферрин, насыщение трансферрина

Надо отметить, что определение железа сыворотки и уровня трансферрина, как во время беременности, так и в любом другом случае, не дает дополнительной информации для диагностики дефицита железа. Это происходит в частности потому, что сывороточное железо является объектом влияния многих факторов – суточных ритмов, индивидуальных и межиндивидуальных особенностей. Точные выводы о начальной доклинической стадии железодефицитных состояний могут быть сделаны только на основании оценки уровня трансферрина, т. е. путем определения насыщения трансферрина. Признаком латентной стадии дефицита железа считается показатель насыщения трансферрина менее 15% при нормальном уровне ферритина, поскольку большее количество железа начинает высвобождаться из циркулирующего трансферрина для поддержания эритропоэза. Однако следует отметить, что колебания уровня железа также влияют на расчет насыщения трансферрина и, таким образом, могут привести к неправильной интерпретации результата этого анализа.

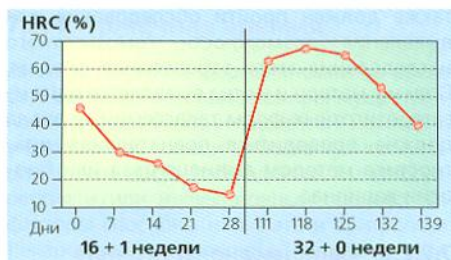
### 7.2.1.3. Гипохромные эритроциты

Современные гематологические анализаторы позволяют подсчитать и сгруппировать эритроциты в соответствии с размером и содержанием в них гемоглобина с помощью флуоцитометрии, а также измерить процентное соотношение каждой категории клеток к общему количеству эритроцитов. По опыту авторов, в период неосложненной беременности количество гипохромных эритроцитов составляет менее 5% от общего числа эритроцитов.

Тем не менее, популяция гипохромных эритроцитов может достигать более 50% в случае клинически явной железодефицитной анемии, талассемии или вследствие развития так называемого функционального дефицита железа, при котором для синтеза гемоглобина в пересчете на каждый эритроцит доступно слишком малое количество железа.

Метод подсчета количества гипохромных эритроцитов очень точный и легко воспроизводим. Он подходит как для выявления железодефицитных состояний, так и для оценки эффективности лечения, поскольку доля гипохромных эритроцитов быстро уменьшается на фоне эффективной терапии.

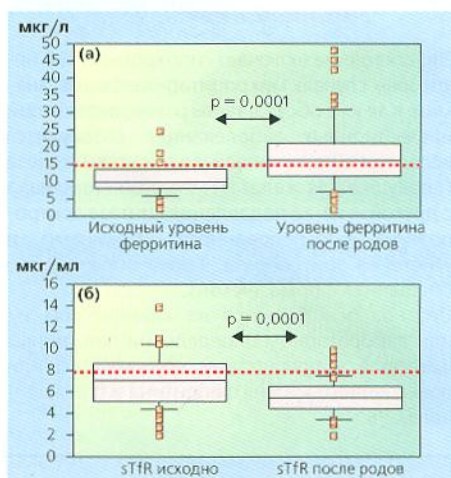




**Рис. 7.2:** Динамика количества гипохромных эритроцитов (HRC) во время лечения у пациенток с рецидивирующим желудочно-кишечным кровотечением в период беременности [41]

### 7.2.1.4. Рецепторы к трансферрину (sTfR)

Результаты ряда исследований показали, что количество сывороточных рецепторов к трансферрину увеличивается при железодефицитных состояниях или в условиях повышенной потребности клетки в железе. Этот феномен обеспечивает появление чувствительных и специфичных признаков изменений в обмене железа. Весьма вероятно, что инфекционный процесс не оказывает влияния на состояние рецепторов к транс-



**Рис. 7.3:** Уровень ферритина (а) и sTfR (б) у женщин с дефицитом железа в последнем триместре. На схеме слева показаны их значения перед родами; после родов концентрация ферритина, как острофазного белка, поднимается до ложнонормальных значений, в то время как концентрация sTfR не изменяется [43]

феррину, поэтому определение их количества является важным дополнением к исследованию уровня ферритина. Уже получены результаты первых исследований, выполненных во время беременности. Низкий уровень рецепторов к трансферрину на ранних сроках беременности связан с угнетением эритропоэза в первом триместре. Повышенные концентрации рецепторов к трансферрину по мере увеличения срока беременности может происходить, в первую очередь, благодаря стимуляции эритропоэза, и во вторую – из-за увеличения потребностей в железе вследствие железозависимой пролиферации клеток. Неизвестно, оказывает ли ингибция эритропоэза на ранних сроках беременности отрицательное влияние на результаты определения сопутствующего дефицита железа с помощью количества рецепторов к трансферрину.

Нет данных, свидетельствующих о влиянии воспалительных реакций на концентрацию трансферриновых рецепторов. Таким образом, исследование этого лабораторного параметра может помочь в диагностике неясных ситуаций во время беременности и на ранних этапах родов (нормальный уровень ферритина при повышенном уровне СРБ). Собственные исследования авторов показали, что, в отличие от уровня ферритина, концентрация sTfR в послеродовом периоде не зависит от воспалительных реакций в период родов.

## 7.2.2. Гемоглинопатии

### 7.2.2.1. Талассемия

Диагноз талассемии входит в список наиболее важных дифференциальных диагнозов при гипохромной анемии во время беременности. К клинически значимым формам во время беременности относятся альфа- и бета-талассемия.

Существенным признаком для подтверждения диагноза заболевания является выраженный микроцитоз. В начале беременности женщины, определяемые как гетерозиготные по альфа-талассемии, имеют легкую форму анемии, обусловленную заметно сниженным уровнем MCV ( $< 70$  фл) и MCH ( $< 30$  пкг). Наблюдается также значительное повышение популяции гипохромных эритроцитов (до 50%).

У пациенток, страдающих альфа-талассемией, результаты электрофоретического исследования гемоглобина не отличаются от нормы.

Диагноз подтверждают путем исключения других причин анемии, выявления случаев заболевания в семейном анамнезе и с помощью метода молекулярной диагностики.

Диагностика  $\beta$ -талассемии проводится с помощью электрофореза гемоглобина или тонкослойной хроматографии (HPLC), которые выявляют высокую концентрацию HbA<sub>2</sub> (> 3,5%). Процентное соотношение HbF может быть повышено, но это необязательный признак. При наличии сопутствующей недостаточности железа доля HbA<sub>2</sub> может быть относительно невелика. Поскольку во время беременности виды талассемии часто сочетаются с дефицитом железа, рекомендуется проводить также исследование запасов железа.

Большинство больных с талассемией проживают в Средиземноморском районе, в Индии, Пакистане и Юго-Восточной Азии. Генетическая распространенность заболевания в этих странах составляет от 5 до 20%. Если талассемия диагностирована у матери, ее партнер (т. е. отец ребенка)

также должен пройти обследование для выявления возможности гомозиготного наследования этого заболевания плодом. Если и у матери и у отца выявляется одна из гетерозиготных форм талассемии, у плода должна проводиться пренатальная диагностика методом амниоцентеза или биопсии хориона.

### 7.2.2.2. Серповидно-клеточная анемия

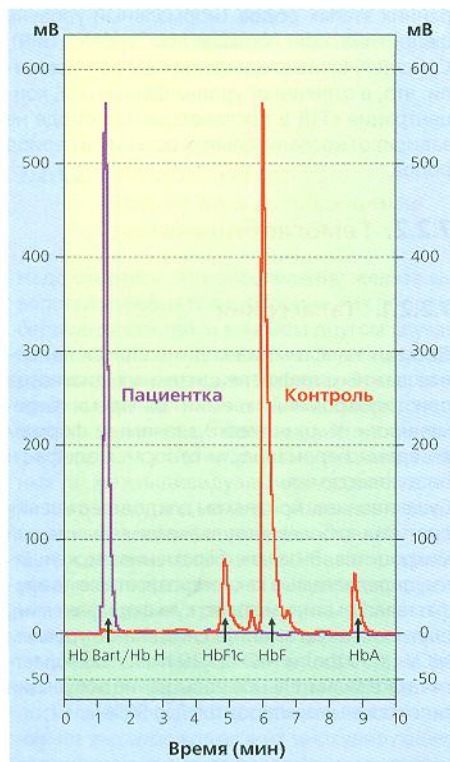
В типичных случаях серповидно-клеточная анемия также характеризуется гипохромией эритроцитов и микроцитозом. Это заболевание можно заподозрить на этапе определения количества эритроцитов; дальнейшие исследования включают выявление HbS преимущественно с помощью электрофореза или хроматографии, а также посредством метода молекулярной генетики. Последний тип исследования в особенности полезен для исключения так называемых сочетанных форм (HbS/C, HbS/талассемия).

Если беременная женщина – HbS-положительный носитель, так же, как и при талассемиях отец ребенка должен быть обследован для решения вопроса о пренатальной диагностике плода.

### 7.2.3. Анемия при инфекционных заболеваниях

Это состояние включает гипохромные и в некоторых случаях микроцитарные формы анемии. Как уже обсуждалось ранее, анемия при инфекционных заболеваниях развивается вследствие пониженной доступности железа («ловушка для железа»), с одной стороны, а с другой – из-за подавления синтеза эритропоэтина, опосредованного цитокинами, и угнетения эритропоэза. Таким образом, это смешанная форма анемии.

Диагноз основывается на клиническом и/или лабораторном определении патогенных факторов в присутствии нормального или повышенного уровня ферритина и повышенного СРБ.



**Рис. 7.4:** Пренатальное определение комбинированной  $\alpha$ -/ $\beta$ -талассемии у больного плода (пурпурный цвет) (катионно-обменная HPLC). Красный цвет: нормальный плод [45]

Следует отметить, что у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией и хронической вирусной анемией лечение некоторыми антиретровирусными препаратами (например, Retrovir®/AZT) может усугублять уже существующую анемию, поскольку сами эти препараты ингибируют эритропоэз.



### 7.2.4. Почечная анемия

Диагноз почечной формы анемии во время беременности основывается преимущественно на истории болезни пациентки. Поскольку у беременной женщины после трансплантации почки часто наблюдается иммуносупрессия и/или инфекционный процесс, эти факторы способны нарушать и эритропоэз. Лекарственные препараты (например, циклоспорин) также могут ухудшать течение уже имеющейся анемии посредством усугубления недостатка железа или фолиевой кислоты.

Сбор анамнеза заболевания и клиническое обследование больного помогают выявить первые важные признаки анемии. В настоящее время исследование ферритина сыворотки является «золотым стандартом» для оценки запасов железа. В то же время необходимо исключить инфекционные процессы в качестве причины анемии, особенно при нормальном или повышенном уровне ферритина. Расширенный спектр лабораторных исследований рекомендован для проведения более точной дифференциальной диагностики, например, определения доли гипохромных эритроцитов или количества трансферриновых рецепторов (sTfR).

**Таблица 7.1:** Развернутый спектр лабораторных исследований для диагностики анемии

	Нб/ Hct	Фер- ритин	Насы- щение транс- феррина	Гипо- хромные эритро- циты	MCV	MCH	СРБ
Доклиническая стадия недостаточности железа	n	↓	n	n – ↑	n	n	n
Функциональный дефицит железа	n	↓	↓	↑	n	n	n
Железодефицитная анемия	↓↓	↓↓	↓↓	↑ ↑	n – ↓	n – ↓	n
Анемия при инфекционных заболеваниях	↓	n – ↑	↓	n	n	n	↑↑
β-талассемия	↓↓	n – ↓	n – ↓	↑ ↑	↓↓	↓↓	n
Недостаточность витамина B <sub>12</sub>	↓	n	n		n – ↑	n	n
Недостаточность фолиевой кислоты	↓	n – ↓	n – ↓	?	n – ↑	n	n

Параметры	Патологические значения
Ферритин	< 15 мкг/л при железодефицитной анемии, < 20 мкг/л в доклинической стадии железодефицитной анемии, > 50 мкг/л при наличии инфекционных процессов в организме
Насыщение трансферрина	< 20% (рассчитывается как уровень железа × 100/уровень трансферрина × 0,5)
Гипохромные эритроциты	От > 5% до > 40% при талассемии
MCV	< 83 fL, < 70 fL при талассемии
MCH	< 27 пг, < 25 пг при талассемии
СРБ	> 10 мг/дл (нормальные количества во время беременности не установлены)
Гемоглобин (Нб)	< 110 г/л в I и III триместрах, < 105 г/л во II триместре
Фолиевая кислота	< 165 мкг/л (эритроцитарная)
Витамин B <sub>12</sub>	У небеременных: < 150 нг/л; период беременности, уровень может снижаться до значений < 20 нг/л

*Примечание.* n – нормальные значения; ↓ (↑) – пониженные (повышенные) значения; ↓ ↓ (↑ ↑) – значительно пониженные (значительно повышенные) значения.

## 8. Профилактика и лечение железодефицитной анемии

### 8.1. Профилактика

Существует три способа нормализации обмена железа в организме: уменьшение потерь железа, снижение потребности организма в железе или увеличение его поступления. В зависимости от величины запасов железа промежутки времени сразу после родов и до следующей беременности должен быть использован для восстановления запасов железа в организме. Предпринимаемые перед родами всевозможные усилия для профилактики больших кровопотерь или уменьшения объема кровопотери во время родов также способствуют улучшению ситуации. Однако *во время беременности* единственным способом сохранения железа в организме является повышение его потребления. Для достижения этой цели есть два пути: организация соответствующего питания и целенаправленный профилактический прием препаратов железа.

#### 8.1.1. Диета

Одно из направлений планомерной многолетней деятельности ВОЗ в развивающихся странах состоит в обогащении централизованно производимых продуктов питания, таких, как порошок карри, мука и сахар, железом в стабильной форме и с хорошей биодоступ-

ностью. Критики этой стратегии, тем не менее, замечают, что здоровью некоторых групп населения может быть нанесен урон в связи с возможной перегрузкой железом (например, лицам, страдающим гемахроматозом или определенными формами талассемии).

В каждом конкретном случае начинать следует с включения в рацион пищи с высоким содержанием железа (таблица 8.1). Состав пищевых продуктов также имеет большое значение для степени абсорбции железа в кишечнике. Удивительно, что некоторые беременные женщины осведомлены, что можно повысить всасываемость железа в кишечнике путем оптимизации состава ежедневного рациона. Основным условием, определяющим величину абсорбции пищевого железа, называют соотношение гемового и негемового железа в пище. Баланс факторов, способствующих всасыванию железа или его замедляющих, также вносит свою лепту в процесс абсорбции. Среднестатистическая диета состоит лишь на 10% из гемового железа. Эту пропорцию можно увеличить до 30% путем намеренного повышения потребления мяса. Что касается негемового железа, его абсорбция в очень большой степени зависит от внешних факторов, под действием которых она может 20-кратно увеличиваться или уменьшаться.

**Таблица 8.1:** Содержание железа в некоторых пищевых продуктах и других компонентах пищи [6]

Пищевые продукты или их компоненты	Содержание железа, (мг на 100 г продукта)	
Мясо	• Говядина	3,1
	• Баранина	1,0
	• Говяжья печень	8,0
Рыба и морепродукты	• Треска	0,4
	• Сардины	2,9
	• Устрицы	2,0
Яйца	• Цельное яйцо	1,9
	• Яичный желток	6,1
Злаки	• Белый хлеб	1,6
	• Черный хлеб	2,7
	• Рис	0,2
	• Кукурузные хлопья	6,7
Овощи	• Фасоль	1,4
	• Картофель	0,4
	• Шпинат	1,6
Другие	• Карри	58,0
	• Бананы	0,3
	• Молоко	0,06
	• Красное вино	0,9



Несбалансированный состав пищи может уменьшить биодоступность железа, например, путем его связывания, в то время как благоприятная комбинация пищевых продуктов может увеличить биодоступность железа, снижая уровень трехвалентного железа в продуктах питания.

Проще говоря, пища может быть хорошей или плохой применительно к абсорбции железа. При высоком содержании кальция в пище всасывание железа из мяса может уменьшаться. Например, стакан молока, содержащий около 165 мг кальция и выпитый одновременно с гамбургером, уменьшит всасывание железа из говядины, входящей в состав гамбургера, примерно на 50%. Это наглядный пример того, как нужно правильно подбирать сочетание продуктов питания. В таблице 8.2 представлены наиболее значимые положительные и отрицательные факторы, влияющие на всасывание железа из пищи.

Таким образом, хотя всасывание железа может быть увеличено путем правильно сбалансированной диеты, одного только пищевого железа недостаточно для восполнения его запасов во время беременности. Кроме того, нужно иметь в виду, что запасы железа в организме расходуются в широких пределах.

### 8.1.2. Профилактическое назначение препаратов железа

До сих пор продолжаются дискуссии о пользе профилактического назначения железа. Польза профилактического назначения железа, а именно рекомендации по регулярному употреблению разнообразных продуктов, содержащих железо, без точной предварительной оценки запасов железа в организме, до сих пор продолжают обсуждаться. Этот подход используется, главным образом, в развитых

странах. Критические замечания в отношении данной политики основаны, во-первых, на отсутствии доказательств снижения распространенности дефицита железа и его последствий (анемии) в мировом масштабе при использовании этой стратегии. Во-вторых, при поголовном назначении железа нельзя исключить возможность его отрицательного действия на организм матери. Согласно последней версии кохрановской базы данных (Cochrane Database, Mahomed, 2000), не существует научного или медицинского обоснования профилактического назначения железа во время беременности в странах с адекватными пищевыми ресурсами в связи с отсутствием эпидемиологических доказательств его положительного влияния на течение беременности и/или исходы беременности у матери и плода. Тем не менее, плацебо контролируемые рандомизированные исследования доказали положительное действие профилактического назначения железа на гематологические показатели (уровень ферритина, концентрацию гемоглобина). У женщин с истощенными запасами железа в самом начале беременности вероятность развития анемии в случае профилактического приема препаратов железа будет мала. Напротив, было показано, что в странах с высокой распространенностью железодефицитных состояний профилактическое назначение препаратов железа вполне оправдано. Тем не менее, могут ли результаты исследований заместительной терапии железом, проведенные в развивающихся странах, быть экстраполированы на население индустриальных стран? Не определена и точная доза железа при использовании с исключительно профилактической целью.

Согласно современным рекомендациям, профилактическая доза в пересчете на элементарное железо составляет 60–120 мг в день. Более низкие дозы обладают меньшим эффектом. При дозах выше 120 мг увеличивается частота побочных эффектов и уменьшается комплаентность больного.

**Таблица 8.2:** Пищевые продукты, влияющие на величину абсорбции железа

Пищевые продукты, снижающие абсорбцию железа	Пищевые продукты, увеличивающие абсорбцию железа
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чай, кофе, какао, красное вино</li> <li>• Шпинат</li> <li>• Жиры</li> <li>• Зерновые, соевые продукты</li> <li>• Молоко, молочные продукты, кальций</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мясо, домашняя птица, рыба</li> <li>• Овощи (за исключением шпината)</li> <li>• Салат, фрукты, фруктовые соки (витамин С)</li> <li>• Сахар</li> <li>• Уксус</li> </ul>

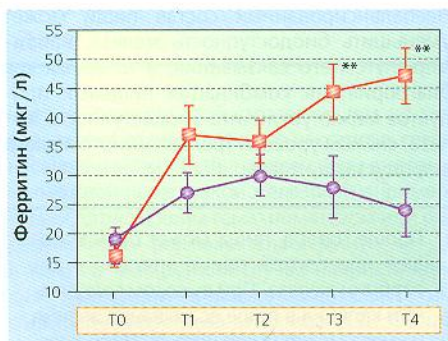
**Таблица 8.3:** Побочные эффекты препаратов железа для приема внутрь

- Запор
- Вздутие живота, понос
- Изжога
- Боли в желудке
- Тошнота
- Темный стул

В связи с тем, что наилучший эффект профилактического назначения железа отмечается у женщин с истощенными запасами железа, целенаправленное использование заместительной терапии железом во время беременности будет оптимальным именно у этой категории женщин. Данный подход требует исследования запасов железа в организме, т. к. обычно измеряемый только уровень гемоглобина плохо коррелирует с величиной запасов железа. В связи с этим обязательно должна определяться и концентрация ферритина.

Согласно результатам проведенного в Дании исследования, уровень ферритина ниже 70 мкг/л в начале беременности рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор последующего дефицита железа. Однако, учитывая тот факт, что обмен железа во время беременности подвержен выраженным межличностным вариациям, идеальный период для оценки запасов железа остается неизвестным.

Мы изучали эффективность заместительной терапии железом в послеродовом периоде



**Рис. 8.1:** Уровень ферритина в послеродовом периоде у женщин, имевших до родов дефицит железа, на фоне заместительной терапии железом (красный) и без нее (фиолетовый). T0 (24–48 часов после родов), T4 (конечная точка) = 12 недель после родов [46]

у женщин, у которых до родов определялся дефицит железа без анемии. Результаты нашего рандомизированного плацебо контролируемого исследования показали, что у женщин, получавших сульфат железа в течение 12 недель после родов, уровень гемоглобина и ферритина был выше, чем в группе плацебо. Даже при употреблении полноценной пищи роженицы с выявленным до родов дефицитом железа не способны восстановить запасы железа в послеродовом периоде.



## 9. Лечение железодефицитной анемии во время беременности

Информация, представленная в предыдущих главах, подтверждает, что нужно лечить не только анемию, но и железодефицитное состояние. Часто даже при легких формах анемии невозможно предсказать дальнейшее развитие заболевания, а именно, тот момент, когда с нарастанием тяжести анемии начинает повышаться и риск осложнений со стороны матери и плода.

Факторы, которые нужно учитывать при выборе метода лечения анемии, включают время, оставшееся до родов, тяжесть анемии, дополнительные риски (например, опасность преждевременных родов), сопутствующие заболевания у матери и желание самой пациентки (например, отказ от переливания цельной крови для лечения тяжелой анемии). Таким образом, например, женщина, принадлежащая к секте «Свидетели Иеговы», по поводу тяжелой анемии за 2 недели до родов должна получать иное лечение, чем женщина с умеренной анемией и отсутствием дополнительных факторов риска во время второго триместра беременности.

В настоящее время основные методы лечения анемии включают назначение препаратов железа внутрь или парентерально, стимуляцию гемопоэза с помощью факторов роста (рекомбинантный человеческий эритропоэтин) и переливание гетерологичной крови.

### 9.1. Препараты железа для приема внутрь

Препараты железа для приема внутрь считаются «золотым» стандартом для лечения легких и среднетяжелых форм анемии. Пока не ясно, равноценна ли эффективность еженедельного и периодического назначения препаратов железа или же она превышает

**Таблица 9.1:** Предполагаемое повышение уровня гемоглобина в зависимости от дозы железа [2]

Доза (мг)/день	Предполагаемая абсорбция (% / мг)	Повышение Нб (г/л)/день
35	40 / 14	0,07
105	24 / 25	0,14
195	18 / 35	0,19
390	12 / 45	0,22

ет такую же при ежедневном приеме железа. Исследования, изучающие этот вопрос, еще не завершены. Не определена также и идеальная доза железа для периодического или еженедельного приема.

Цифры, представленные в таблице 9.1, показывают, что скорость абсорбции обратно пропорциональна величине принятой дозы. Дозы, равные 100–200 мг железа в день, представляют компромиссный вариант для оптимального повышения гемоглобина и удовлетворительной переносимости железа.

#### ■ Рекомендуемая доза составляет 80–160 мг элементарного железа в день

Если эффективность приема препаратов железа внутрь высокая, ретикулоцитоз появляется через 3–5 дней и продолжает нарастать до 8–10-го дня после начала приема препарата. Повышение концентрации гемоглобина несколько отстает, и при идеальных условиях оно составляет приблизительно 2 г/л в день или приблизительно 20 г/л за 3 недели. После нормализации содержания гемоглобина лечение препаратами железа должно быть продолжено, по крайней мере, еще в течение 4–6 месяцев до тех пор, пока уровень ферритина не достигнет желаемых значений, составляющих примерно 50 мкг/л, а насыщение трансферрина – 30%.

Как уже упоминалось ранее, дозозависимые побочные эффекты, такие, как запор, изжога и тошнота, встречающиеся примерно у 30% больных, рассматриваются как существенный недостаток пероральных препаратов железа. При развитии нежелательных явлений рекомендуется уменьшить дозу лекарства или назначить другой препарат железа.

В любом случае, нерегулярность приема препаратов железа представляет собой весьма распространенную проблему. Было показано, что даже в том случае, когда все беременные женщины были проинформированы о последствиях дефицита железа, только 36% из них регулярно принимали железосодержащий препарат. Результаты исследований, проведенных в таких странах, как Танзания и Индонезия, демонстрируют комплаентность



в пределах 36–42%. Эта низкая комплаентность может рассматриваться в качестве одной из причин неутешительных результатов организованных ВОЗ исследований с целью снижения распространенности железодефицитной анемии при помощи пероральных препаратов железа. Другие возможные причины недостаточной эффективности препаратов железа для приема внутрь суммированы в таблице 9.2.

### 9.1.1. Виды пероральных препаратов железа

#### 9.1.1.1. Соли двухвалентного железа

Среди препаратов железа для приема внутрь соли двухвалентного железа наиболее популярны для лечения анемии.

Эти лекарственные средства назначают как в форме таблеток, так и в виде растворов. Самым часто назначаемым препаратом двухвалентных солей железа является железа(II)-сульфат. Из других солей используют железа(II)-фумараты, сукцинаты и глюконаты. Все эти препараты сравнимы по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, а также по частоте и профилю побочных эффектов.

Соединения трехвалентного железа(III) в форме солей обладают очень низкой биодоступностью и поэтому не показаны для приема внутрь. Причиной этому служит то, что эти формы образуют нерастворимые и фактически не всасываемые в слизистой среде кишечника соединения железа(III).

**Таблица 9.2:** Причины неэффективности пероральных препаратов железа

- Заболевания желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, язвенный колит)
- Наличие инфекции, угнетающей эритропоэз
- Мальабсорбция железа (например, заболевания толстого кишечника)
- Сопутствующие заболевания (почечная недостаточность)
- Дополнительные источники кровотечений (например, слизистая желудочно-кишечного тракта, паразитарная инвазия)
- Прием лекарств, ингибирующих эритропоэз (например, цитотоксические препараты, иммуносупрессанты)
- Недостоверный диагноз дефицита железа

Жидкие лекарственные формы назначают преимущественно при ахлоргидрии (например, после операций на желудочно-кишечном тракте) в связи с тем, что в этих случаях таблетки очень плохо растворяются, в то время как жидкие формы всасываются значительно лучше. Тем не менее, эти препараты не обладают ни большей эффективностью, ни лучшим профилем безопасности.

#### 9.1.1.2. Железа(III)-гидроксид полимальтозный комплекс

Железа полимальтозат (железа(III)-гидроксид полимальтозный комплекс Мальтофер®) относится к небольшой группе доступных для приема внутрь соединений трехвалентного железа, входящей в класс так называемых «медленно выделяющихся» соединений железа. Полимальтоза играет роль оболочки для трехвалентного железа, обеспечивая замедленное выделение его из комплекса.

Преимущества этого препарата железа следующие: во-первых, лучший профиль безопасности по сравнению с двухвалентными солями железа(II) благодаря замедленному выделению железа и, во-вторых, возможность приема этого лекарства вместе с пищей.

По единодушному мнению различных авторов, полимальтозный комплекс железа обладает более низкой токсичностью по сравнению с солями сульфата железа благодаря ограниченному формированию свободных радикалов кислорода и, таким образом, уменьшению активности перекисного окисления липидов. По данным ряда исследований, проведенных к настоящему времени, биодоступность полимальтозного комплекса железа сравнима с биодоступностью двухвалентных солей сульфата или фумарата железа.

**Таблица 9.3:** Дозировка железа(III)-гидроксид полимальтозного комплекса Мальтофер®

- |               |                    |
|---------------|--------------------|
| • Капли:      | 40–120 капель/день |
| 100–300 мг Fe |                    |
| • Таблетки:   | 2–4 таблетки/день  |
| 200–400 мг Fe |                    |

Доступность железа из полимальтозного комплекса не зависит от времени приема препарата (до или после приема пищи), в отличие от препаратов двухвалентного железа



### 9.1.1.3. Соединения железа в составе комбинированных препаратов

Такие химические вещества, как янтарная, фумаровая, глюкуроновая, глутаминовая, аспарагиновая и молочные кислоты, а также некоторые витамины и микроэлементы (Cu, Co, Mn) образуют хелатные соединения с железом и, таким образом, сохраняют его в двухвалентной форме, более доступной для абсорбции. Комбинация двухвалентных солей железа с аскорбиновой кислотой повышает абсорбцию железа. Тем не менее, согласно литературным данным, прием этого комбинированного препарата сопровождается большей частотой развития побочных эффектов из-за более быстрого выделения железа. Кроме того, аскорбиновая кислота (витамин С) проявляет прооксидантные свойства в комплексе с железом, поэтому терапевтические соединения железа не должны содержать аскорбиновую кислоту.

Соли железа для приема внутрь представлены на фармацевтическом рынке в форме всевозможных комбинированных препаратов; их включение в мультивитаминные и минеральные комплексы не дает каких-либо дополнительных преимуществ по сравнению с монопрепаратами железа. Более того, присутствие в комбинированных препаратах магния, кальция и цинка может затруднять абсорбцию железа. Сочетание двух различных солей железа(II) в одном препарате также не несет дополнительной выгоды. Тетрациклины, антациды (омепразол) и секвестранты желчных кислот (например, холестирамин) способны ингибировать абсорбцию железа. Напротив, биодоступность некоторых препаратов, таких, как ингибиторы гиразы, L-тироксина и пеницилламина, может быть снижена при одновременном приеме с препаратами железа.

## 9.2. Препараты железа для парентерального применения

Парентеральные препараты железа в настоящее время позиционируют как важную

альтернативу препаратам железа для приема внутрь.

Список показаний для парентерального назначения препаратов железа представлен в таблице 9.4.

При парентеральном введении железо мигрирует естественный процесс всасывания в кишечнике и сопряженный с ним этап связывания с белками. В результате в кровотоке появляется свободное, не связанное с белками железо. Свободное железо токсично, так как оно способствует формированию гидроксильных радикалов, а те, в свою очередь, оказывают повреждающее действие на клетки и ткани как следствие реакций перекисного окисления липидов. Поэтому препараты железа для парентерального введения должны назначаться только при известном состоянии обмена железа, чтобы избежать возможной перегрузки организма железом. В общем, выделяют три группы препаратов. Они различаются особенностями фармакокинетики, стабильностью комплекса, молекулярной массой, степенью токсичности и частотой и спектром побочных эффектов.

### 9.2.1. Комплексы I типа (декстрин железа, декстран железа)

Эти комплексы железа отличаются своим высоким молекулярным весом (>100 кДа) и высокой стабильностью (например, Мальтофер® в/м – железа декстрин). Таким образом, железо поступает к транспортным белкам медленно и конкурентно с эндогенным железом. Выделяющееся железо либо связывается с трансферрином и затем используется для синтеза гема, либо депонируется в ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС). Плазменный период полувыведения комп-

**Таблица 9.4:** Показания для назначения парентеральных препаратов железа

- Недостаточная эффективность пероральных препаратов железа или полное отсутствие их терапевтического действия
- Тяжелая анемия
- Нарушенное всасывание железа в связи с заболеванием кишечника
- Необходимость быстрого эффекта
- Непереносимость пероральных препаратов железа
- Низкая комплаентность
- Лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО) (для профилактики функционального дефицита железа)



лексов I типа равен 3–4 дням. В то время как высокая стабильность и медленное высвобождение железа считаются достоинствами препаратов этой группы, появление в кровотоке компонентов декстрана при их расщеплении может вызвать тяжелые аллергические реакции. Эти реакции менее выражены при назначении декстринов. У больных, которые склонны к аллергическим реакциям на лекарственные препараты, может быть повышен риск развития аллергической реакции на декстран железа. Причина тяжелых аллергических реакций не вполне понятна. До определенной степени, в общем, они схожи с анафилактической реакцией, характеризующейся выделением медиаторов из тучных клеток. Согласно другой гипотезе, при введении декстрана в крови образуются комплексы антител к декстрану, которые и «запускают» выраженные аллергические реакции даже при первом контакте больно-

го с препаратом. Цепи декстрана формируют биологические полимеры различного размера, которые могут быть причиной этого феномена. Данные, также свидетельствующие в пользу этой гипотезы, говорят о том, что, например, декстран-1, полимер, имеющий молекулярную массу всего 1 кДа, практически никогда не вызывает аллергических реакций.

### 9.2.2. Комплексы II типа (железа(III)-гидроксид сахарозный комплекс)

Эти комплексы имеют так называемую среднюю стабильность и молекулярную массу от 30 до 100 кДа (Венофер®). Максимальная концентрация в плазме достигается уже через 10 минут после струйного введения (30 мг/л). Плазменный уровень возвраща-

**Таблица 9.5:** Профиль безопасности сахара железа (FeS) и декстрана железа (FeD) в различных больницах Швейцарии [34]

Учреждение (метод)	Тип больных	Препарат	Кол-во а) леченных больных б) больных/лет (экспозиция)	Кол-во общих побочных явлений (ПЯ)	Кол-во ампул, на 100 мг железа	Общие побочные явления	
						а) в процентах от ПЯ (леченные больные) б) ПЯ по отношению к времени экспозиции (больных/лет)	в процентах от количества введенных ампул
CHDM Берн (Bern) (всесторонний / проспективный)	Внутренняя медицина	FeD	206 <sup>a)</sup>	4 (3 больных с ПЯ)	1.623	1.9 <sup>a)</sup> (1,5) <sup>a)</sup>	0,25
Кл. акушерства, Цюрих (опросник / проспективный)	Акушерство	FeS	400 <sup>a)</sup>	7 (6 больных с ПЯ), приливы = 4, обычная экзантема = 3	1.997	1.8 <sup>a)</sup> (1,5) <sup>a)</sup>	0,36
Спец. отделения гемодиализа в Швейцарии (ретроспектива)	ХПН	FeS	8.100 <sup>b)</sup>	Приливы = 10, сыпь = 1, обратимое падение АД = 5–7, рвота и диарея = 1	~ 160.000	Один на 450 больных/лет <sup>b)</sup>	0,012
Отделение гемодиализа в Швеции (проспективный)	Хроническая почечная недостаточность	FeS	110 <sup>a)</sup>	2, лихорадка = 1, тошнота, рвота = 1	~ 15.000	1.8 <sup>a)</sup>	0,013



ется к исходным величинам через 24 часа после введения. Период полувыведения составляет 5,5 часов, а данные позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) демонстрируют немедленную аккумуляцию в костном мозге, которая наблюдается параллельно с падением концентрации препарата в плазме. В организме больного для эритропоэза используется от 70 до 97% железа в зависимости от тяжести железодефицитной анемии.

В исследованиях у человека введение стандартных доз (1–4 мг/кг веса тела) не сопровождается ни морфологическими изменениями органов, ни перекисным окислением липидов под действием свободных радикалов. Железо-гидроксид сахарозный комплекс может быть рекомендован для повседневного клинического использования как практически безопасное лекарственное средство. Кроме того, после его введения больному не происходит образования биологических полимеров в организме больного (см. предыдущую главу, посвященную декстрану). Таким образом, вероятность развития анафилактических реакций ничтожна. В список общих побочных явлений включены: металлический вкус во рту, чувство жара, тошнота, местное раздражающее действие и головкружение.

### 9.2.3. Комплексы III типа (глюконат железа, железа аммоний цитрат, железа-гидроксид сорбитоловый комплекс)

Самые известные лекарственные препараты этой группы представлены глюконатами железа (например, Феррлицит®).

Это нестабильные, лабильные комплексы с молекулярной массой менее 50 кДа.

В связи с более низкой стабильностью, чем у декстрана железа и сахарата железа, комплексы III типа обладают менее выраженной способностью связываться с транспортными белками. Таким образом, в единицу времени из них выделяется большее количество свободного железа. В ходе многих исследований после введения глюконата железа было отмечено максимальное насыщение трансферрина.

Считается, что на фоне лечения данными препаратами в паренхиме различных органов депонируется больше свободного ионов железа. Свободные радикалы индуцируют перекисное окисление липидов и по сравнению с комплексами I/II типа обладают более выраженной тканевой токсичностью.

Аллергические или анафилактические реакции развиваются при введении глюконата железа не чаще, чем на фоне лечения сахаратом железа. Таким образом, профиль безопасности глюконата железа, так же как и сахарата железа, значительно лучше, чем декстрана железа.

### 9.2.4. Опыт применения сахарата железа (Венофер®) в акушерстве (Университетский госпиталь, Цюрих)

С начала 1990-х годов сахарат железа (Венофер®) был единственным препаратом железа для парентерального введения во время беременности и в послеродовом периоде в клинике акушерства университета Цюриха. Впервые данные по безопасности комплекса сахарата железа были проанализированы в ходе многоцентрового исследования в 1998 году. Общее количество побочных эффектов после в/в введения 2000 ампул препарата при максимально используемой однократной дозе 200 мг составило менее 0,5%. Согласно инструкции клиники акушерства, при анемии используется поэтапный план лечения. Необходимые условия для назначения парентерального железа включают всестороннее диагностическое обследование и соответствие следующим критериям (таблица 9.6).

**Таблица 9.6:** Необходимые условия для назначения сахарата железа (Венофер®) во время беременности согласно инструкции клиники акушерства г. Цюриха

- Анемия, Hb < 100 г/л
- Подтвержденный дефицит железа (ферритин < 15 мкг/л)
- II–III триместр беременности
- Неэффективность 14-дневного курса лечения пероральным железом
- Отсутствие гемоглобинопатий
- Отсутствие заболеваний печени
- Отсутствие острых или хронических инфекций
- Отсутствие признаков перегрузки железом (например, гемохроматоза)

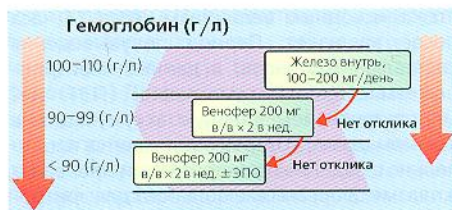
Первое исследование уровня гемоглобина обычно выполняется в первом триместре, и препарат железа для приема внутрь назначается только при значениях гемоглобина, превышающих 100 г/л. Если концентрация гемоглобина на фоне лечения пероральным железом в течение 2–4 недель падает ниже



100 г/л или уровень гемоглобина при первом определении ниже 100 г/л, то сахарат железа назначается в качестве первой линии терапии.

### ■ Методика применения комплекса сахараата железа в Цюрихе

Лекарственный препарат вводится через венозную канюлю («бабочку») после того, как правильность венопункции проверена с помощью физиологического раствора. Сахарат железа можно вводить без разведения струйно или разводить, например, до 100–200 мл NaCl и вводить капельно внутривенно. В различных странах используется предварительное назначение тестовой дозы (1 мл). Последующее струйное введение обычно продолжается 5–10 минут, а короткая инфузия – около 20 минут. Максимальная однократная доза составляет 200 мг. Обычно мы назначаем 2 дозы в неделю для того, чтобы достичь целевого уровня Hb 110 г/л. В тяжелых случаях введение препарата может проводиться чаще, например, каждые два дня. Лечение может быть организовано и в амбулаторных условиях. Согласно нашему опыту, обычно не требуется длительного наблюдения после введения препарата.



**Рис. 9.1:** Поэтапный план лечения анемии для достижения уровня Hb 110 г/л

#### 9.2.4.1. Эффективность комплекса сахараата железа у беременных

На протяжении 1992–2004 гг. примерно 400 беременных женщин с анемией получали лечение в клинике акушерства г. Цюриха. В таблице 9.8 представлены обобщенные значения их гематологических параметров. Средняя продолжительность курса терапии составляла 25 (8–29) дней, а средняя общая доза Венофера® – 1.000 мг (400–1.600 мг), что соответствовало 5 дозам по 200 мг. К настоящему времени обобщены данные ряда исследований и клинический опыт использования сахараата железа во время беременности и послеродовом периоде. В общем,

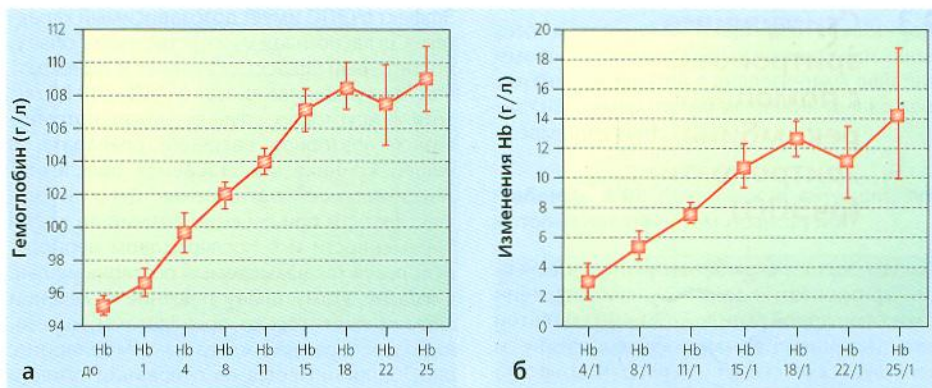
**Таблица 9.7:** Поэтапный план лечения анемии при беременности («Цюрихский план»). Перевод пациенток в группу В или С в том случае, если концентрация Hb не повышается в течение 14 дней («нет ответа»)

Hb	Группа А (100–110 г/л)	Группа В (90–99 г/л)	Группа С (< 90 г/л)
Лечение	Железа сульфат (Гинотардиферон®) 160 мг/дн	Железа сахараат (Венофер®) 200 мг в/в 2 раза в неделю	рЧЭПО (Эпрекс®) 300 ЕД/кг в/в 2 раза в неделю
	или Железа полимальтозат (Мальтофер® Фол) 200 мг/дн		и Железа сахараат (Венофер®) 200 мг в/в 2 раза в неделю
Нет ответа	Перевод в группу В	Перевод в группу С	

**Таблица 9.8:** Гематологические данные беременных женщин (n = 200) с анемией, получавших лечение сахараатом железа (Венофер®) в течение 25 дней. \* p < 0,01 в сравнении с исходными данными. Данные С. Vreymann, А. Krafft

	До лечения	В конце курса лечения
Гемоглобин (г/л)	95 (± 2)	109 (± 2)*
MCV (фл)	79,8 (± 5,9)	84,9 (± 0,9)*
MCH (пкг)	25,7 (± 2,5)	27,0 (± 0,9)*
Насыщение трансферрина (%)	10,7 (± 9,9)	22,9 (± 7,4)*
Ферритин (мкг/л)	5,4 (± 2,6)	243,0 (± 147,7)*
Эндогенный ЭПО (эЭПО) (Ед/л)	57,6 (± 37,1)	22,8 (± 5,3)*
Гипохромные эритроциты (%)	11,1 (± 10,1)	6,4 (± 4,5)*





**Рис. 9.2:** Изменения концентрации гемоглобина (а) и динамика повышения уровня гемоглобина (б) у беременных женщин, получавших лечение Венофером в течение 25 дней. Данные С. Breymann, А. Krafft. (ось Х – дни)

результаты всех исследований свидетельствуют о высокой эффективности и хорошем профиле безопасности. У всех пациенток парентеральное введение комплекса сахара железа сопровождалось более выраженным

терапевтическим действием, чем назначение препаратов железа внутрь. Более того, побочные эффекты на фоне приема препаратов железа внутрь встречались чаще, чем при введении сахара железа.

**Таблица 9.9:** Опыт применения сахара железа по данным различных авторов

	<b>Al Momem 1995</b>	<b>Vayoumeu 2002</b>	<b>Polatti 1995</b>	<b>Chamate 1999</b>	<b>Gravier 2000</b>	<b>Breymann 1991–2004</b>
Период	Беременность	Беременность	Беременность (>24 недель)	Беременность и послеродовый период	Беременность	Беременность и послеродовый период
Количество больных	59	25	30	60	60	>1.000
Доза	200 мг/день	200 мг 2 раза в неделю	100 мг в день в течение 14 дней	100–200 мг 15–30 дней	200 2–3 раза	100–200 мг 2–4 раза/нед.
Эффективность	Лучше (по сравнению с пероральным железом)	Повышение Hb на 15 г/л	Повышение Hb на 22 г/л	Повышение Hb на 22 г/л за 24 дня	Повышение Hb на 38 г/л (по сравнению с пероральным железом)	Повышение Hb во время беременности 15 г/л (25 дн.) Послеродовый период: max. 32 г/л (14 дн.)
Толерантность	Хорошая 30% ПЯ на фоне приема препаратов железа внутрь	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Частота ПЯ <0,5%

### 9.3. Стимуляция эритропоэза с помощью рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО)

Фактор роста, рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО), гликопротеин с молекулярной массой 30.400 Дальтон идентичен эндогенному эритропоэтину и действует как селективный фактор роста и поддержки жизнедеятельности эритроидных клеток. Начало его клинического использования датируется 1986 годом. Впервые препарат был назначен больным с почечной анемией, для которых характерна недостаточность эндогенного эритропоэтина. В последние годы присоединились и другие показания к его применению, такие, как анемия у недоношенных, аутологичное донорство, анемия при онкологических заболеваниях, СПИД и анемия в послеоперационном периоде (например, у больных, принадлежащих к секте «Свидетели Иеговы»).

Накапливается и опыт использования рчЭПО в акушерской практике. Сюда включены и результаты рандомизированных исследований лечения анемии в послеродовом периоде, в том числе в форме анализа историй болезни пациентов с почечной недостаточностью и пациенток из секты «Свидетели Иеговы», а также данные оценки лечения тяжелой анемии во время беременности. Результаты этих исследований и наблюдений весьма многообещающи. Назначение рекомбинантного эритропоэтина способствует сокращению периода нормализации концентрации гемоглобина при условии достаточного снабжения организма железом. Наиболее эффективный способ для достижения этого результата – использование парентерального железа. При недостатке легкодоступного железа у пациентки может развиваться так называемый функциональный дефицит железа, который тормозит синтез необходимого количества гемоглобина.

Согласно опубликованным данным, комбинация рчЭПО и парентерального железа оказывает более эффективное действие в отношении степени и скорости повышения уровня гемоглобина, чем монотерапия железом. Поэтому комбинация этих препаратов может рассматриваться как терапия выбора у больных с тяжелой анемией или у больных, отказывающихся от переливания донорской крови.

Эффект рчЭПО имеет дозозависимый характер. Согласно нашему собственному опыту, достаточный эффект оказывает и однократная внутривенная доза в 150–300 ЕД/кг, хотя в некоторых случаях может потребоваться повторное введение препарата. В нашей клинике мы стараемся обеспечить максимальное соотношение цены и эффективности при лечении анемии во время беременности и в послеродовом периоде, используя так называемый поэтапный план. Согласно этому плану решение о лечении анемии либо только препаратами железа, либо препаратами железа в комбинации с рчЭПО принимается на основании тяжести анемии. Этот план может быть адаптирован к конкретному пациенту с учетом его индивидуальных особенностей.

Так, например, при лечении женщины с предлежанием плаценты, принадлежащей к секте «Свидетели Иеговы», мы будем использовать рекомбинантный эритропоэтин даже при умеренной анемии.

Помимо использования современных анестетиков и хирургических методов применение разработанного авторами поэтапного плана лечения анемии играет важную роль в ограничении использования переливаний крови при обширных послеродовых кровотечениях. Как следствие этого, переливание донорской крови требуется сейчас менее 1% наших больных.

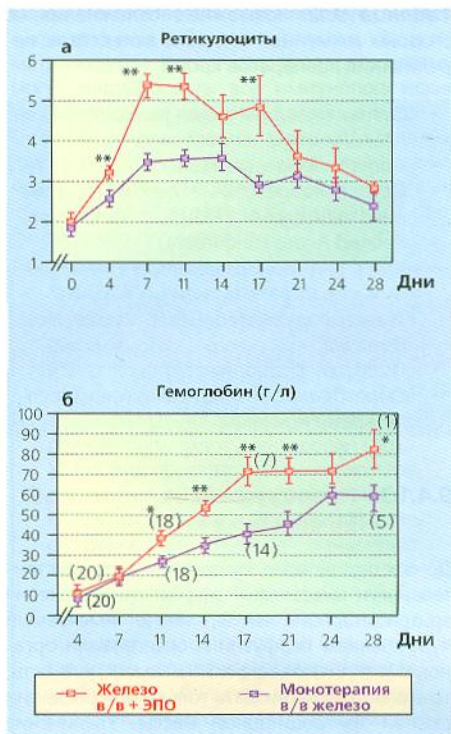
Важно заметить, что до настоящего времени рчЭПО назначали беременным женщинам только в рамках протоколов клинических исследований.



\* Время введения рчЭПО [40]

**Рис. 9.3:** Опыт назначения рчЭПО женщине из секты «Свидетели Иеговы» при трехплодной беременности и сопутствующей анемии.





**Рис. 9.4:** Изменение количества ретикулоцитов и уровня гемоглобина у беременных женщин, получавших сахарат железа в комбинации с рчЭПО и без него (число в скобках указывает на количество больных в группе, у которых сохранялась анемия) [12]

## 9.4. Назначение донорской крови

Тяжелая анемия во время беременности и в послеродовом периоде может потребовать переливания донорской крови, плазмы и кровезаменителей.

Принимая решение о назначении кровезаменителей, важно тщательно взвесить все «за и против», т. е. учесть все положительные и отрицательные эффекты этих препаратов. Назначение донорской крови и/или препаратов плазмы показано в том случае, если обсуждаемые препараты имеют надежного производителя и тщательно проверены перед введением. Кроме того, их использование целесообразно только в том случае, если в результате будет предотвращена ситуация, жизнеугрожающая пациентке. Помимо этого, нужно быть уверенным, что

риск материнской смертности и заболеваемости не может быть снижен с помощью других препаратов с аналогичным действием (например, путем введения только кровезаменителей).

**Таблица 9.10:** Клинические ситуации, при которых показаны гемотрансфузии

- Послеродовая анемия с признаками шока
- Тяжелая острая кровопотеря после естественных родов или кесарева сечения
- Тяжелая анемия во время беременности, осложненная декомпенсацией у матери

Нужно всегда избегать поголовного и бездумного назначения препаратов крови. Согласно литературным данным, частота гемотрансфузий в специализированных клиниках составляет 1–2% (относительно общего числа родов). В клинике акушерства университета г. Цюриха в настоящий момент эта величина равна 0,5–1%.

Сотрудники акушерских клиник и специалисты должны быть готовы к срочным переливаниям крови, а в наличии всегда необходимо иметь замороженную кровь (особенно кровь группы О, резус отрицательный), а также препараты плазмы.

### 9.4.1. Риски, сопровождающие переливание донорской крови

Несмотря на жизненно важное значение гемотрансфузий, их использование сопряжено с различными рисками и осложнениями.

Во многих случаях переливаний крови можно избежать путем профилактических мероприятий, которые позволяют разрешить акушерскую проблему и уменьшить или предупредить обильное кровотечение.

Помимо ряда клинических ситуаций, при которых оправдано переливание крови, его назначение целесообразно для повышения концентрации гемоглобина непосредственно перед хирургическим вмешательством или в послеродовом периоде для более быстрого восстановления уровня гемоглобина. Использование альтернативных препаратов, например, плазмозаменителей, а также своевременное лечение и профилактика анемии, в конечном счете, обходятся более дешево. Кроме того, альтернативные методы более безопасны, а в большинстве случаев и одинаково эффективны.



Во время беременности, в частности, лучше устранить причину анемии, нежели переливать донорскую кровь. Неоправданные гемотрансфузии несут дополнительный риск для матери и в то же время реально уменьшают резервы крови во многих странах, которые могли бы действительно пригодиться в экстренных случаях. Забор и хранение собственной крови пациентки (аутологичное донорство) одновременно и противопоказано, и бессмысленно во время беременности, так как невозможно предсказать, когда и сколько крови может потребоваться.

#### 9.4.1.1. Риск переноса инфекции

С продуктами крови может переноситься целый ряд вирусных и бактериальных инфекций. Недавно было опубликовано несколько вполне правдоподобных сообщений о том, что прионы (инфекционные протеины), возбудители так называемой вариантной болезни Крейтцфельд-Якоба (Creutzfeld-Jakob disease, vCJD), могут переноситься с кровью. Единичные случаи переноса прионов с кровью доноров реципиентам были описаны в Англии.

#### 9.4.1.2. Иммунологические риски

Введение препаратов крови может сопровождаться иммунологическими реакциями, которые могут иметь острое или хроническое течение.

**Таблица 9.11:** Возбудители инфекций, переносимые при переливании гетерологичной крови (донорской крови); частота различается в зависимости от страны

Инфекция/ возбудитель	Частота
СПИД	(1:1–1:12 млн)
Гепатит В	(1:50.000–1:5 млн)
Гепатит С	(1:100.000–1:5 млн)
Цитомегаловирус, вирус Эпштейн- Барра	(нет точных данных)
Бактерии	(1:2.000)
Паразиты (например, малярия)	(нет точных данных)
Прионы	(нет точных данных)

**Таблица 9.12:** Возможные осложнения со стороны иммунной системы вследствие переливания препаратов крови

- Острая гемолитическая реакция
- Реакции отсроченного типа
- Аллергические реакции
- Острое повреждение легких на фоне гемотрансфузии (TRALI – Transfusion-Related Acute Lung Injury)
- Конфликт донор-реципиент, вызванный гемотрансфузией (TA-GVHD – Transfusion-Related Graft Versus Host Disease)
- Посттрансфузионная пурпура
- Образование антител к антигенам группы крови или HLA

#### 9.4.1.3. Повреждения эритроцитов во время их хранения

До сих пор не ясно, существует ли в действительности ожидаемый эффект от назначения эритроцитарной массы, иначе именуемый «улучшением перфузии и оксигенации органов». И если этот эффект на самом деле есть, то его можно наблюдать только при введении свежей эритроцитарной массы. Увеличение периода хранения оказывает видимое негативное действие на качество эритроцитарной массы, способное исказить ее действие. Этим могут объясняться результаты различных исследований, которые свидетельствуют о более высокой смертности и заболеваемости у больных, получивших в послеоперационном периоде многократные гемотрансфузии по сравнению с теми, кому было проведено лишь ограниченное переливание донорской крови.

**Таблица 9.13:** Последствия длительного хранения эритроцитарной массы для состояния эритроцитов

- Мембранные дефекты (повышение ригидности)
- Снижение содержания 2,3-дифосфоглицерата
- Уменьшение продолжительности жизни
- Гемолиз
- Ацидоз, гипергликемия
- Накопление цитокинов
- Аккумуляция гистамина и кинина
- Микроагрегация
- Повышение способности к агглютинации

#### 9.4.2. Препараты плазмы

Переливание плазмы и ее препаратов (например, свежемороженой плазмы – СЗП)



может способствовать переносу возбудителей инфекционных заболеваний так же, как и гемотрансфузии. Кроме того, препараты плазмы могут индуцировать все иммунологические трансфузионные реакции, указанные выше. Помимо использования препаратов плазмы при существующих нарушениях свертывания крови не выявлено других преимуществ их применения и, в частности, пользы от профилактического введения.

Принимая во внимание указанные выше риски, сопровождающие переливания донорской крови, каждый случай или эпизод целого ряда гемотрансфузий, выполненных во время беременности и в послеродовом периоде, должен быть задокументирован (показания, вид препарата, количество переливаний и т. д.). Помимо этого, пациентке нужно сообщить о решении перелить ей донорскую кровь. К сожалению, существуют женщины, к примеру носители вирусной инфекции (гепатит В, С), которые не знают, переливалась ли им в прошлом кровь доноров. В большинстве стран, согласно государственному требованию, больной должен подписать информированное согласие перед гемотрансфузией. И наконец, если позволяет клиническая ситуация, больная должна быть проинформирована об альтернативных методах терапии (парентеральных препаратах железа, рекомбинантном эритропоэтине, плазмозаменителях и т. п.).

На рис. 9.5 представлены данные еще одного анализа обусловленных гемотрансфузиями осложнений у большой популяции больных.

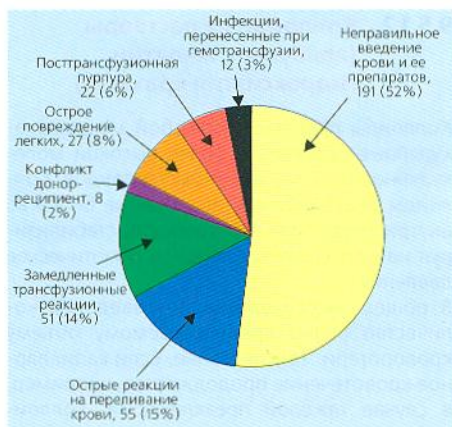


Рис. 9.5: Виды и частота осложнений переливаний крови у 366 больных [70]

### 9.4.3. Безопасность препаратов крови

Помимо того, что препараты крови назначают только при наличии строгих показаний, безопасность гемотрансфузий может быть еще повышена при соблюдении следующих условий:

- Строгого отбора доноров крови.
- Скрининга вирусного и бактериального загрязнения в популяции доноров (целесообразность тестирования на прионы еще обсуждается).
- Использование чувствительных методов (например, ПЦР для определения вирусов) с обязательным контролем качества.
- Высококачественного тестирования групп крови, определения совместимости, разделения компонентов крови, соответствующего хранения и транспортировки.
- Создания внутренних правил и инструкций по переливанию продуктов крови, составленных для каждого специализированного отделения (с указанием, например, критического уровня гематокрита, принимающего решение врача, процедуры регистрации осложнений и т. д.).

#### 9.4.3.1. Скрининг инфекций

Согласно рекомендациям ВОЗ, вся собранная от доноров кровь должна быть исследована на наличие следующих патогенных микроорганизмов (таблица 9.14).

**Таблица 9.14:** Патогенные возбудители, которые, согласно инструкции ВОЗ, рекомендуется определять в заготовленной крови

Рекомендуемые исследования:

- ВИЧ 1/2
- Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAG)
- Антитела к бледной трепонеме (*Treponema pallidum* antibodies)

По возможности и в странах с высокой распространенностью этих инфекций:

- Гепатит С
- Болезнь Шагаса (*Chagas' disease*)
- Малярия (для доноров, побывавших в районах, эндемичных для малярии) (в странах с высокой распространенностью малярии переливания донорской крови должны сочетаться с антималярийной терапией)

Донорская кровь не должна выдаваться прежде, чем будут получены результаты всех рекомендуемых тестов. Тесты на совместимость должны быть проведены даже после ургентной гемотрансфузии, когда препарат крови был уже введен. Ни один препарат крови не следует вводить прежде, чем он будет проверен согласно этим инструкциям.

#### 9.4.3.2. Переливание донорской крови

Переливание донорской крови должно проводиться согласно национальным рекомендациям (или больничному циркуляру, составленному на основе национальных рекомендаций). Помимо этого, нужно принимать во внимание желание больного и его индивидуальные особенности.

Решение о гемотрансфузии принимается с учетом следующих обстоятельств:

- Ожидаемое соотношение риска и пользы.
- Доступность альтернативного лечения.
- Возможность проведения процедуры, способствующей уменьшению или остановке кровотечения.
- Наличие специфических показаний для проведения клинических и/или лабораторных тестов.
- Риск переноса инфекций (различается в зависимости от страны).
- Возможности для наблюдения и лечения обусловленных гемотрансфузией осложнений.

## 9.5. Другие акушерские приемы

Наиболее важным аргументом при решении «за» или «против» переливания крови или ее компонентов является то, что введение этих препаратов представляет не единственный способ лечения больного.

Основной принцип лечения острого профузного кровотечения состоит в восполнении жидкости (восстановлении объема) для поддержания перфузии органов. К другим видам терапии относятся уменьшение количества образцов крови для исследования и применение современных хирургических и анестезиологических методов, способствующих уменьшению кровопотери.

### 9.5.1. Принципы восполнения объема крови

Единственными эффективными препаратами для увеличения объема крови считаются физиологический раствор или эквивалентные электролитные растворы. Основная задача средств, увеличивающих объем крови, состоит в поддержании внутрисосудистого объема крови при гиповолемии (например, гиповолемическом шоке) или сохранении нормоволемии в случае непрекращающегося кровотечения.

#### 9.5.1.1. Кристаллоидные растворы (декстроза)

Из-за одинаковой осмолярности кристаллоидных растворов и физиологического раствора, а также плазмы, кристаллоидные растворы первые не проникают во внутриклеточное пространство. Клеточная мембрана не проницаема для кристаллоидов. Напротив, кристаллоиды легко проходят из внутрисосудистого пространства во внеклеточное пространство. В норме, только одна четвертая часть от введенного раствора кристаллоида остается в сосудистом русле, например, 500 мл из 2000 мл введенного внутривенно.

Поэтому необходимый объем кристаллоидных растворов должен быть, по крайней мере, в три раза больше предполагаемой потери крови.

По этой причине растворы декстрозы оказывают слабым гемодинамическим действием, и они не должны назначаться в случае достаточного альтернативного лечения.

#### 9.5.1.2. Коллоидные растворы (альбумин, желатин, гидроксизтил крахмал)

Коллоиды представляют собой макромолекулярные растворы с более высокой молекулярной массой, чем у кристаллоидов. Коллоиды ведут себя как плазменные белки во внутрисосудистом пространстве, стабилизируя или повышая коллоидное осмотическое давление.

В общем, необходимое для введения количество равно предполагаемому объему кровопотери. Тем не менее, если капиллярное кровотечение продолжается, например, в случае тяжелой преэклампсии, коллоиды могут проникать во внеклеточное пространство, и поэтому требуется введение дополнительного количества препарата.



Как правило, коллоидам не должно отдаваться предпочтение в ущерб нормальному физиологическому раствору и смеси электролитов, потому что нет доказательств их большей эффективности, а стоимость их выше.

### 9.5.2. Поддержание баланса жидкости в организме

Как только достигается стабилизация состояния больной, например, после восполнения большого количества потерянной жидкости и прекращения кровотечения, ее можно перевести на поддерживающее введение кристаллоидов (декстроза/смесь электролитов). Эта терапия способствует восполнению жидкости, потерянной через кожу, легкие, с калом и мочой. В общем, в акушерских случаях подобные средства, увеличивающие объем циркулирующей крови, нужно вводить примерно в течение 48 часов. Необходимое количество зависит от первоначального уровня гемоглобина, высоты температуры пациентки, объема дополнительно выпитой жидкости и т. п. Плазма человека (например, свежемороженая плазма) не должна использоваться для восполнения объема циркулирующей крови.

#### ■ Основные принципы переливания крови в акушерстве

- При любой анемии (включая легкие формы) лечение должно назначаться безотлагательно, с тем, чтобы в дальнейшем избежать переливания донорской крови.

- В общем, нужно стараться минимизировать кровопотери.
- Уровень гемоглобина (гематокрита) не должен быть единственным фактором, определяющим необходимость переливания донорской крови. К решающим факторам относятся клинические симптомы, состояние кровотока очага и возможность предупредить тяжелые осложнения и даже смерть. По нашему опыту, критический уровень гемоглобина, обеспечивающий гемодинамическую стабильность кровообращения, равен примерно 60 г/л (гематокрит около 18–20%).
- В случае острой кровопотери необходимо немедленно начинать введение кислорода и средств, увеличивающих объем крови.
- Гемотрансфузии представляют лишь один из многих видов лечения.
- Решение о переливании крови должно быть принято с учетом соответствующих рекомендаций.
- Перед принятием решения нужно также оценить риск гемотрансфузии.
- По возможности нужно принимать во внимание и желание пациентки.
- Выполнять переливание крови и последующее наблюдение за пациенткой должны опытные сотрудники.
- В индивидуальной карте должны быть записаны показания для гемотрансфузии, все обстоятельства переливания крови, а также подробно зарегистрированы все осложнения.
- В современной акушерской практике гемотрансфузии должны составлять скорее исключение, чем правило.

## 10. Лечение отдельных форм анемии

### 10.1. Лечение послеродовой анемии

Лечение послеродовой анемии определяется степенью выраженности анемии и/или присутствием дополнительных факторов риска для матери или сопутствующих заболеваний.

У молодой здоровой женщины тяжелая кровопотеря может компенсироваться намного легче, чем у роженицы, страдающей нарушением сердечной деятельности, у которой декомпенсация может развиться даже после менее тяжелой кровопотери. Кроме того, тяжесть кровопотери необходимо оценивать, учитывая массу тела и вычисленный общий объем крови. С другой стороны, значительные ошибки могут быть сделаны непосредственно при оценке объема кровопотери. В этой ситуации может помочь простое сравнение уровня гемоглобина до и после родов.

**Таблица 10.1:** Поэтапный план лечения послеродовой анемии – «Цюрихский план»

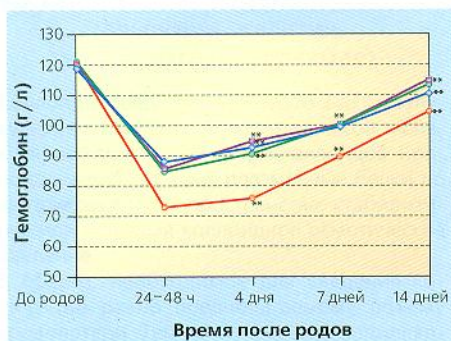
Нб до родов (г/л)	Лечение
>95	Пероральное железо 160 мг /дн
86–95	Сахарат железа в/в (Венофер®), 200 мг в/в /дн в течение 2 дней
60–85	Сахарат железа в/в (Венофер®), 200 мг в/в /дн в течение 4 дней
<60	«Критический уровень Нб»: возможно эритроцитарная масса, затем рЧЭПО 150 ЕД/кг массы тела в/в + Венофер® (200 мг в/в 4 дня)

Помимо восполнения объема крови в комплексную терапию включают назначение перорального железа, парентерального железа и переливание гетерологичной (донорской) крови. Кроме того, как уже указывалось ранее, нужно рассматривать и возможность введения рекомбинантного эритропоэтина.

#### 10.1.1. Препараты железа для приема внутрь

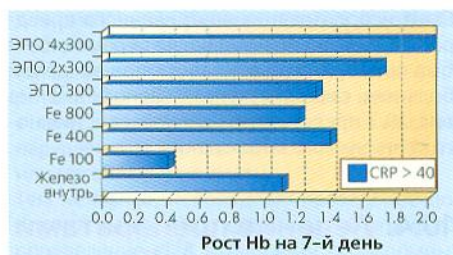
Препараты железа для приема внутрь должны назначаться при уровне гемоглобина выше 95 г/л; в подобных случаях достаточно 80–100 мг элементарного железа в день. Заместительная терапия железом должна продолжаться в течение нескольких месяцев для того, чтобы не только нормализовать уровень гемоглобина, но и восстановить запасы железа. В одном исследовании мы смогли продемонстрировать, что роженица с недостаточностью железа, но при отсутствии анемии, может восполнить свои запасы железа только при назначении заместительной терапии железом. Таким образом, у рожениц с недостаточностью железа и анемией заведомо имеется высокая потребность в железе. Поэтому мы рекомендуем продолжать прием препаратов железа еще в течение как минимум 6 месяцев. В большинстве случаев при лечении тяжелой анемии назначения только перорального железа недостаточно. В связи с тем, что эндогенные запасы железа обычно исчерпаны, его количества не хватает для того, чтобы обеспечить адекватный эритропоэз.

Как упоминалось ранее, причинами недостаточной эффективности пероральных препаратов железа являются ограниченное всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, нерегулярность приема препарата железа большими при назначении высоких доз из-за сопутствующих нежелательных эффектов и низкий уровень железа в плазме крови, который ведет к развитию функционального дефицита железа. Помимо этого, после хи-



**Рис. 10.1:** Изменение уровня гемоглобина в послеродовом периоде на фоне введения сахарата железа (Венофер®) в дозах 100–800 мг (обобщенные данные) [10]





**Рис. 10.2:** Повышение уровня Hb в послеродовом периоде на фоне лечения анемии рчЭПО и без него (обобщенные данные); подгруппа с повышенным уровнем СРБ. Ось Y: Fe 100–800 = доза сахараата железа в/в, ЭПО 300–4 × 300 = дополнительные группы с введением рчЭПО в разных формах [9, 13, 71, 72]

рургических вмешательств во время родов или кесарева сечения может развиваться воспалительная реакция, вследствие чего происходит секвестрация железа, и оно становится недоступным для гемопоэза.

### 10.1.2. Парентеральное железо

В качестве альтернативы может рассматриваться парентеральное введение сахараата железа (Венофер®) (назначение: см. главу 9). Высокая концентрация сывороточного железа, которая достигается через короткий промежуток времени после в/в введения, позволяет компенсировать ограниченное поступление железа из ретикулоэндотелиальной системы и недостаточное всасывание его слизистой кишечника. Таким образом, в/в введенное железо обеспечивает достаточное его количество для эффективного эритропоэза. Как и во время беременности, мы следуем поэтапному плану лечения анемии и назначаем сахараат железа при уровне гемоглобина менее 95 г/л.

### 10.1.3. Рекомбинантный эритропоэтин

Стимуляция эритропоэза с помощью рчЭПО (например, Эпрекс®) рассматривается как

многообещающая альтернатива гемотрансфузиям при лечении тяжелых форм анемии в случаях, когда донорская кровь не показана или при отказе больной от ее переливания. Известно, что существенное подавление эритропоэза наблюдается вследствие развития послеродовой воспалительной реакции, кроме того, в этой ситуации снижается и уровень эндогенного ЭПО (таблица 10.2).

Этот порочный круг в послеродовом периоде (ингибция эритропоэза, снижение доступности железа и уменьшение уровня ЭПО) можно разорвать путем назначения комбинированной терапии рчЭПО и парентеральным железом. Сочетание этих препаратов характеризуется к тому же очень хорошей переносимостью.

## 10.2. Лечение препаратами железа и воспаление

Острое и хроническое воспаление играет важную и часто недооцениваемую роль в патофизиологии анемии. Связь между воспалением, метаболизмом железа и анемией хорошо известна из опыта лечения хронической анемии и хронических воспалительных заболеваний, но недостаточно изучена во время беременности. Новые исследования показали, что, например, бактерии (стафилококки) извлекают железо как из трансферрина, так и непосредственно из эритроцитов.

Считается, что формы анемии, характерные для воспалительных реакций, также могут встречаться и во время беременности, но их неправильно лечат как железodefицитные анемии.

Эти формы анемии относятся к гиперпролиферативным и характеризуются, скорее, блокадой доступного железа («ловушка для железа»), чем истинной недостаточностью железа. Механизм ограниченного высвобождения железа из его депо до конца не выяснен. Железо в большей степени связывается с ферритином и макрофагами (особенно в селезенке), а регуляция экспрессии эритроцитарных рецепторов к трансферрину нарушена. Всасывание железа в кишечнике снижено. В то же время цитокины ингибируют

**Таблица 10.2:** Показатели воспаления и уровень эндогенного ЭПО (эЭПО) после кесарева сечения. СРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) повышены у 15–100% пациенток, в то время как эЭПО относительно снижен у 50%. Данные С. Breymann

СРБ (мг/л)	54,1 ± 39,9 (норма < 10)	Повышен в 100% случаев
ИЛ-6 (нг/л)	25,0 ± 23,3 (норма < 11,3)	Повышен в 80% случаев
ИЛ-8 (нг/л)	21,6 ± 33,8 (норма < 70)	Повышен в 15% случаев
эЭПО (ЕД/л)	173,8 ± 150,6 (норма < 20)	Снижен в 50% случаев



ют синтез эритропоэтина, который в других обстоятельствах стимулировал бы эритропоэз. Это приводит к снижению доступности железа, уменьшению синтеза эритропоэтина и ингибции эритропоэза (так называемая гипоферрическая воспалительная анемия).

В ходе собственных исследований в подгруппе беременных женщин с анемией мы не нашли корреляции между уровнем ферритина и sTfR, как могло бы ожидать при типичной железодефицитной анемии. Половина пациенток с пониженным уровнем ферритина имела нормальный уровень sTfR. Эти больные не отвечали на монотерапию железом, и эффект от лечения у них наблюдался только после дополнительного введения экзогенного ЭПО (рчЭПО).

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что наблюдаемые формы анемии, скорее всего, представляют вариант хронической воспалительной анемии, где воспаление может клинически не проявляться или присутствовать в латентной форме.

Вирусные или бактериальные инфекции на ранних сроках беременности могут стать причиной развития данного варианта анемии во втором триместре в результате цитокин-опосредованного иммунного ответа. У этих женщин лечение должно включать восполнение эндогенно блокированного железа с помощью железа, поступающего извне (в идеальном варианте вводимого парентерально), и стимуляцию эритропоэза с помощью рчЭПО.

### 10.3. Воспалительные заболевания кишечника во время беременности

Развитие анемии на фоне воспалительных заболеваний кишечника, таких, как болезнь Крона или язвенный колит, объясняется рядом причин (кишечное кровотечение, недостаточность железа, воспаление). Поскольку дебют этих заболеваний у женщин обычно наблюдается в детородном возрасте, данная форма анемии относительно часто встречается во время беременности. У таких женщин, как правило, отмечается среднетяжелое течение анемии, при котором лечение пероральными железосодержащими препаратами малоэффективно. Парентеральное введение железа считается наиболее эффективным способом лечения во время беременности. В некоторых случаях терапевтическое действие можно усилить за счет добавления к этой терапии рчЭПО.

Опыт использования внутривенного препарата железа во время и после беременности был приобретен, в основном, при введении больным сахарата железа (Венофер®). На рис. 10.3 представлены данные собственно-клинического наблюдения.

### 10.4. Лечение препаратами железа и диабет во время беременности

У женщин, у которых во время беременности нарушена толерантность к глюкозе, уровень ферритина выше по сравнению с группой контроля, но при отсутствии различий в концентрации гемоглобина или параметрах эритроцитов. Это наблюдение согласуется с

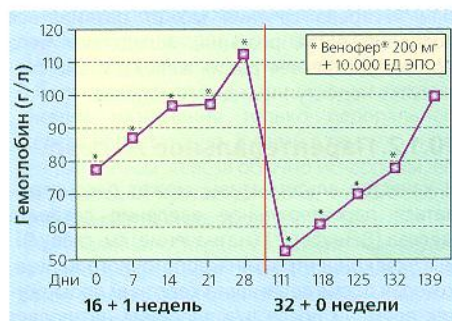


Рис. 10.3: Динамика уровня Hb у беременной женщины с тяжелым желудочно-кишечным кровотечением на фоне лечения рчЭПО (Эпрекс®) и сахаратом железа (Венофер®) [41]

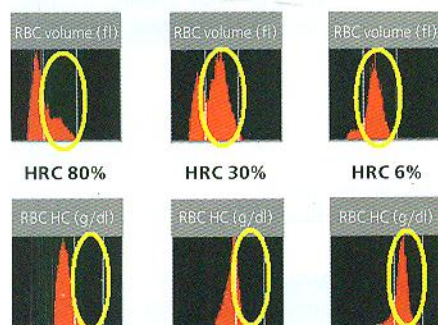


Рис. 10.4: Динамика количества гипохромных эритроцитов (так называемая диаграмма рассеяния) у этой же пациентки. Четко видна нормализация количества гипохромных эритроцитов во время лечения [41]



данными, полученными при исследовании небеременных женщин, страдающих диабетом, у которых также повышен уровень ферритина. Причина этого феномена неясна, но в качестве объяснения можно сослаться на нарушение контроля метаболизма глюкозы или несоблюдение диеты.

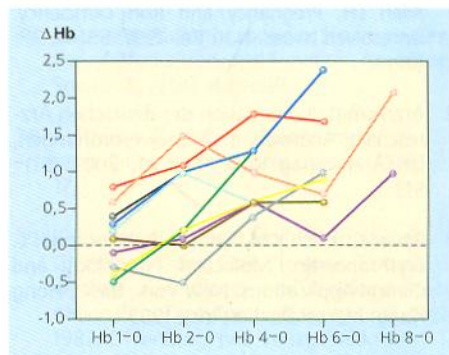
Тем не менее, необходимо проведение дополнительных исследований (например, определение sTfR и процента гипохромных эритроцитов) перед началом назначения препарата железа для того, чтобы получить полное представление о метаболизме железа у пациентки. Очень важно избегать ятрогенной перегрузки железом, особенно у женщин с плохо контролируемым диабетом.

## 10.5. Талассемия

Если не рассматривать состояние беременности, то большинство женщин с талассемией относятся к группе риска по перегрузке железом. Это правило часто не распространяется на беременных пациенток, страдающих талассемией. Анемия у беременных с талассемией может развиваться вследствие недостаточного запаса железа и/или функционального дефицита железа. Это происходит потому, что сокращение жизненного цикла эритроцита сопровождается активацией эритропоэза и повышением потребности в железе. У небольшой группы больных, возможно, будут эффективны пероральные препараты железа при условии, что уровень ферритина у них снижен.

Более того, состояние этих пациенток также улучшается после стимуляции синтеза HbF, поскольку происходит стабилизация мембраны эритроцитов и снижение гемолиза. Во время беременности в настоящее время этот эффект может быть достигнут только путем введения рЧЭПО, поскольку применение других препаратов, стимулирующих HbF (например, гидроксимочевина), во время беременности противопоказано. В наших собственных исследованиях мы успешно назначали комбинацию рЧЭПО и железа большому количеству беременных женщин (рис. 10.5). На основании нашего опыта мы рекомендуем выполнять у этих пациенток подробное исследование гематологического статуса для того, чтобы принять обоснованное решение о назначении препаратов железа. В большинстве случаев адекватная

терапия может устранить необходимость переливания крови у этих пациенток.



**Рис. 10.5:** Прирост уровня Hb во время беременности у 11 пациенток с талассемией, получающих лечение рЧЭПО (Эпрекс®) и сахаратом железа (Венофер®). Hb 8-0 = повышение уровня Hb на 8-й неделе после начала лечения (данные А. Krafft, С. Breymann)

## 10.6. Малярия

Малярия является одной из наиболее частых причин анемии во всем мире, в том числе и анемии у беременных. В основе ее лежит комбинация нескольких причинных факторов: периодические повторяющегося гемолиза, воспаления и дефицита железа.

Как правило, анемия развивается между 16-й и 28-й неделями гестационного срока после периода паразитемии (который обычно регистрируется между 9-й и 16-й неделями беременности). Комбинированная терапия фолиевой кислотой, железом и хлорохином (делагилом) могут значительно уменьшить степень анемии у беременной женщины.

Кроме того, дети, рожденные женщинами, страдающими малярией, имеют больший вес при рождении. Принимая во внимание сложный патогенез анемии при малярии, особенно участие в нем воспалительной реакции, для оценки состояния обмена железа одного уровня ферритина, как правило, бывает недостаточно, поскольку значения ферритина могут быть ложнонормальными или повышенными. Определенную помощь перед началом лечения оказывает и исследование sTfR.

## 11. Список литературы

- Allen LH. Pregnancy and Iron Deficiency: Unresolved Issues. *Nutr Rev* 1997; 55(4): 91–101.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Anämien. In: *Arzneiverordnungen*, Dt. Ärzteverlag Köln (Editor). 2003: 511–513.
- Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wieczorek L. Erythropoietin. *Molecular Physiology and Clinical Applications*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1993.
- Bayoumeu F, Buisset CS, Baka N, Legaigneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire M. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 518–522.
- Begemann M. *Praktische Hämatologie. Klinik-Therapie-Methodik*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1999.
- BNF (British Nutrition Foundation). *Iron, nutritional and physiological significance*. London, New York, Melbourne: Chapman & Hall, 1995.
- Bolton FG, Street MJ, Pace AJ. Changes in erythrocyte volume and shape in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 1018–20.
- Breymann C, Major A, Richter C, Huch R, Huch A. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study. *J Perinat Med* 1995; 23: 89–98.
- Breymann C, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Use of rHbEPO in combination with parenteral iron for the treatment of postpartum anemia. *European J Clin Invest* 1996; 23: 123–26.
- Breymann C. Modern therapy concepts for severe anaemia in pregnancy and post partum. In: Huch A, Huch R, Breymann C, Editors. *Prevention and management of anaemia in pregnancy and postpartum haemorrhage*. Schellenberg Verlag, Zurich, 1998: 107–122.
- Breymann C, Fibach E, Visca E, Hüttner C, Huch A, Huch R. Induction of fetal hemoglobin synthesis with rHbEPO in anemic patients with heterozygous beta-thalassemia during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 1–7.
- Breymann C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose with and without rHbEPO for resistant iron deficiency anemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 184: 662–667.
- Breymann C, Richter R, Hüttner C, Huch R, Huch A. Effectiveness of rHbEPO and iron sucrose vs iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 154–61.
- Breymann C. Anämie. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K, Editors. *Geburtshilfe*. Heidelberg: Springer-Verlag, erste Auflage 2002; 371–85.
- Breymann C. Iron Deficiency and Anaemia in Pregnancy: Modern Aspects of Diagnosis and Therapy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002; 29: 506–516.
- Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Reviews* 2002; 13(1): 1–29.
- Carretti N, Rosa PM. Intravenous iron therapy in pregnancy anemia: haematological response in relation to gestational age. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 217–222.
- Chamate E. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and the immediate puerperium and other ferropenic conditions with saccharated iron administered intravenously in fractionated doses. XIVth intern. Congress of Haematology; 1972; Sao Paulo, Brasil.
- Danielson BG, Geisser P, Schneider W. *Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration*. St. Gallen: Vifor (International) Inc., 1996.
- Eckardt KU. The ontogeny of the biological role and production of erythropoietin. *J Perinat Med* 1995; 23: 19–29.
- Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 429–33.
- Finch CA, Cook JD. Iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 471–77.
- Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux J-P. Developmental Hematopoiesis in Normal Human Fetal Blood. *Blood* 1991; 77: 2360–63.



24. Gibson RS. Assessment of iron status. Principles of Nutritional Assessment. New York, Oxford: Oxford University Press, 1990: 349–76.
25. Göltner E. Korpuskuläre Elemente des Blutes. In: Friedberg V, Rathgen GJ, editors. Physiologie der Schwangerschaft. Stuttgart: Thieme Verlag, 1980: 44–67.
26. Gravier A. Avoiding postpartum transfusions: The utility of intravenous iron supplementation (translation). J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999; 28: 77–78.
27. Guiang SFI, Georgieff MK. Fetal and Neonatal Iron Metabolism. Fetal and Neonatal Physiology. London, New York, Sydney: B.W. Saunders, 2003: 401–10.
28. Haas RJ. Rote Blutzellbildung vor der Geburt. In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR, editors. Pädiatrie in Praxis und Klinik. Stuttgart, New York: Fischer Verlag, Thieme Verlag, 1980: 10.8–10.9.
29. Heil W, Koberstein R, Zawta B. Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene, Präanalytik. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH, 1999.
30. Hercberg S, Galan P, Preziosi P. Consequences of iron deficiency in pregnant women: current issues. Clin Drug Invest 2000; 19: 1–7; Suppl. 1.
31. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr 2001; 4: 537–45.
32. Hoffbrand AV, Pettit JE, Schmidt RW. Klinische Hämatologie, Sandoz Atlas. London, New York: Gower Medical Publishing, 1989.
33. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Hoelzer D. Grundkurs Hämatologie. 2, aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Wien: Blackwell Verlag GmbH, 2003.
34. Hoigné R, Breyman C, Künzi U, Brunner F. Parenteral iron therapy: problems and possible solutions. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128: 528–35.
35. Huch R, Huch A. Maternal and fetal acid – Base balance and blood gas measurement. In: Beard RW, Nathanielsz PW, editors. Fetal Physiology and Medicine. New York: Marcel Dekker, 1984: 713–56.
36. Huch R, Huch A. Erythropoietin in Obstetrics. In: Spivak JL, editor. Hematol Oncol Clin North Am. Philadelphia, London, Sydney: W.B. Saunders Comp, 1994: 1021–40.
37. Jelkmann W. Erythropoietin: Structure, Control of Production, and Function. Am Physiol Soc 1992; 72(2): 449–89.
38. Kaltreider F, Kohl S. Epidemiology of preterm delivery. Clin Obstet Gynecol 1980; 23: 17.
39. Kaltwasser J, Roetz R, editors. Physiologische Grundlagen der Eisentherapie. Eisenstoffwechsel- Grundlagen und Probleme. Internationales Tardyferon Symposium; 1986, 1987; Offenburg. pmi Verlag Frankfurt.
40. Koenig H, Levine E, Resnick D, Meyer W. Use of rHbEPO in a Jehovah's Witness. J Clin Anesth 1993; 5: 244–247.
41. Krafft A, Breyman C, Huch R, Huch A. Intravenous iron sucrose in two pregnant women with inflammatory bowel disease and severe iron deficiency anemia. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 720–722.
42. Krafft A, Breyman C, Streich J, Huch R, Huch A. Hemoglobin concentration in multiple versus singleton pregnancies – retrospective evidence for physiology not pathology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 99: 184–87.
43. Krafft A, Huch R, Breyman C. Impact of parturition on iron status in non-anaemic iron deficiency. Eur J Clin Invest 2003; 33(10): 919–23.
44. Krafft A, Frischknecht H, Breyman C. Haemoglobinopathy in pregnancy: diagnosis and treatment. Current MedChem 2004; 11(21): 2903–9.
45. Krafft A, Dutly F, Breyman C, Frischknecht H. Philippinische Familie mit kombinierter  $\alpha/\beta$ -Thalassämie. Swiss Medical Weekly 2004; 4: 960–62.
46. Krafft A, Perewusnyk G, Hänseler E, Quack K, Breyman C. The effect of postpartum oral iron supplementation on haematologic parameters in iron deficient women without anaemia. BJOG; in press 2005.
47. Letsky EA. The Haematological System. In: Hytten F, Chamberlain G, editors. Clinical Physiology in Obstetrics. Oxford: Blackwell Science, Inc., 1991: 39–82.

48. Letsky EA. Anemia. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High Risk Pregnancy*. London, New York, Sydney: W.B. Saunders, 1999: 729–47.
49. Longo LD, Hardesty JS. Maternal Blood Volume: Measurement, Hypothesis of Control, and Clinical Considerations. In: Scarpelli EM, Cosmi EV, editors. *Reviews in Perinatal Medicine*. New York: Alan R. Liss, Inc, 1984: 35–59.
50. Mahomed K. Routine iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database Library. Oxford, 2000.
51. Milman N, Agger A, Nielson O. Iron supplementation during pregnancy. *Dan Med Bull* 1991; 38: 471–476.
52. Milman N, Graudal N, Agger A. Iron status markers during pregnancy: no relationship between levels at the beginning of the second trimester, prior delivery and post partum. *J Int Med* 1995; 237: 261–7.
53. Momem A, Meshari A, Nuaim A, Saddique A, Abotalib Z, Khashoggi T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 121–124.
54. Polatti F, Mandelli B. Treatment with intravenous iron of hypochromic anemia in pregnancy (translation). *Bolletino della Societa Medico-Chirurgica di Pavia* 1983; 97: 13–16.
55. Prevention criteria for anemia in children and child-bearing-aged women. Centers of Disease Control (CDC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1989; 38: 400–4.
56. Ramsay MM. Normal values in pregnancy (Appendix). In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High Risk Pregnancy*. London, New York, Sydney: W.B. Saunders, 1999: 1323–83.
57. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr* 2002; 438: 124–29.
58. Richter C, Huch A, Huch R. Erythropoiesis in the postpartum period. *J Perinat Med* 1995; 23: 51–59.
59. Rondo P, Tomkins A. Maternal iron status and intrauterine growth retardation. *Trans RS Tropical Medicine* 1999; 93: 423–26.
60. Schaefer RM, Gasche C, Huch R, Krafft A. Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie. [www.eisenbrief.de](http://www.eisenbrief.de) 2003.
61. Scholl T, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000; 130: 443–447.
62. Siega-Riz A, Adair L, Hobel C. Maternal hematological changes during pregnancy and the effect of iron status on preterm delivery in a west Los Angeles population. *American Journal of Perinatology* 1989; 15(9): 515–522.
63. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in Pregnancy. In: New York Academy of Science, Editor. *Hematological problems in pregnancy*. New York, 1999: 125–136.
64. Stasiacki P, Pollok M, Baldamus CA. Erythropoietin als Therapeutikum. Teil I: Entwicklung und Eigenschaften. *Med Klin* 1989; 3: 160–64.
65. Thomas C, Thomas L. Biochemical Markers and Hematologic Indices in the Diagnosis of Functional Iron Deficiency. *Clin Chem* 2002; 48(7): 1066–76.
66. Van den Broek N. Anaemia in pregnancy in developing countries. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 385–90.
67. Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi C-L, Bonnard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 1124–28.
68. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Ferritin im Eisenstoffwechsel. Diagnostische Strategien*. Wien, New York: Springer Verlag, 1991.
69. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. *Klinik und Labor. Eisenstoffwechsel und Anämien*. Wien, New York: Springer Verlag, 2002.
70. Williamson L, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, Clelland DM, et al. Serious hazards of transfusion initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319: 16–19.
71. Zimmermann R, Breymann C, Huch R, Huch A. Subcutaneous and intravenous



rhEPO are both effective as a single shot therapy in postpartum anaemia. *Clin Invest* 1994; 72: S 25-S 30.

72. Zimmermann R, Breymann C, Richter C, Huch R, Huch A. rhEPO treatment of postpartum anaemia. *J Perinat Med* 1995; 23: 111-116.

**Ренате Хух, Кристиан Брейманн**  
(Huch, Renate; Breymann, Christian)

## **АНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРодОВОМ ПЕРИОДЕ**

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.  
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504,  
тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30,  
e-mail: triada@stels.tver.ru  
<http://www.triada.tver.ru>

Подписано к печати 22.08.2007 г.  
Формат 72x104 1/16. Бумага мелованная.  
Гарнитура FreeSetC. Печать офсетная. Усл. печ. л. 5. Тираж 7000.

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».  
г. Тверь, Беляковский пер., 46.  
Заказ № 2853