

ВЛИЯНИЕ СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

Тененчук Наталия Дмитриевна

студент, Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Бородулина Анастасия Алексеевна

студент, Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Аннотация. При нормальной беременности объем крови увеличивается, что приводит к сопутствующей гемодилуции. Хотя масса эритроцитов увеличивается во время беременности, объем плазмы увеличивается еще больше, что приводит к относительной анемии. Это приводит к физиологически пониженному уровню гемоглобина (Hb), значению гематокрита (Hct) и количеству эритроцитов, но не влияет на средний корпускулярный объем (MCV). В популяции с высоким содержанием железа анемия, определяемая как значение ниже пятого перцентиля, представляет собой уровень гемоглобина 11 г / дл или меньше в первом триместре, 10,5 г / дл или меньше во втором триместре и 11 г / дл или меньше в третьем триместре.

Ключевые слова: анемия; гемоглобинопатия; серповидно-клеточная анемия; беременность; триместр; фолиевая кислота; железо; гематокрит; скрининг

Серповидноклеточная гемоглобинопатия включает аномалии, возникающие в результате изменения структуры, функции или выработки гемоглобина (Hb). Гемоглобин S (HbS) является результатом замены тимиона на аденин в гене бета-глобина, что приводит к замене нейтральной аминокислоты валина на отрицательно заряженную глутаминовую кислоту в шестом положении от N-конца бета-цепи. Гемоглобин C (HbC) является результатом замены лизина на глутаминовую кислоту. [1]

Анемия возникает в результате серповидной гемоглобинопатии. Деоксигенация аномальных эритроцитов приводит к серповидности. Эти необратимо поврежденные эритроциты затем удаляются ретикулоэндотелиальной системой, при этом средняя продолжительность жизни эритроцитов сокращается до 17 дней. Результатом является хроническая компенсированная анемия, уровень Hb обычно составляет от 6,5 до 9,5 г / дл. Форма серпа также приводит к изменению движения в микроциркуляторном русле. Это измененное движение может predispose пациента к сосудистому застою, гипоксии, ацидозу и увеличению количества 2,3-дифосфоглицерата, что продлевает цикл, приводя к дальнейшей деоксигенации и, таким образом, к увеличению серповидности. Микрососудистое повреждение может привести к ишемическому некрозу и инфаркту органов-мишеней. Органы, пораженные хроническим серпом, включают селезенку, легкие, почки, сердце и мозг. Пациенты с серповидно-клеточной анемией функционально аспленические. Поэтому рекомендуется иммунизация от инкапсулированных организмов (пневмококка и менингококка). [2] Аналогичным образом, агрессивное лечение должно быть начато при диагностировании инкапсулированных бактериальных инфекций при серповидно-клеточной анемии.

Как правило, лечение беременной женщины с серповидно-клеточной анемией требует тщательного наблюдения. Необходимо часто проверять количество клеток крови, потому что анемия может быстро ухудшиться. Рекомендуются прием фолиевой кислоты из-за быстрого увеличения обмена эритроцитов. Следует контролировать беременность с помощью серийных сонограмм для оценки роста плода, и целесообразно проведение наблюдения за плодом в третьем триместре. Должны быть предоставлены пневмококковые и менингококковые вакцины. Профилактические переливания эритроцитов, которые когда-то были стандартными для беременных и страдающих серповидно-клеточной анемией, больше не рекомендуются в повседневной практике. В 1988 году многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование 72 пациентов с заболеванием HbSS, спонсируемое Национальными институтами здравоохранения (NIH), не показало значительных различий в общих материнских или перинатальных исходах у пациентов, получавших переливание, и тех, кто этого не делал, за исключением снижения частоты болезненных кризов у пациентов, перенесших переливание крови. [3]

Риски, связанные с многократным переливанием крови, включают инфекцию и аллоиммунизацию, которые имеют свои собственные последствия для беременности. Аналогичные результаты были получены в более неоднородной группе пациентов из Соединенного Королевства (включая пациентов с HbSS, HbSC и HbS beta-Thal), хотя некоторые данные указывают на то, что подгруппа женщин с серповидной гемоглобинопатией, вынашивающих близнецов или близнецов более высокого порядка, может помочь профилактическое переливание.

Беременная женщина подвержена риску развития серповидно-клеточного криза (СКК). Эти кризы обычно носят сосудистый характер и могут быть спровоцированы инфекцией. Они могут быть связаны с тромбозом или преэклампсией. Обычно возникают внезапные повторяющиеся приступы боли в животе, груди, позвонках или конечностях. Эти кризы чаще встречаются при болезни HbSS, чем при болезни HbSC и бета-Thal HbS. Лабораторные тесты, которые могут быть полезны для разграничения СКК и других возможных причин боли, включают количество лейкоцитов (WBC) с дифференциальным определением и определение лактатдегидрогеназы (LDH). Повышенное количество лейкоцитов может наблюдаться в случаях СКК, но сдвиг влево обычно не характерен, если только он не вызван какой-либо инфекцией. У пациентов с ПКР повышен уровень ЛДГ. Другие лабораторные анализы, которые следует назначить при поступлении пациента, включают общий анализ крови, тип и перекрестное соответствие, а также определение газов артериальной крови. Терапевтические меры для СКК в первую очередь являются поддерживающими, с началом внутривенного введения жидкости для снижения вязкости крови и контроля боли в качестве стандартных основ лечения. Если происходит внезапное падение гематокрита (Hct), может быть рекомендовано терапевтическое переливание. Выявление и лечение любой основной инфекции имеет первостепенное значение. Если плод жизнеспособен, необходимо контролировать частоту сердечных сокращений плода, если оксигенация матери нарушена. При наличии клинических признаков гипоксии матери и плоду может потребоваться дополнительная оксигенация.

Во время серповидно-клеточного криза отслеживание ЧСС плода может быть инертным, а артериальное давление и пульс могут быть патологическими; артериальное давление и пульс обычно возвращаются к норме, когда криз разрешается. Также было отмечено, что результаты доплеровского исследования пупочной артерии часто являются нормальными во время криза, даже в условиях аномальных результатов доплеровского исследования маточной артерии. В целом происходит улучшение исходов для матери и плода у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Широко цитируемое исследование, проведенное в Западной Африке в начале 1970-х годов, показало, что уровень смертности среди гомозиготных матерей составляет 11,5%. [4] Другие исследователи отметили снижение уровня материнской смертности в больнице округа Лос-Анджелес с 4,1% в период до 1972 года до 1,7% в период 1972–1982 годов, причем все смерти произошли среди пациентов с HbSS или HbS beta-Thal болезнью. [5] Десять лет спустя совместное исследование серповидно-клеточной болезни, спонсируемое Национальным институтом здравоохранения, сообщило о двух случаях смерти в 445 (0,6%) беременностях; обе эти смерти произошли у пациентов с HbSS. [6] За последние два десятилетия лишь несколько зарегистрированных случаев материнской смертности были связаны с заболеванием HbSC. Совместное исследование также выявило более ранний

гестационный возраст при родах, меньший вес при рождении и повышенную частоту мертворождений (0,9%) в группе HbSS, а также более высокую частоту болезненных кризов (50%). [6] Не было различий в частоте преэклампсии между разными генотипами, и, что удивительно, пиелонефрит возникал нечасто (<1%). Выкидыш в первом триместре произошел примерно у 6% женщин с HbSS; однако правильно определить этот показатель в современную эпоху сложно, потому что многие женщины с этим заболеванием выборочно прерывают беременность.

Самые последние данные о серповидно-клеточной анемии у беременных взяты из исследования 2017 года, проведенного Чакраварти и Виллерсом и др., которые изучили данные общенациональной стационарной выборки. Они обнаружили повышенный риск дородовой госпитализации, гипертонических расстройств, задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и кесарева сечения среди женщин с серповидно-клеточной анемией. [7] У женщин с серповидно-клеточной анемией были значительно увеличены следующие отношения рисков: пневмония (9,8), сепсис (6,8), церебральный венозный тромбоз (4,9), эклампсия (3,2), ЗВР (2,9), инсульт. (2,0), тромбоэмболия легочной артерии (1,7), послеродовая инфекция (1,4) и пиелонефрит (1,3). Уровень смертности женщин с серповидно-клеточной анемией был в 6 раз выше, чем у женщин без серповидно-клеточной анемии. [8]

Острый грудной синдром может возникать у 10% пациентов с серповидно-клеточным кризом. Это проявляется плевритическими болями в груди, лихорадкой, кашлем, инфильтратами в легких и гипоксией. До 15% пациентов нуждаются в интубации, а смертность от этого составляет до 3%. [9]

Скрининг и генетическое тестирование на гемоглобинопатии

Достижения в области генетических исследований, которые позволяют точно идентифицировать мутации генов гемоглобина (Hb), делают процесс выявления пар с повышенным риском рождения потомства с гемоглобинопатиями все более важным для акушеров-гинекологов. [10] Хотя универсальный скрининг на гемоглобинопатию не рекомендуется, уместен общий анализ крови (ОАК) с индексами эритроцитов для всех беременных женщин в начале дородовой помощи. Пациентам из Юго-Восточной Азии, Средиземноморья или африканского происхождения рекомендуется проводить электрофорез Hb для определения серповидного гемоглобина и талассемии. Следует узнать о предыдущих беременностях и семейном анамнезе неблагоприятных исходов беременности. Следует предложить обследовать партнера любого носителя серповидной гемоглобинопатии и любого пациента с повышенным (> 3,5%) HbA₂, чтобы оценить риск для плода. Если оба партнера определены как носители, то можно провести тестирование плода на ДНК. Тесты для пренатальной диагностики серповидноклеточной анемии теперь включают полимеразную цепную реакцию (ПЦР) ДНК плода, выделенной из амниотических клеток, трофобластов из образцов ворсинок хориона и эритробластов, полученных при кордоцентезе.

При многих гемоглобинопатиях, включая серповидно-клеточную анемию, существуют точечные мутации, для которых можно использовать специально разработанные олигонуклеотидные зонды, особенно в сочетании со знанием этнической принадлежности пациента. Были предприняты усилия по снижению рисков для плода с помощью инвазивных тестов, таких как амниоцентез, взятие проб ворсинок хориона и кордоцентез, путем получения эмбриональных клеток из материнского кровообращения с использованием магнитной сортировки клеток; однако эта процедура не является стандартной. Этот метод может работать только при гемоглобинопатиях, при которых мутация была идентифицирована, потому что только небольшое количество клеток плода может быть очищено. Полимеризация, активируемая пирофосфорилизом (PAP), также используется, когда для анализа доступен ранее родившийся ребенок. [11] Цифровая ПЦР также тестируется для обнаружения аномальных клеток плода в материнской плазме, хотя для совершенствования этого метода требуется дополнительная работа. Может быть предложено доимплантационное генетическое исследование, чтобы гарантировать размещение здорового эмбриона в утробе матери.

Таким образом, несмотря на улучшение выживаемости как матери, так и плода, важно помнить, что пациенты с серповидной гемоглобинопатией остаются в группе риска почечной

недостаточности, нарушений мозгового кровообращения, сердечной дисфункции, язв на ногах и сепсиса, особенно от инкапсулированных организмов.

Список литературы:

1. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. - Л.: Медицина, 1985. - С.211.
2. Руководство по гематологии /Под ред. А.И Воробьева.- М.: Ньюдиамед, 2007. - 1275 с.
3. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. N Engl J Med. 1988 Dec 1. 319(22):1447-52.
4. Hendrickse JP, Watson-Williams EJ, Luzzatto L, Ajabor LN. Pregnancy in homozygous sickle-cell anaemia. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1972 May. 79(5):396-409.
5. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, et al. Pregnancy in sickle cell disease. Obstet Gynecol. 1986 Feb. 67(2):217-28.
6. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, et al. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Obstet Gynecol. 1996 Feb. 87(2):199-204.
7. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. Obstet Gynecol. 2008 Apr. 111(4):927-34.
8. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2008 Aug. 199(2):125.e1-5.
9. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. N Engl J Med. 2008 Nov 20. 359(21):2254-65.
10. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. Obstet Gynecol. 2007 Jan. 109(1):229-37.
11. Phylipsen M, Yamsri S, Treffers EE, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of beta-thalassemia and sickle-cell disease using pyrophosphorolysis-activated polymerization and melting curve analysis. Prenat Diagn. 2012 Jun. 32(6):578-87.