

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АКТИВАТОРА РЕЦЕПТОРОВ ЭРИТРОПОЭТИНА У БЕРЕМЕННЫХ

Р. Докуева,

В. Тютюнник, доктор медицинских наук, **А. Балушкина**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

E-mail: ann.balushkina@gmail.com

Показана высокая клиническая и гематологическая эффективность комбинированного применения у беременных с железодефицитной анемией активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия и препарата железа (III) гидроксид декстрана для парентерального введения в сравнении с монотерапией только препаратом железа для парентерального введения. Отмечены удовлетворительная переносимость комбинированной терапии и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: беременность, терапия железодефицитной анемии, эритропоэтин, парентеральные препараты железа.

Анемия – широко распространенное заболевание; по разным данным, она развивается у 40–50% женщин репродуктивного возраста. Дефицит железа (ДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА) – существенная проблема общественного здравоохранения как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, около 2 млрд женщин и детей страдают ДЖ [10, 18]. Особенно уязвимы в этом отношении беременные в связи с высокими потребностями в железе во время гестации. По последним данным Минздрава РФ, частота ЖДА во время беременности незначительно снизилась: с 41,5% в 2005 г. до 34,7% в 2010 г. [6].

Как известно, ЖДА неблагоприятно влияет на материнские и перинатальные исходы, повышая частоту угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки развития и (или) гипоксии плода, низкой массы тела новорожденного при рождении, слабости родовой деятельности, патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, а также частоту развития ДЖ и анемии у детей 1-го года жизни, их отставания в развитии [4, 7, 14]. Наиболее часто анемия развивается во второй половине беременности, что связано не только с повышением потребности организма в железе вследствие роста плода и увеличения объема эритроцитарной массы, но и с увеличением объема и массы плаценты, способной к синтезу провоспалительных цитокинов, продукция которых значительно возрастает в условиях гипоксии. Показано, что инфекционные заболевания у беременных (урогенитальная инфекция, гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, бессимптомная бактериурия, цистит и др.) также являются причиной повышенной продукции клетками моноцитарно-макрофагальной системы провоспалительных цитокинов, избыток которых снижает продукцию эритропоэтина (ЭПО) в почках и является основной причиной его низкого синтеза. Следует отметить, что неадекватно низкая продук-

ция ЭПО выявляется у большинства беременных с анемией, включая ЖДА, что патогенетически обосновывает применение рекомбинантных препаратов ЭПО и объясняет их высокую эффективность в терапии у данного контингента беременных [1, 15].

Во время беременности достаточно часто встречается резистентность к терапии препаратами железа: уровень Hb повышается менее чем на 7 г/л через 2 нед и отсутствует ретикулоцитарная реакция. В связи с этим в настоящее время наиболее эффективной и безопасной терапией анемии у беременных с уровнем Hb < 95 г/л считают использование рекомбинантного ЭПО и препаратов железа [2, 9]. По данным разных авторов, предпочтительно использование препаратов железа для парентерального введения, так как это позволяет быстро и в достаточном количестве доставить железо к эритроидным клеткам-предшественникам костного мозга [11–13, 17].

Нами оценена эффективность комбинированной терапии беременных с анемией препаратом железа для парентерального введения и активатором рецепторов ЭПО пролонгированного действия в сравнении с монотерапией препаратами железа для парентерального введения.

Под стационарным наблюдением находились 67 беременных с одноплодной беременностью, со сроком гестации от 28 до 35 нед, уровнями Hb < 90 г/л, сывороточного железа (СЖ) < 12,5 мкмоль/л, сывороточного ферритина (СФ) – 15 мкг/л и ниже.

Критериями исключения из исследования явились тяжелая экстрагенитальная патология и эндокринные заболевания.

До включения в исследование получено письменное согласие на участие в нем всех пациенток на основе полного информирования.

Основными симптомами ДЖ были: общая слабость, утомляемость, одышка при физической нагрузке, головокружение, нарушения настроения, сна и аппетита.

Беременные составили 2 группы: основную (n=30), в которой пациентки получали препарат железа для парентерального введения – железа (III) гидроксид декстран – и активатор рецепторов ЭПО длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин β), и группу сравнения (n=37), в которой применялся только препарат железа (III) гидроксид декстран для внутривенного введения. Данные препараты были одобрены в качестве средств терапии анемии средней и тяжелой степени у беременных и родильниц внутренним этическим комитетом учреждения.

Общая доза железа была рассчитана индивидуально для каждой пациентки в зависимости от ее массы тела и исходного уровня Hb; целевым уровнем Hb считали 120 г/л.

У всех пациенток определяли гематологические показатели: концентрацию Hb, гематокрита, количество эритроцитов, ретикулоцитов, эритроцитарные индексы (МСУ – средний объем эритроцита; МСН – среднее содержание гемоглобина; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в 1 эритроците) и показатели обмена железа (концентрация железа, СФ). Все пациентки прошли также стандартное клинико-лабораторное обследование, включая оценку состояния фетоплацентарного комплекса и функционального состояния плода; кроме того, были отслежены исходы родов для матери и плода.

Оценку эффективности терапии определяли по динамике гематологических показателей и показателей обмена железа до начала терапии и через 2–3 нед после ее окончания.

Таблица 1
Клинико-лабораторные данные пациенток до лечения

Показатель	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=37)	
	до лечения	через 3 нед	до лечения	через 3 нед
Возраст, годы	24,0±3,5		25,0±2,7	
Масса тела, кг	54,0±9,7		56,0±7,5	
Паритет	1,8±0,6		2,1±0,8	
Гестационный срок, нед	28,3±3,6		31,6±2,9	
Hb, г/л	84,7±2,8		82,9±3,5	
Эр., •10 ¹² /л	2,36±0,07		2,28±0,06	
Рц., %	0,7±0,2		0,8±0,3	
СФ, мкг/л	13,7±4,5		14,2±3,8	
СЖ, мкмоль/л	10,8±1,9		9,6±3,1	

Примечание. Здесь и в табл. 2: Эр. – эритроциты; рц. – ретикулоциты; различия между группами недостоверны (p>0,05).

Для статистического анализа использовали непараметрические методы (тест Манна–Уитни), для сравнения эффективности лечения в группах применялся t-тест Стьюдента; различия считали достоверно значимыми при p<0,05.

В основной группе лечение начинали с однократного подкожного введения активатора рецепторов ЭПО длительного действия, дозу которого рассчитывали с учетом массы тела пациентки (0,6 мкг/кг). Этот препарат стимулирует эритропоэз при взаимодействии с эритропоэтиновыми рецепторами на клетках-предшественниках костного мозга, характеризуется более длительной ассоциацией с рецептором и более быстрой диссоциацией от рецептора, в связи с чем реализуется его пролонгированное действие на эритропоэз. В этот же день внутривенно вводили препарат железа (III) гидроксид декстран в дозе 100–200 мкг, важным преимуществом которого является то, что железо в комплексе представлено в неионной водорастворимой форме и обладает очень низкой токсичностью. Железа (III) гидроксид декстран разводили в 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида непосредственно перед введением; полученный раствор вводили внутривенно медленно, первые 25 мкг – в течение 1–2 мин; при отсутствии в

течение 15 мин отрицательных реакций продолжали введение оставшейся дозы препарата. На 3-й и 6-й дни от начала терапии вновь вводили препарат железа (III) гидроксид декстран.

В группе сравнения только внутривенно вводили препарат железа (III) гидроксид декстран в 1-й, 3-й и 6-й дни лечения.

На протяжении исследования не отмечено побочных реакций при использовании указанных препаратов, все пациентки отметили их хорошую переносимость.

Возраст беременных колебался от 18 до 35 лет (в среднем – 27,6±1,2 года); различий между группами по возрасту беременных, акушерско-гинекологическим и экстрагениальным заболеваниям не было. Следует отметить, что пациентки обеих групп имели в анамнезе обильные менструации, 2 и более выскабливания стенок матки по поводу неразвивающихся беременностей и медицинского аборта; интервал между беременностями составил в среднем 18,0±1,3 мес; достоверных различий по названным параметрам не было (p>0,05). Исходные гематологические параметры и демографические данные представлены в табл. 1.

Анализ клинической эффективности лечения показал, что в основной группе достоверное (p<0,05) снижение признаков анемического синдрома через 7 дней после лечения отмечено у 26 (86,7%) женщин, в то время как в группе сравнения – только у 19 (51,4%). Через 2 нед после лечения все пациентки отметили значительное повышение активности, нормализацию сна и настроения, улучшение аппетита и общего самочувствия.

Статистически значимые различия в содержании Hb у женщин разных групп зафиксированы через 3 нед после терапии. В основной группе (активатор рецепторов ЭПО длительного действия + железа (III) гидроксид декстран) уровень Hb повысился в среднем на 28,1 г/л в отличие от группы сравнения (только железа (III) – гидроксид декстран) – на 17,3 г/л (p<0,05); выявлено также достоверное различие в содержании СФ: среднее его содержание увеличилось на 39,9 мкг/л в основной группе и на 25,5 мкг/л – в группе сравнения; содержание СЖ – соответственно на 9,1 и 6,2 мкмоль/л (p<0,05). Эти результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных исследователей [3, 10, 11]. Динамика гематологических показателей и показателей обмена железа у пациенток приведена в табл. 2.

Согласно данным зарубежных авторов [5, 8, 14, 16], у беременных с анемией чаще развиваются преждевременные роды, отмечаются задержка развития плода, низкая масса тела ребенка при рождении, ДЖ в раннем неонатальном периоде. По результатам нашего исследования, в основной группе в отличие от группы сравнения отмечалось достоверное (p<0,05) снижение частоты рождения детей с низкой массой тела – соответственно 4 (13,3%) и 9 (24,3%) новорожденных, асфиксии и гипоксии плода в родах – соответственно 3 (10,0%) и 8 (21,6%) случаев,

Таблица 2
Гематологические показатели обследуемых до и после терапии (M±m)

Показатель	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=37)	
	до лечения	через 3 нед	до лечения	через 3 нед
Hb, г/л	84,7±2,8	112,8±2,1*	82,9±3,5	100,2±2,6
Эр. •10 ¹² /л	2,36±0,07	3,1±0,1	2,28±0,06	2,9±0,1
MCV, фл	82,8±1,6	88,8±2,3	83,3±1,2	88,5±2,3
MCH, пг	24,6±2,7	28,1±1,9	25,3±1,8	28,8±2,1
MCHC, г/дл	28,9±1,4	32,2±1,3	29,1±1,7	32,6±1,6
Рц., %	0,7±0,2	1,8±0,3	0,8±0,3	1,6±0,2
СЖ, мкмоль/л	10,8±1,9	19,9±2,3*	9,6±3,1	15,8±2,2
СФ, мкг/л	13,7±4,5	53,6±4,7*	14,2±3,8	39,7±3,1

Примечание. * – различия достоверны (p<0,05).

а также незначительное уменьшение частоты послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений.

Исследование убедительно показало клиническую и гематологическую эффективность сочетанного применения в терапии анемий беременных препарата железа (III) гидроксид декстрана для парентерального введения (3 инфузии) и однократного подкожного введения активатора рецепторов ЭПО – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина β.

Известно, что препараты рекомбинантного ЭПО стимулируют эритропоэз, способствуют утилизации костным мозгом поступающего железа, минуя депо. Использование препаратов ЭПО в сочетании с препаратами железа для парентерального введения в терапии ЖДА средней и тяжелой степени – эффективный метод лечения, обеспечивающий достоверное увеличение уровня Hb, гематокрита, эритроцитов, СЖ и СФ, а следовательно, более выраженный, чем при использовании только препаратов железа, клинический эффект, который реализуется благодаря влиянию ЭПО на резервное железо [1, 10, 15].

Следует отметить, что антианемическая терапия с использованием активатора рецепторов ЭПО увеличивает стоимость лечения, однако если учесть затраты на лечение акушерских и перинатальных осложнений, она экономически целесообразна. Для определения наиболее эффективных, экономически выгодных средств терапии необходимы дальнейшие хорошо организованные исследования в данной области.

Таким образом, комбинированное использование активатора рецепторов ЭПО и парентерального препарата железа (III) гидроксид декстрана является современным, патогенетически обоснованным высокоэффективным и безопасным методом терапии ЖДА при беременности.

Литература

1. Демихов В.Г. Патогенетическое обоснование современных методов терапии анемий беременных // *Consilium Medicum* (прил. Гинекология). – 2011; 2 (13): 35–9.
2. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц // *Акуш. и гинекол.* – 2012; 1: 137–42.
3. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология). Разрешение (серия АА №0000151) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС №2010/003 от 18.01.10. М.: МедЭкспертПресс, 2010; 28 с.
4. Серов, В.Н. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. В кн.: Алгоритмы диагностики и лечения гинекологических заболеваний. Под ред. В.Н. Серова / М.: Литтерра, 2008; 160 с.

5. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде / М.: Триада-Х, 2007; 73 с.

6. Широкова В.И. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. МЗ РФ. М., 2011; 173 с.

7. Arija V., Ribot B., Aranda N. Prevalence of iron deficiency states and risk of haemococoncentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation // *Public Health Nutr.* – 2013; 11: 1–8.

8. Beucher G., Grossetti E., Simonet T. et al. Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2011; 40 (3): 185–200.

9. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010; 282 (5): 577–80.

10. Cao C., O'Brien K. Pregnancy and iron homeostasis: an update // *Nutr. Rev.* – 2013; 71 (1): 35–51.

11. Devasenapathy N., Neogi S., Zodpey S. Is intravenous iron sucrose the treatment of choice for pregnant anemic women? // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013; 39 (3): 619–26.

12. Khalafallah A., Dennis A., Ogden K. et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. // *BMJ Open.* – 2012; 18: 2–5.

13. Kochhar P., Kaundal A., Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A randomized clinical trial // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012; 26: 1–7.

14. Kozuki N., Lee A., Katz J. Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes // *J. Nutr.* – 2012; 142 (2): 358–62.

15. Krafft A., Bencaiova G., Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2009; 25 (2): 239–45.

16. Lozoff B. Iron deficiency and child development // *Food Nutr. Bull.* – 2007; 28: 560–71.

17. Neeru S., Nair N., Rai L. Iron sucrose versus oral iron therapy in pregnancy anemia // *Indian J. Com. Med.* – 2012; 37 (4): 214–8.

18. Vandevijvere S., Amsalkhir S., Oyen H. et al. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women // *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2013; 23: 2212–672.

USE OF AN ERYTHROPOIETIN RECEPTOR ACTIVATOR IN PREGNANT WOMEN

R. Dokueva; V. Tyutyunnik, MD; A. Balushkina

Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

The paper shows the high clinical and hematological efficiency of using a continuous erythropoietin receptor activator in combination with parenteral iron (III) dextran hydroxide versus monotherapy with the latter. The combined use was noted to be satisfactorily tolerated and to cause no side effects.

Key words: pregnancy; therapy for iron-deficiency anemia; erythropoietin; parenteral iron preparations.