



Пешняк Ж.В.¹✉, Дашкевич Э.В.¹, Пашкова О.Л.¹, Курлович И.В.², Демидова Р.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Определение тактики трансфузионной терапии у пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных и невоспалительных болезнях женских половых органов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Пешняк Ж.В. (ответственный автор) – проведение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи для публикации; Дашкевич Э.В. (соавтор) – замысел и дизайн исследования, выводы, окончательный вариант статьи для публикации; Пашкова О.Л. (соавтор) – проведение лабораторных исследований, сбор данных, интерпретация данных; Курлович И.В. (соавтор) – организационное и методическое сопровождение; Демидова Р.Н. (соавтор) – методическое сопровождение лабораторных тестов, сбор данных, интерпретация данных.

Подана: 26.04.2023

Принята: 29.05.2023

Контакты: jannapeshnyak@tut.by

Резюме

Определение маркеров феррокинетики и провоспалительных цитокинов является важным этапом для определения тактики трансфузионной терапии у пациенток гинекологического профиля при анемии средней степени тяжести. Разработан алгоритм назначения трансфузионной терапии у пациенток гинекологического профиля при воспалительных и невоспалительных болезнях женских половых органов с анемией средней степени тяжести с учетом анализа маркеров феррокинетики и провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: анемия средней степени тяжести, воспалительные и невоспалительные болезни женских половых органов, трансфузионная терапия, маркеры феррокинетики и цитокинов



Peshnyak Zh.¹, Dashkevich E.¹, Pashkova O.¹, Kurlovich I.², Demidova R.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for "Mother and Child", Minsk, Belarus

New Approaches for Determining the Tactics of Transfusion Therapy in Patients with Anemia of Moderate Severity in Inflammatory and Non-inflammatory Diseases of the Female Genital Organs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Janna V. Peshnyak (responsible author) – laboratory research, analysis and interpretation of data, preparation of the article for publication; Eleonora V. Dashkevich (co-author) – the idea and design of the study, conclusions, the final version of the article for publication; Oksana L. Pashkova – laboratory research, data collection, data interpretation; Ivan V. Kurlovich (co-author) – organizational – methodological support; Rozaliya N. Demidova (co-author) – methodological support of laboratory tests, data collection, data interpretation.

Submitted: 26.04.2023

Accepted: 29.05.2023

Contacts: jannapeshnyak@tut.by

Abstract

The determination of ferrokinetic markers and non-inflammatory cytokines is an important step in determining the tactics of transfusion therapy in gynecological patients with moderate anemia. An algorithm for prescribing transfusion therapy in gynecological patients with inflammatory and non-inflammatory diseases of the female genital organs with anemia of moderate severity was developed, taking into account the analysis of markers of ferrokinetics and non-inflammatory cytokines.

Keywords: anemia of moderate severity, inflammatory and non-inflammatory diseases of the female genital organs, transfusion therapy, markers of ferrokinetics and non-inflammatory cytokines

■ ВВЕДЕНИЕ

Женщины репродуктивного возраста входят в группу риска по развитию анемии, что связано с наличием у них физиологической кровопотери, сопутствующих заболеваний различной этиологии, снижающей запасы Fe в депо [1–3]. Маточные кровотечения, связанные с клиническим проявлением заболеваний аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия, дисфункциональными маточными кровотечениями, миомой матки, в большинстве случаев сопровождаются анемией [4]. В значительной части случаев менометроррагии (нерегулярные длительные маточные кровотечения) у женщин сопровождаются анемией различной степени тяжести, что способствует развитию трофических нарушений в различных органах и тканях [5]. Определение причин анемии при патологии половых органов у женщин требует поиска наиболее адекватного метода ее коррекции. При уровне гемоглобина

от 70 до 90 г/л необходимо дополнить клинико-лабораторное исследование пациенток с определением концентрации маркеров воспаления, феррокинетики, что позволит улучшить диагностику анемий, а в среднетяжелых случаях, когда проводимое лечение препаратами Fe не дает эффекта и уровень Hb остается низким или снижается, рекомендовать назначение трансфузии эритроцитных компонентов крови (ЭКК). Для назначения трансфузионной терапии (ТТ) ЭКК пациенткам гинекологического профиля при воспалительных и невоспалительных болезнях женских половых органов с анемией средней степени тяжести очень важно определять маркеры феррокинетики и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) как для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний (АХЗ) и ЖДА, так и для определения тактики ТТ с оценкой клинического эффекта [5].

Таким образом, необходимость разработки современных клинико-лабораторных подходов для определения оптимальной патогенетически обоснованной тактики ТТ у пациенток с воспалительными и невоспалительными заболеваниями половых органов является актуальной проблемой. Выявление причин и факторов риска, своевременное проведение коррекции анемического синдрома позволит проводить современную доказательную терапию, оптимизировать количество гемотрансфузий, сократить количество койко-дней пребывания в стационаре.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить наиболее значимые маркеры феррокинетики и цитокинов у пациенток при воспалительных и невоспалительных болезнях женских половых органов при анемии средней степени тяжести для назначения ТТ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являлись сыворотка и плазма крови с ЭДТА пациенток гинекологического отделения РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска, разделенных на следующие группы: 1-я группа (основная группа исследования) – пациентки с гинекологическими верифицированными заболеваниями женских половых органов и анемией средней степени тяжести (Hb 70–89 г/л) (n=30) в возрасте от 25 до 57 лет, которым были показаны медицинские манипуляции / хирургические вмешательства. Данная группа была разделена на подгруппы: 1.1 – пациентки (n=7) с воспалительными гинекологическими заболеваниями; 1.2 – пациентки (n=23) с невоспалительными гинекологическими заболеваниями, данные подгруппы также были разделены на группы пациенток, получавших препараты железа с и без ТТ.

У 7 пациенток были АХЗ воспалительного характера, часто сочетанного по МКБ-10: хронический сальпингоофорит (N70) при наличии спаечного процесса брюшной полости и органов малого таза; хронический аднексит (N70); эндометриома передней брюшной стенки (N71); хронический цервицит (N72).

С доброкачественными невоспалительными заболеваниями было 23 пациентки, у которых диагностировались по МКБ-10: лейомиома матки (D25); эрозия шейки матки (N86); кисты яичников (N83); полипы эндометрия (N84); эндометриоз матки (аденомиоз) (N 080.0); гиперплазия эндометрия (N85); дисфункциональные аномальные кровотечения (N92, N93).

Группа 2 сравнения (контрольная) – женщины – доноры крови отделения заготовки крови РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, без отягощен-



ного гинекологического анамнеза, практически здоровые ($n=30$), в возрасте от 25 до 56 лет. От каждой обследуемой из группы исследования и контроля получены образцы сыворотки и плазмы крови. Сформирована база данных для обследуемых групп – всего 30 женщин для каждой группы.

Всем пациенткам проводилось клиническое и лабораторное обследование при первичном обращении в соответствии с действующим клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17 [6], назначались препараты Fe в терапевтических дозировках.

Дополнительно определяли уровень Fe в сыворотке крови (мкМ/л), растворимого рецептора трансферрина (sTfR, мг/л), ферритина (нг/мл), гепсидина (нг/мл), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС, мкМ/л), провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6.

Проводили расчет коэффициента насыщения трансферрина Fe (КНТ, %), который рассчитывали по формуле:

$$\text{КНТ (\%)} = \text{сывоточное Fe} \times 100 / \text{ОЖСС},$$

где КНТ – коэффициент насыщения трансферрина Fe,

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови.

Показатели феррокинетики (sTfR, ферритина), гепсидина и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6) определяли методом ИФА с помощью коммерческих наборов (производства РФ, Китай), общий анализ крови, биохимический на гематологическом и биохимическом анализаторах соответственно.

Для обработки данных использовали программное обеспечение MS Excel (Microsoft, США), статистический анализ проводили с помощью программы Statistica v.10. (StatSoftInc., США) с помощью критерия Манна – Уитни (U), корреляции по Спирмену (R). Результаты представлены $m \pm d$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения гематологических показателей (Hb), провоспалительных цитокинов и показателей феррокинетики у пациенток с воспалительными и невоспалительными гинекологическими заболеваниями при анемии средней степени тяжести представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1 и 2, уровень Hb в динамике проводимого лечения у пациенток с анемией средней степени тяжести с воспалительными и невоспалительными гинекологическими заболеваниями играет важную роль в оценке эффективности проводимой терапии. Так, на 3–5-е сутки после проводимой терапии отмечено его повышение в обеих группах в 1,2 раза (средний прирост гемоглобина на 20%), но не достигшее в большинстве случаев нормы для женщин (120–140 г/л), что свидетельствовало о положительной динамике от проводимого лечения и расценивалось как анемия легкой степени тяжести.

Из показателей феррокинетики наиболее показательными были уровень ферритина, ОЖСС, КНТ у пациенток с анемиями средней степени тяжести в обеих группах.

Выявлено снижение уровня ферритина в обеих обследуемых группах на 3–5-е сутки после проводимой терапии от 1,5 до 1,8 раза, но который был выше показателей в контрольной группе здоровых доноров-женщин ($p < 0,05$). Этот факт подтверждает, что при данной степени тяжести анемии запасы железа в депо по уровню ферритина в норме, и указывает на снижение факторов воспалительного процесса ввиду того, что он является белком острой фазы воспаления.

На 3–5-е сутки после начала терапии sTfR имел тенденцию к снижению, причем наиболее выраженную в группе пациенток с воспалительными гинекологическими заболеваниями (снижение уровня в 2,5 раза по сравнению со снижением уровня при невоспалительных гинекологических заболеваниях в 1,1 раза), хотя данные колебания в динамике в обследуемых группах не отклонялись от нормы (1,9–4,4 мг/л).

Показатели ОЖСС, наоборот, имели тенденцию к повышению в обеих группах на 3–5-е сутки после лечения независимо от проводимой терапии и были выше диапазона нормальных значений (44–69 мкМ/л). Однако наиболее выраженный эффект по повышению данных показателей был отмечен у пациенток с воспалительными гинекологическими заболеваниями (повышение в 1,3 раза).

На 3–5-е сутки после проводимой терапии выявлено повышение уровня сывороточного Fe в группе пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях в 1,4 раза, и при воспалительных – в 1,6 раза.

Расчет КНТ важен для оценки запасов Fe в организме. Насыщенность трансферрина Fe менее 15% указывает на дефицит Fe в организме. До начала терапии в обеих группах исследуемых пациенток отмечалось снижение КНТ менее 15% ($9,0 \pm 0\%$ и $11,5 \pm 11,1\%$ соответственно) и на 3–5-е сутки после начала ферротерапии и ТТ установлено повышение данного показателя до нормального уровня ($17,4 \pm 12,7\%$ и $18,1 \pm 11,7\%$ соответственно).

Наиболее значимым и показательным по динамике проводимого лечения из показателей цитокинового статуса является ИЛ-6, значения которого до проводимой терапии были статистически значимо выше в группе пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных гинекологических заболеваниях ($50,4 \pm 55,4$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($4,8 \pm 2,7$ пг/мл) и нормой (0–10 пг/мл) и нормализовались после проводимой терапии ($1,7 \pm 0,6$ пг/мл (снижение в 29,6 раза)). Это прогностически положительный эффект, так как ингибирование ИЛ-6 сигнального пути приводит к коррекции анемии ввиду того, что высокий уровень ИЛ-6 угнетает эритропоэз за счет подавления экспрессии гена SLC4a1 в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез Hb.

Установлен эффект по статистически значимому снижению уровня активности ИЛ-1b в обеих группах, хотя все значения до и на 3–5-е сутки после проводимой терапии были в пределах диапазона нормы (0–11 пг/мл), что также является положительным признаком ввиду того, что высокий уровень ИЛ-1b уменьшает период жизни эритроцитов и ингибирует синтез эритропоэтина.

Как показано в табл. 1, в подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных гинекологических заболеваниях до лечения препаратами Fe отмечено повышение в 2,3 раза уровня ИЛ-6 и в 4,6 раза повышение уровня ферритина ($p < 0,05$). На 3–5-е сутки после начала ферротерапии наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6, а также sTfR. В данный период



наблюдения уровень ферритина снизился, но статистически достоверно был выше (в 2,1 раза) значений в контрольной группе доноров-женщин ($p < 0,05$). Также отмечалось повышение уровня показателей обмена Fe ОЖСС и КНТ, повышение уровня гепсидина ($p < 0,05$), показатели которого не выходили за диапазон нормы. В то же время уровень Hb повысился на 16,8 г/л, но не достиг диапазона нормальных значений.

В подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных гинекологических заболеваниях до назначения ТТ определялось значительное повышение уровня ИЛ-6 – в 18,6 раза по сравнению с показателями в контрольной группе, уровень которого на 3–5-е сутки после периперационной ТТ снизился до нормальных значений. На 3–5-е сутки после проведения ТТ у данных пациенток отмечено повышение уровня Hb на 22 г/л, значение которого составило в среднем по группе $100,8 \pm 6,0$ г/л (в диапазоне 96,5–105 г/л).

Как показано в табл. 2, в подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях до лечения препаратами Fe наблюдалось повышение в 4,7 раза уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1b, также повышение в 3 раза уровня ферритина ($p < 0,05$). На 3–5-е сутки после начала проведения ферротерапии уровень Hb повысился на 6,9 г/л, но не достиг диапазона нормальных значений.

В подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях до назначения ТТ установлено статистически значимое повышение уровня ферритина в 3,4 раза по отношению к аналогичному показателю в контрольной группе ($p < 0,05$). На 3–5-е сутки после проведения ТТ уровень ферритина снизился у пациенток данной подгруппы и достоверно не отличался от значений в контрольной группе, уровень Hb в среднем в группе повысился на 18 г/л, однако не достиг показателей нормы.

Только в одном случае у пациентки с невоспалительным гинекологическим заболеванием (миомой матки больших размеров) на 3-и сутки после проведения ТТ (феррооксид + ЭКК в 2-й дозе в количестве 520 мл) для лечения анемического синдрома отмечено повышение уровня Hb до нормы (123,3 г/л).

Согласно данным литературы [7, 8], у пациенток с ЖДА с верифицированным дефицитом Fe выявлялось значительное снижение значений гепсидина, судя по предварительным данным, имеющее прямую корреляцию с уровнем Hb (табл. 1).

Данные результаты вполне объяснимы с точки зрения роли гепсидина в метаболизме Fe и адаптации организма к восстановлению запасов Fe для обеспечения нормального процесса синтеза Hb.

Гепсидин является отрицательным регулятором обмена Fe и может применяться для дифференциальной диагностики истинного дефицита Fe и АХЗ [9, 10]. ИЛ-6 как основной провоспалительный агент резко увеличивается при воспалении, что приводит к индукции гепсидина гепатоцитами. Гепсидин блокирует выход Fe из макрофагов и абсорбцию Fe в кишечнике, что приводит к гипоферремии, а в дальнейшем – к анемии [11].

Исследование уровня гепсидина, являющегося гормоноподобным негативным белком острой фазы воспаления [12], признанным в настоящее время ведущим фактором регуляции обмена Fe, позволило установить его незначительное повышение на 3–5-е сутки после проведенной терапии в 1,2–1,3 раза в обеих группах, но не выходящее за пределы диапазона нормы.

Таблица 1
Данные гематологических показателей (Hb), цитокинового статуса и феррокинетики у пациенток с воспалительными гинекологическими заболеваниями при анемии средней степени тяжести (m±d)
Table 1
Data on hematological parameters (Hb), cytokine status and ferrokine in patients with inflammatory gynecological diseases with anemia of moderate severity (m±d)

Группы обследованных	Hb, г/л	ИЛ-1b, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	sTfR, мг/л	Ферритин, нг/мл	Гепси- дин, нг/мл	Сыв. Fe, мкМ/л	ОЖСС, мкМ/л	КНТ, %
Пациентки с восп. до лечения, n=7	79,2±4,5* (70,9–84,7)	2,8±1,6*	50,4±55,4*	4,3±0,2*	132,1±39,8*	5,4±0,1	6,2±2,1*	52,3±0*	9,0±0*
Пациентки с восп. на 3–5-е сут. после лечения, n=7	98,9±7,3* (88,9–107)	0,2±0,3	1,7±0,6*	1,7±0,6	71,6±42,7*	7,2±0,9*	9,8±4,2	70,5±23,6*	17,4±12,7
Пациентки с восп. до лечения пре- паратами Fe, n=5	79,4±5,3* (70,9–84,7)	3,9±0*	11,2±0*	4,4±0*	139,5±39,6*	5,5±0	11,0±8,8	52,3±0*	9,0±0*
Пациентки с восп. на 3–5-е сут. после лечения препаратами Fe, n=5	96,2±10,8* (81–107)	0,3±0,3	1,9±0,6	1,9±0,5	65,0±33,7*	7,5±0,6*	10,7±4,1	78,2±18,7*	16,5±11,6
Пациентки с восп. до ТТ, n=2	78,8±3,1* (76,6–81)	1,6±0*	89,5±0*	4,1±0*	95±0*	5,3±0	7,6±0*	–	–
Пациентки с восп. на 3–5-е сут. после проведения ТТ, n=2	100,8±6,0* (96,5–105)	0±0	1,0±0	0,9±0	88±75	5,8±0	7,5±4,7	55,2±32,2	19,3±19,9
Доноры-женщины (контрольная), n=30	130,5±6,7	0,3±0,6	4,8±2,7	1,6±0,7	30,4±20,7	6,0±0,8	13,5±1,9	57,1±3,0	24,0±3,1
Норма	120–140	0–11	0–10	1,9–4,4	10–150	4,33–11,8	6,6–26	44–69	15–45

Примечание: * p<0,05 (U-test) по отношению к контрольной группе; жирным шрифтом выделено отклонение от диапазона нормы, «–» – н. д.



Таблица 2
Данные гематологических показателей (Hb), цитокинового статуса и феррокинетики у пациенток с невоспалительными гинекологическими заболеваниями при анемии средней степени тяжести (m±d)
Table 2
Data on hematological parameters (Hb), cytokine status and ferrokinetics in patients with non-inflammatory gynecological diseases with anemia of moderate severity (m±d)

Группы обследованных	Hb, г/л	ИЛ1-β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	sTfR, мг/л	Ферритин, нг/мл	Гепсидин, нг/мл	Сыв. Fe, мкМ/л	ОЖСС, мкМ/л	КНТ, %
Пациентки с невосп. до лечения, n=23	82,2±6,1* (70,8–89,2)	1,4±1,7	10,3±15,9	3,1±1,7	94,2±81,5*	5,8±1,5	8,9±7,7	81,6±18,2*	11,5±11,1
Пациентки с невосп. на 3–5-е сут. после лечения, n=23	94,6±11,2* (73–123,3)	0,1±0,2	4,9±3,4	2,7±1,3*	61,2±58,9*	6,7±1,8	12,9±7,0	82,2±17,0*	18,1±11,7
Пациентки с невосп. до лечения препаратами Fe, n=13	83,9±5,3* (74,0–89,2)	1,4±1,6	13,5±18,3	3±1,7	90,1±81,0*	6,2±5,3	6,5±5,1	83,6±18,0*	10,3±12,9
Пациентки с невосп. на 3–5-е сут. после лечения препаратами Fe, n=13	90,8±10,7* (85,6–104,8)	0,05±0,1	2,8±2,7	2,0±0,9	50,4±52,8	7,2±1,9	11,9±6,3	84,3±18,6*	15,7±11,0
Пациентки с невосп. до ТТ, n=10	79,9±6,5* (70,8–87)	1,4±2,4	2,9±2,5	3,2±2,2	104,1±91,3*	4,8±0,9	12,1±10,0	76,7±24,8*	14,4±6,7
Пациентки с невосп. на 3–5-е сут. после проведения ТТ, n=10	97,9±11,2* (86,7–123,3)	0,1±0,2	6,8±3,0	3,2±1,4*	74,4±66,5	6,3±1,7	14,1±7,9	79,8±15,9*	20,8±12,5
Доноры-женщины (контрольная), n=30	130,5±6,7	0,3±0,6	4,8±2,7	1,6±0,7	30,4±20,7	6,0±0,8	13,5±1,9	57,1±3,0	24,0±3,1
Норма	120–140	0–11	0–10	1,9–4,4	10–150	4,33–11,8	6,6–26	44–69	15–45

Примечание: * p<0,05 (U-test) по отношению к контрольной группе; жирным шрифтом выделено отклонение от диапазона нормы.

Данный факт свидетельствует, что повышение уровня гепсидина является прогностически положительным эффектом от проводимого лечения ввиду того, что при анемиях и гипоксии наблюдается уменьшение экспрессии гена гепсидина [13, 14].

Низкий уровень гепсидина может служить индикатором скрытого железодефицита, когда еще нет изменения других показателей обмена Fe, таких как уровень ферритина. Это имеет важное практическое значение: некорректная трактовка анемического состояния пациента с АХЗ как имеющего дефицит Fe влечет за собой неэффективную терапию препаратами Fe с риском развития осложнений [15]. Гепсидин рассматривается как ключевой гуморальный регулятор метаболизма Fe [16, 17].

В табл. 3 показаны корреляционные связи между показателями гепсидина и Hb, провоспалительными цитокинами (ИЛ-1b, ИЛ-6) и показателями феррокинетики у пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях.

Корреляционная зависимость по Спирмену между показателями гепсидина и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1b, а также показателей феррокинетики (sTfR, ферритина, сывороточного Fe, ОЖСС и КНТ) в подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных гинекологических заболеваниях имела неоднозначную направленность. Установлена достоверная положительная корреляционная зависимость показателей гепсидина с Hb и ферритином до и на 3–5-е сутки после начала ферротерапии, а также в подгруппе у пациенток после предоперационного проведения ТТ ЭКК.

Следует отметить, что на 3–5-е сутки после начала лечения препаратами Fe наметилась отрицательная достоверно значимая динамика корреляционных связей между показателями гепсидина и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6), а также sTfR ($p<0,05$).

Данные показатели снизились до нормы, а показатель гепсидина повысился по сравнению с показателями в контрольной группе ($p<0,05$), но находился в пределах

Таблица 3
Корреляционные связи (R Спирмена) между показателями гепсидина и Hb, провоспалительными цитокинами и показателями феррокинетики у пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных гинекологических заболеваниях

Table 3
Correlations (Spearman's R) between hepcidin and Hb levels, pro-inflammatory cytokines, and ferrokinetic parameters in patients with anemia of moderate severity and inflammatory gynecological diseases

Группы обследованных	Hb	ИЛ-1b	ИЛ-6	sTfR	Фер- ритин	Сыв. Fe	ОЖСС	КНТ
Пациентки с восп. до лечения препаратами Fe, n=5	0,79*	-0,87	0,87	-0,87	0,79*	-0,87	0,87	0,87
Пациентки с восп. на 3–5-е сут. после лечения препаратами Fe, n=5	0,87*	-0,88*	-0,87*	-0,87*	0,87*	0,69*	0,87*	0,76*
Пациентки с восп. до ТТ, n=2	0,89	-0,87	0,87	-0,87	0,87	0,87	0,87	0,87
Пациентки с восп. на 3–5-е сут. после проведения ТТ, n=2	0,89	-0,87	-0,87	-0,87	0,89	0	0,89	0,89

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий R по Спирмену.



нормальных значений (табл. 1). В то же время показатели феррокинетики имели с показателями гепсидина положительную корреляционную связь.

В подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при воспалительных гинекологических заболеваниях на 3–5-е сутки после ТТ ЭКК наметилась тенденция к отрицательной корреляционной зависимости между показателями гепсидина и ИЛ-6, а также независимая вариация ($R=0$) с показателями сывороточного Fe. Данный факт подтверждает положительную динамику при лечении анемии средней степени тяжести у данных пациенток с назначением ТТ.

В табл. 4 показаны корреляционные связи между показателями гепсидина и Hb, провоспалительными цитокинами (ИЛ-1b, ИЛ-6) и показателями феррокинетики у пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях.

В подгруппе пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях наблюдалась положительная корреляционная зависимость между показателями гепсидина и Hb как до лечения, так и на 3–5-е сутки наблюдения независимо от проводимой терапии. На 3–5-е сутки в подгруппе пациенток после начала ферротерапии установлена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между показателями гепсидина и ИЛ-6 ($R=-0,68$, $p=0,016$). В то же время в данной подгруппе сохранилась статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между показателями гепсидина и ИЛ-1b, sTfR и положительная – между показателями гепсидина и феррокинетики (ферритином, ОЖСС, КНТ).

В подгруппе пациенток с невоспалительными гинекологическими заболеваниями и анемией средней степени тяжести на 3–5-е сутки после проведения ТТ с ЭКК сохранилась отрицательная корреляционная зависимость между показателями гепсидина и ИЛ-1b, sTfR и, наоборот, положительная – между исследуемыми показателями обмена Fe ($p<0,05$), что является прогностически положительным признаком при лечении у них анемии средней степени тяжести.

Таблица 4

Корреляционные связи (R Спирмена) между показателями гепсидина и Hb, провоспалительными цитокинами и показателями феррокинетики у пациенток с анемией средней степени тяжести при невоспалительных гинекологических заболеваниях

Table 4

Correlations (Spearman's R) between hepcidin and Hb levels, pro-inflammatory cytokines, and ferrokinetic parameters in patients with anemia of moderate severity and non-inflammatory gynecological diseases

Группы обследованных	Hb	ИЛ1-b	ИЛ-6	sTfR	Ферритин	Сыв. Fe	ОЖСС	КНТ
Пациентки с невосп. до лечения препаратами Fe, n=13	0,83*	-0,87*	0,12	-0,73*	0,84*	-0,23	0,86*	-0,27
Пациентки с невосп. на 3–5-е сут. после лечения препаратами Fe, n=13	0,86*	-0,9*	-0,68*	-0,87*	0,83*	0,45	0,85*	0,6*
Пациентки с невосп. до ТТ, n=10	0,73*	-0,69	-0,29	-0,49	0,85*	0,51	0,87	0,87
Пациентки с невосп. на 3–5-е сут. после проведения ТТ, n=10	0,86*	-0,89*	0,09	-0,76*	0,86*	0,56*	0,87*	0,71*

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий R по Спирмену.

Женщины репродуктивного (до 49 лет) и перименопаузального (период от 45 лет до наступления менопаузы) возраста являются группой риска по развитию анемического синдрома, что связано с наличием у них физиологической и в ряде случаев патологической кровопотери (гиперполименорея, менометроррагия) [18, 19].

Патологическая кровопотеря характерна для некоторых гинекологических заболеваний и зависит в большинстве случаев от локализации патологического процесса и его формы. При наличии у гинекологических пациенток анемии средней степени тяжести возникает риск усугубления тяжести анемии, требующий проведения коррективной и тактического подхода, связанного с хирургическим вмешательством на репродуктивных органах.

Оценка факторов риска развития анемического синдрома проводится врачом – акушером-гинекологом при оказании медицинской помощи гинекологической пациентке в стационарных условиях и зависит от эпизода кровотечения. Острое кровотечение требует срочного медицинского вмешательства с целью предотвращения массивной кровопотери, которая в ряде случаев является жизнеугрожающим состоянием. Тактика ведения гинекологических пациенток с хроническим кровотечением, чрезмерным по длительности, объему и/или частоте, повторяющимся в течение 3 месяцев и более, соответствует плану диагностики и лечения женщин технологического уровня оказания акушерско-гинекологической помощи.

Оказание медицинской помощи женщинам в соответствии с возникновением высокого уровня риска и совокупности факторов среднего риска по развитию анемического синдрома определяет необходимость проведения дополнительных клинико-лабораторных, профилактических и лечебных мероприятий при возникновении неблагоприятного прогнозирования тяжести анемии, связанной с прогрессированием дефицита Fe в периоперационном периоде.

В табл. 5 приведены наиболее значимые факторы риска анемического синдрома у гинекологических пациенток.

Исходя из полученных данных, разработан алгоритм ТТ у гинекологических пациенток при воспалительных и невоспалительных болезнях женских половых органов с анемией средней степени тяжести (см. рисунок).

Данный алгоритм включает следующие этапы:

- 1-й этап – верификация по МКБ-10 гинекологического диагноза с сопутствующим заболеванием (анемией средней степени тяжести при Hb 71–89 г/л).
- 2-й этап – клинико-лабораторные исследования с целью определения тактики ТТ, которые включают:
 - рутинные тесты (согласно действующим клиническим протоколам (Hb, ферритин, сывороточное Fe, ОЖСС, КНТ)).
 - дополнительные тесты (ИЛ-1b, ИЛ-6).
- 3-й этап – показания к назначению ТТ при воспалительных и невоспалительных заболеваниях женских половых органов при анемии средней степени тяжести.

Оценку основных феррокинетических показателей (Hb, ферритин, сывороточное Fe, ОЖСС, КНТ) используют при анализе эффективности применения противоанемических лекарственных средств и трансфузионной терапии.

Препараты Fe назначают как препараты первой линии при лечении анемии средней степени тяжести. Однако эффект до нормализации гематологических показателей при этом наиболее длительный, чем проведение ТТ (эффект коррекции достигается в течение месяца).



Таблица 5

Факторы риска анемического синдрома у гинекологических пациенток при воспалительных и невоспалительных заболеваниях женских половых органов

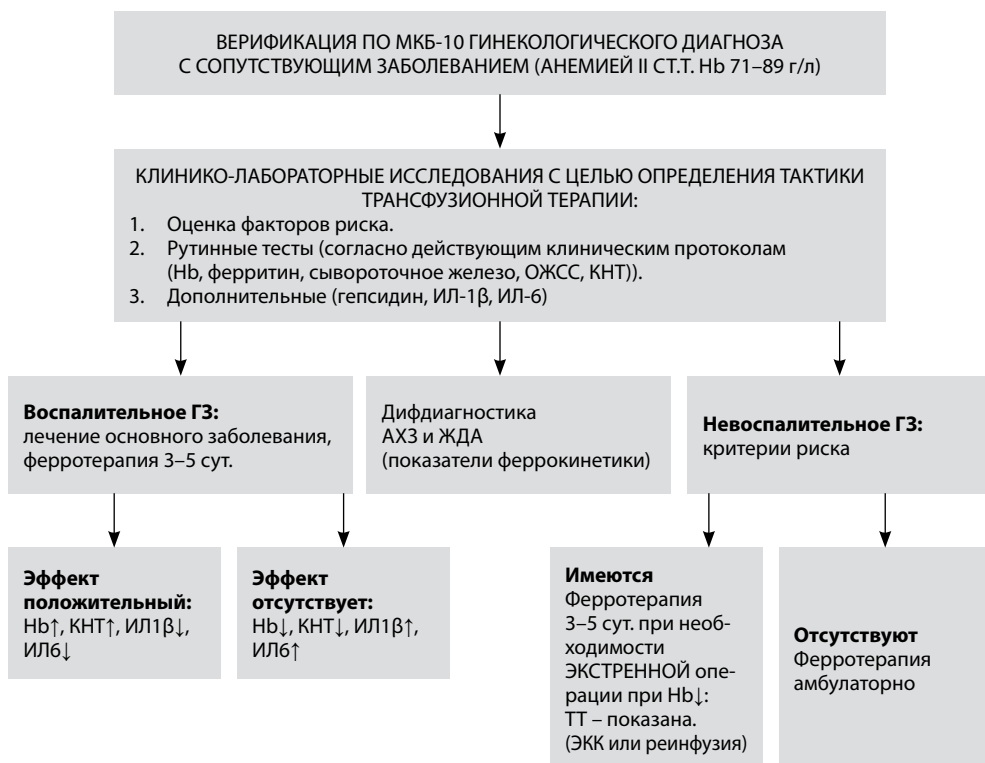
Table 5

Risk factors for anemic syndrome in gynecological patients with inflammatory and non-inflammatory diseases of the female genital organs

Фактор риска		Уровень риска
Миома матки	больших размеров	Высокий риск
	гигантских размеров	Высокий риск
	небольших размеров	Средний риск
	с 2 и более узлами (множественная)	Высокий риск
	с субмукозно расположенным узлом/узлами	Высокий риск
	с шейчно расположенным узлом/узлами	Высокий риск
Объем хирургического вмешательства	Экстирпация матки с придатками	Высокий риск
	Экстирпация матки без придатков	Высокий риск
	Миомэктомия	Высокий риск
	Другие виды хирургических вмешательств на репродуктивных органах	Средний риск
	Расширение объема хирургического вмешательства	Высокий риск
Объем кровопотери при проведении хирургического вмешательства	от 300 до 350 мл	Средний риск
	>350 мл	Высокий риск
Продолжающееся кровотечение после выскабливания полости матки		Высокий риск
КС или другое хирургическое вмешательство на репродуктивных органах в анамнезе		Средний риск
Маточные кровотечения в анамнезе		Высокий риск
Трансфузионная терапия в анамнезе		Средний риск
Более 4 родов в анамнезе		Средний риск
Аномальное маточное кровотечение (гиперполименорея, менометроррагия), объем кровопотери >100 мл/сут		Высокий риск
Патология эндометрия (гиперпластические процессы эндометрия, полип эндометрия)	толщина эндометрия от 10 до 12 мм	Средний риск
	толщина эндометрия >12 мм	Высокий риск
Аденомиоз (эндометриоз матки)		Высокий риск
Соматические заболевания: сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания ЖКТ и почек, патология эндокринной системы		Средний риск
Снижение уровня Ht на 10% от нормы и более		Высокий риск
Снижение уровня Hb: с 90 г/л на 10 г/л и более в течение суток		Высокий риск
Нарушения свертывающей системы крови		Высокий риск
Нарушение гемодинамики (тахикардия, гипотония)		Высокий риск
Ятрогенные причины: прием фармакологических препаратов, использование внутриматочной контрацепции		Средний риск
Травматическое поражение наружных половых органов		Средний риск
Сочетание 3 и более факторов среднего риска		Высокий риск

Патогенетически обоснованную коррекцию анемического синдрома ЭКК рекомендуется проводить периоперационно в соответствии с целевыми клинико-лабораторными показаниями, когда проводимое лечение препаратами Fe не дает эффекта (при исходном уровне менее Hb 90 г/л и тенденции к его снижению), клиническое состояние пациента ухудшается с учетом выявленных факторов риска и существует необходимость в проведении экстренного хирургического лечения. Объем и скорость ТТ должны соответствовать ситуационной оценке клинико-лабораторного статуса с учетом наиболее значимых факторов риска анемического синдрома у гинекологических пациенток (табл. 5). Предоперационная трансфузионная терапия показана при снижении уровня гемоглобина на 10 г/л и более при исходном значении 90 г/л и менее, снижение уровня Ht на 10% от нормы и более в течение суток, проявлении факторов риска и неэффективности применения антианемических лекарственных средств.

При наличии противопоказаний либо отказе от ТТ гинекологическим пациенткам рекомендуется внутривенное введение железосодержащих лекарственных средств.



Алгоритм назначения трансфузионной терапии у гинекологических пациенток при воспалительных и невоспалительных болезнях женских половых органов с анемией средней степени тяжести

Algorithm for prescribing transfusion therapy in gynecological patients with inflammatory and non-inflammatory diseases of the female genital organs with anemia of moderate severity



Таким образом, разработка данного алгоритма на основе выявления причин и факторов риска, углубленного клинико-лабораторного обследования с включением показателей феррокинетики и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1b) позволит своевременно проводить коррекцию анемического синдрома, улучшить результаты лечения, сократить количество гемотрансфузий, длительность пребывания пациенток в больничной организации.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение маркеров феррокинетики (ферритина, сывороточного Fe, ОЖСС, КНТ) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6) является дополнительным этапом для определения тактики ТТ у пациенток гинекологического профиля при анемии средней степени тяжести.

Разработан алгоритм назначения ТТ у гинекологических пациенток с анемией средней степени тяжести с учетом анализа маркеров феррокинетики и провоспалительных цитокинов.

Выделены наиболее значимые факторы риска анемического синдрома у гинекологических пациенток, установлен средний и высокий уровень риска, а также совокупность факторов среднего риска, составляющих высокий риск.

Определена тактика ведения гинекологических пациенток в зависимости от эпизода кровотечения с использованием дополнительных клинико-лабораторных исследований при необходимости проведения манипуляций / хирургических вмешательств.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sheffer R.M., Gachet K., Huh R., Krafft A. Iron letter: recommendations for the treatment of iron deficiency anemia. *Hematology and transfusiology*. 2004;49(4):40–48. (In Russian)
2. Tikhomirov A.L., Sarsania S.J., Nochevkin E.V. Iron deficiency conditions in gynecological and obstetric practice. *Russian medical journal*. 2003;11(16):941–945. (In Russian)
3. Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. *Anemia in gynecological and oncogynecological diseases*. M.: MIA, 2013. (In Russian)
4. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21 st century. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2011;4(3):177–184. DOI: 10.1177/1756283x11398736.
5. Fernandez-Gaxiola A.C., De-Regil L.M. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;12:CD009218. DOI:10.1002/14651858. CD009218. pub.2.
6. Clinical protocol "Medical supervision and provision of medical care to women in obstetrics and gynecology", approved by the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 19, 2018, N17. (In Russian)
7. Papanikolaou G. et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10):4103–4105. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4844.
8. Leong W.-I., Lonnardal B. Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J. Nutr*. 2004;134(1):1–4. DOI: 10.1093/jn1134.1.1.
9. Levina A.A. et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics*. 2008;87(1):67–74. (In Russian)
10. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2006;29–35:507. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.29.
11. Nemeth E. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest*. 2004;113(9):1271–1276. DOI: 10.1172/jci20945.
12. Kemna E.H. et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93(1):90–97. DOI: 10.3324/haematol.11705.
13. Nicolas G. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(7):4596–4601. DOI: 10.1073/pnas.072632499.
14. Yoon D. et al. Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. *J. Biol. Chem*. 2006;281(35):25703–25711. DOI: 10.1074/jbc.M602329200.
15. Surzhikova G.S., Klochkova-Abelyants S.A. Hepcidin-25: new possibilities in the diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(7):414–417. (In Russian)
16. Smirnov O.A. Iron-regulatory hormone of the liver hepcidin and its place in the system of innate immunity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;5:10–14. (In Russian)
17. Russland Clinical laboratory Diagnostics hematology. 2017;62(7). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-414-417>
18. Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A. Characteristics of anemia in benign and malignant diseases of the female reproductive system. *Proceedings of the VII Regional Scientific Forum "Mother and Child"*, June 25–27, 2014, Gelendzhik. M., 2014: 282–283. Access mode: www.mother-child.ru/www.medexpo.ru. Access date – 04/20/2022. (In Russian)
19. Anomalous uterine bleeding (AMB). Clinic of high medical technologies named after. N.I. Pirogov. St. Petersburg [Electronic resource]. 2022: Access mode – <https://www.gosmed.ru/lechebnaya-deyatelnost/spravochnik-zabolevaniy/ginekologiya-bolezny/anomalnye-matochnye-krovotecheniya-amk/> – Access date: 03.06. 2022. (In Russian)