

Анемия у беременных женщин с хронической болезнью почек

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², А.В. Ватазин¹, С.В. Новикова²,
Т.С. Будыкина², Е.В. Шестеро¹, Д.В. Пензева¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Россия, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 110000 Россия, Москва, ул. Покровка, дом 22А

Anemia in pregnant women with chronic kidney disease

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², A.V. Vatazin¹, S.V. Novikova²,
T.S. Budikina², E.V. Shestero¹, D.V. Penzeva¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
129110 Moscow, Russian Federation, Shchepkina str., 61/2

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
110000 Moscow, Russian Federation, Pokrovka str., 22A

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, беременность, анемия, гемоглобин, исходы беременности

Резюме

Цель работы: изучить частоту и клинические особенности анемии у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) во время беременности и в послеродовом периоде, а также влияние анемии на исходы беременности при ХБП.

Методы: в исследование включены 290 беременных с ХБП 1-5 стадий (возраст $29,4 \pm 5,01$ лет) и длительностью заболевания почек 12,0 [6,0; 20,5] лет, наблюдавшихся в 2011-2017 гг., и 19 здоровых беременных (возраст $29,54 \pm 4,35$ лет). Во время беременности и в послеродовом периоде выполнялись клинический анализ крови, исследования уровня креатинина сыворотки, альбумина, фибриногена, С-реактивного белка, сывороточного железа, ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, фолатов и эритропоэтина.

Результаты: анемия выявлена у 36,8% здоровых беременных, у 36,0% женщин с ХБП 1 стадии, у 50,0% – с ХБП 2, у 78,7% – с ХБП 3А, у 83,3% – с ХБП 3Б, у 85,7% – с ХБП 4, у 100% – с ХБП 5 стадии. Тяжелая анемия встречалась только при ХБП 3-5 стадий с частотой 7,4%. Наиболее низкие значения гемоглобина наблюдались при ХБП 3-5 стадий в послеродовом периоде – 86 [77; 101,5] г/л. У пациенток с анемией были достоверно ниже среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, уровень трансферрина и альбумина, выше – коэффициент разнородности размера эритроцитов и уровень ферритина. У беременных с ХБП отсутствовала корреляция между уровнями гемоглобина и эритропоэтина. Выявлена достоверная положительная корреляция уровня гемоглобина во всех триместрах беременности со сроками родоразрешения и с индексом Кетле.

Заключение: анемия чаще встречается у беременных с ХБП, развивается в связи с недостаточностью эритропоэтина, отчасти – дефицитом железа и системным воспалением, оказывает неблагоприятное влияние на исходы беременности.

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна
e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Elena Prokopenko
e-mail: renalnephron@gmail.com

Abstract

Aim: to determine the incidence and clinical features of anemia in women with chronic kidney disease (CKD) during pregnancy and postpartum period and the effect of anemia on pregnancy outcomes in women with CKD.

Methods: 290 pregnant women with CKD 1-5 stages (age 29.4 ± 5.01 years) and disease duration 12.0 [6.0; 20.5] years, observed in 2011-2017, and 19 healthy pregnancies (age 29.54 ± 4.35 years) were included to the study. During pregnancy and in puerperium clinical blood test was taken and serum creatinine, albumin, fibrinogen, C-reactive protein, serum iron, ferritin, soluble transferrin receptors, folates and erythropoietin were studied.

Results: anemia was detected in 36.8% of healthy pregnant women, in 36.0% of women with CKD stage 1, in 50.0% of women with CKD 2, 78.7% in women with CKD3A, 83.3% in women with CKD 3B, 85.7% in women with CKD 4, and in 100% of those with CKD stage 5. Severe anemia occurred only in CKD 3-5 with a frequency of 7.4%. The lowest values of hemoglobin level were observed in women with CKD 3-5 in the postpartum period – 86 [77;101.5] g/l. In patients with anemia, the mean hemoglobin content in erythrocyte, levels of transferrin and albumin were significantly lower, and erythrocyte size heterogeneity coefficient and ferritin level were higher. In CKD pregnant women there was no correlation between hemoglobin and erythropoietin levels. A significant positive correlation of hemoglobin level with terms of delivery and the Quetelet index was revealed in all trimesters of pregnancy.

Conclusion: anemia is common in CKD pregnant women, develops due to erythropoietin deficiency, in part due to iron deficiency and systemic inflammation, and has adverse effect on pregnancy outcomes.

Key words: chronic kidney disease, pregnancy, anemia, hemoglobin, pregnancy outcomes

Введение

Анемия является важной клинической проблемой беременности – даже в общей популяции беременных снижение гемоглобина наблюдается в 42% случаев [1]. Наиболее распространенной при беременности является железодефицитная анемия (ЖДА), однако помимо дефицита железа могут встречаться и другие причины значимого снижения гемоглобина в период гестации, например, дефицит фолатов и кобаламина [2, 3, 4, 5]. Более редко у беременных наблюдаются апластическая и гемолитическая анемии.

При хронической болезни почек (ХБП) основной причиной анемии является недостаток выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО), но играют свою роль и укорочение жизни эритроцитов в условиях уремического окружения при продвинутых стадиях ХБП, и дефицит железа. Таким образом, почечная анемия является ЭПО-дефицитной с признаками гемолиза и дефицита железа [6]. Однако вклад различных причин в развитие анемии при ХБП несколько изменяется в период гестации, поскольку даже при физиологически протекающей беременности резко увеличивается потребность в железе [7]. Анемия у беременных с ХБП является примером гипорегенераторной анемии с нарастающим без соответствующей коррекции железодефицитом. Кроме того, при беременности возможно развитие воспалительных заболеваний, при которых выброс провоспалительных цитокинов способствует (через повышенную выработку гепсидина) снижению абсорбции железа в кишечнике и блокированию высвобождения железа из макрофагов [8]. Таким образом, происходят изменения обмена железа, характерные для анемии хронических заболеваний – понижение уровня железа,

доступного для кроветворения, при достаточных его запасах в ретикулоэндотелиальной системе [9].

Для диагностики анемии и выявления ее причин, помимо выполнения общего анализа крови, дающего представление об уровне гемоглобина и характеристиках эритроцитов, необходимы некоторые дополнительные лабораторные тесты. Состояние запасов железа в организме достаточно точно характеризуется уровнем сывороточного ферритина, поэтому определение ферритина стало золотым стандартом выявления дефицита железа, в том числе при беременности [10]. Однако представления о нормальном уровне ферритина у беременных несколько различаются: одни авторы считают нормой в период беременности значения в интервале 15-150 мкг/л, другие – 10-68 мкг/л [11, 12]. Но большинство исследователей полагает, что уровень ферритина у беременных менее 15 мкг/л соответствует выраженному железодефициту, а назначать препараты железа следует при значении ферритина менее 30 мкг/л [10]. Следует отметить, что у пациентов с ХБП и анемией (вне беременности) абсолютным дефицитом железа принято считать такое снижение его запасов, при котором ферритин сыворотки становится ниже 100 мкг/л [6, 13], что, по-видимому, не совсем применимо у беременных с ХБП. Однако в некоторых ситуациях уровень ферритина может быть высоким несоответственно истинным запасам железа – это наблюдается при воспалении любого генеза. В сложных случаях для подтверждения железодефицита рекомендуют дополнительно определять процент гипохромных эритроцитов, коэффициент насыщения трансферрина и содержание растворимых рецепторов трансферрина (pTf). Уровень pTf, которые в отличие от ферритина не участвуют в острофазовых

реакциях, отражает адекватность поступления железа в клетки костного мозга. При ЖДА уровень ферритина и рРГф в плазме крови изменяется разнонаправленно: ферритина – снижается, рРГф – повышается в 2-3 раза, и, наоборот, при анемии хронических заболеваний уровень ферритина нормальный или высокий, а содержание рРГф снижено [14, 15, 16].

Важным регулятором гомеостаза в организме является ЭПО, выработка которого в физиологических условиях экспоненциально повышается при снижении уровня гемоглобина. Однако при ХБП даже в ранних стадиях имеются нарушения выработки ЭПО в ответ на гипоксию, а беременность только усугубляет данную проблему [17]. При выраженной постгеморрагической анемии уровень эндогенного ЭПО может повышаться в сотни и даже тысячи раз по сравнению с исходным, но у большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью этого не происходит из-за обусловленных нефросклерозом нарушений сложного взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимого для нормального эритропоэза [6].

Хорошо известно, что анемия является мощным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и кардиальной смерти у пациентов с ХБП [13, 18]. С другой стороны, анемия ассоциирована с акушерскими и перинатальными осложнениями. Железодефицитная анемия во время беременности коррелирует с повышенной частотой преждевременных родов, рождением малых для гестационного возраста детей, а также с железодефицитом у новорожденных, который может нарушать развитие слухового восприятия и памяти у младенцев [19, 20, 21]. Анемия беременных, которая усугубляется кровопотерей в родах, также может способствовать повышению частоты преэклампсии (ПЭ), преждевременной отслойки плаценты, потребности в гемотранфузиях, сердечной недостаточности и материнской смертности [22, 23, 24].

Наиболее часто для лечения анемии, ассоциированной с беременностью, используют пероральные препараты железа [2, 25]. Однако у беременных с ХБП может возникать необходимость в применении внутривенных препаратов железа и эритропоэтинов, безопасность которых при использовании во время беременности показана в ряде исследований [26, 27]. У пациенток с ХБП 5 стадии, получающих лечение программным гемодиализом, во время беременности (а количество описаний подобных клинических случаев растет) используют только внутривенные препараты железа, а также препараты эритропоэтина в обязательном порядке [28, 29].

Несмотря на большое количество работ, посвященных анемии при ХБП и анемии у беременных как отдельным проблемам, информации об особенностях анемии у беременных женщин, страдающих ХБП, крайне мало.

Целью нашего исследования было изучение частоты и клинических особенностей анемии

у пациенток с хронической болезнью почек во время беременности и в послеродовом периоде, а также влияния анемии на исходы беременности.

Пациенты и методы

В исследование включены 290 беременных с ХБП различных стадий, обратившихся на специализированный прием в ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2011-2017 гг. и в дальнейшем наблюдавшихся в течение беременности и в послеродовом периоде акушером-гинекологом данного учреждения и нефрологом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Группы сравнения составили 19 здоровых беременных. Все беременности наступили спонтанно. Критериями исключения были многоплодная беременность и беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения).

Стадия ХБП определялась по значению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до беременности, принимая во внимание гестационное увеличение СКФ. На момент наступления беременности ХБП 1 стадии имели 178 женщин, ХБП 2 стадии – 46, ХБП 3А стадии – 47, ХБП 3Б стадии – 6, ХБП 4 стадии – 7, ХБП 5 стадии – 6 пациенток. Всем женщинам с ХБП стадий 3Б-5, имевшим уровень креатинина сыворотки более 200 мкмоль/л (в том числе пациенткам с ХБП 5 стадии, получавшим лечение программным гемодиализом), на основании действующего приказа № 736 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 03.12.2007 г. "Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности", предлагалось прерывание беременности, от которого пациентки категорически отказались.

Средний возраст на момент наступления беременности составил у женщин с ХБП $29,4 \pm 5,01$ лет, в группе сравнения – $29,54 \pm 4,35$ лет. Длительность хронического заболевания почек составила $12,0 [6,0; 20,5]$ лет. У женщин с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на момент зачатия длительность стажа хронической почечной недостаточности составила в $4,0 [2,0; 6,0]$ лет. У 121 (41,7%) пациентки в качестве основного нефрологического диагноза имелся хронический гломерулонефрит, у 14 (4,8%) – гломерулонефрит в рамках системной красной волчанки или системного васкулита, у 11 (3,8%) – диабетическая нефропатия, у 103 (35,5%) – аномалии развития почек и почечных сосудов в сочетании со вторичным пиелонефритом у большинства пациенток, у 17 (5,9%) – почечнокаменная болезнь в сочетании с пиелонефритом, у 13 (4,5%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, и еще у 11 (3,8%) больных – первичный хронический пиелонефрит. Морфологический вариант гломерулонефрита был известен только у 23 пациенток, из них у 12 после нефробиопсии констатирована IgA-нефропатия,

у 6 выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз, также было по 1 случаю мембранозной нефропатии, мембранопротрофиеративного, экстракапиллярного, диффузного протрофиеративного, диффузного фибропластического гломерулонефрита.

В момент наступления беременности никто из пациенток с первичным или вторичным хроническим гломерулонефритом не получал патогенетической терапии кортикостероидами и/или иммуносупрессантами, за исключением двух женщин с трансплантацированной почкой, принимавших преднизолон и ингибиторы кальцинейрина для профилактики отторжения ренального трансплантата.

Всем пациенткам, которые планировали беременность и постоянно принимали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, было рекомендовано отменить эти препараты до наступления беременности. Если беременность была незапланированной, то препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и статины отменяли сразу же после констатации беременности. У пациенток с хронической артериальной гипертензией для коррекции АД во время беременности использовали дигидропиридиновые антагонисты кальция или допегит или селективные бета-адреноблокаторы или сочетания препаратов указанных групп. На этапе предгравидарной подготовки пациентки принимали гестаген-содержащие медикаменты – дидрогестерон или прогестерон натуральный микронизированный. До беременности препараты назначались во вторую фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до 20 недель гестации и с постепенной их отменой в течение недели. Женщинам, которые не планировали беременность, данные препараты назначались в ранние сроки гестации. Пациенткам с ХБП, начиная с предгравидарной подготовки или с ранних сроков беременности до родоразрешения проводилось п/к введение низкомолекулярного гепарина 1-2 раза в сутки или нефракционированного гепарина в инъекциях через небулайзер по 12,5-25 тыс. ЕД 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Показаниями к терапии нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами являлись хроническая почечная недостаточность, хроническая артериальная гипертензия, а также протеинурия с потерей белка более 2 г в сутки. Антикоагулянты отменялись не позже, чем за 12 часов до родов с возобновлением лечения в первые сутки послеродового периода. В дальнейшем терапия продолжалась до 5-6 недель. Все женщины с ХБП во время беременности также принимали антиагреганты – дипиридабол по 75 мг 3 раза в сутки или ацетилсалициловую кислоту 75-100 г/сут.

Присоединение ПЭ диагностировалось при появлении (или нарастании тяжести) АГ в сочетании с протеинурией не менее 300 мг/сут после 20-й недели беременности и отсутствии других причин

повышения АД и появления белка в моче. У женщин с ХБП и исходно имевшейся протеинурией ПЭ констатировалась при неуклонном нарастании протеинурии в сочетании с появлением/усугублением АГ. Дополнительными признаками, свидетельствующим в пользу ПЭ, считались нарастающее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и прогрессивный рост ангиогенного коэффициента sPlt1/PlGF. Ни у кого из пациенток, включенных в исследование, не наблюдалось развития HELLP-синдрома или/и ДВС-синдрома.

Частота визитов беременных к врачу составляла не менее 1 раза 4 недели в первом и втором триместрах беременности, и не менее 1 раза в 2 недели – в третьем триместре. У всех пациенток с ХБП и у женщин группы контроля проводился клинический анализ крови (с определением эритроцитарных индексов) не менее 2 раз в триместр и после родов (первые 4 недели). Общий анализ мочи проводился не менее 1 раза в 2 недели, исследование суточной протеинурии – не менее 1 раза в 4 недели. Не менее 1 раза в триместр исследовались креатинин сыворотки, альбумин, фибриноген, С-реактивный белок, сывороточное железо, ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, уровень фолатов и эритропоэтина в крови.

В соответствии с определением ВОЗ диагноз анемии устанавливался у беременных при снижении гемоглобина ниже 110 г/л, а во втором триместре – ниже 105 г/л [5, 30]. При снижении уровня гемоглобина в пределах 109-91 г/л диагностировалась анемия легкой степени, 90-71 г/л – средней степени, 70 г/л и ниже – анемия тяжелой степени. Для лечения анемии во время беременности использовались пероральные препараты железа в сочетании с фолиевой кислотой. В случаях недостаточной эффективности препаратов, принимаемых внутрь, переходили на введение препаратов железа в/в, в отдельных случаях (у пациенток с ХБП 4-5 стадии и у беременных с трансплантацированной почкой) лечение дополнялось эритропоэтинами короткого или продленного действия. При развитии тяжелой анемии в послеродовом периоде продолжали лечение препаратами железа, преимущественно в/в, и добавляли введение эритропоэз-стимулирующих препаратов длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, 1-2 введения по 75-100 мкг п/к). Трансфузии эритроцитов для планового лечения анемии не использовались.

Для оценки физического развития новорожденных использовались определение роста, массы тела, а также индекса Кетле: отношение вес (г): рост (см). Нормальные значения индекса Кетле – 60-70 г/см.

Статистическая обработка данных. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде "среднее значение ± стандартное отклонение"; показатели с распределением,

отличающимся от нормального, описывались как "медiana (минимум – максимум); число пациентов" либо "медiana [первый квартиль; третий квартиль]"; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Сравнения групп пациентов по показателям с нормальным распределением проводились с использованием Т-критерия для двух независимых выборок без предположения равенства дисперсий. Показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи непараметрических критериев: U-критерий (критерий Манна-Уитни) в случае двух независимых выборок, Н-критерий (критерий Крускала-Уоллеса) – для трех и более независимых выборок. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ -квадрат Пирсона. Связи между показателями исследовались при помощи вычисления коэффициентов корреляции Пирсона (для нормально распределенных количественных показателей) либо ранговых коэффициентов корреляции Спирмена (когда хотя бы один показатель является порядковым).

В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

Анемия выявлена у значительной доли беременных с ХБП различных стадий и у 36,8% здоровых беременных (Таблица 1). Частота развития анемии зависела от тяжести ХБП: чем выше была стадия ХБП, тем больше была доля больных с анемией ($R=0,549$; $p<0,001$ при сравнении всех групп). Если в группе ХБП 1 стадии анемия в период гестации была выявлена у 36,0% пациенток, что сравнимо с группой здоровых женщин, то в группе ХБП 2 стадии этот показатель составил уже 50,0%, ХБП 3А стадии – 78,7%, ХБП 3Б стадии – 83,2%, ХБП 4 стадии – 85,7%. В группе беременных с ХБП 5 стадии анемия наблюдалась в 100% случаев.

Тяжесть анемии также четко зависела от стадии ХБП (Таблица 2).

У здоровых женщин отмечалась только анемия легкой степени, но уже в группе пациенток с ХБП 1 стадии, т.е. с нормальным уровнем СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²), среди беременных с анемией доля женщин с анемией средней степени тяжести составила 17,2%, с ХБП 2 стадии – 30,4%, а с ХБП 3-5 стадий – 46,3%. В последней группе были пациентки с тяжелой анемией в период гестации (их доля составила 7,4%), несмотря на то, что все беременные получали адекватные дозы препаратов железа, фолиевой кислоты, а при необходимости – и препараты эритропоэтина.

Интересна динамика гемоглобина во время беременности. В группе сравнения, которую составили здоровые женщины, медiana гемоглобина была ниже во втором и третьем триместре по сравнению с первым

Таблица 1 | Table 1

Частота анемии у беременных с различными стадиями хронической болезни почек и у здоровых беременных

The incidence of anemia in pregnant women with different stages of chronic kidney disease and in healthy pregnant women

Группы	Без анемии	С анемией
Здоровые ($n=19$)	63,2%	36,8%
ХБП 1 стадии ($n=178$)	64,0%	36,0%
ХБП 2 стадии ($n=46$)	50,0%	50,0%
ХБП 3А стадии ($n=47$)	21,3%	78,7%
ХБП 3Б стадии ($n=6$)	16,7%	83,3%
ХБП 4 стадии ($n=7$)	14,3%	85,7%
ХБП 5 стадии ($n=6$)	0,0%	100,0%
ХБП 3-5 стадий ($n=66$)	18,2%	81,8%

Таблица 2 | Table 2

Характеристика тяжести анемии у беременных с различными стадиями хронической болезни почек и у здоровых беременных

Severity of the anemia in pregnant women with different stages of chronic kidney disease and in healthy pregnant women

Группы	Анемия легкой степени	Анемия средней тяжести	Тяжелая анемия
Здоровые ($n=19$)	100,0%	0,0%	0,0%
ХБП 1 стадии ($n=178$)	82,8%	17,2%	0,0%
ХБП 2 стадии ($n=46$)	69,6%	30,4%	0,0%
ХБП 3-5 стадий ($n=66$)	46,3%	46,3%	7,4%

триместром беременности, хотя и не достигала уровня ниже 110 г/л (Рисунок 1). После родов гемоглобин быстро возвращался к значениям первого триместра.

Несколько по-другому выглядела динамика гемоглобина у женщин с ХБП 1-2 стадий (Рисунок 2). В первом триместре медiana гемоглобина была 123 г/л (а до беременности – 132 г/л), далее уровень гемоглобина, как и у здоровых женщин, снижался ко второму триместру беременности и составлял 113 [108; 120] г/л, оставался примерно на том же уровне в третьем триместре – 115,5 [107,3; 124] г/л, но в послеродовом периоде (в течение месяца) не возвращался не только к уровню до беременности, но и к уровню первого триместра, составляя 114 [103; 125,5] г/л. Как мы видим, в данной группе во всех трех триместрах и после родов медiana гемоглобина превышала 100 г/л.

У беременных с ХБП 3-5 стадий, т.е. с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², до беременности у большинства пациенток анемии не было: в группе в целом гемоглобин составлял 129 [118,8; 139,8] г/л (Рисунок 3). В первом триместре уровень гемоглобина существенно снижался – до 117 [106; 125,5] г/л,

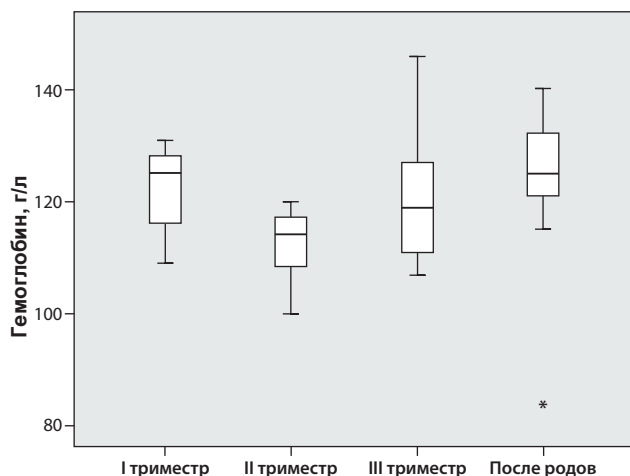


Рис. 1. Динамика гемоглобина во время беременности у здоровых женщин (группа сравнения)

Fig. 1. Dynamics of hemoglobin during pregnancy in healthy women

во втором триместре происходило дальнейшее снижение – до 97,5 [91; 107,8] г/л, в третьем триместре гемоглобин оставался примерно на том же уровне – 101 [91,5; 114] г/л. В послеродовом периоде, несмотря на обычную кровопотерю при родах (как самопроизвольных, так и оперативных), уровень гемоглобина существенно снижался и был равен 86 [77; 101,5] г/л.

Было выполнено сравнение показателей гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов в группе беременных с ХБП без почечной недостаточности (ХБП 1-2 стадии) и в группе женщин с ХПН, т.е. с ХБП 3-5 стадий (Таблица 3). Если до беременности достоверных различий по уровню гемоглобина и гематокрита не выявлено, то в период гестации гемоглобин был достоверно ниже в группе женщин с ХБП 3-5 стадий во всех трех триместрах и после родов, а гематокрит – во втором и третьем триместре, а также после родов. В обеих группах

в течение беременности и после родов происходило достоверно снижение медианы гемоглобина и гематокрита ($p < 0,001$), при этом наиболее низкие значения данных показателей наблюдались у пациенток с ХБП 3-5 стадий в послеродовом периоде.

Усредненные значения объема эритроцитов (MCV) достоверно не различались как между группами пациенток с ХБП 1-2 стадий и с ХБП 3-5 стадий, так и между триместрами беременности и в послеродовом периоде внутри групп, и в основном соответствовали нормальным значениям – 80-100 фл. Также не было выявлено различий между указанными группами и внутри групп по периодам гестации по среднему содержанию гемоглобина в эритроцитах (MCH) и по средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC). Медианы данных показателей также в обеих группах до беременности, во всех триместрах беременности и в послеродовом периоде соответствовали референсным значениям: для MCH – 26-34 пг, для MCHC – 300-370 г/л.

Мы изучали в группе здоровых женщин, у пациенток с ХБП 1-2-й стадий и с ХБП 3-5 стадий биохимические показатели сыворотки, которые могут характеризовать системное воспаление и влиять на уровень гемоглобина – фибриноген, С-реактивный белок и альбумин, в различные периоды гестации и в послеродовом периоде (Таблица 4). У здоровых женщин с физиологическим течением беременности наблюдается достоверный рост фибриногена от первого к третьему триместру беременности и умеренное, но статистически достоверное снижение уровня альбумина, при этом уровень С-реактивного белка выше в третьем триместре по сравнению с первым и вторым, но данное различие статистически не значимо. Динамика той же направленности – повышение фибриногена, С-реактивного белка и снижение альбумина с увеличением срока беременности наблюдалась и у беременных с ХБП 1-2 стадий и с ХБП 3-5 стадий, при

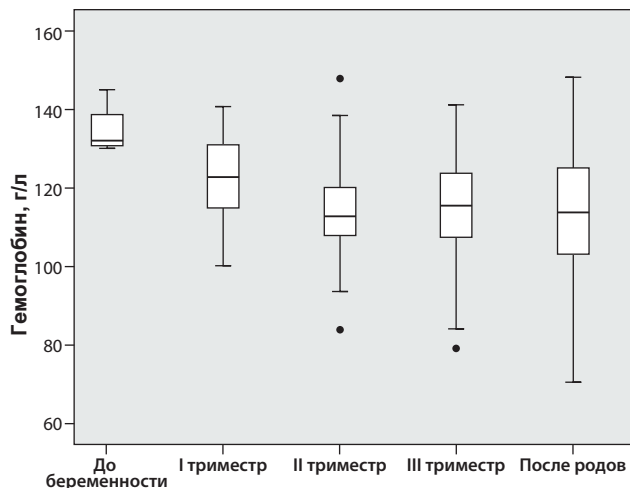


Рис. 2. Динамика гемоглобина во время беременности у пациенток с хронической болезнью почек 1-2 стадий

Fig. 2. Dynamics of hemoglobin during pregnancy in patients with chronic kidney disease 1-2 stages

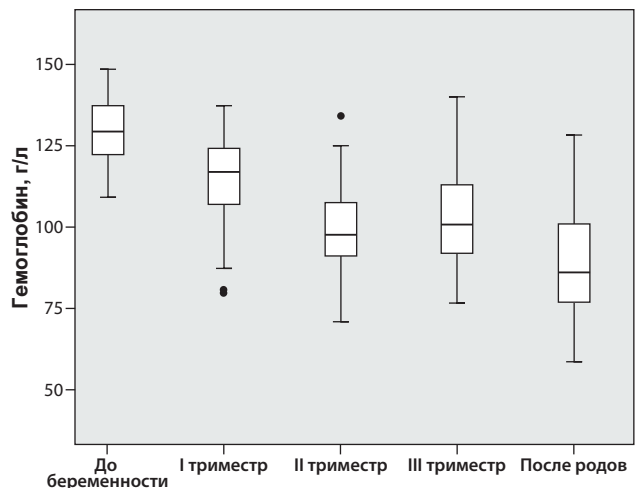


Рис. 3. Динамика гемоглобина во время беременности у пациенток с хронической болезнью почек 3-5 стадий

Fig. 3. Dynamics of hemoglobin during pregnancy in patients with chronic kidney disease 3-5 stages

Таблица 3 | Table 3

Показатели гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов по триместрам беременности и в послеродовом периоде у пациенток с различными стадиями ХБП

The parameters of hemoglobin, hematocrit and erythrocyte indices for trimesters of pregnancy and after delivery in patients with different stages of CKD

		До беременности	I триместр	II триместр	III триместр	После родов	<i>p</i>
ХБП 1-2 стадий	HGB g/l	132 [130; 145]	123 [115; 131]	113 [108; 120]	115,5 [107,5; 124]	114 [103; 125,5]	<0,001
	HCT %	35,7 [35; 43,1]	35,1 [32,6; 37,6]	32 [30,5; 34]	32,2 [30; 34,8]	31,7 [29,1; 35,6]	<0,001
	MCV fL	79,2 [76,3; 89,5]	84,2 [81,5; 86,2]	85,5 [81,7; 88,2]	84,5 [81,2; 88,5]	85,7 [82; 90,6]	0,057
	MCH pg	30,1 [28,3; 39,2]	30,1 [28,9; 30,8]	30,5 [29,4; 31,2]	30,5 [29,1; 31,6]	30,9 [29,4; 32,1]	0,039
	MCHC g/l	371 [336; 495]	357 [339; 365]	356 [342; 369]	360 [348; 371]	358 [342; 369]	0,351
	RDW %CV	13,3 [12,8; 13,9]	12,7 [12,2; 13,3]	12,4 [11,9; 13,1]	12,2 [11,7; 12,9]	12,4 [11,6; 13,2]	0,114
ХБП 3-5 стадий	HGB g/l	129 [119; 140]	117 [106; 125,5]	97,5 [91; 107,8]	101 [91,5; 114]	86 [77; 101,5]	<0,001
	HCT %	38,5 [37,6; 39,8]	33,1 [32; 35,1]	28,1 [25,4; 31]	28,6 [25,9; 32,2]	24,1 [22; 28,4]	<0,001
	MCV fL	89,7 [83,0; 94,3]	81,7 [77,9; 86,6]	85,7 [82,5; 88,3]	88 [82,7; 92,8]	90,2 [86,2; 93,4]	0,001
	MCH pg	29,7 [28,6; 30,3]	29,5 [28,4; 30,3]	30,4 [28,7; 31,6]	31,3 [29,9; 32,2]	31,3 [30,5; 32,5]	<0,001
	MCHC g/l	326 [321; 346]	356 [338; 372]	355 [340; 366]	360 [342; 368]	355 [333; 364]	0,223
	RDW %CV	13,0 [12,8; 13,7]	12,95 [12,6; 13,3]	13,0 [12,7; 13,7]	12,8 [12,2; 13,9]	13,2 [12,2; 13,8]	0,933
<i>p</i> HGB	0,364	0,013	<0,001	<0,001	<0,001		
<i>p</i> HCT	0,513	0,121	<0,001	<0,001	<0,001		

Таблица 4 | Table 4

Показатели фибриногена, С-реактивного белка и альбумина по триместрам беременности и в послеродовом периоде у здоровых женщин и у пациенток с различными стадиями ХБП

The parameters of fibrinogen, C-reactive protein and albumin for trimesters of pregnancy and after delivery in healthy women and in patients with different stages of CKD

Группы	Показатель	I триместр	II триместр	III триместр	После родов	<i>p</i>
Здоровые	Фибриноген, г/л	3,2 [3,1; 3,2]	3,7 [3,5; 4,3]	4,3 [3,9; 4,9]	-	0,006
	С-реакт. белок, мг/л	2,4 [1,3; 2,8]	2,9 [1,7; 5,3]	4,1 [1,5; 5,1]	-	0,580
	Альбумин, г/л	38,9 [38,4; 43]	37,8 [35,9; 39,3]	36,3 [34,8; 37,2]	-	0,015
ХБП 1-2 стадий	Фибриноген, г/л	3,9 [3,1; 4,5]	4,2 [3,6; 4,8]	4,5 [3,9; 5]	4,6 [4; 5,2]	<0,001
	С-реакт. белок, мг/л	4,4 [2,3; 5,6]	4,4 [2,2; 7,8]	4,8 [2,4; 9,7]	45,1 [16,8; 64,7]	<0,001
	Альбумин, г/л	40 [37,6; 42,8]	36,6 [34,6; 38,5]	33,9 [32,4; 36,3]	30,2 [27,9; 33,3]	<0,001
ХБП 3-5 стадий	Фибриноген, г/л	4,4 [3,6; 5]	4,4 [3,8; 5]	4,9 [4,3; 5,5]	4,8 [4; 5,8]	0,013
	С-реакт. белок, мг/л	5,2 [0,9; 16]	5,4 [2,6; 13,4]	7,3 [3,3; 5]	32 [19,9; 62,3]	<0,001
	Альбумин, г/л	38,3 [35,5; 42,2]	35 [31; 38,2]	32,5 [29,8; 35,2]	28 [25,9; 30,4]	<0,001
<i>p</i> фибриноген		0,014	0,092	0,010	0,164	
<i>p</i> С-реакт.белок		0,623	0,107	0,012	0,592	
<i>p</i> альбумин		0,587	0,034	<0,001	0,020	

этом нарастание уровня С-реактивного белка было статистически достоверным. Но у пациенток с ХПН уровень фибриногена был достоверно выше по сравнению с беременными с ХБП 1-2 стадий и со здоровыми беременными в первом и третьем триместрах беременности, уровень С-реактивного белка – значимо выше в третьем триместре гестации. Медиана альбумина у беременных с ХБП 3-5 стадий по сравнению с женщинами, имеющими ХБП 1-2 стадий, была значимо ниже во втором, третьем триместре и после родов (Таблица 4).

При изучении показателей обмена железа оказалось, что медиана сывороточного железа ни в одном триместре беременности не различалась между здоровыми женщинами, пациентками с ХБП 1-2 стадий и с ХБП 3-5 стадий, оставаясь в пределах референсных значений для женщин – 8,95-30,43 мкмоль/л (Таблица 5). В течение беременности уровень железа в сыворотке не изменялся в группе здоровых женщин и у беременных с ХБП 3-5 стадий, а у женщин с ХБП 1-2 стадий сывороточное железо в динамике снижалось (хотя и в пределах нормальных значений)

по мере прогрессирования беременности, что можно объяснить, по-видимому, менее интенсивным лечением препаратами железа беременных с ХБП 1-2 стадий. Медиана ферритина снижалась в течение беременности также только в группе пациенток с ХБП 1-2 стадий. При сравнении групп между собой оказалось, что медиана ферритина во втором и третьем триместре беременности была значимо выше у женщин с ХБП 3-5 стадий по сравнению со здоровыми женщинами и с беременными с ХБП 1-2 стадий. Однако, как в группе беременных с ХБП 1-2 стадии, так и в группе пациенток с почечной недостаточностью в течение всей беременности медиана ферритина не снижалась до уровня менее 15 мкг/л.

Внутри групп уровень трансферрина достоверно нарастал от триместра к триместру гестации (что может свидетельствовать о нарастающей потребности в железе и в целом характерно для беременности), а при сравнении между группами было обнаружено, что медиана трансферрина во втором

и третьем триместрах была значимо ниже у пациенток с ХБП, чем у здоровых женщин, а самые низкие значения наблюдались у женщин с ХПН. При этом значения медианы трансферрина в основном укладываются в референсные значения для женщин – 1,85-4,05 г/л. Уровень растворимых рецепторов трансферрина значимо увеличивался в течение беременности у женщин с ХБП 1-2 стадий, однако у беременных с ХБП 3-5 стадий статистически достоверного повышения данного показателя по мере прогрессирования беременности не отмечалось. Также не имелось различий по уровню растворимых рецепторов трансферрина между здоровыми беременными, пациентками с ХБП 1-2 стадий и с ХБП 3-5 стадий во всех триместрах беременности. При этом у здоровых беременных медиана этого показателя соответствовала нормальным значениям (1,8-4,6 мг/л), а у беременных с ХБП 1-2 стадий в первом и втором триместрах беременности и у женщин с ХБП 3-5 стадий во втором триместре

Таблица 5 | Table 5

Показатели обмена железа, фолатов и эритропоэтина по триместрам беременности у здоровых женщин и у пациенток с различными стадиями ХБП

Parameters of iron metabolism, folate and erythropoietin in trimester of pregnancy and after delivery in healthy women and in patients with different stages of CKD

Группы	Показатель	I триместр	II триместр	III триместр	p
Здоровые	Железо сыв., мкмоль/л	20,9 [16,1-21,2]	14,6 [13,6-17,6]	14,1 [8,7-21,1]	0,314
	Ферритин, мкг/л	18,1 [14,1-37,5]	14,2 [11,5-22,4]	15,9 [10,5-21,2]	0,467
	Трансферрин, г/л	3,6 [3,2-3,7]	3,6 [3,5-4,3]	4,6 [4,4-4,8]	0,002
	Раств. рецепторы трансферрина, мг/л	-	2,1 [1,8-2,5]	2,4 [1,9-2,7]	0,180
	Эритропоэтин, мМЕ/л	-	18,9 [16,9-20,3]	17,3 [17-17,3]	0,180
	Фолаты, нг/мл	-	20 [16,8-22]	15,6 [15,4-20]	0,346
ХБП 1-2 стадий	Железо сыв., мкмоль/л	18,6 [14,7-24,1]	15,5 [12,7-19]	12,4 [9-16,5]	<0,001
	Ферритин, мкг/л	33,4 [16,6-55,8]	20 [14,1-40,2]	15,1 [10-22,7]	<0,001
	Трансферрин, г/л	2,6 [2,3-3,2]	3,5 [3,2-3,8]	4,1 [3,7-4,6]	<0,001
	Раств. рецепторы трансферрина, мг/л	1,2 [1,1-1,4]	1,5 [1,3-1,9]	2,1 [1,7-2,5]	<0,001
	Эритропоэтин, мМЕ/л	11,3 [7,6-25,3]	18,5 [13,7-23,1]	25,4 [19,7-37,5]	0,001
	Фолаты, нг/мл	12,5 [8,2-20]	17,1 [11,6-20]	16,3 [10,5-19,4]	0,765
ХБП 3-5 стадий	Железо сыв., мкмоль/л	15,9 [13,1-20,5]	14,7 [11,4-17,3]	15,1 [10,5-20,8]	0,792
	Ферритин, мкг/л	35,1 [30,2-43]	34,3 [18,4-68,8]	29,3 [16,6-51,1]	0,518
	Трансферрин, г/л	2,7 [1,9-3,5]	3,1 [2,4-3,8]	3,6 [2,9-4,1]	0,036
	Раств. рецепторы трансферрина, мг/л	1,9 [1,9-1,9]	1,6 [1,5-2,2]	2 [1,7-2,3]	0,457
	Эритропоэтин, мМЕ/л	12,1 [12,1-12,1]	19,5 [13,2-24,8]	34,4 [15,8-52,4]	0,122
	Фолаты, нг/мл	20 [20-20]	16,6 [11,2-20]	18 [12,9-20]	0,573
p железо		0,330	0,450	0,168	
p ферритин		0,762	0,001	0,002	
p трансферрин		0,136	0,020	<0,001	
p рецепторы трансферрина		0,180	0,125	0,605	
p эритропоэтин		0,665	0,960	0,234	
p фолаты		0,346	0,539	0,588	

Таблица 6 | Table 6

Показатели эритроцитарных индексов, обмена железа, фолатов и эритропоэтина у беременных, страдающих ХБП, с анемией и без анемии

Parameters of erythrocyte indices, iron, folate and erythropoietin in CKD pregnant women with anemia and without anemia

Показатель	Без анемии	С анемией	<i>p</i>
MCV, фл	85,80 [81,90; 90,20]	84,80 [81,05; 89,30]	0,064
MCH, пг	30,80 [29,70; 31,80]	30,40 [28,90; 31,60]	0,001
MCHC, г/л	360 [344; 370]	357 [342; 367]	0,016
RDW %CV	12,3 [11,6; 13,0]	12,7 [12,0; 13,4]	<0,001
Фибриноген, г/л	4,40 [3,75; 5,10]	4,40 [3,80; 5,00]	0,975
Железо сыв., мкмоль/л	14,30 [10,70; 18,70]	13,60 [9,50; 17,70]	0,180
С-реакт. белок, мг/л	5,60 [2,58; 10,93]	6,20 [2,80; 15,50]	0,277
Ферритин, мкг/л	17,90 [12,10; 30,20]	24,60 [13,85; 50,85]	0,001
Трансферрин, г/л	3,80 [3,30; 4,30]	3,60 [2,90; 4,10]	0,005
Альбумин, г/л	35,3 [33,0; 38,0]	33,7 [30,3; 37,0]	<0,001
Эритропоэтин, мМЕ/л	22,66 [14,98; 29,99]	21,59 [14,97; 34,68]	0,973
Раств. рецепторы трансферрина, мг/л	1,86 [1,40; 2,19]	1,91 [1,49; 2,40]	0,536
Фолаты, нг/мл	15,25 [10,30; 20,00]	17,39 [10,88; 20,00]	0,193

медиана растворимых рецепторов трансферрина была ниже нижней границы диапазона нормальных значений – 1,2 мг/л, 1,5 мг/л и 1,6 мг/л соответственно.

В то же время группы не различались во всех триместрах беременности по уровню фолатов и эритропоэтина, хотя уровень гемоглобина был значимо ниже в группе пациенток с ХБП 3-5 стадий, что должно в физиологических условиях вызывать повышение продукции эритропоэтина. В динамике во время беременности уровень эритропоэтина достоверно нарастал у женщин с ХБП 1-2 стадий, но отмечалась лишь тенденция к его увеличению у беременных с ХПН.

Мы также сравнили эритроцитарные индексы, а также показатели обмена железа, уровни фолатов и эритропоэтина у беременных с ХБП, имевших и не имевших анемию в период гестации (Таблица 6). Оказалось, что у пациенток с анемией достоверно ниже были среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), выше коэффициент разнородности размера эритроцитов (RDW %CV) и уровень ферритина, достоверно ниже уровень трансферрина и альбумина. Уровень фибриногена, С-реактивного белка, растворимых рецепторов трансферрина, фолатов и эритропоэтина не различался между группами с анемией и без анемии.

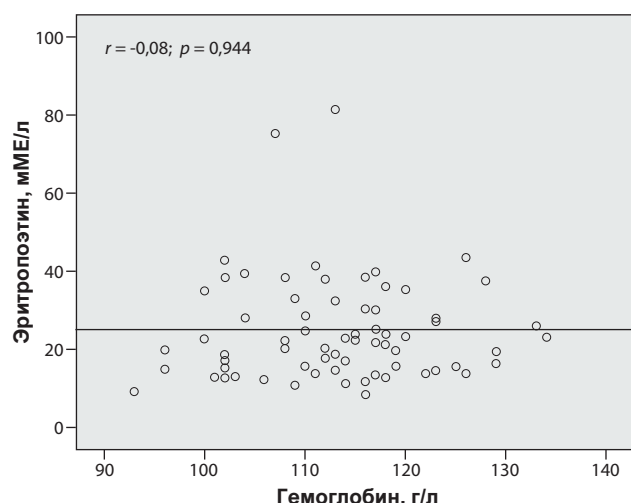


Рис. 4. Корреляция гемоглобина и уровня эритропоэтина у беременных с хронической болезнью почек 1-2 стадий
Fig. 4. Correlation of hemoglobin and erythropoietin level in pregnant women with chronic kidney disease 1-2 stages

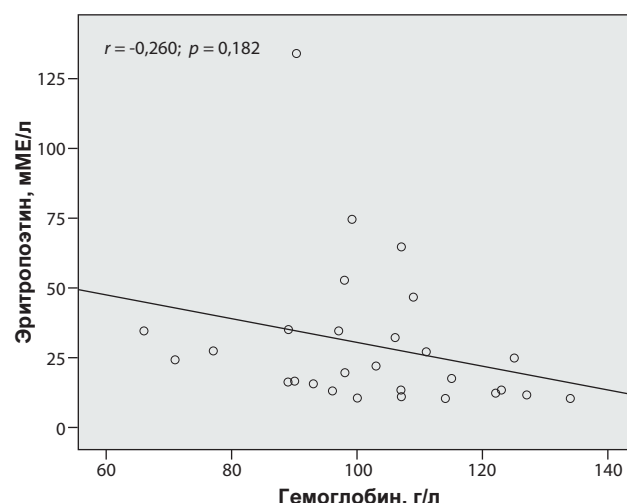


Рис. 5. Корреляция гемоглобина и уровня эритропоэтина у беременных с хронической болезнью почек 3-5 стадий
Fig. 5. Correlation of hemoglobin and erythropoietin level in pregnant women with chronic kidney disease 3-5 stages

Таблица 7 | Table 7

Показатели гемоглобина в различные триместры беременности у пациенток с ХБП, имеющих и не имеющих гестационных осложнений и проблем раннего периода адаптации новорожденных

Hemoglobin parameters for trimester of pregnancy in patients with CKD who have and do not have gestational complications and problems of early adaptation of newborns

Группа	Гемоглобин I триместра	Гемоглобин II триместра	Гемоглобин III триместра
Без ПЭ	122,0 [114,0-130,0]	112,0 [104,0-119,0]	116,0 [106,5-124,0]
ПЭ	120,5 [112,3-130,8]	109,0 [97,0-117,0]	109,5 [101,0-117,0]
<i>p</i>	0,777	0,109	0,004
Без ФПН	120,5 [112,8-130,3]	112,0 [104,3-119,0]	115,0 [106,0-124,0]
ФПН	122,0 [108,5-130,0]	109,0 [96,5-116,0]	112,0 [104,0-120,0]
<i>p</i>	0,722	0,045	0,124
Без КС	122,0 [111,0-131,0]	113,0 [105,8-119,0]	115,0 [108,0-124,0]
КС	119,0 [112,8-127,5]	109,0 [99,0-118,0]	111,50 [100,0-121,0]
<i>p</i>	0,362	0,094	0,018
Без ИВА	122,0 [114,0-131,0]	112,0 [104,0-120,0]	115,0 [107,0-123,0]
ИВА	117,0 [102,0-124,0]	104,5 [93,3-111,8]	105,0 [94,0-120,8]
<i>p</i>	0,054	0,001	0,024
Без гипотрофии	123,0 [116,3-129,5]	110,5 [104,5-118,0]	109,5 [101,3-122,5]
Гипотрофия	120,0 [110,0-129,5]	108,0 [99,5-116,0]	108,0 [95,5-116,0]
<i>p</i>	0,109	0,004	0,025

ПЭ – преэклампсия, ФПН – фетоплацентарная недостаточность, КС – кесарево сечение, ИВА – искусственная вентиляция легких

С целью подтверждения механизма нарушенной выработки эритропоэтина в ответ на снижение гемоглобина в патогенезе анемии у беременных с ХБП была исследована корреляция уровней гемоглобина и эритропоэтина у наших пациенток. Интересно, что не только у женщин с ХПН (ХБП 3-5 стадии), но и у пациенток с сохранной или слегка сниженной функцией почек (ХБП 1-2 стадии) во время беременности отсутствует достоверная корреляция между показателями гемоглобина и эритропоэтина в крови (Рисунки 4, 5).

Беременные, у которых развилась ПЭ, имели достоверно более низкий гемоглобин в третьем триместре беременности по сравнению с женщинами, у которых не было преэклампсии (Таблица 7). Также более низкий гемоглобин в третьем триместре наблюдался у женщин, у которых выполнялось кесарево сечение, по сравнению с беременными, у которых были самопроизвольные роды. Беременные с фетоплацентарной недостаточностью имели более низкий гемоглобин во втором триместре беременности, чем женщины без данного осложнения гестации. У пациенток, дети которых имели гипотрофию, отмечался достоверно более низкий уровень гемоглобина во втором и третьем триместрах беременности в сравнении с женщинами, у детей которых

были нормальные массо-ростовые показатели. Такие же различия уровня гемоглобина во втором-третьем триместрах наблюдались между женщинами, дети которых нуждались в ИВА, и пациентками, родившими детей без дыхательных нарушений.

Был проведен анализ корреляционной зависимости уровня гемоглобина в каждом триместре гестации и исходов беременности (Таблица 8). Выявлена слабая, но высоко достоверная положительная корреляция уровня гемоглобина во всех триместрах беременности и сроков родоразрешения, т.е. низкий уровень гемоглобина коррелировал с досрочными родами. Не выявлено значимой корреляции гемоглобина матери с массой и ростом ребенка при рождении

Таблица 8 | Table 8

Корреляция гемоглобина со сроками родоразрешения и массо-ростовыми параметрами новорожденных у пациенток с ХБП

Correlation of hemoglobin with terms of delivery and mass-growth parameters of newborns in patients with CKD

Показатель		Гемоглобин I триместра	Гемоглобин II триместра	Гемоглобин III триместра
Срок родоразрешения	R Пирсона	0,31	0,209	0,226
	<i>p</i>	0,002	0,004	<0,001
Масса ребенка при рождении	R Пирсона	0,171	0,073	-0,038
	<i>p</i>	0,109	0,332	0,524
Рост ребенка при рождении	R Пирсона	0,21	0,135	0,004
	<i>p</i>	0,048	0,07	0,953
Индекс Кетле	R Пирсона	0,322	0,27	0,14
	<i>p</i>	0,002	<0,001	0,018

(за исключением очень слабой корреляции гемоглобина первого триместра и роста ребенка), но имелась значимая корреляция гемоглобина в каждом триместре и индекса Кетле.

Обсуждение

Анемия представляет собой серьезное осложнение беременности, особенно у пациенток с ХБП [19, 29]. В проведенном нами исследовании показано, что частота и тяжесть анемии у беременных с заболеваниями почек четко зависит от стадии ХБП: только в группе женщин с ХБП 1 стадии, т.е. с нормальным уровнем СКФ, частота анемии во время беременности была примерно такой же, как и у здоровых беременных – около 36%, но с каждой следующей стадией частота анемии увеличивалась, достигая 100% у пациенток с ХБП 5 стадии. При этом уже при первой стадии ХБП появились случаи анемии средней тяжести, частота которой также нарастала по мере ухудшения почечной функции, а тяжелая анемия наблюдалась только в группе беременных с ХПН. Полученные данные были вполне ожидаемы, поскольку по мере прогрессирования нефросклероза нарастают нарушения в тонких механизмах кровотока, при этом прежде всего страдает, конечно, гормональная функция почек, связанная с продукцией эритропоэтина [11, 26].

Как в группе здоровых женщин, так и у пациенток с ХБП, уровень гемоглобина во втором-третьем триместрах беременности снижался по сравнению с первым триместром, однако у беременных с ХБП 3-5 стадий это снижение было более выраженным. Отчасти данная динамика гемоглобина объясняется физиологическим феноменом "разведения" крови во время беременности – общий объем плазмы увеличивается примерно на 50%, а объем клеточных элементов – только на 25% [31]. Кроме того, нарастает потребность в железе как за счет транспорта к плоду, так и в результате повышения эритропоэтин-индуцированного эритропоэза во втором и третьем триместре, что в норме стимулирует абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте [32]. По-видимому, при ХПН и нарастание выработки эритропоэтина, и повышение абсорбции железа во втором-третьем триместре беременности происходит в недостаточной степени. Но наиболее выраженное снижение гемоглобина наблюдается у пациенток с ХБП в послеродовом периоде даже в условиях обычной кровопотери и продолжения лечения препаратами железа, в то время как у здоровых женщин после родоразрешения уровень гемоглобина быстро возвращается к значениям до беременности. В патогенезе резкого нарастания тяжести анемии после родов у пациенток с ХБП 3-5 стадии главную роль играет, конечно, неадекватный синтез эндогенного эритропоэтина, который должен весьма существенно нарастать после кровопотери. Косвенно мы подтвердили это тем, что

не обнаружили у наших пациенток значимой корреляции между уровнем гемоглобина и эритропоэтина, причем не только у беременных с ХБП 3-5 стадий, но и у женщин с начальными стадиями ХБП.

У беременных с ХБП не наблюдалось ни макроцитоза, ни микроцитоза. Эритроцитарные индексы (усредненный объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах) в общей группе в течение всей беременности и после родов соответствовали нормальным значениям и не различались достоверно между женщинами с ХБП 1-2 стадий и с ХБП 3-5 стадий, хотя у пациенток с анемией по сравнению с женщинами без анемии достоверно ниже были среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС).

Очевидно, что одним из механизмов патогенеза анемии при ХБП является системное воспаление, выраженность которого нарастает по мере прогрессирования почечной недостаточности. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, интерферон- γ , ФНО- α) подавляют дифференцировку и пролиферацию эритроидных клеток в ЭПО-независимой фазе эритропоэза и стимулируют выработку гепсидина, способствующего удержанию железа в ретикулоэндотелиальной системе и энтероцитах [33]. Мы действительно обнаружили достоверно более высокие уровни С-реактивного белка у пациенток с ХБП 3-5 стадий в третьем триместре беременности по сравнению с больными с ХБП 1-2 стадий и здоровыми беременными, хотя между беременными с анемией и без анемии достоверных различий по уровню С-реактивного белка не выявлено. Кроме того, у пациенток с ХПН наблюдались более высокие значения фибриногена и более низкие – сывороточного альбумина. Примечательно, что у беременных и с ХБП 1-2 стадий, и с ХБП 3-5 стадий в течение беременности и в послеродовом периоде наблюдался достоверный рост С-реактивного белка, значения которого достигали максимума после родов, что, вероятно, вносило свой вклад в нарастание тяжести анемии.

В нашем исследовании не было выявлено признаков тяжелого дефицита железа у беременных с ХБП – медиана ферритина ни в одной группе не снижалась до уровня менее 15 мкг/л (хотя значение этого показателя в качестве маркера железодефицита может искажаться системным воспалением), но при этом у большинства пациенток уже в начале беременности были показания к назначению препаратов железа [10]. Отсутствие значимого дефицита железа во многом обусловлено проводимым лечением препаратами железа всех беременных с ХБП, при почечной недостаточности – с ранних сроков гестации. Уровень трансферрина во всех группах женщин нарастал от триместра к триместру в пределах референсных значений, что вообще характерно для беременности, но обращают на себя внимание более низкие

значения данного показателя у женщин с ХБП, особенно с ХБП 3-5 стадий. Можно предположить, что данное различие обусловлено как более выраженным системным воспалением у женщин с почечной недостаточностью, так и, вероятно, определенной перегрузкой железом при медикаментозной терапии.

Уровень рРГф значимо не различался между здоровыми беременными, беременными с ХБП 1-2 стадий и ХБП 3-5 стадий, хотя анемия в последней группе встречалась чаще, была более выраженной, и можно было бы ожидать более высокий уровень рРГф в случае ЖДА [22]. Кроме того, у пациенток с ХБП в определенные периоды беременности (при ХБП 1-2 стадий в первом и втором триместре, при ХБП 3-5 стадий – во втором триместре) медиана рРГф была ниже нормы. По-видимому, более низкий рРГф у беременных с ХБП по сравнению с женщинами с сохранной функцией почек можно объяснить, как и более низкий уровень трансферрина, хроническим воспалением [15, 16]. Мы не обнаружили значимого дефицита фолатов и каких-либо различий по их уровню у здоровых беременных и беременных с ХБП.

Анемия была связана со значимыми клиническими событиями и исходами беременности. Уровень гемоглобина был достоверно ниже во втором и/или третьем триместре у пациенток с ПЭ, ФПН, у беременных, которым потребовалось кесарево сечение, у женщин, дети которых нуждались в ИВЛ или имели признаки гипотрофии, по сравнению с пациентками без данных осложнений. Обнаружена слабая положительная, но статистически достоверная корреляция уровня гемоглобина во всех трех триместрах беременности со сроком родоразрешения и с индексом Кетле. В целом, все полученные результаты по влиянию анемии на исходы беременности у пациенток с ХБП соответствуют данным других исследований, посвященных этой проблеме в общей популяции беременных [19, 21, 23, 24]. Однако можно предположить, что неблагоприятное влияние анемии на акушерские и перинатальные осложнения у женщин с ХБП более выражено из-за большей тяжести анемии и сложности коррекции уровня гемоглобина.

Выводы

1. У беременных с ХБП анемия встречается чаще, чем у здоровых женщин в период гестации.
2. Частота и тяжесть анемии у беременных нарастает с увеличением стадии ХБП, достигая максимальных значений при ХБП 5 стадий.
3. Основную роль в патогенезе анемии при беременности (и особенно послеродовой анемии) у пациенток с ХБП играет дефицит эндогенного эритропоэтина, но свой вклад вносят и дефицит железа, и системное воспаление.
4. Снижение гемоглобина в период гестации у пациенток с ХБП ассоциировано с развитием

преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, досрочным родоразрешением, необходимостью кесарева сечения, гипотрофией плода, потребностью новорожденных в ИВЛ.

5. Лечение препаратами железа необходимо практически всем пациенткам с ХБП с ранних сроков беременности, что позволяет предупредить тяжелый железодефицит. Необходимость назначения эритропоэтина на фоне продолжения приема препаратов железа возникает обычно в третьем триместре беременности и после родов, когда недостаточное нарастание выработки эндогенного эритропоэтина в ответ на снижение гемоглобина становится клинически значимым.
6. Предупреждение и лечение анемии является важным компонентом стратегии улучшения исходов беременности у женщин с ХБП.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009; 12(4): 444-454. DOI: 10.1017/S1368980008002401.
2. Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита. Акушерство и гинекология. 2014; 8: 138-143.
Vinogradova M.A., Fedorova T.A., Rogachevskij O.V. Anemija pri beremennosti: algoritmy diagnostiki i lechenija zhelezodeficit. Akusherstvo i ginekologija. 2014; 8: 138-143.
3. Achebe M.M., Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. Blood. 2017;129(8): 940-949. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246.
4. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I., Brillo E., Clerici G., Roura L.C. Iron deficiency anemia in pregnancy. Womens Health (Lond). 2015; 11(6): 891-900. DOI: 10.2217/whe.15.35.
5. WHO Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. WHO/NHD/01.3. World Health Organization. 2001. Geneva, Switzerland.
6. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Лысенко (Козловская) А.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томилина Н.А., Хасабов Н.Н., Шилов Е.М., Шостка Г.Д. Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.А. ред. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 664-686.
Shilo V.Ju., Zemchenkov A.Ju., Gurevich K.Ja., Lysenko (Kozlovskaja) L.V., Ermolenko V.M., Smirnov A.V., Tomilina N.A., Hasabov N.N., Shilov E.M., Shostka G.D. Diagnostika i lechenie anemii pri hronicheskoj bolezni pochek. V kn.: Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaja N.L. red. M: GEOTAR-Media, 2016. S. 664-686.
7. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016; 387(10021):907-916. DOI:

10.1016/S0140-6736(15)60865-0.

8. *Никифорович П.П., Литвинов А.В., Иванян А.Н.* Роль гепсидина в развитии анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10(1): 11-14.

Nikiforovich P.P., Litvinov A.V., Ivanjan A.N. Rol' gep-sidina v razvitií anemii u beremennyh. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2010; 10(1): 11-14.

9. *Козловская А., Рамеев В., Чеботарева Н., Милованов Ю., Саркисова И.* Анемия хронических заболеваний. Врач. 2006; 4:17-21.

Kozlovskaja L., Rameev V., Chebotareva N., Milovanov Ju., Sarkisova I. Anemija hronicheskikh zabolevanij. Vrach. 2006; 4:17-21.

10. *Виноградова М.А.* Железodefицинтная анемия во время беременности: особенности терапии. Медицинский совет. 2017; 20: 194-197.

Vinogradova M.A. Zhelezodeficitnaja anemija vo vremja beremennosti: osobennosti terapii. Medicinskij sovet. 2017; 20: 194-197.

11. *Mebhta A., Hoffbrand V.* Haematology at a Glance. 3rd ed. N.-Y.: Wiley-Blackwell, 2009. 128 p.

12. *Pitkin J., Peattie A., Magowan B. A.* Obstetrics and Gynecology. 1st. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. 172 p.

13. KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2012; 2(4): 279 p.

14. *Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И.* Растворимый рецептор трансферрина: новый лабораторный тест объективной оценки метаболизма железа у онкологических больных. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009; 20 (4): 4-8.

Blindar' V.N., Zubrihina G.N., Matveeva I.I. Rastvorimyj receptor transferrina: novyj laboratornyj test ob#ektivnoj ocenki metabolizma zheleza u onkologicheskikh bol'nyh. Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN. 2009; 20 (4): 4-8.

15. *Dassler K., Zydek, Wandzjick K., Kauf M., Fuchs H.* Release of the soluble transferrin receptor is directly regulated by binding of its ligand ferritransferrin. J. Biol. Chem. 2006; 281(6): 3297-3304. DOI: 10.1074/jbc.M511341200.

16. *Jayarane S., Sthaneshwar P.* Serum soluble transferrin receptor in hypochromic microcytic anaemia. Singapore Med. J. 2006; 47(2): 138-142.

17. *Panjeta M., Tabirović I., Sofić E., Čorić J., Dervišević A.* Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease. J. Med. Biochem. 2017; 36(2):145-152. DOI: 10.1515/jomb-2017-0014.

18. *Iimori S., Naito S., Noda Y., Nishida H., Kibira H., Yui N., Okado T., Sasaki S., Uchida S., Rai T.* Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. Nephrology (Carlton). 2015; 20(9):601-608. DOI: 10.1111/nep.12493.

19. *de S'a S.A., Willner E., Duraes Pereira T.A., de Souza V.R., Teles Boaventura G., Blondet de Azeredo V.* Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. Nutr. Hosp. 2015; 32(5): 2071-2079.

20. *Geng F., Mai X., Zhan J., Xu L., Zhao Z., Georgieff M., Shao J., Lozoff B.* Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. J. Pediatr. 2015;167(6): 1226-1232. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.

21. *Ren A., Wang J., Ye R.W., Li S., Liu J.M., Li Z.* Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth

and small for gestational age newborns. Int. J. Gynaecol Obstet. 2007; 98(2): 124-128. DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.05.011.

22. *Arnold D.L., Williams M.A., Miller R.S., Qiu C., Sorensen T.K.* Iron deficiency anemia, cigarette smoking and risk of abruptio placentae. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009;35(3): 446-452. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00980.x.

23. *Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D.* Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. Arch. Gynecol. Obstet. 2010; 282(5): 577-580.

24. *Reveiz L., Gyte G.M., Cuervo L.G., Casasbuenas A.* Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2011. (10):CD003094.

25. *Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А.* Анемия и беременность. РМЖ. 2016; 24 (15): 971-975.

Savchenko T.N., Agaeva M.I., Dergacheva I.A. Anemija i beremennost'. RMZh. 2016; 24 (15): 971-975.

26. *Sanchez-Gonzalez L.R., Castro-Melendez S.E., Angeles-Torres A.C., Castro-Cortina N., Escobar-Valencia A., Quiroga-Garza A.* Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 205: 32-36. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.004.

27. *Tariq N., Ayub R., Khan W.U., Ijaz S., Alam A.Y. et al.* Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial. J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2015; 25(3): 193-197. DOI: 03.2015/JCPS.193197.

28. *Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Рыбакова О.Б., Новикова С.В., Упрямова Е.Ю.* Успешная беременность у пациентки на программном гемодиализе, ожидающей трансплантации почки. Альм. клин. медицины. 2017; 45(7): 599-604.

Prokopenko E.I., Nikol'skaja I.G., Rybakova O.B., Novikova S.V., Uprjamova E.Ju. Uspeshnaja beremennost' u pacientki na programmnom gemodialize, ozhidajushhej transplantaciju pochki. Al'm. klin. mediciny. 2017; 45(7): 599-604.

29. *Chang J.Y., Jang H., Chung B.H., Youn Y.A., Sung I.K., Kim Y.S., Yang C.W.* The successful clinical outcomes of pregnant women with advanced chronic kidney disease. Kidney Res. Clin. Pract. 2016; 35(2):84-89. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.12.005.

30. *Ramsey M., James D. & Steer P.* Normal Values in Pregnancy, 2nd edn. WB Saunders, London, 2000.

31. *Friedman A.J., Chen Z., Ford P., Johnson C.A., Lopez A.M., Shander A., Waters J.H., van Wyck D.* Iron deficiency anemia in women across the life span. J. Womens Health. 2012; 21(12):1282-1289. DOI: 10.1089/jwh.2012.37132012. 21: 1282-1289.

32. *Milman N., Graudal N., Nielsen O.J., Agger A.O.* Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. Int. J. Hematol. 1997; 66(2):159-168.

33. *Icardi A., Sacco P., Tarroni A., Cappelletti L., Cozzolino M.* Role of inflammation on renal anaemia. G. Ital. Nefrol. 2013; 30(6): pii: gin/30.6.13.

Дата получения статьи: 11.06.2018

Дата принятия к печати: 17.06.2018

Submitted: 11.06.2018

Accepted: 17.06.2018