

# Визначення рівня еритропоєтину як маркера адекватного призначення лікування у вагітних з інфекційними ураженнями нирок, поєднаними з анемією

Л.М. Меленчук

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Визначали рівень еритропоєтину у вагітних в групах з гострим пієлонефритом, хронічним пієлонефритом, поєднаними з анемією в термінах від 28 до 40 тиж вагітності. Групи вагітних із запальними захворюваннями нирок розподілені за рівнем гемоглобіну в крові. У результаті дослідження встановлено: в групі вагітних з гострим пієлонефритом отримали від'ємний кореляційний зв'язок ( $R^2=0,22$ ;  $Hb-E=0,47$ ) між рівнем гемоглобіну та рівнем еритропоєтину в крові, тобто чим нижчий рівень гемоглобіну, тим вищий рівень еритропоєтину; в групі вагітних з хронічним пієлонефритом кореляційні зв'язки теж від'ємні, але менш виражені ( $R^2=0,03$ ;  $Hb-E=-0,16$ ), і прямі кореляційні зв'язки відзначені тільки у вагітних з хронічним пієлонефритом та анемією важкого ступеня, а також у вагітних з хронічною нирковою недостатністю I ступеня. Доведено, що рівень еритропоєтину у вагітних з гострим пієлонефритом та анемією легкого та середнього ступеня коливається в межах норми, точніше верхніх меж норми, то з хронічним пієлонефритом рівень еритропоєтину в крові залежить від стану ренін-ангіотензивної системи нирок. Отже, в разі високих рівнів еритропоєтину в крові вагітних з хронічним пієлонефритом анемія має характер залізодефіцитної, а в разі низьких – еритропоєтиндефіцитної, а, значить, потребує специфічного лікування еритропоєтином. Тому, визначення рівня еритропоєтину в крові вагітних з інфекційними ураженнями нирок у поєднанні з анемією важкого та середнього ступеня важкості можна вважати маркером адекватного призначення лікування.

**Ключові слова:** еритропоєтин, вагітність, сечовидільна система, анемія.

Еритропоєтин (ЕП) – є фактором росту глікопротеїнової природи, який регулює еритропоєз. Процес еритропоєзу включає в себе поетапну диференціацію і дозрівання плуропотентних стовбурових клітин в гемоглобінотримувальні еритроцити і відбувається це виключно в кістковому мозку в дорослих. ЕП вважають найважливішим у проліферації та виживанні клітин – попередниць еритроцитів в кістковому мозку та є первинним стимулятором і регулятором еритропоєзу, який перебігає ізольовано у матері і плода. Місцем продукції ЕП у дорослих є нирки, а у плода – печінка (до 36 тиж). Процес утворення ЕП є кисневозалежним [1]. ЕП виробляється в основному в нирках перитубулярними інтерстиціальними клітинами у відповідь на гіпоксію [2]. Дослідження останніх років [3–7] свідчать, що анемія є провідним предиктором реалізації інфекційно-запальних захворювань як причини фетоплацентарної недостатності, як правило, її некомпенсованої форми, у той час як хронічний пієлонефрит за відсутності анемії подібних наслідків не спричинює [8]. Анемія вважається одним із найбільш частих ускладнень перебігу вагітності, по-

логів, що може суттєво впливати на підвищення показників перинатальної і материнської захворюваності та смертності [9–11]. У 20–41,5% вагітних з хронічним пієлонефритом гестаційний період ускладнюється розвитком анемії вагітних, яка також вважається одним із ранніх симптомів ниркової патології. Гормональні, метаболічні, імунологічні зміни, що мають місце в період вагітності та беруть участь в підтримці гемостазу організму, сприяють збалансованому функціонуванню системи мати–плацента–плід. Порушення однієї функції неодмінно призводить до змін інших, порушуючи фізіологічний перебіг вагітності та нормальний розвиток плода. Для залізодефіцитної анемії вагітних характерна тканинна гіпоксія. При дефіциті заліза у вагітних виникає прогресивна анемічна гіпоксія з наступним розвитком вторинних метаболічних розладів [9, 10]. Незважаючи на наявність чітких та простих діагностичних критеріїв анемії вагітних, частота цього акушерського ускладнення продовжує збільшуватися, досягаючи 60,0–80,0%. У патогенезі анемії певна роль належить змінам нервової, ендокринної та імунної систем, які можуть бути преморбідним фоном та можуть сприяти ранній появі анемії вагітних, її важкому перебігу за неефективності стандартних терапевтичних підходів, збереженню анемічного синдрому в післяпологовий та віддалений періоди життя жінки.

Останніми роками активно вивчається роль еритропоєтину в патогенезі анемії у вагітних. Механізм дії ЕП у нормі полягає у стимуляції та регуляції різних стадій еритропоєзу, підтримці клітини в життєздатному стані, стимуляції синтезу гемоглобіну, сприянні морфологічному дозріванню еритроцитів – забезпеченню необхідної їхньої кількості. Більшість дослідників на сьогодні пов'язують розвиток анемії вагітних із дефіцитом заліза, водночас патогенез цієї патології на тлі запальних захворювань нирок залишається недостатньо вивченим [9]. Гіпоксія в нирках може виникати внаслідок нестачі кисню крові або нефропатії. Звідси – перша класифікаційна градація еритропоєтиндефіцитної анемії (ЕДА) за механізмом розвитку: преренальна та ренальна ЕДА. Преренальна ЕДА характеризується розвитком дефіциту кисню в нирках за рахунок нестачі кисню крові, що надходить до нирок. Така анемія розвивається при гіповолемічних станах, преренальній гострій нирковій недостатності. Ренальна ЕДА пов'язана з дефіцитом кисню в нирках унаслідок тубулярних уражень або на тлі гіперактивності ренін-ангіотензивної системи.

**Мета роботи:** визначення рівня еритропоєтину у вагітних із запальними захворюваннями нирок та анемією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були вагітні: 68 з гострим пієлонефритом (ГП), 62 вагітні з хронічним пієлонефритом (ХП)

та 30 здорових вагітних, тобто з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) в термінах від 28 до 40 тиж вагітності. Рівень ЕП визначали імуноферментним методом (ELISA, Enzime-linked immunosorbent assay), який базується на кількісному дворівневому імуноферментному методі (принцип «сандвіча»).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кожну групу жінок основної групи ми розподілили за рівнем гемоглобіну в крові, тобто згідно з критеріями ВООЗ. Отже, в групі з ГП 12 (17,7%) жінок мали гемоглобін крові в межах 110–120 г/л, у 23 жінок (33,8%) відзначали легку форму анемії та у 33 (48,5%) вагітних був середній ступінь анемії. У вагітних без анемії рівень ЕП в крові був у межах норми – від 5,2 до 28,4 мОД/мл, за наявності анемії легкого ступеня рівень ЕП був у верхніх межах норми (у 23,5% вагітних) та перевищував норму (у 10,3% вагітних); у жінок з анемією середнього ступеня рівень ЕП був у 25,0% обстежуваних у верхніх межах норми та у 23,5% – вище норми, тобто >28,4 мОД/мл. У групі з ХП 17 вагітних (27,4%) мали рівень Нб в межах 110–120 г/л, в них рівень ЕП в крові був в межах норми: у 2 (3,2%) – в нижніх межах норми і у 15 (24,2%) у верхніх межах. Анемію легкого ступеня мали 15 обстежуваних (24,2%) групи вагітних з ХП і тут ЕП був теж в межах норми, тільки у 10 вагітних (16,1%) – в нижніх межах і у 5 (8,1%) – у верхніх межах норми. У групі з середнім ступенем важкості анемії у 23 (37,1%) вагітних показники ЕП були суперечливі: у 3 (4,8%) вагітних ЕП був у нижніх межах норми і у 20 вагітних (32,3%) вище норми і у декілька разів (від 24,44 до 50,98 мОД/мл). Серед вагітних групи ХП було 7 (11,3%) вагітних з анемією важкого ступеня (Нб<79 г/л) 5 з них мали діагноз хронічної ниркової недостатності (ХНН) І ступеня. У цих вагітних рівень еритропоетину був нижче норми. Проводили також дослідження рівня Нб в обстежуваних групах вагітних та його зв'язок з рівнем ЕП. При дослідженні кореляційних зв'язків між рівнем ЕП та Нб в крові вагітних обстежуваних груп – в групі контролю рівень Нб був в межах 110–130 г/л та рівень ЕП в межах норми. У групі вагітних з ГП рівень Нб мав значну та показову залежність з рівнем ЕП ( $R^2=0,22$ ;  $Hb-E=-0,47$ ): чим нижчий рівень гемоглобіну в крові, тим вищі показники ЕП. А в групі вагітних з ХП рівень ЕП був практично у всіх жінок у вищих межах норми та часто перевищував норму ( $R^2=0,03$ ;  $Hb-E = -0,16$ ) і тільки у 7 випадках при рівні Нб від 60 г/л до 86 г/л – рівень ЕП був нижчий від нормальних показників.

Отже, за наявності анемії синтез ЕП в нирках підвищується і кількість перитубулярних клітин кіркового шару нирки, які входять в ЕП-залежний період, збільшується. Для багатьох еритроїдних клітин-попередниць (ЕКП), які повинні були загинути за нормальних умов (здорових нирках) підвищені рівні ЕП, достатні для попередження їх апоптозу. У той час як при ХНН продукція ЕП в нирках зменшується. У такій ситуації низькі рівні ЕП неспроможні попередити апоптоз у ЕКП і внаслідок цього продукція еритроцитів зменшується, а значить виникає анемія важкого ступеня, яка не піддається корекції залізовмісними лікарськими засобами, тому ми вважаємо, що таку анемію у вагітних необхідно лікувати р-ЕП. Ефективність даного лікування ми вивчали аналізуючи ретроспективно повторновагітних та повторнонароджуючих, порівнюючи перебіг у них попередніх вагітностей, терміну попередніх пологів та терміну даних пологів, масу тіла плода, стан попередньонародженої дитини під час народження та стан дитини при даних пологах за шкалою Апгар. Отже, якщо попередні вагітності у даних обстежуваних вагітних закінчувалися передчасними пологами

в 26 (17–37) тиж, то дана вагітність пролонгувалася довше – до 38 (30–40) тиж ( $p<0,02$ ); маса попередньої дитини була 1300 г (610–3100 г), то при цій вагітності маса тіла дитини становила – 2800 г (1450–3550 г) ( $p<0,01$ ); стан дитини за шкалою Апгар при народженні в попередніх пологах був 5 (4–6) балів ( $p<0,03$ ), то при даних пологах стан дитини оцінювали в 7–8 (5–8) балів. Також ефективність цього лікування ми визначали за рівнем гемоглобіну в крові. Лікування з застосуванням р-ЕП отримували 7 вагітних. У 7 обстежуваних вагітних до лікування Нб був 86 (60–95) г/л, то після застосування схеми з р-ЕПО Нб зріс до 95 (85–105) г/л ( $p<0,2$ ), для порівняння в групі вагітних з ХП та гемоглобіном 90 (70–95) г/л, за період лікування без застосування р-ЕП гемоглобін знизився до 85 (58–100) г/л ( $p<0,005$ ).

### ВИСНОВКИ

Отже, за наявності анемії синтез еритропоетину в нирках підвищується і кількість клітин, які входять в ЕП-залежний період збільшується. Для багатьох еритроїдних клітин-попередниць (ЕКП), які повинні були загинути за нормальних умов (здорових нирках) підвищені рівні ЕП достатні для попередження їх апоптозу. А ось при ХНН (або при гіпертрансфузії еритроцитів) продукція ЕП в нирках зменшується. У такій ситуації низькі рівні ЕП неспроможні запобігти апоптозу ЕКП з високою чутливістю до ЕП і внаслідок цього продукція ЕП зменшується, а значить виникає анемія важкого ступеня, яка не піддається корекції залізовмісними лікарськими засобами [11]. Виходячи з попередньо наведених результатів роботи ми рекомендуємо в плані діагностики у вагітних із захворюваннями нирок та анемією середнього та важкого ступеня – визначати рівень ЕП у сироватці крові. Якщо показники ЕП є в межах норми або вище норми, лікування такої анемії достатньо проводити як звичайну залізодефіцитну або гіпохромну анемію. У тих випадках, коли показники ЕП є нижче норми, до лікування слід включати – введення рекомбінантного еритропоетину. Результати проведеного дослідження стали основою для розроблення алгоритму ведення вагітних з інфекційними захворюваннями сечовидільної системи, впровадження якого дозволяє знизити частоту виникнення гестаційних ускладнень та збільшити відсоток сприятливих перинатальних показників [12].

### Определение уровня эритропоэтина как маркера адекватного назначения лечения у беременных с инфекционными поражениями почек, сочетающимися с анемией Л.М. Меленчук

Определялся уровень эритропоэтина беременным в группах с острым пиелонефритом, хроническим пиелонефритом, сочетанных с анемией в сроках от 28 до 40 нед беременности. Группы беременных с воспалительными заболеваниями почек распределены по уровню гемоглобина в крови. В результате исследования установлено: в группе беременных с острым пиелонефритом получили отрицательную корреляционную связь ( $R^2=0,22$ ;  $Hb-E=0,47$ ) между уровнем гемоглобина и уровнем эритропоэтина в крови, т.е. чем ниже уровень гемоглобина, тем выше уровень эритропоэтина; в группе беременных с хроническим пиелонефритом корреляционные связи тоже отрицательные, но менее выражены ( $R^2=0,03$ ;  $Hb-E=-0,16$ ), и прямые корреляционные связи отмечены только у беременных с хроническим пиелонефритом и анемией тяжелой степени, а также у беременных с хронической почечной недостаточностью I степени. Следовательно, уровень эритропоэтина у беременных с острым пиелонефритом и анемией легкой и средней степени тяжести колеблется в пределах нормы, точнее верхних границ нормы, а с хроническим пиелонефритом уровень эритропоэтина в крови зависит от состояния ренин-ангиотензивной системы почек. Значит, при высо-

ких уровнях эритропоэтина в крови беременных с хроническим пиелонефритом анемия имеет характер железодефицитной, а при низких – эритропоэтиндефицитной, а, значит, требует специфического лечения эритропоэтином. Поэтому, определение уровня эритропоэтина в крови беременных с воспалительными заболеваниями почек в сочетании с анемией тяжелой и средней степени можно считать маркером адекватного выбора лечения.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, беременность, мочевыделительная система, анемия.

**Determination of the level of erythropoietin as a marker of adequate assignment of treatment in pregnant women with infectious diseases of kidneys and anemia on moderate and severe stages**  
**L.M. Melenchuk**

We determined the level of erythropoietin in pregnant women in the groups with acute pyelonephritis, chronic pyelonephritis, combined with anemia in terms of 28 to 40 weeks of pregnancy. The groups of pregnant women with inflammatory diseases of kidneys are divided by the level of

hemoglobin in blood. In the course of study we found that in a group of pregnant women with acute pyelonephritis correlation was negative ( $R^2=0,22$ ;  $Hb-E=0,47$ ) between the level of hemoglobin and erythropoietin in blood, so the lower level of hemoglobin means the higher levels of erythropoietin. In a group of pregnant women with chronic pyelonephritis correlations are negative too, but less pronounced ( $R^2=0,03$ ;  $Hb-E=-0,16$ ), and direct correlations are observed only in pregnant women with chronic pyelonephritis and severe anemia, and in pregnant women with chronic renal insufficiency of 1 degree. It is shown that the level of erythropoietin in pregnant women with acute pyelonephritis and anemia of light and medium ranges normally, more specific in the upper units of norm. In women with chronic pyelonephritis erythropoietin level in blood depends on the state of renin-angiotensin system of kidneys. It means that at high levels of erythropoietin in blood of pregnant women with chronic pyelonephritis anemia there is an iron deficiency, and at low – erythropoietin deficiency which, therefore, requires specific treatment by erythropoietin. Therefore, determination of erythropoietin in blood of pregnant women with infectious diseases of kidneys in combination with anemia of heavy and medium severity may be considered as a marker of adequate treatment assignment.

**Key words:** erythropoietin, pregnancy, urinary tract, anemia.

**Сведения об авторе**

Меленчук Лидия Михайловна – ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», 79008, г. Львов, ул. Лысенко, 31а; тел.: (067) 256-00-26. E-mail: Lidycja@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Эритропоэтин. Биологическое свойства и клиническое применение // Под ред. проф. С.А. Гусевой и чл.-кор. АМН Украины проф. В.Г. Бебешко. – К., 2005. – 422 с.
2. Некоторые аспекты ведения беременных с заболеваниями почек / Л.Е. Туманова, В.В. Рахубинская, В.В. Подольский [и др.] // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 48–53.
3. Беседін В.М. Роль еритропоєтину в діагностиці та лікуванні анемії у вагітних жінок з інфекційними захворюваннями нирок / В.М. Беседін, Л.М. Меленчук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 48–51.
4. Гайдукова С.М. Еритропоєтин: фізіологічна роль та клінічне застосування / С.М. Гайдукова, С.В. Видиборець // Здоров'я України. – 2003. – № 13. – С. 26.
5. Айламазян Э.К. Рекомбинантный эритропоэтин в лечении анемии у беременных и родильниц / Айламазян Э.К., Самарина А.В., Тарасова М.А. // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 3–7.
6. Гусева С.А. Болезни системы крови / Гусева С.А., Вознюк В.П. – Москва: МЕД-пресс-информ, 2004. – 484 с.
7. Вдовиченко Ю.П. Нові аспекти патогенезу анемії вагітних при захворюваннях нирок запального генезу / Ю.П. Вдовиченко, Л.В. Калугіна // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 40–41.
8. Радзинский В.Е., Альтернативные подходы к анемии беременных / В.Е. Радзинский, И.М. Ордианц // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 65–67.
9. Запорожан В.М. Фетоплацентарна недостатність при анемії вагітних та стан осморегулюючої функції нирок / В.М. Запорожан, Т.Я. Москаленко, А.І. Гоженко // ПАГ. – 2004. – № 2. – С. 68–70.
10. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье женщин – важнейшая проблема современности / В.В. Подольский // Здоровье женщины. – 2003. – № 1. – С. 100–102.
11. Ренальна еритропоєтиндефіцитна анемія у вагітних жінок з інфекційними ураженнями нирок / Л.М. Меленчук, В.М. Беседін, О.З. Гнатейко [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 1. – С. 59–62.
12. Меленчук Л.М. Пренатальна оцінка стану плода у вагітних жінок з інфекційними захворюваннями сечовидільної системи: автореф. дис. ...на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство і гінекологія» / Л.М. Меленчук. – Львів, 2011. – 18 с.

Статья поступила в редакцию 28.03.2013