

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АНЕМІ ВАГІТНИХ: ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АНЕМІ ВАГІТНИХ: ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ – У роботі проведено аналіз перебігу вагітності у 50 вагітних, хворих на анемію середнього та тяжкого ступенів в третьому триместрі гестації. Контрольну групу склали 25 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Досліджено показник неадекватно продукції еритропоетину при залізодефіцитній анемії вагітних середнього та тяжкого ступенів в третьому триместрі гестації. Встановлено, що продукція еритропоетину при залізодефіцитній анемії вагітних, особливо тяжкого ступеня, не є однозначною, і залежить від абсолютних показників гемоглобіну і гематокриту. Запропоновано диференційований підхід до комплексної терапії анемії вагітних із застосуванням препаратів заліза та рекомбінантного еритропоетину.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ: ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА – В работе проведен анализ течения беременности у 50 беременных, больных анемией средней и тяжелой степеней в третьем триместре гестации. Контрольную группу составили 25 беременных с физиологическим течением беременности. Исследовано показатель неадекватной продукции эритропоэтина при железодефицитной анемии беременных средней и тяжелой степеней в третьем триместре гестации. Установлено, что продукция эритропоэтина при железодефицитной анемии беременных, особенно тяжелой степени, не является однозначной, и зависит от абсолютных показателей гемоглобина и гематокрита. Предложен дифференцированный подход к комплексной терапии анемии беременных с применением препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина.

PHARMACOTHERAPY OF ANEMIA OF THE PREGNANTS: APPLICATION OF ERYTHROPOIETIN – It was analyzed the pregnancy course in 50 pregnant women with medium and severe degrees of anemia in the third trimester of gestation. The control group consisted of 25 women with physiological pregnancy course. We studied the indications of inadequate erythropoietin production in the pregnant with iron deficiency anemia of medium and severe degrees in the third trimester of gestation. It was established that erythropoietin production in pregnant women with iron deficiency anemia, especially with severe degree of anemia, is not unique and depends on the absolute indices of hemoglobin and hematocrit. The differential approach to the complex treatment of anemia in pregnant women using iron preparations and the use of recombinant erythropoietin was proposed.

Ключові слова: анемія вагітних, неадекватність еритропоетину, лікування.

Ключевые слова: анемия беременных, неадекватность эритропоэтина, лечение.

Key words: anemia of pregnant women, inadequate erythropoietin, treatment.

ВСТУП Гестаційна анемія є однією з актуальних проблем сьогодення, і, за даними різних авторів, частота ускладнення вагітності продовжує залишатись досить високою (від 20 до 90 %), а в останні роки має тенденцію до зростання [1, 4]. Анемія вагітних займає провідне місце серед екстрагенітальних захворювань. Ускладнення, викликані гестаційними анеміями, є фактором ризику материнсько і перинатально захворюваності та смертності. При довготривалому перебігу залізодефіцитної анемії у вагітних розвивається плацентарна недостатність, часто (40–50 %) приєднується гестоз, настають передчасні пологи (11–42 %), ви-

никає слабкість пологово діяльності (10–15 %), післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями (12 %) та гіпогалактією (38 %). Несприятливий вплив анемії на стан плода зумовлений затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. У новонароджених від матерів із залізодефіцитною анемією спостерігається втрата маси тіла, запізниле відпадання пуповинного залишку, довготривалий перебіг фізіологічно жовтяниці [2, 4, 7].

Еритропоез та стимуляція еритропоезу у матері і плода відбувається окремо. Головний регулятор еритропоезу – еритропоетин – у матері і плода утворюється у різних місцях, а плацента утворює бар'єр для еритропоетину [9].

Відома негативна кореляція між рівнями сироваткового еритропоетину і вмістом гемоглобіну чи величиною гематокриту у вагітних відмічається в різні терміни: в першому і другому триместрі [5] чи тільки в третьому триместрі [3]. Можливо, що рівні гемоглобіну при вагітності більшою мірою відображають ефект гемодилуції, а не нову продукцію еритроцитів, приховуючи таким чином кореляцію між рівнями сироваткового еритропоетину і гемоглобіну [6].

Деякі автори, вивчаючи патогенез залізодефіцитної анемії у дітей, відмітили, що з наростанням тяжкості анемії закономірно збільшується вміст сироваткового еритропоетину у відповідь на прогресуючу анемічну гіпоксію. Проте у частини хворих, переважно з тяжким ступенем залізодефіцитної анемії, спостерігався знижений рівень сироваткового еритропоетину, про що свідчить показник неоднорідності співвідношення рівня гемоглобіну і сироваткового еритропоетину [6]. Інші автори спостерігали підвищення концентрації еритропоетину при неускладненій гестації, а в третьому триместрі – підвищення показника в 2,8 раза порівняно з початковими даними. Ці дані співпадають з результатами інших досліджень, які вказують на підвищення сироваткового еритропоетину в 2–4 рази в процесі неускладнено вагітності [2, 10]. Однак не вивченим залишається питання відповідності продукції сироваткового еритропоетину у вагітних, хворих на анемію середнього та тяжкого ступенів в третьому триместрі гестації.

Метою роботи стало підвищення ефективності лікування анемії у вагітних на основі вивчення особливостей перебігу анемії і вагітності та причин неоднозначно ефективності феротерапії анемії у вагітних.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходилось 75 вагітних жінок у третьому триместрі гестації, із них 25 склали контрольну групу – з фізіологічним перебігом вагітності та 50 вагітних з анемією середнього і тяжкого ступенів, які знаходились на лікуванні у відділеннях акушерсько патології та екстрагенітально патології обласного

перинатального центру м. Івано-Франківська. Діагноз анемії вагітних виставлявся на підставі наявності типових анемічного, сидеропенічного синдромів, анамнезу хвороби, показників загального аналізу крові, обміну заліза, еритропоєтину.

Для детального вивчення особливостей перебігу анемії у вагітних та впливу вибраних нами препаратів на перебіг анемії вагітних всіх обстежених пацієнток було поділено на групи за ступенем тяжкості анемії: I група – з анемією середнього ступеня тяжкості в третьому триместрі гестації (n=25); II група – з тяжкою анемією в третьому триместрі гестації (n=25).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ У результаті проведеного обстеження вагітних виявлено, що в загальному по групі рівень сироваткового еритропоєтину був високий (табл. 1).

Таблиця 1. Зміни рівня сироваткового еритропоєтину залежно від ступеня ЗДА

Показник	Контрольна група (n=25)	Вагітні жінки, хворі на анемію середнього ступеня (n=25)	Вагітні жінки, хворі на анемію тяжкого ступеня (n=25)
сЕПО, мМО/мл	20,12±3,42	47,69±13,58°	236,42±63,5*°

Примітки: 1. *– $p < 0,001$ – достовірна відмінність показників із контрольною групою; 2. °– $p < 0,01$ – достовірна відмінність розбіжностей між показниками вагітних з анеміями різної тяжкості.

Ми вивчали ряди розподілу сироваткового еритропоєтину у вагітних і виявили, що показники еритропоєтину у вагітних при тому ж ступені анемії значно відрізнялися. Аналіз даних літератури, які виявили підвищення рівня сироваткового еритропоєтину при зменшенні концентрації гемоглобіну або величини гематокриту, і наших досліджень, послужив причиною вивчення співвідношення сироваткового еритропоєтину і гематокриту. Як результат, виявили явище неадекватно високої продукції еритропоєтину.

Залежність між рівнем гематокриту і концентрацією сироваткового еритропоєтину при анемії вагітних з адекватною і неадекватно низькою продукцією еритропоєтину представлено на рисунку 1.

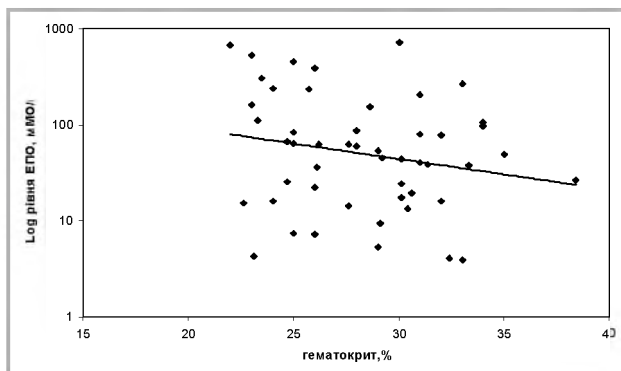


Рис. 1. Залежність між рівнем гематокриту і концентрацією сироваткового еритропоєтину при анемії вагітних з адекватною і неадекватно низькою продукцією еритропоєтину.

За результатами розміщення показників на діаграмі (рис.1) у 32 (64 %) вагітних відмічався адекватний рівень сироваткового еритропоєтину ступеня анемії. У 18 вагітних (36 %) діагностовано неадекватний рівень сироваткового еритропоєтину ступеня анемії, з них 11 вагітних, хворих на тяжку анемію, та 7 вагітних, хворих на анемію середнього ступеня.

У зв'язку з цим, пацієнткам з адекватним рівнем еритропоєтину була призначена стандартна залізозамісна терапія, пацієнткам з неадекватним рівнем еритропоєтину – стандартна залізозамісна терапія в поєднанні з рекомбінантним еритропоєтином.

Контроль за лікуванням вагітних здійснювали шляхом клінічного спостереження і проведення комплексу лабораторних досліджень, що включали визначення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, величини гематокриту, ШОЕ, концентрації заліза в сироватці крові до лікування та на 10–14 день від початку лікування. Найінформативнішим і об'єктивним критерієм адекватності лікувальної тактики був значний приріст ретикулоцитів на 10–11 день від початку лікування.

У результаті проведених досліджень встановлено, що розвиток залізодефіцитної анемії вагітних пов'язаний не тільки з дефіцитом заліза, але й з виключно важливою роллю, яку відіграє в еритропоезі еритропоєтин. Проте існує ряд причин, що зумовлюють складність інтерпретації результатів даного дослідження, зокрема широкий діапазон коливань даного показника. В цьому випадку слід використовувати номографічну методіку інтерпретації результатів лабораторних досліджень за допомогою комп'ютерної обробки [8]. Адекватний рівень сироваткового еритропоєтину вважається тоді, коли результуюча точка знаходиться вище лінії тренду. Коли дана точка знаходиться нижче вказаної лінії – це свідчить про неадекватність рівня сироваткового еритропоєтину гематокриту.

Застосована нами методика дозволила підвищити ефективність лікування залізодефіцитної анемії вагітних середнього та тяжкого ступенів з неадекватним рівнем сироваткового еритропоєтину. Слід відмітити, що клінічний ефект у вагітних, хворих на залізодефіцитну анемію, які отримували крім препаратів заліза рекомбінантний еритропоєтин, наступав швидше і був більше виражений, ніж у пацієнток, що отримували традиційну терапію. Ймовірно, що стимуляція еритропоезу, підвищення кількості еритроцитів відбувається внаслідок дії еритропоєтину.

ВИСНОВКИ 1. Встановлено, що залізодефіцитна анемія вагітних середнього та тяжкого ступенів з неадекватним рівнем сироваткового еритропоєтину слабо піддається традиційній терапії препаратами заліза, тому включення до комплексної терапії анемії вагітних рекомбінантного еритропоєтину значно підвищує ефективність лікування даної групи хворих.

2. За рівнем продукції еритропоєтину в сироватці крові залізодефіцитну анемію вагітних можна поділити на дві підгрупи: еритропоєтинзалежну

та еритропоетиннезалежну. При еритропоетинзалежній анемії вагітних підвищення синтезу еритропоетину не проходить адекватно до зниження еритропоєзу.

3. Для визначення феномену достатності еритропоетину у вагітних, хворих на анемію, слід використовувати номографічну методику інтерпретації адекватності рівня сироваткового еритропоетину, засновану на кореляції вмісту сироваткового еритропоетину і гемоглобіну/гематокриту, що дозволяє диференційовано лікувати дану групу хворих.

Перспективи подальших досліджень У зв'язку з продукцією сироваткового еритропоетину нирками, в подальшому планується вивчати перебіг анемії у вагітних, хворих на захворювання нирок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакшеев В. И. Эритропоэтин в клинической практике / В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 30–37.
2. Гусева С. А. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / С. А. Гусева. – Ки в, 2005. – С. 217–230.
3. Коноводова Е. Н. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин – новый подход в лечении анемий в акушерстве / Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев // Росс.вестник ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 2. – С. 34–40.
4. Овчинникова О. В. Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению / О. В. Овчинникова, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова, М. И. Антонян // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 56–62.
5. Павлов А. Д. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина на анемию / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т.44. – С. 30–32.
6. Румянцев А. Г. Эритропоэтин. Биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – Москва, 2002. – С. 162–166.
7. Хаскина С. В. Железодефицитные анемии и беременность / С. В. Хаскина, И. Г. Юрданова // Здоровье женщины. – 2010. – № 7. – С. 110–112.
8. Чайка В. К. Наш досвід застосування еритропоетину в акушерстві / В. К. Чайка, І. О. Могілевкіна, Г. А. Перетятко // ПАГ. – 2001. – № 5. – С. 109–112.
9. Breymann C. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum with special focus on intravenous iron sucrose complex. / С. Breymann // J. Med. Assoc. Thai. 2005. – Vol.88 (Suppl.2). – P. 108–109.
10. Pre-clinical criteria sustaining the safe of recombinant human erythropoietin (EPOrh) / Dania M. Bacardi, Karelia Cosme, Delia N. Porras, Elias N. Rodriguez // Biotecnologia Aplicada. – 2005. Vol. 22. – P. 178–181.

Отримано 23.02.11