

АНТИАНЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ВАЖНОЕ ЗВЕНО В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

Миома матки – одно из наиболее распространенных доброкачественных опухолевых заболеваний половой системы женщин репродуктивного возраста. Клиническая ее частота в детородном возрасте составляет 35–50%, а при изучении морфологических срезов маток, удаленных по различным причинам, лейомиоматозные узелки были обнаружены в 77–85% случаев: при этом множественные лейомиомы отмечались в 84%. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место после воспалительных процессов [1, 5, 10, 11, 18].

Одним из клинических проявлений лейомиомы матки, существенно снижающих качество жизни социально активной категории женщин, является повышенная менструальная кровопотеря [3, 19, 22].

Изучение особенностей функциональной морфологии матки при миоме свидетельствует о том, что при развитии опухоли в матке первично создаются следующие условия для повышенной менструальной кровопотери:

- чрезмерная гипертрофия венозной системы матки, в том числе базального слоя эндометрия, формирующая ее дренажную систему [3, 4, 10, 11];

- затрудненный отток крови от матки, создающий условия для повышенной кровопотери при повреждении вен эндометриального сплетения [16];

- снижение сопротивления кровотоку в бассейне маточных артерий, способствующее большей интенсивности кровообращения в матке [1];

- увеличение площади эндометрия при подслизистом и интерстициальном расположении узлов, способствующее гипертрофии миометрия и нарушающее координированную моторику матки [5, 16];

- расширение и полнокровие сосудов за счет увеличения сосудов микроциркуляторного русла, не имеющих просвета, вследствие чего уменьшается его емкость. Учитывая, что приток по артериям к матке не изменяется, в интрамуральных сосудах, в том числе и эндометрии, неизбежно происходит повышение давления, а соответственно на фоне минимальной травматизации слизистой оболочки создаются условия не только к началу кровотечения, но и к затруднению гемостаза [5, 22, 23];

- дисбаланс содержания кальция и меди в миометрии и миоматозных узлах в сторону снижения меди и относительного увеличения

кальция, развивающийся на фоне нарушений гормонального статуса, приводящий к дискоординации сократительной функции матки [21, 22];

- аномальное строение сосудов матки, характеризующееся отсутствием мышечной оболочки, а также преобладание соединительнотканного компонента на фоне фиброза, препятствующее их сокращению и спадаанию [21, 22];

- сопутствующие гиперпластические процессы эндометрия на фоне локальной гиперэстрадиолемии, несбалансированной локальной гиперпрогестеронемии [16];

- повышение проницаемости сосудов, кровоснабжающих подслизистые миоматозные узлы, из-за утраты ними адвентициальной оболочки [17, 19].

Кроме повышенной кровопотери, экспериментальным путем было выявлено нарушение продукции эритропоэтина в ответ на кровопотерю у больных с лейомиомой матки [3, 4].

Маточные кровотечения на фоне отсутствия адекватного эритропоэза у больных миомой матки приводят к развитию железодефицитной анемии (ЖДА) – клинико-гематологического симптомокомплекса, характеризующегося нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге, развитием трофических нарушений в органах и тканях [3, 6, 10, 23].

ЖДА является самым распространенным анемическим синдромом и составляет приблизительно 80% всех анемий. В репродуктивном возрасте дефицит железа выявляется у 40–60% женщин [3, 6, 10, 23].

Хроническая постгеморрагическая анемия у больных миомой матки способствует развитию органической тканевой гипоксии, на фоне которой повышается продукция коллагеновых волокон, создавая условия для интенсивного роста миоматозных узлов. Таким образом, замыкается порочный круг в патогенезе лейомиомы матки и маточных кровотечений [7, 21, 24, 25].

Обильная кровопотеря приводит к изменению содержания эритроцитов, падению концентрации гемоглобина, уменьшению объема циркулирующей крови. Вышеперечисленные изменения приводят к развитию гиповолемии [2, 3, 19, 21, 32], а также к нарушению реологических свойств крови, создавая фон для тромбозомболических осложнений, в том числе тромбозомболии легочной артерии [8, 27, 30].



Н.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор,
член-корр. НАМН Украины,
заместитель директора по
научной работе, заведующая
отделением эндокринной
гинекологии Института
педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины



Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., главный научный
сотрудник отделения
эндокринной гинекологии
Института педиатрии,
акушерства и гинекологии
НАМН Украины

Н.А. РЕДЬКО

Институт педиатрии,
акушерства и гинекологии
НАМН Украины

ТАБЛИЦА 1

Стадия железодефицитного состояния	Механизм железодефицитного состояния	Ферритин	Сывороточное железо	Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	Морфология эритроцитов	Гемоглобин и эритроциты
Предлатентная	Дефицит резервного железа в депо	Снижен	Норма	Норма	Норма	Норма
Латентная	Дефицит транспортного и тканевого железа	Снижен	Снижено	Повышена	Гипохромия Анизоцитоз Микроцитоз	Норма
Манифестная	ЖДА	Снижен	Снижено	Повышена	Гипохромия Анизоцитоз Микроцитоз	Снижены

ТАБЛИЦА 1. СТАДИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Повышению риска тромбообразования при анемиях способствуют:

- образование ригидных, незрелых форм эритроцитов, не обладающих способностью к деформации, создающих благоприятные условия для адгезии тромбоцитов и повреждению эндотелия сосудов [14, 16, 33, 37];

- выделение из эритроцитов в плазму физиологического активатора тромбоцитов – аденозина дифосфата (фактора R), обладающего агрегационными свойствами; активация VIII фактора свертывания крови [8, 16, 27, 30];

- истощение антитромбина III – плазменного α_2 -глобулина, блокирующего тромбин и другие активированные ферментные факторы свертывания – X, IX, XI, XII, VII, обусловленное дисфункцией эндотелия при анемиях [8, 16, 33].

Нарушениям гемодинамики сопутствуют изменения регионарного кровообращения, белкового обмена и водно-электролитного баланса. Так, хроническая постгеморрагическая анемия при миоме матки приводит к снижению железосодержащих ферментов, принимающих участие в процессах тканевого дыхания [2, 3, 7, 21].

На фоне гипоксии создаются благоприятные условия для размножения патогенной, особенно анаэробной, микрофлоры, что часто бывает причиной гнойно-септических осложнений после хирургических вмешательств [1, 5, 6, 10, 18].

Таким образом, ЖДА у пациенток с миомой матки за счет вышеперечисленных патогенетических механизмов является тем фоном, при котором увеличивается частота осложнений во время операции и в послеоперационном периоде:

- возрастает объем интраоперационной кровопотери;

- увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде;

- снижаются репаративные способности тканей;

- повышается частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Нередко железодефицитное состояние, и как крайнее его проявление – ЖДА, недооценивается практическими врачами. Как сама пациентка, так и акушер-гинеколог под ее влиянием стараются как можно быстрее запланировать оперативное вмешательство, часто пренебрегая предварительной подготовкой, в том числе лечением анемии, что иногда приводит к вышеперечисленным осложнениям.

Учитывая повышенный риск тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у больных с миомой матки и анемией, обязательным условием является предоперационная оценка степени риска их возникновения и профилактика в послеоперационном периоде [9, 27, 37].

Доказанным фактором есть более быстрое развитие, тяжелое течение и сложность коррекции климактерического синдрома у пациенток с некомпенсированной анемией, перенесших пангистерэктомию. Это ухудшает их качество жизни, снижает эффект проводимой терапии климактерического синдрома, соответственно и социальную адаптацию женщин [5, 15, 19].

Различают три стадии дефицита железа: предлатентная, латентная и манифестная (табл. 1) [21].

Манифестная стадия дефицита железа – ЖДА – различается по степени тяжести:

- легкая (содержание гемоглобина – 90–120 г/л), характеризующаяся незначительным снижением цветового показателя и других индексов насыщения эритроцитов гемоглобином;

- средняя (гемоглобин – 70–89 г/л), характеризующаяся снижением насыщения эритроцитов гемоглобином;

- тяжелая (гемоглобин – менее 70 г/л), характеризующаяся циркуляторными нарушениями и тканевой гипоксией [3, 11, 18, 21].

Железо – незаменимый биометалл для человека, играющий важную роль в функци-

онировании клеток многих систем организма. Биологическое значение железа определяется его способностью обратимо окисляться и восстанавливаться. Это свойство обеспечивает участие железа в процессах тканевого дыхания [21].

Организм человека содержит от 4 до 5 г железа. Оно, как и некоторые другие микроэлементы, выделяется из организма в очень небольших количествах (1–1,5 мг) [21].

Кроме участия в кроветворении, железосодержащие биомолекулы выполняют в организме разнообразные функции, включая транспорт электролитов (цитохромы, железосеропротеиды); транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин и др.); участие в синтезе окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы и др.); транспорт и депонирование железа (трансферрин, ферритин и др.); обеспечение функций иммунокомпетентных клеток и пр.

Железо входит в состав комплексных соединений и распределено в организме следующим образом: гемовое железо – 70%; депо железа – 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина); функционирующее железо – 12% (миоглобин и содержащее железо энзимы); транспортируемое железо – 0,1% (железо, связанное с трансферрином) [2, 6, 21].

Поэтому истощение запасов этого микроэлемента в организме может способствовать развитию различных метаболических, нейро-эндокринных, а также трофических нарушений.

В норме во время обычных по объему менструаций теряется 50 мл крови – это 15–25 мг железа, что и определяет дополнительные (около 1 мг в сутки) по сравнению с мужчинами потери железа. Критическая зона – потеря 50–60 мл, более 60 мл – дефицит железа. Средняя менструальная кровопотеря составляет около 50 мл (25 мг железа). У женщин, страдающих гиперполименореей различного генеза, количество теряемой за одну менструацию крови может достигать 200 мл (100 мг железа) и более, а следовательно, суточная потеря железа составляет около 4 мг. В подобных ситуациях потеря железа за сутки уже превышает его поступление на 1 мг, за месяц – на 30 мг, а за год дефицит железа достигает 360 мг. Нетрудно понять, что в условиях продолжающихся меноррагий при отсутствии компенсации потерь железа и по мере истощения его запасов у женщин развивается дефицит железа с последующим формированием ЖДА [4, 12, 21].

Клинические проявления ЖДА зависят от степени дефицита железа и скорости его развития. Их можно сгруппировать в два важнейших синдрома – анемический и сидеропенический.

Анемический синдром обусловлен снижением содержания гемоглобина и количества эритроцитов, недостаточным обеспечением тканей кислородом и представлен неспецифическими симптомами. Больные жалуются на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, появление обморочных состояний. Могут появляться снижение умственной работоспособности, памяти, сонливость. Субъективные проявления анемического синдрома вначале беспокоят больных при физической нагрузке, а затем и в покое (по мере роста анемии).

При объективном исследовании обнаруживается бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Часто отмечается некоторая пастозность в области голеней, стоп, лица. Характерны утренние отеки – «мешки» вокруг глаз. Анемия обуславливает развитие синдрома миокардиодистрофии, который проявляется одышкой, тахикардией, часто аритмией, умеренным расширением границ сердца влево, глухостью тонов сердца, негромким систолическим шумом во всех аускультативных точках. При тяжелой и длительной анемии миокардиодистрофия может привести к выраженной недостаточности кровообращения. ЖДА развивается постепенно, организм больного со временем адаптируется, и субъективные проявления анемического синдрома не всегда бывают ярко выражены.

Сидеропенический синдром (синдром гипосидероза) обусловлен тканевым дефицитом железа, что приводит к снижению активности многих ферментов (цитохромоксидаза, пероксидаза, сукцинатдегидрогеназа и др.). Проявляется многочисленными симптомами:

- извращение вкуса (*pica chlorotica*) – непреодолимое желание употреблять в пищу что-либо необычное и малосъедобное (мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, лед), а также сырое тесто, фарш, крупу;
- пристрастие к острой, соленой, кислой, пряной пище;
- извращение обоняния – пристрастие к запахам, которые большинством окружающих воспринимаются как неприятные (бензин, ацетон, запах лаков, красок, гуталина и др.);
- выраженная мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и снижение мышечной силы в связи с дефицитом миоглобина и ферментов тканевого дыхания;
- дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, склонность к быстрому образованию на ней трещин; тусклость, ломкость, выпадение, раннее поседение волос; истончение, ломкость, поперечная



Хроническая постгеморрагическая анемия у больных миомой матки способствует развитию органической тканевой гипоксии, на фоне которой повышается продукция коллагеновых волокон, создавая условия для интенсивного роста миоматозных узлов

ТАБЛИЦА 2

Показатель	Назначение
Ферритин	Отражает объем депонированного железа
Растворимый рецептор трансферрина (sTfR)	Указывает на потребность эритропоэза в железе и характеризует активность эритропоэза
Отношение концентрации растворимого рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина (sTfR/log ферритина)	Снижение показателей свидетельствует об истощении запасов железа
Содержание гемоглобина в ретикулоците (Ret-He)	Характеризует потребность эритропоэза в железе, используется для ранней оценки ответа эритропоэза на проводимую терапию

ТАБЛИЦА 2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

исчерченность, тусклость ногтей; симптом койлонихии – ложкаобразная вогнутость ногтей);

➤ ангулярный стоматит – трещины, «заеды» в углах рта (встречаются у 10–15% больных);

➤ глоссит (у 10% больных) характеризуется ощущением боли и распирания в области языка, покраснением его кончика, а в дальнейшем атрофией сосочков («лакированный» язык); часто наблюдается склонность к пародонтозу и кариесу;

➤ атрофические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся сухостью слизистой пищевода и затруднениями, а иногда болями при глотании пищи, особенно сухой (сидеропеническая дисфагия); развитием атрофического гастрита и энтерита;

➤ симптом «синих склер», характеризующийся синеватой окраской или выраженной голубизной склер. Объясняется это тем, что при дефиците железа нарушается синтез коллагена в склере, она истончается и через нее просвечивает сосудистая оболочка глаза;

➤ императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удержать мочу при смехе, кашле, чихании, возможно даже ночное недержание мочи, что обусловлено слабостью сфинктеров мочевого пузыря;

➤ сидеропенический субфебрилитет – характеризуется длительным повышением температуры до субфебрильных величин;

➤ выраженная предрасположенность к острым респираторно-вирусным и другим инфекционно-воспалительным процессам, хронизации инфекций, что обусловлено нарушением фагоцитарной функции лейкоцитов и ослаблением системы иммунитета;

➤ снижение репаративных процессов в коже, слизистых оболочках.

Важным этапом является диагностика ЖДА, которая основывается на данных лабораторного исследования.

По данным ВОЗ, критериями хронической ЖДА являются:

➤ гемоглобин 120 г/л и ниже (для беременных – 110 г/л и ниже);

➤ количество эритроцитов менее $3,5 \times 10^{12}/л$;

➤ цветовой показатель ниже 0,85, МСН (средний объем гемоглобина в эритроците) ниже 0,27 пг, MCV (средний объем эритроцита) ниже 80 фемтолитров, МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) ниже 30 г/дл;

➤ гематокрит ниже 0,32;

➤ сывороточное железо ниже 12,5 мкмоль/л;

➤ гипохромия, микроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов в мазке периферической крови;

➤ увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки более 70 мкмоль/л (при норме 50–84 мкмоль/л);

➤ значительное увеличение ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови, которая в среднем равна 50,2 мкмоль/л;

➤ снижение коэффициента насыщения трансферрина железом менее 17%;

➤ снижение содержания ферритина в сыворотке крови менее 12 мкг/л (показатель запасов железа в организме);

➤ уменьшение количества сидеробластов в пунктате костного мозга [21, 29, 35, 38].

Конечно же, нет необходимости выполнять весь перечень лабораторных исследований. В большинстве случаев достаточно исследовать общую железосвязывающую способность сыворотки и общий трансферрин. Для получения достоверных результатов сывороточного железа не должно быть приема препаратов железа в течение 5–7 дней до исследования крови. Определение содержания ферритина назначают только в случае сомнения в показателях общей железосвязывающей способности сыворотки и общего трансферрина, а также для установления степени дефицита железа в организме.

При использовании в лабораторной практике современных анализаторов имеется возможность непосредственного определения среднего содержания гемоглобина в одном эритроците, обозначаемого аббревиатурой MSN (в норме 27–35 пг) (табл. 2) [21].

Учитывая многообразие нарушений и рисков, связанных с анемией, коррекцию данного состояния можно считать одним из основных



ЖДА у пациенток с миомой матки является патологическим фоном, при котором увеличивается частота осложнений во время операции и в послеоперационном периоде:

➤ возрастает объем интраоперационной кровопотери;

➤ увеличивается риск развития тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде;

➤ снижаются репаративные способности тканей;

➤ повышается частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде

этапов терапии лейомиомы матки, а также не-пременным условием в процессе подготовки к хирургическим вмешательствам.

Лечение ЖДА условно можно разделить на следующие этапы:

- ⇒ собственно купирование анемии;
- ⇒ восстановление запасов железа в организме (терапия насыщения);
- ⇒ поддерживающая (профилактическая) терапия [32, 38].

Сегодня изменилось отношение к переливанию препаратов крови в связи с ростом частоты таких осложнений, как инфицирование, несовместимость по групповым факторам, подавление эндогенного эритропоэза и других. Таким образом, гемотрансфузии при ЖДА рекомендуется проводить только по жизненным показаниям.

Следует подчеркнуть ошибочность мнения о возможности коррекции дефицита железа с помощью пищевых продуктов с высоким содержанием железа, что является одним из мифов в представлениях о ведении больных ЖДА.

Разумеется, пища должна быть богата продуктами, содержащими железо. Однако следует иметь в виду различную степень его всасываемости из разных продуктов. Так, например, железо, содержащееся в мясе в виде гема, всасывается на 40–50%, в то время как из растительных продуктов (овощей, фруктов) – всего 3–5%. Поэтому средство выбора для коррекции дефицита железа и уровня гемоглобина у больных ЖДА – лекарственные препараты, содержащие железо [10, 21, 24, 28, 29].

В настоящее время в распоряжении врача – большой арсенал лекарственных препаратов железа, характеризующихся различным количеством содержащегося в них железа, наличием дополнительных компонентов, влияющих на фармакокинетику разных лекарственных форм.

Все препараты железа разделяют на две основные группы:

1. Ионные железосодержащие препараты (солевые, полисахаридные соединения двухвалентного железа).
2. Неионные соединения, к которым относятся препараты трехвалентного железа, представленные железопротеиновым и гидроксид полимальтозным комплексами (табл. 3).

Ионные препараты железа представляют собой простые соли, содержащие двухвалентное железо (ионное, нестабильное), которое после поступления в кровь превращается в трехвалентное, связывается с трансферрином и используется для построения молекулы гемоглобина. Процесс преобразования двухвалентного железа в трехвалентное, благодаря потере одного электрона, может сопровождаться образованием свободных радикалов, способных повреждать стенку сосудов, оказывать негативное влияние на физиологичес-

ТАБЛИЦА 3		
Группы препаратов	Соль или железосодержащие комплексы	Препарат
Ионные соединения	Сульфат железа	Актиферрин
		Гемоферпролонгатум
		Сорбифердуролес
		Тардиферон
		Ферроплекс
		Ферроградумет
		Ферро-Фольгамма
	Глюконат железа	Тотема
		Апо-Ферроглюконат
	Фумарат железа	Ферратаб комплекс
		Железа Фумарат
		Железа Фумарат 200
		Ферронат
Неионные соединения	Железополимальтозный комплекс	Мальтофер
		Мальтофер Фол
	Железа протеинсукцинилат	Ферлатум

кие процессы в различных органах и тканях, а именно: вызывать перекисное окисление липидов, нарушать структуру мембранных и клеточных белков, повреждать клеточную ДНК и РНК, что обозначается как оксидативный стресс. С этим связывают побочные проявления, наблюдающиеся при ферротерапии солями двухвалентного железа (гастроинтестинальные расстройства: боль, тошнота, рвота, диарея, окрашивание зубов). Причиной повреждающего действия является также способность солей двухвалентного железа диссоциировать в водных растворах на двух- и трехвалентные ионы, которые, взаимодействуя с различными молекулами, образуют растворимые и нерастворимые соединения.

Основное отличие железополимальтозного комплекса состоит в том, что в его состав входит трехвалентное железо (неионное, стабильное), непосредственно используемое для построения молекулы гемоглобина, вследствие чего препараты лишены возможного прооксидантного действия, обладают меньшим количеством побочных эффектов и лучшей переносимостью.

Существенно различаются механизмы всасывания этих двух групп препаратов. Так, всасывание железа из препаратов солей железа происходит главным образом в виде пассивной диффузии, согласно градиенту концентрации, и в меньшей степени – активно, что может привести к повышению концентрации свободного железа в сыворотке крови выше нормы, а в повышенной концентрации последнее может проявлять токсическое влияние [13, 17, 21, 24, 25].

ТАБЛИЦА 3. ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЗУЮЩИЕСЯ В ЛЕЧЕНИИ ЖДА (ШЕВЕЛОВА Т.В., 2010)



ЖДА различается по степени тяжести:

- ⇒ легкая (содержание гемоглобина – 90–120 г/л);
- ⇒ средняя (гемоглобин – 70–89 г/л);
- ⇒ тяжелая (гемоглобин – менее 70 г/л)

ТАБЛИЦА 4.
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Основные характеристики	Препараты солей железа	ЖГПК
Путь введения	Пероральный	Пероральный Парентеральный
Форма железа	Двухвалентное	Трехвалентное
Механизм всасывания	Пассивная диффузия Активная абсорбция	Активная абсорбция
Влияние пищи и медикаментов на всасывание	Влияет	Не влияет
Скорость всасывания	Быстрая	Медленная
Переход из сыворотки в депо	Медленный	Быстрый
Оксидантный стресс	Имеется	Отсутствует
Побочные эффекты со стороны ЖКТ	Частые	Редкие
Прирост уровня гемоглобина	3–4 недели	3–4 недели

С другой стороны, всасывание железа из препаратов простых солей железа может уменьшаться под влиянием содержащихся в некоторых пищевых продуктах веществ – фитинов (рис, соя), фосфатов (рыба, морепродукты), танина (чай, кофе). Многие больные склонны запивать лекарства чаем, что в случаях приема препаратов солей железа может привести к образованию плохо растворимых комплексов с низкой их абсорбцией в кишечнике. Кроме того, всасывание железа и поступление его в организм из препаратов солей железа ухудшается при одновременном приеме ряда медикаментов (тетрациклины, антациды, соли кальция и магния). С учетом этого следует рекомендовать прием препаратов солей железа в различное время с другими вышеуказанными средствами.

Отличие абсорбции железа из препаратов железа гидроксид полимальтозного комплекса (ЖГПК) состоит в том, что она является активным процессом в виде конкурентного обмена лигандами. В связи с этим уровень железа в сыворотке, объем распределения, константы элиминации после абсорбции в этих двух случаях существенно отличаются. Железо из железосодержащих комплексов всасывается постепенно, концентрация его в сыворотке нарастает медленно, и элемент быстро поступает в запасы, что исключает перенасыщение сыворотки крови железом и, соответственно, передозировку данными препаратами. Пищевые продукты и медикаменты не оказывают влияния на всасываемость железа в виде трехвалентной его формы из неионных препаратов (рис. 1).

При этом существенных отличий в темпе прироста показателей гемоглобина при применении препаратов солей железа и препаратов ЖГПК не выявлено (табл. 4) [7].

Учитывая вышеперечисленное, в настоящее время наметилась тенденция смены солевых препаратов двухвалентного железа на равные по эффективности, но менее токсичные препараты трехвалентного железа на основе

гидроксид полимальтозного комплекса, относящиеся к группе неионных соединений.

Ярким представителем данной группы является Мальтофер – гидроксид полимальтозат железа. Особенностью строения представителей этого комплекса является наличие ядра трехвалентной гидроокиси железа, состоящего из 260 атомов с высоким содержанием железа в ядре (около 27%), окруженного полимальтозной оболочкой, вследствие чего молекула характеризуется высокой молекулярной массой. Таким образом, по строению и валентности соединение железа в Мальтофере схоже с молекулой ферритина – естественного депо железа в организме (рис. 2) [13, 20, 24].

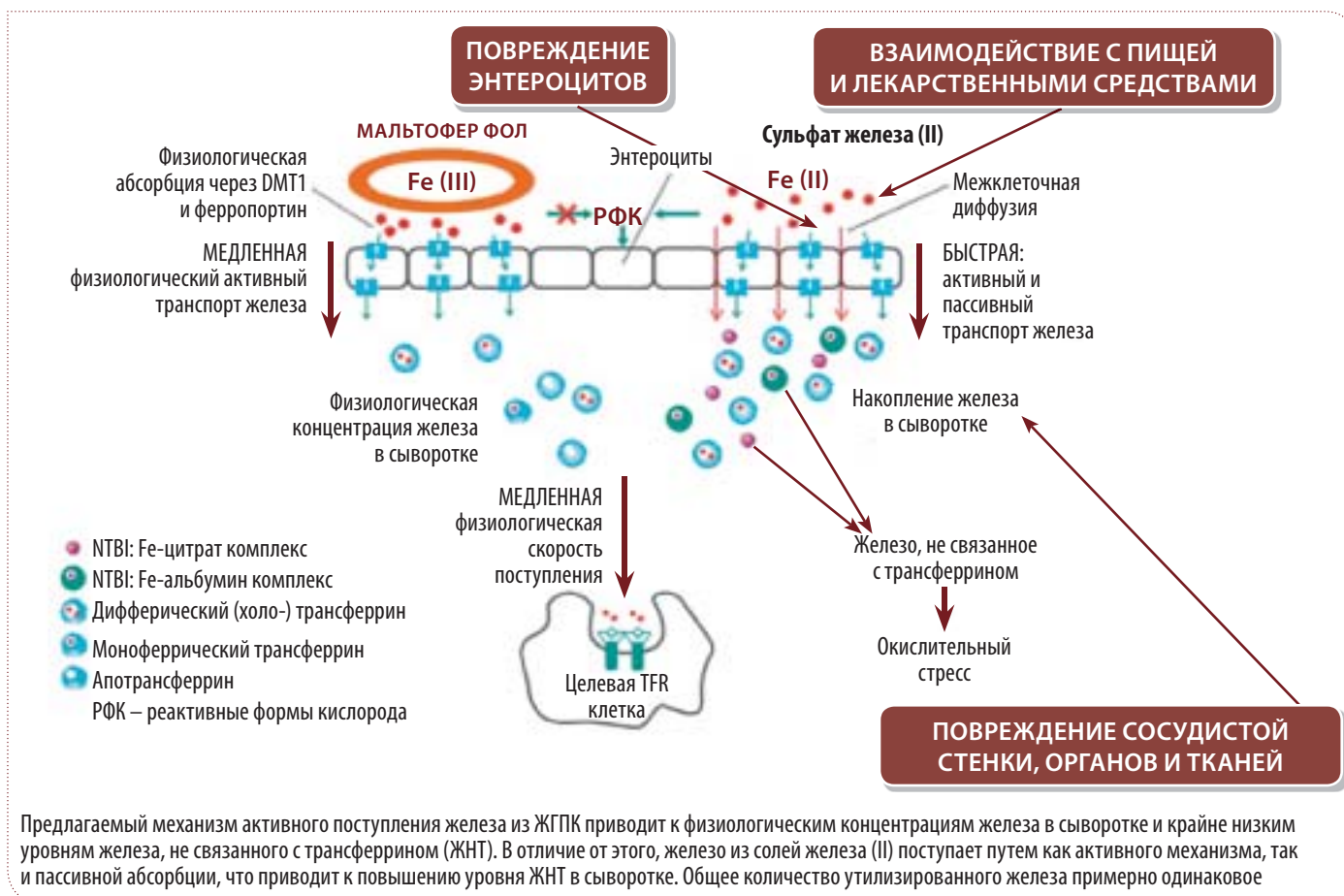
Препараты трехвалентного железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса обладают преимуществами, во многом обусловленными их высокомолекулярной структурой (рис. 3): высокой эффективностью, безопасностью, отсутствием риска передозировки, интоксикации и отравления, отличной переносимостью, отсутствием потемнения эмали зубов и десен, приятным шоколадным вкусом, отсутствием взаимодействия с лекарственными препаратами и пищей, наличием антиоксидантных свойств [13].

Лечение препаратами железа должно быть длительным. После двух-, трехмесячного лечения и ликвидации гематологической картины ЖДА терапия не должна прекращаться, а только уменьшается вдвое доза железосодержащего препарата, прием которого необходимо продолжить в течение 3 мес. К поздним критериям эффективности лечения ЖДА следует отнести нормализацию концентрации не только гемоглобина, но и сывороточного ферритина.

Учитывая, что при ЖДА у больных миомой матки развивается синдром неадекватной продукции эритропоэтина, описанный в 2003 году, степень выраженности которого зависит от тяжести анемии, патогенетически обосновано усиление терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина. Комбинация рекомбинантного эритропоэтина с препаратами железа у больных с миомой матки и ЖДА средней и тяжелой степени является адекватным, быстрым и эффективным способом восстановления дефицита железа в организме [3, 4, 10].

Конечно же, проводя лечение лейомиомы матки с геморрагическим синдромом и ЖДА, параллельно с антианемической терапией или после нее необходимо устранить причину анемии – повышенную менструальную кровопотерю.

Сейчас появилась тенденция к увеличению числа органосохраняющих операций с целью лечения миомы матки: консервативная миомэктомия, гистерорезекция узла, эмболизация маточных артерий (ЭМА). В основе выбора метода оперативного лечения положен принцип минимизации хирургической травмы, который ныне может быть успешно осуществлен при применении лапароскопических, малоинвазивных эндоваскулярных или комбинированных технологий. Преимуществами современных методик является меньшая кровопотеря во время операции, укорочение времени вмешательства, более быстрое выздоровление – все это позволяет хирургу добиться гладкого течения послеоперационного периода и ускоренной реабилитации больных миомой матки, осложненной анемией. Вышеперечисленные преимущества необходимо учитывать при вы-



боре метода оперативного лечения у данной категории больных, при этом помнить о необходимости обязательной коррекции анемии на этапе подготовки к операции.

Одной из современных распространенных методик лечения лейомиомы матки является ЭМА, преимуществами которой можно считать меньшую кровопотерю во время оперативного вмешательства, укорочение времени операции, более быстрое возвращение к обычному образу жизни, отсутствие рубца на матке. После ЭМА существенно уменьшается объем менструальной кровопотери, что дает возможность ускоренной реабилитации больных миомой матки, осложненной анемией. Постепенно уменьшаются и размеры опухоли.

В постэмболизационном периоде наблюдаются такие симптомы как боль, повышение температуры тела, лейкоцитоз, иногда расстройства со стороны мочевыделительной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, которые объединены в понятие постэмболизационный синдром.

Под нашим наблюдением находились 67 женщин с миомой матки в возрасте от 28 до 52 лет, перенесших ЭМА. Пациентки были разделены на 2 группы. Первую составили 32 женщины с анемией средней степени тяжести, которым была проведена ЭМА в ургентном порядке с гемостатической целью

без предварительной коррекции анемии. Вторую составили 35 женщин также с исходной анемией средней степени тяжести, которым была проведена ЭМА после предварительной коррекции анемии препаратом Мальтофер в дозировке 100 мг (1 таблетка) 2 раза в день до уровня гемоглобина 100 г/л с последующим продолжением терапии до двух месяцев. Группы были сопоставимы по среднему объему матки ($287,6 \pm 30 \text{ см}^3$ – в первой группе и $293,4 \pm 28 \text{ см}^3$ – во второй, $p > 0,05$) и по степени выраженности анемии (средний показатель гемоглобина в первой группе составил $82,4 \pm 3,5 \text{ г/л}$, во второй – $85,8 \pm 4,1 \text{ г/л}$, $p > 0,05$).

Степень выраженности постэмболизационного синдрома оценивалась по следующим параметрам:

- средняя длительность болевого синдрома интенсивностью 4 и более баллов, оцененная по визуальной аналоговой шкале;
- средняя длительность субфебрилитета;
- лейкоцитоз;
- нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота).

Для самооценки болевого синдрома пациенткам, перенесшим ЭМА, предлагалась визуально-цифровая шкала с количеством баллов от 0 до 10: 0 – боли нет, 1–3 балла – слабая, 3–5 баллов – средней силы, 5–7 баллов – сильная, 7–9 баллов – очень сильная, 10 баллов – боль невыносимая.

РИС. 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМА ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА ИЗ ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСА И ПРЕПАРАТА СОЛИ ЖЕЛЕЗА

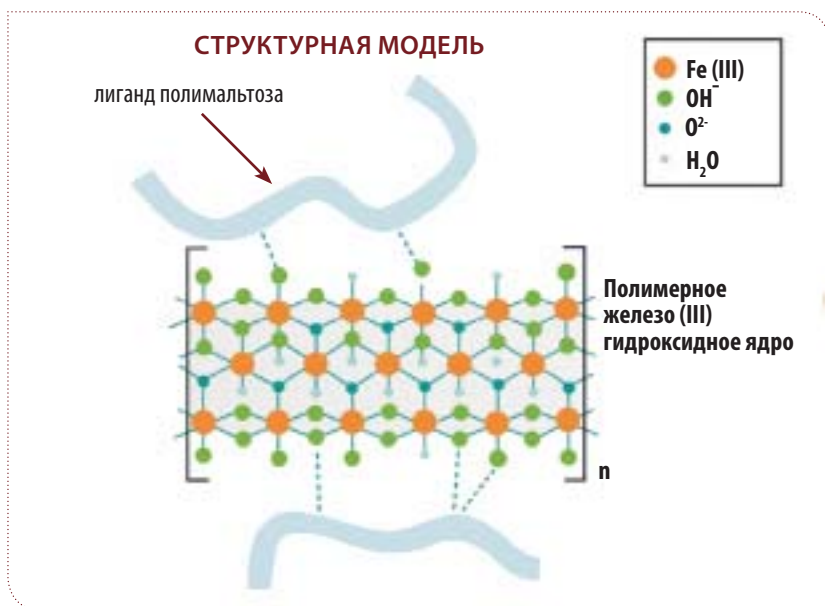


РИС. 2.
ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
ПРЕПАРАТА МАЛЬТОФЕР

При анализе течения постэмболизационного синдрома в первые дни послеоперационного периода не было выявлено существенных отличий в интенсивности болевого синдрома: в первые сутки после ЭМА средний балл оценки болевого синдрома в I группе составил $7,9 \pm 0,2$, а во II – $6,8 \pm 0,4$ ($p > 0,05$); во вторые соответственно $6,2 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,7$ ($p > 0,05$).



РИС. 3.
ГРАФИЧЕСКАЯ
СТРУКТУРА ГИДРОКСИД
ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО
КОМПЛЕКСА

При этом средняя продолжительность болевого синдрома интенсивностью 4 балла и выше составила в I группе – $20,7 \pm 0,3$ дня, что достоверно превышало таковую во II группе – $4,3 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$).

Анализ клинических симптомов в постэмболизационном периоде показал, что в конце первых-вторых суток после ЭМА начинает повышаться температура тела, что, возможно, связано с ишемией, дегенеративно-деструктивными и резорбционными процессами. У 98% пациенток I группы и у 95,5% II группы ($p > 0,05$) в постэмболизационном периоде было отмечено повышение температуры тела.

Однако при изучении длительности субфебрилитета в постэмболизационном периоде

отмечена большая его продолжительность в I группе – в среднем $21,4 \pm 3,7$ дня, по сравнению с показателями во II группе – $7,6 \pm 3,5$ дня ($p < 0,05$).

Объективной оценкой клинических проявлений, развивающихся в постэмболизационном периоде, служили показатели общего анализа крови, наиболее значимым из которых являлся уровень лейкоцитов.

Достоверно чаще диагностировано значительное повышение количества лейкоцитов у пациенток в I группе: лейкоцитоз свыше $14 \times 10^9/л$, был выявлен у 18 (56,25%) пациенток данной группы, в то время как во II группе – всего у 4 (12,5%) обследованных ($p < 0,05$). Средняя продолжительность лейкоцитоза в I группе составила $7,8 \pm 1,2$ дня, во II группе – $2,9 \pm 0,8$ дня ($p < 0,05$).

В постэмболизационном периоде у 29 (43,2%) пациенток диагностированы нарушения функции желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, тошнота, парез кишечника, рвота): в I группе – у 18 (56,25%) больных, во II группе – у 10 (28,5%) ($p < 0,05$).

У женщин, перенесших ЭМА без предварительной подготовки, значительно чаще отмечались отдельные симптомы, характеризующие диспептические расстройства. Так, вздутие живота наблюдалось у 14 (43,7%) больных в I группе и реже – у 9 (25,7%) у больных во II группе, тошнота наблюдалась у 6 (18,7%) и у 2 (5,7%) пациенток соответственно; стойкий парез кишечника у 2 (6,25%) и у 1 (2,8%) соответственно; рвота у 3 (9,3%) и 1 (2,8%) соответственно по группам ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Подводя итоги вышесказанного, можно сделать вывод, что коррекция анемии при лечении симптомной лейомиомы матки является важным этапом, существенно улучшающим качество жизни женщин с данной патологией, способствующим повышению эффективности органосохраняющих вмешательств, снижению риска возникновения осложнений.

Лечение анемии в предоперационном периоде способствует более благоприятному течению послеоперационного периода при проведении ЭМА, снижает степень выраженности и длительность постэмболизационного синдрома, ускоряет сроки реабилитации, снижает риск возникновения осложнений воспалительного характера.

При выборе препаратов для лечения ЖДА следует отдавать предпочтение неионным препаратам железа, в частности применению железа гидроксид полимальтозного комплекса как наиболее безопасного и высокоэффективного.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнян А.Ф.
Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2002; 23 с.
Arutyunyan AF
Thesis abstract on a Ph.D. St. Petersburg. 2002, 23 p.
2. Буданов П.В., Асланов А.Г.
Проблемы терапии манифестного дефицита железа в акушерстве и гинекологии // Трудный пациент. – № 8–9. – 2011.
Budanov PV, Aslanov AG
Therapy problems of the manifest iron deficiency in obstetrics and gynecology. Difficult Patient. № 8–9–2011.
3. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н.
Современные возможности патогенетического лечения железодефицитной анемии у больных с миомой матки // Проблемы репродукции. – 2003. – № 5. – С. 23–27.
Burlev VA, Konovodova EN
Modern possibilities of pathogenetic treatment of iron deficiency anemia in patients with uterine myoma. Reproduction Problems. – 2003. – № 5. – С. 23–27.
4. Бурлев В.А., Гаспаров А.С. и др.
Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии. Проблемы репродукции. 2003; 6: 59–64.
Burlev VA, Gasparov AS et al.
Eopryn in the treatment of iron deficiency anemia in patients with uterine myoma after hysterectomy. Reproduction Problems. 2003, 6: 59–64.
5. Вихляева Е.М.
Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М: МЕД пресс-информ, 2004.
Vihljaeva EM
Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma. M: MED press Inform, 2004.
6. Давыдов А.И.
Восстановительное лечение после органосохраняющих операций у больных подслизистой лейомиомой матки и аденомиозом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – № 6, 2011. – С. 13–21.
Davydov AI
Rehabilitation treatment after organ-serving surgery in patients with submucosal uterine leiomyoma and adenomyosis. Gynecology, Obstetrics and Perinatology Issues. – № 6, 2011. – P. 13–21.
7. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., Литвицкий П.Ф., Болевич С.Б., Меньшова Н.И.
Свободно радикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // Терапевтический архив 2006 г., 78(1): с. 52–57.
Dvoretzky LI, Zaspа EA, Litvitskiy PF, Bolevich SB, Menshova NI
Free radical processes in patients with iron deficiency anemia during treatment with iron // Therapeutic Archives, 2006, 78 (1): p. 52–57.
8. Идельсон Л.Н.
Гипохромные анемии. М., 1980.
Idelson LN
Hypochromic anemia. M., 1980.
9. Кистенев Б.А., Максимова М.Ю., Лагутин А.В.
Ишемический инсульт у больного, страдающего железодефицитной анемией // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007, № 2, с. 27–31.
Kistenev BA, Maximova AV, Lagutin AV
Ischemic stroke in patient suffering from iron deficiency anemia. Atmosphere. Nervous Diseases. 2007, № 2, p. 27–31.
10. Коноводова Е.Н., Докуева Р.С.-Э., Якунина Н.А.
Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике. РМЖ, 2011; 20: 1228–1231.
Konovodova EN, Dokuyeva RS-E, Yakunina NA
Iron deficiency in obstetric practice. RMJ, 2011, 20: 1228–1231.
11. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А.
Лечение манифестного дефицита железа у гинекологических больных в пред- и постоперационном периоде. Проблемы репродукции. 2003; 5: 23–7.
Konovodova EN, Burlev VA
Symptomatic treatment of iron deficiency in gynecological patients in the pre- and postoperative period. Reproduction Problems. 2003, 5: 23–7.
12. Лебедев В.А., Пашков В.М.
Патогенез и терапия железодефицитной анемии беременных // Трудный пациент. 2011, 9, 2–3: 8–12.
Lebedev VA, Pashkov VM
Pathogenesis and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. Difficult Patient. 2011, 9, 2–3: 8–12.
13. Мальтофер.
Монография по препарату. – 3-е изд. – М.: МераПро, 2001.
Maltofer.
Monograph on the drug. – 3rd ed. – Moscow: Mega Pro 2001.
14. Павлов А.Д.
// Патологич. физиология и эксперим. терапия. 1991. № 4. С. 57.
Pavlov AD
Pathological. Physiology and Experimental. Therapy. 1991. Number 4. P. 57.
15. Паламарчук О.А., Парашук В.Ю.
Лейомиома матки: Метод. указ. Для студентов и врачей-интернов – Харьков: ХНМУ, 2012. – 20с.
Palamarchuk OA, Parashchuk VY
Uterine leiomyoma: Method. decree For students and medical interns – Kharkiv: KhNMU 2012. – 20 p.
16. Воробьев А.И.
Руководство по гематологии. М., 2005.
Vorobyov AI
Hematology Guidelines. Moscow, 2005.
17. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.
Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб. 2000.
Sawicki GA, Sawicki AG
Uterine Fibroids: problems of pathogenesis and pathogenetic therapy. St. Petersburg. 2000.
18. Серов В.Н., Дубровина Н.В., Балушкина А.А.
Железодефицитная анемия в гинекологической практике: основные принципы лечения. Разрешение (серия АА № 0000151) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/003 от 18.01.2010 г. М.: МедЭкспертПресс, 2010. – 28 с.
Serov VN, Dubrovin NV, Balushkina AA
Iron deficiency anemia in gynecological practice : the basic principles of treatment of Resolution (series AA number 0000151) of the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development of the use of new medical technology FS number 2010/003 dated 18.01.2010, M.: MedExpertPress 2010. – 28 p.
19. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. и др.
Доброкачественные заболевания матки. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011; 288.
Strizhakov AN, Davydov AI et al.
Benign uterine diseases. Moscow, GEOTAR Media, 2011, 288.
20. Тарасова И.С., Чернов В.М.
Факторы, определяющие правильность и эффективность лечения детей с железодефицитной анемией; Вопросы практической педиатрии, 2011, т. 6, № 3, с. 1–5.
Tarasova IS, Chernov VM
Factors determining the correctness and effectiveness of the treatment of children with iron deficiency anemia. Questions of the Practical Pediatrics, 2011, Vol. 6, № 3, p. 1 5.
21. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В.
Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение // Фарматека. http://www.rmj.ru/articles_7485.htm.
Tikhomirov AL, Sarsaniya SI, Nochevkin EV
Iron deficiency in obstetrics and gynecology. Facets of the problem. Modern treatment. Farmateka. http://www.rmj.ru/articles_7485.htm.
22. Хамко В.А., Укыбасова Т.М.
К механизму кровотечения при миоме матки. // Сб.: «Клиническая медицина» – Великий Новгород–Алматы, т. 6, 2000. – С.84–89.

Hamko VA, Ukybasova TM
Mechanism of bleeding at uterine fibroids. // St. Petersburg: «Clinical Medicine» – Novgorod-Almaty, Vol. 6, 2000. – P.84–89.

23. Хамко В.А.

Нарушение гормонообразования как причина кровотечений при миоме матки. // Современные проблемы теоретической и клинической медицины. Сб. тр. III международной конф. молодых ученых-медиков стран СНГ, Алматы, 2001. – С. 223–224.

Hamko VA

Disorders of the hormone synthesis as the cause of bleeding in uterine fibroids. // Modern problems of theoretical and clinical medicine. Digest of the III International Conference of young medical scientists of CIS. Almaty, 2001. – P. 223–224.

24. Яглов В.В.

Железодефицитные состояния у больных с маточными кровотечениями.

Yaglov VV

Iron deficiency in patients with uterine bleeding.

25. Abnormal Uterine Bleeding and Uterine Fibroids: Medical Policy

(Effective 10/01/2012) UnitedHealthcarePolicy Number: 2012T0442H.

26. Andrew F Goddard, 1 Martin W James, 2

Alistair S McIntyre, 3 Brian B Scott

4 on behalf of the British Society of Gastroenterology Guidelines for the management of iron deficiency anaemia Gut 2011;60:1309e1316. doi:10.1136/gut.2010.228874.

27. Horne M.C.

// Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia, 2002. P. 15.

28. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y.

Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Therap. Adv. Gastroenterol. 2011; 4 (3): 177–84.

29. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control.

A guid for programme managers – Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).

30. Kraaijtnhagen RA et al.

// Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 5.

31. Koster T et al.

// Lancet. 1995. V. 345. P. 152.

32. Nirmala Jaget Lakkawar, Santoshi Sankaran, Thirupurasundari Rangaswamy Efficiency of Intravenous Administration of Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Patients With Abnormal Uterine Bleeding; Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2012;29(2):59–68.

33. O'Donnell J et al.

// Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 10.

34. Ortiz et al., 2011

(Colombia/Argentina) Erratum: J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1347–52.

35. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ et al.

Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med. J. Aust. 2010; 193 (9): 525–32.

36. Peter Jacobsa, Lucille Wood and ARTHUR R

BIRDb Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia Hematology, 2000, Vol. 5, pp. 77–83

37. Rosendaal FR

// Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 1.

38. Source: www.effectivehealthcare.ahrq.gov Published

Online: November 21, 2011.

39. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M

Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. Pharmacology. 2008;82(2):127–37. Epub 2008 Jul 8.

40. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia:

Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.



АНТИАНЕМІЧНА ТЕРАПІЯ – ВАЖЛИВА ЛАНКА В ЛІКУВАННІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Н.В. Косей, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Н.А. Редько, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

Корекція анемії при лікуванні симптомної лейоміоми матки є важливим етапом, що суттєво поліпшує якість життя жінок з даною патологією, сприяє підвищенню ефективності органозберігаючих втручань, зниженню ризику виникнення ускладнень.

Лікування анемії в передопераційний період забезпечує більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду при проведенні емболізації маткових судин, знижує ступінь вираженості та тривалість постемболізаційного синдрому, прискорює терміни реабілітації, знижує ризик виникнення ускладнень запального характеру.

При виборі препаратів для лікування залізодефіцитної анемії слід віддавати перевагу неіонним препаратам заліза, зокрема застосуванню заліза гідроксид полімальтозного комплексу як найбільш безпечного і високоефективного.

Ключові слова: лейоміома матки, залізодефіцитна анемія, емболізація маткових судин, заліза гідроксид полімальтозний комплекс.

ANTI-ANEMIC THERAPY AS AN IMPORTANT COMPONENT OF TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOMA

TF Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

NV Cossey, MD, Chief researcher at the Department of Endocrine Gynecology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

NA Red'ko, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Anemia correction in the treatment of symptomatic uterine leiomyoma is an important step that significantly improves the quality of life of women with this pathology, thereby increasing the efficiency of organ surgery, reducing the risk of complications.

Anemia treatment in the preoperative period contributes to a more favorable course of the postoperative period after embolization of uterine vessels, reduces the severity and duration of the postembolization syndrome, accelerates the timing of rehabilitation, reduces the risk of inflammatory complications.

When you selecting drugs for the treatment of iron deficiency anemia should be preferred non-ionic iron drugssuch as the iron hydroxide polymaltose complex as the most safe and highly effective.

Keywords: uterine leiomyoma, iron deficiency anemia, embolization of uterine vessels, iron hydroxide polymaltose complex.