

АНЕМИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ

Карагандинский государственный медицинский университет (Караганда, Казахстан)

В представленном обзоре литературы отражены основные проблемы и современный взгляд на обмен железа в организме в целом и в процессе беременности в частности. Освещены различные взгляды на механизмы развития анемии при беременности, где подчеркивается защитная роль анемии, а также затронуты вопросы видов анемии при беременности, их диагностические критерии и методы коррекции. Также проанализирована роль эритропоэтина и гепсидина в диагностике анемий, в том числе у беременных с разными видами анемии. Доказано, что неадекватная уровню гипоксии выработка собственного эритропоэтина может привести к возникновению анемии, а роль гепсидина связана с клиническими нарушениями в параметрах обмена железа с развитием анемии. Затронута тема окислительного метаболизма в эритроцитах и в плазме крови у беременных женщин с анемией. Гемоглобин, являясь самым активным антиоксидантным белком крови, самым первым испытывает действие свободных радикалов кислорода. Процессы пероксидации приводят к окислению железа в гемме с образованием метгемоглобина, который совершенно не способен к роли переносчика кислорода.

Ключевые слова: анемия, беременность, гемоглобин, гипоксия

Распространенность анемий среди беременных (железодефицитная, дефицит В12 витамина, анемия хронического воспаления и апластическая анемия), диагностика, способы коррекции. Развитие истинной анемии в период беременности связано со многими факторами: исходное состояние беременной женщины, условия и характер питания, хронические заболевания. Все это накладывает след на специфику диагностики и тактики лечения больных различными видами анемий на фоне беременности.

История изучения анемического синдрома во время беременности достаточно длительна. Несмотря на продолжительное изучение этой проблемы, до настоящего времени остается полностью нерешенным вопрос об особенностях патогенеза анемического синдрома среди беременных. По данным различных авторов, практически 95% анемий среди беременных женщин являются железодефицитными, но лишь 50% от числа всех анемий за период беременности поддаются адекватной коррекции с применением препаратов железа [27].

В настоящее время в литературе активно обсуждается форма анемии, которая связана с хроническими заболеваниями, в развитии которой ключевую роль играет один из белков острой фазы воспаления — вещество гепсидин. Он, взаимодействуя с ферропортином, блокирует перенос катионов железа из клетки. Считается, что анемия хронических заболеваний у беременных женщин может быть обусловлена наличием очагов хронической инфекции, аутоиммунными заболеваниями и ку-

рением [5]

Кроме железодефицита, в патогенезе анемий среди беременных женщин может быть важна роль недостатка фолиевой кислоты и/или витамина В12.

Советским ученым В. В. Ефремовым более 50 лет назад была изучена мегалобластическая анемия среди беременных женщин, самые частые причины развития данного вида анемии были выявлены несколько позже — фолиевая кислота синтезирована в 1941 г., витамин В12 — в 1948 г. [15]. Мегалобластная анемия выявляется у 3-4 из 100 беременных женщин с анемическим синдромом. При такой форме анемии нарушается правильное созревание клеток красного ростка, связанное с дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты.

В настоящее время, по данным ВОЗ, железодефицитные состояния являются наиболее распространенной патологией во всем мире после ОРВИ.

В мире частота предлатентного дефицита железа (ПДЖ) и латентного дефицита железа (ЛДЖ) составляет 92%, а частота железодефицитных анемий (ЖДА) у беременных женщин, по разным данным, — от 25 до 50%. Частота ЖДА в развитых странах держится на уровне 18-20%, в пределах 35-75% — в развивающихся странах, в России ее уровень составляет 34,7% [7, 12, 18, 21].

В последние пятнадцать лет частота анемий у беременных выросла почти в два раза. Было проведено исследование: анемия выявлялась в 74,7% случаев у матерей новорожденных, которые умерли в первую неделю жизни, в 43,5% случаев — у детей, которые

умерли в первый месяц жизни.

Железодефицитные состояния (ЖДС) вызваны нарушениями метаболизма железа из-за его дефицита в организме женщины и характеризуются лабораторными и клиническими признаками, степень выраженности которых зависит от степени выраженности дефицита железа.

В настоящее время все состояния, связанные с дефицитом железа, делятся на предлатентный дефицит железа (ПДЖ), латентный дефицит железа (ЛДЖ), манифестный дефицит железа, или железодефицитную анемию (ЖДА). Латентный и предлатентный дефицит железа характеризуются снижением транспортного и депонированного железа при сохранении его эритроцитарного пула. При существовании предлатентного дефицита железа биохимические и клинические признаки дефицита железа будут отсутствовать. Чаще всего ПДЖ развивается в конце третьего триместра беременности. Для данной формы характерно понижение показателей всех запасов железа в пределах нормальных значений.

Диагностировать наличие ПДЖ позволяет тест на абсорбцию Fe^{3+} . Более, чем в половине случаев при наличии ПДЖ обнаруживается повышение абсорбции железа более 50%, при нормальных цифрах этого показателя – около 10-15% [16, 18, 28].

Латентный дефицит железа обусловлен дефицитом железа в тканях организма при отсутствии клинических проявлений, доказанным снижением не только запасов железа в тканевых депо, но и уровнем содержания эритропоэтина (ЭПО) до значений, поддерживающих гематологические показатели в пределах нижней границы нормальных значений.

Обычно латентный дефицит железа начинается на 19-24 неделях беременности. Отсутствие адекватной ферротерапии при ЛДЖ приводит к манифестации ЖДА более чем у половины беременных пациенток, и, как следствие, к росту числа осложненного течения беременностей [5, 12, 15].

Манифестный дефицит железа (иначе ЖДА) – это гематологический синдром, для которого характерны нарушения образования гемоглобина из-за дефицита железа, а также развитие многочисленных нарушений в тканях и органах. При МДЖ нарушения регистрируются во сферах метаболизма железа – транспортном, запасном, функциональном, железорегуляторном. Кроме того, отмечаются клинические проявления дефицита железа. Это все приводит к увеличению числа акушер-

ских осложнений [17].

С целью диагностики ЖДА среди беременных женщин необходимо использовать не только гематологические, но и феррокинетиические показатели [12, 35]. К гематологическим показателям относят гемоглобин, гематокрит, ЦП и пр. К феррокинетиическим – сывороточный ферритин, свободный трансферрин и др. [19].

Всем беременным женщинам обязательно проведение скрининга с целью выявления ЖДС, начиная с 5-6 нед. беременности. Для профилактики ЖДС среди беременных и рожениц следует своевременно выявлять у них признаки латентного дефицита железа и назначать ферротерапию – так называемая селективная профилактика. При ЛДЖ, кроме комплексных поливитаминных препаратов с микро- и макроэлементами (по 1 таблетке или капсуле в сутки), в течение полутора месяцев должен быть назначен пероральный прием элементарного железа по 50-100 мг в сутки. Рекомендуются препараты двухвалентного железа по 50 мг элементарного железа в сутки или препараты трехвалентного железа по 60-100 мг элементарного железа в сутки. Если нет возможности проведения лабораторного теста на определение уровня ферритина, решение вопроса о необходимости назначения селективной профилактики возможно принять на основе гематологических критериев (RBC, Hb, Ht), соответствующих ЛДЖ. Оценку эффективности профилактики проводят спустя 6 недель от момента начала приема препаратов железа, определив гематологические (Hb, Ht, RBC) и феррокинетиические (СФ, СЖ, КНТ) показатели. Эффективность селективной профилактики ЖДА среди беременных женщин составляет более 90% [16, 30].

При лечении ЖДА ранее всего следует подтвердить железодефицитный характер анемии, определив феррокинетиические и гематологические показатели. Применение с целью коррекции ЖДА только диеты, которая состоит из богатых железом продуктов питания, недостаточно. Обязательным является применение витаминно-минеральных комплексов и препаратов железа. При ЖДА тяжелой и средней степени может быть назначен рекомбинантный эритропоэтин в срок после 20 нед. беременности, также в сочетании с препаратами железа. Применение железа парентерально необходимо только в особых случаях [16, 28].

Если основываться на количестве сывороточного ферритина у беременных женщин, то при значении сывороточного ферритина

более 60 мкг/л препараты железа не нужны. При показателе СФ менее 60, но более 20 мкг/л назначать препараты железа следует с 20 нед. беременности. При сывороточном ферритине менее 20 мкг/л назначение препаратов железа оправдано с 12 нед. беременности. Трансфузия крови, плазмы или эритроцитарной массы не является методом выбора при лечении ЖДА. Он применяется только при тяжелой анемии с выраженными гемодинамическими нарушениями и у пациенток перед операцией кесарево сечение, или у женщин перед естественными родами при уровне гемоглобина ниже 80 г/л. Лечение ЖДА препаратами железа нужно продолжить после нормализации уровня гемоглобина, еще 2-3 месяца для пополнения депо железа в организме человека, средняя суточная доза препаратов железа составляет 50-60 мг. Вопросы о дальнейшем приеме препаратов железа решаются индивидуально.

В12 и фолиеводефицитные анемии.

Фолиевая кислота необходима для реакций, происходящих при синтезе нуклеопротеидов и метаболизме некоторых аминокислот, а витамин В12 является коферментом, необходимым для превращения фолатов. Дефицит этих витаминов вызывает нарушения метаболизма нуклеиновых кислот, что оказывает влияние на эритропоэз. Доказано, что в период беременности и кормления грудью потребность женщины в фолатах и кобаламине возрастает в несколько раз, а их количество в организме прогрессивно снижается [8]. Растущий плод требует от организма матери все большего расхода фолиевой кислоты. При нормально протекающей беременности фолаты крови понижаются от уровня более 5 нг/мл до 3-5 нг/мл непосредственно перед родами. Распространенность развития дефицита фолатов значительно варьируется в разных популяциях, однако при отсутствии дополнительного приема фолатов их дефицит отмечен у 2-4% беременных (и у 17-25% женщин в случае многоплодной беременности).

У беременных женщин, которые получают нормальное, сбалансированное питание, дефицита витамина В12 чаще всего не наблюдается.

Если оценивать только содержание гемоглобина, то своевременно поставить диагноз недостаточности фолатов достаточно трудно. Понижение гемоглобина может быть уже поздним проявлением фолиеводефицитной анемии. Однако стремительное понижение уровня гемоглобина может быть первым при-

знаком дефицита фолатов. Чтобы заподозрить верный диагноз до проявления полной клинической картины анемии, нужно адекватно изучить эритроцитарные показатели и применить специальные диагностические тесты:

- увеличение СЭО более 100 мкм³ может быть первым указанием на существование макроцитоза, который связан с мегалобластическими изменениями. В наше время имеются электронные способы определения распределения эритроцитов в зависимости от их размера;

- повышение гиперсегментации нейтрофилов, в связи с тем, что развиваются нарушения не только эритропоэза, но и миелопоэза;

- гиперхромный цветовой показатель связан с увеличением количества железа в крови, хотя в некоторых случаях дефицит фолатов может сопровождать и дефицит железа;

- снижение числа эритроцитов более выражено, нежели снижение гемоглобина;

- уменьшение количества ретикулоцитов (нормальные значения 2-12‰ или 0,2-2%).

- снижение уровня фолатов в сыворотке крови и в эритроцитах при проведении исследования натошак.

Исследование эритроцитарных фолатов у беременных позволяет более точно определить наличие заболевания, поскольку эритроцитарный фолат практически не снижается в случае нормальной беременности по сравнению с небеременными женщинами и составляет 160-640 нг/мл в отличие от сывороточного фолата, который может уменьшаться даже при нормальной беременности.

Необходимо также исключение возможности недостатка витамина В12, для этого требуется определение его содержания в крови [32].

При наличии дефицита фолиевой кислоты (ФК) требуется не более 1 мг в сут. В приеме большего количества нет смысла, поскольку суточная потребность в данном веществе даже при мегалобластной анемии не превышает 100-200 мкг.

Нужно запомнить следующее: 1) почти у 70% больных при наличии дефицита ФК отмечается, кроме этого, уменьшение запасов железа; 2) ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты за 2-3 месяца до планируемого зачатия и в период ранних сроков беременности является эффективной профилактикой аномалий развития и пороков плода (дефектов нервной трубки). Пациенткам с аномалиями и пороками развития плода в анамнезе необхо-

дима ежедневная доза 4 мг [32]. Лечение В12-дефицитной анемии состоит во введении 100-200 мкг витамина В12 парентерально в сутки до нормализации общего состояния и гематологических показателей. Дополнительно назначать витамин В12 при отсутствии клинических проявлений нецелесообразно [32].

Одна из наиболее частых форм анемии у беременных после ЖДА – это анемия хронических заболеваний (АХЗ), также ее называют анемией хронического воспаления или железоперераспределительной анемией. Она встречается у пациенток с хронической активизацией клеточного иммунитета и длится более 1-2 мес. Частота встречаемости данной анемии при некоторых хронических болезнях достигает 100% [33].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) по распространенности среди беременных занимает второе место после железодефицитной анемии [34]. АХЗ – это опосредованная цитокинами анемия, которая развивается при наличии инфекционных, ревматических заболеваний и некоторые злокачественных новообразований. В патогенезе АХЗ можно выделить четыре основных механизма: 1) нарушение метаболизма железа; 2) супрессия эритропоэза; 3) неадекватная продукция эритропоэтина; 4) гемолитический процесс.

Патогенез АХЗ является мультифакторным. В его основе заложен иммуноопосредованный механизм: клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и цитокины вызывают пролиферацию эритроидных предшественников, нарушения метаболизма железа, продукции эритропоэтина и длительности жизни эритроцитов [40].

Согласно современным данным, основным патогенетическим аспектом в развитии анемии хронического заболевания является нарушение метаболизма железа [38]. Важной чертой данного вида анемии, в отличие, например, от железодефицитной анемии, является комплексное снижение количества железа в сыворотке крови (гипоферремия) с нормальным его количеством в РЭС. Известно, что при АХЗ развивается обратное поступление железа из эритроцитов в макрофаги костного мозга, т. е. имеет место феномен нарушения утилизации железа. Нарушение гомеостаза железа приводит к дальнейшей недостаточности доступного для предшественников эритроцитов железа, снижению интенсивности пролиферации этих клеток из-за отрицательного влияния на них нарушения биосинтеза гема [20].

Диагностические критерии АХЗ включают в себя: клинические проявления (зависят от основного заболевания: опухолевое воспалительное или инфекционное); данные лабораторных исследований (тромбоциты и лейкоциты: изменения зависят от болезни, при которой наблюдается анемия; эритроциты: уровень гемоглобина снижен – чаще развивается анемия от легкой (гемоглобин 95 г/л) до умеренной степени (гемоглобин 80 г/л); микроцитарная гипохромная анемия; гематокрит понижен; нормохромная нормоцитарная анемия; число ретикулоцитов в крови пациента в норме или немного повышено; биохимический анализ крови: уровень сывороточного железа нормальный или умеренно снижен; ОЖСС нормальная или снижена; уровень Тф снижен или нормальный; НТЖ снижено; уровень ФС нормальный или повышенный; уровень цитокинов несколько повышен; красный костный мозг: количество гемосидерина повышено или нормальное, количество сидеробластов понижено); лечение: отсутствует эффект лечения препаратами железа [11].

Наличие анемии вызывает уменьшение оксигенации тканей и органов, снижение физической активности, развитие слабости и понижение качества жизни. Нужно учитывать, что у пациентов с АХЗ зачастую встречается комплексная патология – могут быть нарушения функции сердца, почек, печени и т. д. В таких ситуациях следует говорить о взаимном отягощении существующих нарушений, каждое из которых не может быть вылечено в отдельности. И только коррекция анемического синдрома положительно влияет на функции различных органов и систем. Наоборот, у части пациентов с АХЗ концентрация гемоглобина ниже 80 г/л связана с большей вероятностью смерти в 2 раза, чем при гемоглобине 100-110 г/л. Компенсация анемии (нормализация Hb) приводит к повышению качества жизни и снижению риска смерти [29].

Если это возможно, главный компонент – лечение основного заболевания. Если это невозможно, следует говорить о 3 основных составляющих: 1) переливание компонентов красной крови; 2) использование препаратов железа (ферротерапия); 3) использование стимуляторов эритропоэза (ЭСА).

Переливание отмытых эритроцитов или эритроцитарной массы показаны всем пациентам в случае жизнеугрожающей анемии (гемоглобин менее 65 г/л). Они могут также применяться у пациентов с выраженной (Hb < 80 г/л) или АХЗ, которая осложнилась кровотечением.

Считается, что переливание цельной крови и ее компонентов может вызывать осложнения иммунологического типа. Кроме этого, невозможно гарантировать абсолютную защиту от риска заражения одной из гемотрансмиссивных инфекций. Логичным является предположение, что более тяжелая анемия связана с более выраженным основным заболеванием. Основываясь на научных данных, которые имеются на данный момент, довольно сложно определить влияние гемотрансфузий на результаты лечения у пациентов АХЗ, а также на течение основного заболевания [41].

Имеются данные о том, что процесс всасывания железа также регулируется белком гепсидином. Это является причиной низкой эффективности перорального приема железа у пациентов [26]. Есть данные, что терапия железом оказывает умеренный иммуносупрессивный эффект (правда, без конкретной оценки клинической значимости этого эффекта) [24]. Но именно благодаря иммуносупрессивному действию терапия железом может быть полезна у пациентов АХЗ с аутоиммунным компонентом [26].

«Искусственный» железodefицит может развиваться при применении эритропоэстимулирующих агентов (ЭСА). Усиление эритропоэза увеличивает и потребность в железе. Доказано, что парентеральная терапия железом значительно эффективнее, нежели пероральная, хотя совсем недавно считалось наоборот [26].

Накопленные за последнее время сведения позволяют обозначить понятие гепсидинового барьера, т. е. понять состояния внутри большой группы АХЗ с повышенным уровнем гепсидина и, как следствие (в совокупности с некоторыми другими факторами), невсасыванием препаратов железа из ЖКТ. Попытки преодоления гепсидинового барьера продолжаются, например, появились препараты железа, в которых металл помещен в липосомы. Имеются сведения о том, что такие препараты могут преодолевать гепсидиновый барьер [36, 42].

Обобщая весь ряд вопросов о лечении препаратами железа пациентов АХЗ, можно сделать вывод, что они скорее полезны, даже в случае, если признаки дефицита железа мало очевидны. Вред же их не доказан, а имеющиеся данные не позволяют четко определить противопоказания к назначению ферротерапии у пациентов данной группы, кроме тех, у кого существуют признаки перегрузки железом. При этом нет необходимости применять

пероральное железо (кроме липосомального). Следует применять парентеральные препараты, эффективность которых крайне высока. Современные железосодержащие комплексы удобны в первую очередь тем, что возможно вводить необходимую дозу железа за 1-2 инфузии и длительное время иметь контроль над анемией [26].

Необходимость коррекции АХЗ неоспорима. В первую очередь, повышение гемоглобина напрямую отражает качество жизни пациента, а кроме этого, улучшает течение и прогноз основного заболевания. Многими исследователями подтверждено, что риск смерти у пациентов с АХЗ увеличивается вместе с углублением анемии [26].

Апластическая анемия. Апластическая анемия – это анемия, при которой происходит практически полное угнетение кроветворения в костном мозге. Причинами этой формы анемии обычно всего являются: радиация; прием некоторых лекарственных средств (аминазин, левомецетин, цитостатики, бутадион); отравление химическими веществами (мышьяк, бензол), которые обладают миелотоксическими свойствами; многие хронические инфекционные заболевания (пиелонефрит, вирусный гепатит); аутоиммунные болезни.

Диагноз можно установить на основании диагностической пункции костного мозга, в которой выявляется полное отсутствие костномозговых элементов и их замещение жировой и соединительной тканью и кровоизлияниями. Во многих случаях болезнь бурно прогрессирует, несмотря на проводимое лечение, и часто заканчивается смертью. Возможно и более благоприятное течение заболевания со сменой периодов ремиссий и обострений. Наличие апластической анемии при беременности встречается нечасто. Прогноз для матери в таком случае сомнительный, летальность составляет 45%.

Особенно неблагоприятный прогноз в случае, если болезнь впервые возникла во время беременности. Обычно заболевание проявляется во II и III триместрах беременности. Стремительно ухудшаются гематологические показатели, присоединяется геморрагический диатез, начинаются инфекционные осложнения. Прерывание беременности не может остановить прогрессирование заболевания. Лечение не всегда эффективно. В среднем продолжительность заболевания от начала до смерти 3-11 мес.

Беременность, которая состоялась на фоне гипопластической анемии, часто вызыва-

ет обострение заболевания. Срочное уточнение диагноза и, если подтверждена апластическая или гипопластическая анемия, показано прерывание беременности в ранние сроки с последующей спленэктомией, поскольку заболевание сопряжено с риском для жизни матери и плода [2].

Если апластическая анемия диагностируется в поздних сроках беременности, рекомендовано проведение оперативного родоразрешения путем операции кесарево сечение плюс спленэктомия.

Роль эритропоэтина и гепсидина в диагностике анемий, в том числе у беременных. Исследование эритропоэтина и гепсидина у беременных с разными видами анемий. ЖДА вплоть до настоящего времени является одной из наиболее глобальных медицинских проблем в акушерстве в связи с массовой распространенностью и поражением практически всех органов и систем. Главную группу риска развития сидеропении составляют женщины детородного возраста, в первую очередь беременные, состояние здоровья которых является важным индикатором благополучия всего цивилизованного общества.

По данным многих эпидемиологических исследований, дефицит железа ведет к увеличению заболеваемости, понижению работоспособности и наносит значимый экономический ущерб [20].

Доказано, что фактической причиной ЖДС среди беременных женщин является увеличение потерь железа относительно его потребления. Связано это с тем, что кроме таких распространенных причин развития ЖДА, как разнообразные поражения ЖКТ, существует целый ряд патологических и физиологических состояний, которые приводят к кровопотере и дефициту железа, характерных только для женского организма. В первую очередь это беременность

Железо является важным элементом для любого живого организма, поскольку участвует в образовании функциональных групп белков, переносящих кислород, и ферментов, ускоряющих реакции образования энергии и метаболических процессах. В то же время избыток свободных катионов железа приводит к локальному повреждению клеток и тканей за счет усиленного образования свободных радикалов, а также активации жизнедеятельности бактерий, которые используют железо хозяина. Поэтому оптимальный интервал содержания железа в организме человека достаточно

узок и серьезно контролируется для того, чтобы избежать развития как дефицита железа, так и его избытка. Основное железо, которое требуется организму для метаболических процессов, поступает из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов, данный процесс осуществляется ферропортином, гемовой оксидазой, кишечным транспортером двухвалентных металлов (DMT-1), а регулируется целым рядом белков, основными из которых являются железосвязывающие элементы (IRE), железосвязывающий протеин (IRP), белок наследственного гемохроматоза (HFE).

В процессе регуляции гомеостаза железа принимают участие несколько белков, которые определяют всасывание железа из пищи в тонком кишечнике и его рециркуляцию из макрофагов. Всасывание железа осуществляется в эпителиальных клетках дуоденального отдела кишечника – энтероцитах. Белки, которые ответственны за метаболизм железа, синтезируются в соответствии с потребностью организма в железе. Когда количество железа в клетках и тканях опускается ниже критического уровня, энтероцит усиливает его абсорбцию, пока не произойдет достаточного насыщения, после этого происходит восстановление внутренней поверхности эпителия, и абсорбция железа понижается. На разных этапах данного процесса принимают участие IRE, DMT-1, и IRP, от взаимодействия этих молекул зависит экспрессия трансферринового рецептора (ТфР) в дуоденальной крипте и, как следствие, всасывание железа.

В свою очередь, доставку железа к клеткам и тканям осуществляют ферропортин и HFE. Известно, что HFE связывает ТфРс высокой степенью аффинности, что обеспечивает регуляцию процессов трансфера, а с помощью ферропортина осуществляется непосредственный транспорт железа через мембрану клетки в плазму крови. В плазме транспортную функцию по переносу железа осуществляет основной железотранспортный белок – трансферрин, а хранится и запасается железо в составе белка ферритина. Кроме этого, в метаболизме железа принимает непосредственное участие и лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий белок эпителиальных секретов нейтрофилов. Наиболее важными регуляторами не только выхода железа из макрофагов, но и его абсорбции в кишечнике, являются пищевой фактор, потребность в нем для гемопоэза и насыщение железом тканей.

Таким образом, абсорбция железа, его рециркуляция, утилизация и хранение являют-

ся процессами взаимосвязанными, но фактически удаленными друг от друга. Поэтому исследователи предположили, что существует некий гуморальный регулятор, который влияет на эти процессы.

В данное время известно около 20 регуляторных молекул, которые контролируют этот сложный процесс. В течение последних нескольких лет активно обсуждается роль гепсидина как ключевого регулятора метаболизма железа. Гепсидин – это полипептид, богатый цистеином (молекулярная масса составляет 470 кДа), синтезируется в основном гепатоцитами и экскретируется почками. Впервые гепсидин был обнаружен в моче и описан С. Н. Park и соавт. Позднее этот пептид был выделен и из плазмы.

Отличительной особенностью молекулы гепсидина является наличие в ней дисульфидных связей между 2 соседними молекулами аминокислоты цистеина, может определять высокую реактивность молекулы [26].

При развитии в организме системной инфекции гепсидин повышается более чем в 100 раз. Однако, как было доказано в последние годы, роль гепсидина связана с клиническими нарушениями в параметрах обмена железа, а в некоторых случаях – с развитием анемии.

Гепсидин ингибирует ферропортин, особый белок-переносчик, который осуществляет транспорт железа внутрь клетки, – за счет этого происходит нарушение процесса всасывания железа в тонком кишечнике. Иной механизм воздействия: гепсидин блокирует выход железа из макрофагов, «запирая» его внутри клетки. Оба эти механизма приводят к нарушению гомеостаза железа, собственно к железодефициту и развитию анемического синдрома, в том числе у беременных [13].

Дальнейшие исследования, которые были проведены на линиях трансгенных мышей с увеличенной продукцией гена USF-2, доказали, что гиперэкспрессия гепсидина приводит к острому дефициту железа. Мыши этих линий умирают практически сразу после рождения в результате скоротечной гипохромной анемии. Это доказывает, что гепсидин является белком-регулятором, который блокирует транспорт железа к плоду на плацентарном уровне. Мыши с частичной блокировкой гена гепсидина чаще всего выживают, хотя у них отмечается дефицит железа, который не получается восполнить парентеральным препаратом железа.

В последующих исследованиях на трансгенных линиях лабораторных животных и на

пациентах с инфекционными заболеваниями и выраженным воспалением было доказано, что гиперпродукция гепсидина во время воспаления инфекции вызывает гипоферремию и может обуславливать развитие анемии при хронических заболеваниях [10, 13].

В ряде экспериментов с использованием липополисахарида в качестве источника развития воспаления одновременно с повышенной экспрессией гепсидина повышался уровень ферритина в сыворотке крови и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Возможно, бактерии и патогенспецифические макромолекулы, например, липополисахариды, воздействуют на макрофаги, в т. ч. и печеночные клетки Купфера, вызывая продукцию ИЛ-6. В свою очередь, этот цитокин стимулирует синтез гепсидина в печени индукцией его мРНК [10]. Та же картина наблюдается при злокачественных новообразованиях: наличие анемии, высокий уровень ферритина, гепсидина и ИЛ-6. Это еще раз доказывает положение о том, что повышение продукции гепсидина на фоне воспаления и возможность трансгенного или тумормодифицированного гепсидина угнетать эритропоэз путем истощения железа, что связано с ключевой ролью гепсидина в метаболизме железа. Обратная ситуация возникает при глубоких анемиях и гипоксии [10]. В таких условиях происходит снижение экспрессии гена гепсидина, что вызывает увеличение транспортного пула железа, поступающего как из макрофагов, так и из кишечника [20].

Проведены исследования, в которых достоверно доказано, что при АХВЗ, в том числе и у беременных женщин, наблюдается прямая корреляция между сывороточными концентрациями гепсидина и ИЛ-6, что не противоречит представлениям о регуляции продукции гепсидина при воспалении. В то же время у пациентов с разными хроническими заболеваниями с верифицированным диагнозом ЖДА отмечается сниженная по отношению к контрольной группе концентрация гепсидина в сыворотке крови, что способствует всасыванию пищевого железа из кишечника и его релиза из макрофагов.

Таким образом, определение уровня сывороточного гепсидина позволяет проводить диагностику и дифференцирование АХВЗ и ЖДА у пациентов с хроническими заболеваниями, поскольку при анемии при хроническом заболевании в сыворотке крови пациентов значительно повышен уровень гепсидина по отношению к уровню гепсидина для пациентов без анемии, а при железодефицитной ане-

мии уровень гепсидина, наоборот, несколько понижен.

Обратная ситуация развивается при анемиях и гипоксии. В таких условиях отмечается уменьшение экспрессии гена гепсидина, что приводит к повышению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника [20]. На фоне гипоксии происходит увеличение HIF-1 α (гипоксией индуцированного фактора), который обеспечивает контроль экспрессии гена эритропоэтина (ЭПО), тем самым участвуя в метаболизме железа. HIF так же, как и ЭПО, синтезируется в почках человека и непосредственного взаимодействия между гепсидином и HIF, наверное, не происходит, однако отмечается опосредованное воздействие этих гормонов на метаболизм железа. Кроме того, происходит повышения уровня ЭПО, а также эритропоэтической активности, что приводит к быстрой мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию его с целью синтеза гемоглобина (Hb) [16]. Снижение синтеза гепсидина отмечается как при дефиците железа, например, в экспериментах у трансгенных мышей линий *sla* и *mk*, у которых специально ограничено всасывание железа в тонком кишечнике, так и на фоне гемолитических анемий, которые вызваны введением фенилгидрозина [20].

По данным Nemeth и соавт. [20], гемолитическая анемия оказывает супрессивный эффект на выработку гепсидина. Он наблюдается даже на фоне перегрузки организма железом, подтверждая тот факт, что потребность эритропоэза в железе является более сильным стимулом, чем избыток железа, который должен был бы вызвать индукцию гена гепсидина. Такая иерархия эффектов объясняет, по какой причине при гемолитических анемиях у беременных нередко развивается гемосидероз. Поскольку в таких случаях происходит уменьшение выработки гепсидина, что ведет к перегрузке организма железом, только хелаторная терапия может предотвратить нарастающий избыток железа. А в будущем (вероятно, не таком уже и далеком) данную роль возьмут на себя препараты – антагонисты гепсидина, которые смогут регулировать всасывание железа.

При наследственном гемохроматозе (НГХ), который вызван мутациями в гене белка HFE, отмечается умеренное снижение продукции гепсидина. Однако выявлено несколько различных семей с мутациями непосредственно в гене гепсидина, при этом наблюдается резкий дефицит гепсидина [20]. При таком

виде НГХ заболевание проявляется крайне рано, а течение его очень тяжелое и даже возможен летальный исход до 30 лет. На основании работ Nemeth и соавт. [20] разработана обобщенная схема взаимосвязи между разными компонентами, которые влияют на метаболизм железа. Согласно этим данным, интерлейкин-1 стимулирует синтез ЛФ, который связывает железо с большей аффинностью, чем трансферрин, и железо, связанное с ЛФ, забирается макрофагами и запасается в виде ферритина, тем самым затрудняя соединение железа с эритроидными клетками. Затем увеличивается уровень интерлейкина-6, который влияет на экспрессию гепсидина, что приводит к снижению абсорбции железа в тонком кишечнике и увеличению секвестрации его в макрофагах. Данный процесс вызывает дефицит железа, что приводит к снижению пролиферации микроорганизмов. Но, с другой стороны, дефицит железа приводит к повреждению иммунной системы, повреждая и изменяя функциональную активность нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Однако также избыток железа негативно воздействует на эти клетки. Учитывая наличие взаимодействия между ИЛ и гепсидином можно представить следующую схему: ИЛ-6 как главный провоспалительный агент существенно возрастает при воспалении, что приводит к увеличению синтеза гепсидина гепатоцитами. Гепсидин блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию железа в кишечнике, что ведет к гипоферремии и в последствие – к анемии.

Итак, определение концентрации гепсидина в сыворотке крови пациентов, в том числе и среди беременных, имеет важное значение для практической медицины, поскольку некорректная трактовка анемии хронических заболеваний приводит к назначению неэффективной лекарственной терапии препаратами железа, что также связано с высоким риском развития у пациенток осложнений [9, 10].

Роль эритропоэтина. В публикациях последних лет показано, что рецепторы эритропоэтина встречаются во многих тканях и органах, а сам эритропоэтин может играть значимую роль в выживании и дифференцировке незэритроидных клеток [25]. Эритропоэтин обладает широким спектром активности, особенно в таких органах, как яичники, матка, маточные трубы, яички, головной мозг [37]. Эритропоэтин необходим для развития и нормального функционирования головного мозга. Доказано его значение в стимуляции неоглиогенеза.

Интенсивность образования новых эритроцитов в костном мозге зависит от уровня эндогенного эритропоэтина в плазме. Неадекватная уровню гипоксии выработка собственного эритропоэтина может привести к возникновению анемии [39].

У здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме крови составляет 4,3-32,9 мЕ/мл [6]. Запасов эритропоэтина в организме человека не существует. Уровень гормона в плазме крови низкий, но достаточно стабильный. Синтез эритропоэтина не имеет гуморальной или нервной регуляции. Выработка эритропоэтина зависит лишь от содержания кислорода и контролируется по принципу обратной связи. В нормальных условиях в ответ на снижение оксигенации тканей и клеток происходит увеличение синтеза эритропоэтина почками. Выделенный гормон взаимодействует в костном мозге со специфическими рецепторами на поверхности клеток-предшественников эритроцитов, что стимулирует их пролиферацию и дифференцировку и, в итоге, повышает концентрацию гемоглобина. Итак, главным сигналом для увеличения синтеза эритропоэтина является тканевая гипоксия.

В ответ на снижение оксигенации ниже определенного критического уровня в печени и почках активируется большее количество покоящихся эпоцитов, вследствие чего образуется дополнительное количество эритропоэтина. Похожие изменения происходят на фоне гипоксии в печени плода, которая представляет собой основной источник эритропоэтина в поздний интранатальный и в ранний неонатальный периоды развития. Рост количества эритроцитов, напротив, снижает образование эритропоэтина [1].

Уровень эритропоэтина практически не зависит от пола и возраста, т. е. также стабилен, как, например, количество эритроцитов. Благодаря этому, уровень эритропоэтина в плазме крови отражает уровень его синтеза в организме человека. Между уровнем эритропоэтина в сыворотке крови и количеством гемоглобина существует обратно пропорциональная зависимость, которая в некоторых случаях позволяет прояснить причину анемии. Например, если у пациента, страдающего анемией, уровень эритропоэтина в плазме крови высокий, значит, ответная реакция клеток, которые продуцируют гормон, на тканевую гипоксию адекватная, но существует функциональная недостаточность костного мозга [26].

Низкий уровень эритропоэтина у пациента с анемией свидетельствует о его недоста-

точном синтезе, который в ряде случаев может сочетаться с понижением функции костного мозга. Однако на такую простую зависимость оказывает влияние ряд факторов. Поскольку эритропоэтин является мощным фактором роста, активность его проявляется даже в достаточно низких концентрациях, продукция этого вещества в организме постоянно и строго регулируется. Уровень эритропоэтина в плазме крови существенно повышается лишь при понижении уровня гемоглобина ниже 105 г/л.

Различные виды анемий: железодефицитная, апластическая и гемолитическая протекают с повышением уровня эритропоэтина, а анемия при хронических заболеваниях и злокачественных новообразованиях сопровождается существенным сниженным уровнем эритропоэтина.

Таким образом, современные методы клинической лабораторной диагностики позволяют определять уровень эритропоэтина в плазме крови беременных женщин при анемии с высокой точностью. Определение уровня эритропоэтина должно быть широко распространено в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов и применяться в качестве дополнительного метода с целью выяснения причины и проведения дифференциальной диагностики анемии или эритроцитоза, в том числе у беременных женщин [3].

Окислительный метаболизм в эритроцитах и в плазме крови у беременных женщин с анемией. В настоящее время активное внимание многих ученых привлекает роль активных форм кислорода (АФК). Количество производимых клеткой АФК определяется их метаболической активностью, скоростью старения, гибели или пролиферации клеток. АФК образуются как в процессах оксигенации, так и при существовании гипоксии, когда данный процесс вторичен и обусловлен наличием избытка восстановленных эквивалентов при участии катионов железа. Такое состояние возможно при анемии, в том числе у беременных. Однако наиболее активным образование АФК становится в при переходе от состояния гипоксии к нормооксии и гипероксии – в процессе реоксигенации.

Эритроциты являются той клеткой, где образование АФК происходит регулярно и в больших количествах, поскольку с этим связано выполнение их основной функции – отдачи кислорода. Этим объясняется хорошо отлаженная система антирадикальной защиты красных кровяных клеток: наличие большого количе-

ства каталазы и СОД, существование глутатионпероксидазной и глутатионредуктазной систем, наличие антиокислительной активности самого гемоглобина [23].

Таким образом, становится очевидным, что образование свободных радикалов кислорода – это один из универсальных механизмов патогенеза при различных формах повреждения клетки, включая, например: реперфузию клеток после периода ишемии; некоторые медикаментозно-индуцированные формы гемолитической анемии; отравление некоторыми гербицидами; отравление четыреххлористым углеродом; действие ионизирующего излучения; некоторые механизмы старения клетки (например, накопление липидных продуктов в клетке – липофусцинов и цероидов); кислородотоксичность; атерогенез – из-за окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в клетках стенки сосудов [3].

Гемоглобин, являясь самым активным антиоксидантным белком крови, самым первым испытывает действие свободных радикалов кислорода. Процессы пероксидации приводят к окислению железа в геме с образованием метгемоглобина, который совершенно не способен к роли переносчика кислорода [14].

Рядом исследователей доказано, что при избыточной активации процессов пероксидации в клетке организма при воздействии даже минимальных доз ионизирующего излучения или иных неблагоприятных факторов, происходит выраженное нарушение антиоксидантной защиты при снижении содержания витаминов А, С, Е, восстановленного глутатиона.

В ходе исследования было установлено, что у беременных, которые проживают в различных регионах, отмечается интенсификация процессов пероксидации с увеличением содержания малонового диальдегида (МДА) в плазме крови (норма 2,5-3,7 мкмоль/л). У беременных, длительно проживающих в районах даже с незначительным уровнем радионуклидного загрязнения (менее 1 Зв в год), наблюдалась существенная активация процессов перикисного окисления липидов в связи с истощением ферментативной антиоксидантной системы. На это указывали увеличение содержания ТБК-активных продуктов (МДА) в крови и снижение уровня витаминов Е, А, С в плазме крови и восстановленного глутатиона в эритроцитах.

У беременных, которые проживают в регионе с радионуклидным загрязнением 1-5 Ки/км², отмечено уменьшение концентрации восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы. Уровень восстановлен-

ного глутатиона в эритроцитах беременных, которые проживают как в условиях воздействия малых доз радиации, так и в условно чистом регионе, был значительно ниже нормативного (1,85 мкг/г гемоглобина [25]), что может быть связано с формированием его комплексов с солями тяжелых металлов в местах сульфидрильных групп. Выявленный недостаток восстановленного глутатиона может способствовать развитию гемолитических анемий.

Ферменты окислительно-восстановительного превращения глутатиона глутатионпероксидаза (ГП) и глутатионредуктаза (ГР) связаны с мембраной эритроцитов, и увеличение интенсивности ПОЛ, который нарушает структуру клеточной стенки, может приводить к изменению их активности. Недостаточная активация ГР на фоне низкого уровня восстановленного глутатиона, скорее всего, связана с повреждением мембранных структур самих клеток и нарушением процессов образования восстановленного глутатиона.

У женщин, которые проживают в условиях действия ионизирующей радиации, выявлена более низкая глутатионпероксидазная активность крови, доказывающая понижение способности мембран эритроцитов и эндотелия сосудов противостоять пероксидной деструкции. Снижение активности глутатионпероксидазы как селенсодержащего фермента может быть связана также с недостатком в организме селена.

Основываясь на результатах исследований, считают, что патогенетически возникновение анемического синдрома у беременных может быть связано с активизацией процессов ПОЛ под воздействием различных факторов, в том числе экологического. Перекиси липидов, которые образуются в мембранах эритроцитов в местах двойных связей ненасыщенных жирных кислот, приводят к изменениям конформации белков и липидов и к нарушению функции и структуры мембран, нарушению межмолекулярных взаимодействий и рецепции, уменьшению потенциала клетки, нарушению проницаемости и мембранного транспорта [31].

Нарушение конформации глобина в области гемовых карманов приводит к снижению сродства к кислороду, что также, возможно, является следствием процессов перикисного окисления липидов с нарушением рецепции. Также способствует нарушению структуры гемоглобина и снижению работы щитовидной железы.

Повреждающее воздействие пероксидации, скорее всего, опосредовано нарушением

структуры тиоловых групп. Важную функцию в защите сульфгидрильных групп макромолекул выполняет антиоксидантная система глутатиона, которая в свою очередь повышает резистентность мембран эритроцитов к перексидному повреждению и предотвращает окисление железа в геме. Под действием различных экологических факторов недостаток восстановленного глутатиона приводит к окислению тиоловых групп белковых рецепторов, что вызывает конформационные перестройки белков и липидов с изменением межмолекулярных связей, а также окисление самого гема. При наличии аномальных гемоглобинов генерация свободных радикалов увеличивается, изменяются реологические характеристики мембран и ригидность [31]. Комплекс реакций приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови не только на уровне структуры гемоглобина, но и на уровне состояния самих мембран эритроцитов.

Таким образом, под воздействием радиологического фактора у беременных возможно нарушение кислородтранспортной функции крови, состоящее в нарушении процессов синтеза и структуры молекулы гемоглобина, снижении его сродства к кислороду, изменении физико-химических свойств клеточных мембран и вязкости крови, нарушении механизмов транспорта кислорода. Все это приводит к развитию анемического синдрома.

Также авторами не было обнаружено связи анемий беременных со снижением уровня железа в плазме крови. Такие результаты отражают ключевые механизмы развития анемического синдрома среди беременных, а также причины увеличения числа патологических состояний, связанных с ухудшением микроциркуляции из-за изменения текучести эритроцитов [31].

ЛИТЕРАТУРА

1 Асадов Ч. Д. Сывороточный эритропоэтин при промежуточной β -талассемии /Ч. Д. Асадов, М. Б. Гасанова, З. Х. Алимйрзоева // Клинич. лаб. диагностика. – 2012. – №1. – С. 16-18.

2 Анемии у беременных: редкие формы анемий /Под ред. М. Ю. Соколовой [Электронный ресурс] /Режим доступа: <https://medi.ru/info/10422/> (дата обращения 20.05.18 г)

3 Баджиян С. А. Влияние оксидативного стресса на организм человека //Медицинская наука Армении НАН РА. – 2016. – №1. – С. 12-20.

4 Блиндарь В. Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в

клинической практике /В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина //Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 18, №1. – С. 10-16.

5 Бобров С. А. Лечение анемического синдрома, развившегося на фоне воспаления //Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2010. – №6. – С. 12-13.

6 Бородулин В. Б. Эритропоэтин – маркер хронической болезни почек на доклинической стадии /В. Б. Бородулин, Е. Н. Бычков, А. А. Протопопов //Фундаментальные исследования. – 2013. – №11. – С. 22-26.

7 Бурлев В. А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии /В. А. Бурлев, Е. Н. Коноводова /Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – Акушерство и неонатология. – М., 2010. – Т. 1. – С. 393-405.

8 ВОЗ. Оценка фолатного статуса у различных групп населения по концентрации фолата в сыворотке крови и красных кровяных клетках. Информационная система данных о содержании витаминов и минералов в продуктах питания. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2012. [Электронный ресурс] /Режим доступа: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf - (дата обращения 18.05.2018 г).

9 Гепсидин – регулятор гомеостаза железа [Электронный ресурс] /Режим доступа: <https://www.diagen.am/site/for-specialist-item/gepsidin-regulyator-gomeostaza-zheleza> (дата обращения 20.05.18 г.)

10 Галушко Д. А. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом /Д. А. Галушко, Е. Н. Беленький, Л. Н. Александрова //Науч.-практич. ревматол. – 2012. – Т. 52 (3). –С. 19-24.

11 Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. Системные гипертензии. – М., 2010. – С. 5-26.

12 Диагностика и лечение в гинекологии: проблемный подход /Под ред. В. Н. Прилепской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 234 с.

13 Дроздов В. Н. Клинико-диагностическое значение уровня гепсидина в регуляции обмена железа у больных с воспалительными заболеваниями кишечника /В. Н. Дроздов, А. И. Парфенов, А. А. Лищинская //Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2011. – №10. – С. 18-22.

14 Жандаров М. Ю. Болезни системы кроветворения: Учеб.-метод. пособие /М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова. – Гомель:

ГомГМУ, 2014. – 32 с.

15 Керкешко Г. О. Роль активного витамина В12 (холотранскобаламина) в формировании анемии беременных /Г. О. Керкешко, В. В. Дорофейков, Н. А. Патрухина //Журн. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, вып. 5. – С. 96-105.

16 Коноводова Е. Н. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц: Федеральные клинические рекомендации /Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев, В. Н. Серов. – М.: Рос. общество акушеров-гинекологов ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ России, 2013. – С. 26.

17 Коноводова Е. Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение). Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 2008. – 24 с.

18 Коноводова Е. Н. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных /Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев, В. Л. Тютюнник //Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – №10 (5). – С. 26-30.

19 Короткова Н. А. Анемия беременных. Принципы современной терапии /Н. А. Короткова, В. Н. Прилепская //Медицинский совет гинекологии. – 2015. – №2. – С. 58-62.

20 Левина А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа /А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева //Педиатрия. – 2008. – №8 (1). – С. 67-75.

21 Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. Медицинская технология /В. Н. Серов, В. А. Бурлев, Е. Н. Коноводова и др. //Разрешение Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Серия АА 0000151, ФС № 2010/003 от 18 января 2010 г.

22 Малкоч А. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста /А. В. Малкоч, Л. А. Анастасевич, Н. Н. Филатова //Леч. врач. – 2013. – №3. – С. 48-52.

23 Новиков В. Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция /В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – №14 (4). – С. 13-21.

24 Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации /Под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2009. – 322 с.

25 Павлов А. Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негематологических тканях //Вопр. гематол.,

онкол. и иммунопат. в педиатрии. – 2014. – Т. 3, №1. – С. 12-20.

26 Павлов А. Д. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы /А. Д. Павлов, А. Г. Румянцев //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – №7 (2). – С. 5-7.

27 Петухов В. С. Анемия при беременности: современные аспекты проблемы //Охрана материнства и детства. – 2009. – №1 (13). – С. 68-77.

28 Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии = Rationale for drug therapy in obstetrics, gynecology and neonatology: Рук. для врачей /Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М.: Литтерра, 346 с.

29 Руковицын О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции //Онкогематология. – 2016. – №1, Т. 11. – С. 37-46.

30 Серов В. Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц: Учеб. пособие /В. Н. Серов, В. А. Бурлев, Е. Н. Коноводова /Под ред. академика РАМН Г. Т. Сухих, Т. А. Протопоповой. – М., 2009. – 130 с.

31 Сорокина С. Е. Анемии беременных в современных экологических условиях Беларуси: альтернативный взгляд на проблему //Мед. новости. – 2014. – №9. – С. 19-24.

32 Хитров М. В. Анемия беременных /М. В. Хитров, М. Б. Охапкин, И. Н. Ильяшенко [Электронный ресурс] /Режим доступа: <http://www.hematology.ru/general/anaemia/publication/011.pdf> (дата обращения 20.05.18).

33 Чазова И. Е. Прямой ингибитор ренина алискирен: новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии /И. Е. Чазова, В. В. Фомин, Е. М. Пальцева //Клинич. нефрология. – 2009. – №1. – С. 44-49.

34 Чазова И. Е. Прямой ингибитор ренина алискирен: возможности коррекции кардиоренального синдрома /И. Е. Чазова, В. В. Фомин //Системные гипертензии. – 2009. – №4. – С. 53-58.

35 Breymann C. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum /C. Breymann, A. Krafft //Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2012. – №3-4. – P. 135-142.

36 Brissot P. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity /P. Brissot, M. Ropert, L. C. Lee //Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – V. 1820 (3). – P. 403-410.

37 Dame C. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system /C. Dame, P. Bartmann, E.

Wolber et al. //Brain Res. Dev. Brain Res. – 2010. – V. 29. – P. 69-74.

38 Jaworski J. Decreased expression of integrins by hematopoietic cells in patients with rheumatoid arthritis and anemia: relationship with bone marrow cytokine levels /J. Jaworski, W. Maslinski, J. Pazdur //Allergol. Clin. Immunol. – 2008. – V. 18 (1). – P. 17-21.

39 Ludwig H. Symptomatology of anemia / H. Ludwig, K. Strasser //Semin. Oncol. – 2011. – V. 28. – P. 7-14.

40 Nikolaisen C. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality /C. Nikolaisen, Y. Figenschau, J. C. Nossent //J. Rheumatol. – 2008. – V. 35 (3). – P. 380-386.

41 Steinmets T. Clinical experience with ferric carboximaltose in treatment of cancer- and chemotherapy-associated anemia /T. Steinmets, B. Tschene, O. Harlin //Ann Oncol. – 2013. – V. 24 (2). – P. 475-482.

42 Tarantino G. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepsidin release during inflammation: in vitro study /G. Tarantino, E. Brillì, G. Giordano, A. Torelli //Blood. – 2015. – V. 126. – P. 4563-4565.

REFERENCES

1 Asadov Ch. D. Syvorotochnyj jeritropojetin pri promezhutochnoj β -talassemii /Ch. D. Asadov, M. B. Gasanova, Z. H. Alimirzoeva //Klinich. lab. diagnostika. – 2012. – №1. – S.16-18.

2 Anemii u beremennyh: redkie formy anemij /Pod red. M. Ju. Sokolovoj [Jelektronnyj resurs] /Rezhim dostupa: <https://medi.ru/info/10422/> (data obrashhenija 20.05.18 g)

3 Badzhinjan S. A. Vlijanie oksidativnogo stressa na organizm cheloveka //Medicinskaja nauka Armenii NAN RA.– 2016. – №1.– S. 12-20.

4 Blindar' V. N. Diagnosticheskaja znachimost' opredelenija urovnja jeritropojetina v klinicheskoy praktike /V. N. Blindar', G. N. Zubrihina //Vestn. RONC im. N. N. Blohina RAMN. – 2009. – T. 18, №1. – S. 10-16.

5 Bobrov S. A. Lechenie anemicheskogo sindroma, razvivshegosja na fone vospalenija //Bjul. Federal'nogo centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V. A. Almazova. – 2010. – №6. – S. 12-13.

6 Borodulin V. B. Jeritropojetin – markjor hronicheskoy bolezni pohekna doklinicheskoy stadii /V. B. Borodulin, E. N. Bychkov, A. A. Protopopov //Fundamental'nye issledovanija. – 2013. – №11. – S. 22-26.

7 Burlev V. A. Zhelezodeficitnye sostojanija u beremennyh i rodil'nic. Racional'naja farma-

koterapija v akusherstve i ginekologii /V. A. Burlev, E. N. Konovodova /Pod red. V. N. Serova, G. T. Suhij. – Akusherstvo i neonatologija. – M., 2010. – T. 1. – C. 393-405.

8 VOZ. Ocenka folatnogo statusa u razlichnyh grupp naselenija po koncentracii folata v syvoroтке krovi i krasnyh krovjanyh kletkah. Informacionnaja sistema dannyh o sodержanii vitaminov i mineralov v produktah pitaniya. – Zheneva: Vsemirnaja organizacija zdravooхранenija, 2012. [Jelektronnyj resurs] /Rezhim dostupa: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf - (data obrashhenija 18.05.2018 g).

9 Gepsidin – reguljator gomeostaza zheleza [Jelektronnyj resurs] /Rezhim dostupa: <https://www.diagen.am/site/for-specialist-item/gepsidin-regulyator-gomeostaza-zheleza> (data obrashhenija 20.05.18 g.)

10 Galushko D. A. Rol' gepsidina v razvitii anemii u bol'nyh revmatoidnym artritom /D. A. Galushko, E. N. Belen'kij, L. N. Aleksandrova //Nauch.-praktich. revmatol. – 2012. – T. 52 (3). – S. 19-24.

11 Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii: Rossijskie rekomendacii. Sistemnye gipertenzii. – M., 2010. – S. 5-26.

12 Diagnostika i lechenie v ginekologii: problemnyj podhod /Pod red. V. N. Prilepskoj. – M. : GJeOTAR-Media, 2010. – 234 s.

13 Drozdov V. N. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie urovnja gepsidina v reguljacii obmena zheleza u bol'nyh s vospalitel'nymi zabolevanijami kishchnika /V. N. Drozdov, A. I. Parfenov, A. A. Lishhinskaja //Jeksperim. i klinich. gastrojenterologija. – 2011. – №10. – S. 18-22.

14 Zhandarov M. Ju. Bolezni sistemy krovotvorenija: Ucheb.-metod. posobie /M. Ju. Zhandarov, L. A. Martem'janova. – Gomel': GomGMU, 2014. – 32 s.

15 Kerkeshko G. O. Rol' aktivnogo vitamina V12 (holotranskobalamina) v formirovanii anemii beremennyh /G. O. Kerkeshko, V. V. Dorofejkov, N. A. Patruhina //Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. – 2015. – T. 64, vyp. 5. – S. 96-105.

16 Konovodova E. N. Diagnostika, profilaktika i lechenie zhelezodeficitnyh sostojanij u beremennyh i rodil'nic: Federal'nye klinicheskie rekomendacii /E. N. Konovodova, V. A. Burlev, V. N. Serov. – M.: Ros. obshhestvo akusherov-ginekologov FGBU «NC AGiP im. V.I. Kulakova» MZ Rossii, 2013. – S. 26.

17 Konovodova E. N. Zhelezodeficitnye sostojanija u beremennyh i rodil'nic (patogenez, diagnostika, profilaktika, lechenie). Avtoref. dis.

...d-ra med. nauk. – M., 2008. – 24 s.

18 Konovodova E. N. Jefferktivnost' terapii latentnogo deficita zheleza u beremennyh /E. N. Konovodova, V. A. Burlev, V. L. Tjutjunnik //Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2011. – №10 (5). – S. 26-30.

19 Korotkova N. A. Anemija beremennyh. Principy sovremennoj terapii /N. A. Korotkova, V. N. Prilepskaja //Medicinskij sovet ginekologii. – 2015. – №2. – S. 58-62.

20 Levina A. A. Gepsidin kak reguljator gomeostaza zheleza /A. A. Levina, T. V. Kazjukova, N. V. Cvetaeva //Pediatrija. – 2008. – №8 (1). – S. 67-75.

21 Lechenie manifestnogo deficita zheleza u beremennyh i rodil'nic. Medicinskaja tehnologija /V. N. Serov, V. A. Burlev, E. N. Konovodova i dr. //Razreshenie Federal'noj Sluzhby po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitija. Serija AA 0000151, FS № 2010/003 ot 18 janvarja 2010 g.

22 Malkoch A. V. Zhelezodeficitnye sostojanija i zhelezodeficitnaja anemija u zhenshhin detorodnogo vozrasta /A. V. Malkoch, L. A. Anastasevich, N. N. Filatova //Lech. vrach. – 2013. – №3. – S. 48-52.

23 Novikov V. E. Rol' aktivnyh form kislороda v fiziologii i patologii kletki i ih farmakologicheskaja reguljacija /V. E. Novikov, O. S. Levchenkova, E. V. Pozhilova //Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii. – 2014. – №14 (4). – S. 13-21.

24 Osnovnye pokazateli dejatel'nosti sluzhby ohrany zdorov'ja materi i rebenka v Rossijskoj Federacii /Pod red. G. T. Suhih, L. V. Adamjan. – M., 2009. – 322 s.

25 Pavlov A. D. Biologicheskaja i klinicheskaja rol' jeritropojetina i ego receptora v negematologicheskikh tkanjah //Vopr. gematol., onkol. i immunopat. v pediatrii. – 2014. – T. 3, №1. – S. 12-20.

26 Pavlov A. D. Jeritropojetin: novye aspekty i perspektivy /A. D. Pavlov, A. G. Rumjancev //Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. – 2008. – №7 (2). – C. 5-7.

27 Petuhov V. S. Anemija pri beremennosti: sovremennye aspekty problemy //Ohrana materinstva i detstva. – 2009. – №1 (13). – C. 68-77.

28 Racional'naja farmakoterapija v akusherstve, ginekologii i neonatologii = Rationale for drug therapy in obstetrics, gynecology and neonatology: Ruk. dlja vrachej /Pod red. V. N. Serova, G. T. Suhih. – M.: Litterra, 346 s.

29 Rukovicyn O. A. Anemija hronicheskikh zabojevanij: otdel'nye aspekty patogeneza i puti korekcii //Onkogematologija. – 2016. – №1, T.

11. – S. 37-46.

30 Serov V. N. Zhelezodeficitnye sostojanija u beremennyh i rodil'nic: Ucheb. posobie /V. N. Serov, V. A. Burlev, E. N. Konovodova /Pod red. akademika RAMN G. T. Suhih, T. A. Protopopovoj. – M., 2009. – 130 s.

31 Sorokina S. E. Anemii beremennyh v sovremennyh jekologicheskikh uslovijah Belarusi: al'ternativnyj vzgljad na problemu //Med. novosti. – 2014. – №9. – S. 19-24.

32 Hitrov M. V. Anemija beremennyh /M. V. Hitrov, M. B. Ohapkin, I. N. Il'jashenko [Jelektronnyj resurs] /Rezhim dostupa: <http://www.hematology.ru/general/anaemia/publication/011.pdf> (data obrashhenija 20.05.18).

33 Chazova I. E. Prjamoj ingibitor renina aliskiren: novye vozmozhnosti zashhity pochek pri arterial'noj gipertonii /I. E. Chazova, V. V. Fomin, E. M. Pal'ceva //Klinich. nefrologija. – 2009. – №1. – S. 44-49.

34 Chazova I. E. Prjamoj ingibitor renina aliskiren: vozmozhnosti korekcii kardiorrenal'nogo sindroma /I. E. Chazova, V. V. Fomin //Sistemnye gipertenzii. – 2009. – №4. – S. 53 -58.

35 Breymann C. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum /C. Breymann, A. Krafft //Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2012. – №3-4. – P. 135-142.

36 Brissot P. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity /P. Brissot, M. Ropert, L. C. Lee //Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – V. 1820 (3). – P. 403-410.

37 Dame C. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system /C. Dame, P. Bartmann, E. Wolber et al. //Brain Res. Dev. Brain Res. – 2010. – V. 29. – P. 69-74.

38 Jaworski J. Decreased expression of integrins by hematopoietic cells in patients with rheumatoid arthritis and anemia: relationship with bone marrow cytokine levels /J. Jaworski, W. Maslinski, J. Pazdur //Allergol. Clin. Immunol. – 2008. – V. 18 (1). – P. 17-21.

39 Ludwig H. Symptomatology of anemia /H. Ludwig, K. Strasser //Semin. Oncol. – 2011. – V. 28. – P. 7-14.

40 Nikolaisen C. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality /C. Nikolaisen, Y. Figenschau, J. C. Nossent //J. Rheumatol. – 2008. – V. 35 (3). – P. 380-386.

41 Steinmets T. Clinical experience with ferric carboximaltose in treatment of cancer- and chemotherapy-associated anemia /T. Steinmets,

B. Tschechne, O. Harlin //Ann Oncol. – 2013. – V. 24 (2). – P. 475-482.

42 Tarantino G. Innovative oral iron sup-

plement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepsidin release during inflammation: in vitro study /G. Tarantino, E. Brilli, G. Giordano, A. To-

Д. В. Вазенмиллер, Д. Е. Омертаева, Л. Б. Айтишева, О. А. Понамарева
ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ АНЕМИЯ: ТАРАЛУЫ, ДИАГНОСТИКАСЫ, ТҮЗЕТУ ТӘСІЛДЕРІ
Қарағанды мемлекеттік медицина университеті (Қарағанды, Қазақстан)

Ұсынылған әдебиет шолуында жалпы ағзадағы және жүктілік кезіндегі темір алмасуының негізгі мәселелері мен бұған қазіргі заманғы көзқарас берілген. Жүктілік кезіндегі анемияның даму механизміне әртүрлі көзқарастар ұсынылып, анемияның қорғаныш ролі атап көрсетілген, сол сияқты жүктілік кезіндегі анемия түрлері, олардың диагностикалық өлшемдері мен түзету әдістері берілген. Сол сияқты анемия диагностикасындағы эритропоэтин мен гепсидин роліне талдау жасалған, соның ішінде жүкті әйелдердегі анемия түрлері талданған. Гипоксия деңгейіне адекватты емес өз эритропоэтинін әзірлеу анемияның туындауына әкелуі мүмкін екені дәлелденген, ал гепсидин ролі анемия дамуымен темір алмасуы параметрлеріндегі клиникалық бұзылушылықтармен байланысты. Анемиясы бар жүкті әйелдердің эритроциттері мен қан плазмасындағы қышқылдандырушы метаболизм тақырыбы сөз болған. Қандағы ең белсенді антиоксидантты белок болып табылатын гемоглобин, кислородтың бос радикалдарының әрекетін бірінші сынайды. Пероксидация үдерістері метгемоглобин құралуымен гемдегі темірдің қышқылдануына әкеледі, ол кислород тасымалдаушысы роліне мүлдем қабілетсіз.

Кілт сөздер: анемия, жүктілік, гемоглобин, гипоксия

D. V. Vazenmiller, D. Ye. Omertayeva, L. B. Aitischeva, O. A. Ponamaryova
ANEMIA IN PREGNANCY: PREVALENCE, DIAGNOSTICS, METHODS OF CORRECTION
Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan)

The presented review of the literature reflects the main problems and modern view on the exchange of iron in the body as a whole and in the process of pregnancy in particular. Various views on the mechanisms of the development of anemia in pregnancy are highlighted, which emphasizes the protective role of anemia, as well as questions of anemia in pregnancy, their diagnostic criteria and methods of correction. The role of erythropoietin and hepcidin in the diagnosis of anemia, including in pregnant women with different types of anemia, has also been analyzed. It is proved that the inadequate production of its own erythropoietin can lead to anemia, and the role of hepcidin is associated with clinical disorders in the parameters of iron metabolism with the development of anemia. The topic of oxidative metabolism in erythrocytes and plasma in pregnant women with anemia is touched. Hemoglobin, being the most active antioxidant blood protein, is the first to experience the action of free oxygen radicals. Peroxidation processes lead to the oxidation of iron in the heme with the formation of methemoglobin, which is completely incapable of the role of an oxygen carrier.

Key words: anemia, pregnancy, hemoglobin, hypoxia