

ЖЕЛЕЗА (III)-ГИДРОКСИД САХАРОЗНЫЙ КОМПЛЕКС (ВЕНОФЕР): ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В АКУШЕРСКОЙ И ДЕТСКОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Сибирская Е.В.

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Изучена компенсация железодефицитных состояний как у беременных и родильниц, так и у больных с анемией в пубертатном периоде после проведения терапии железа (III)-гидроксид сахарозным комплексом (венofer). В сыворотке крови определяли концентрацию гемоглобина, содержание эритроцитов, сывороточного железа, среднего содержания гемоглобина в эритроците и другие лабораторные показатели для оценки эффективности проводимой терапии. В обеих группах больных получены данные о полной коррекции железодефицитных состояний после проведения 1—2 курсов антианемической терапии венoferом.

Беременность и роды, так же, как и период становления менструальной функции у девочек, являются критическими периодами в жизни женщины. Оба периода угрожаемы по развитию железодефицитных состояний. Нередко железодефицитная анемия при беременности развивается на фоне уже существующего дефицита железа.

По данным J. Cook и соавт. [10], его частота в женской популяции у небеременных женщин даже в экономически развитых странах достигает 12%. Распространенность латентного дефицита железа еще больше.

Во время беременности частота дефицита железа существенно выше. В развитых странах частота железодефицитных анемий во время беременности достигает 18%, в развивающихся — 56% [10].

Следствием железодефицитных анемий являются повышение частоты преждевременных родов, увеличение в 2 раза рождения детей с низкой массой тела, повышение риска перинатальной смертности, высокий риск кровотечения в послеродовом периоде, нарушения функции иммунной системы [7—9].

Железодефицитные состояния во время становления менструальной функции являются следствием дисфункциональных маточных кровотечений, недостаточного поступления железа извне или нарушения процессов его всасывания. Частота маточного кровотечения в пубертатном периоде колеблется от 10 до 37,5% [1—6].

В настоящее время диагностика железодефицитных анемий основывается на определении следующих параметров: уровня гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в клетке (VCHC), распределении эритроцитов по объему (RDW), а также показателей обмена железа (уровень ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина, концентрация железа в плазме крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови). Все эти показатели при железодефицитной анемии снижены.

«Золотым стандартом» ее диагностики остается определение содержания сывороточного ферритина. О дефиците железа свидетельствует содержание ферритина ниже 15 мг/л, уровень железа в сыворотке крови менее 11 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом менее 15%. Следует различать латентный и функциональный дефицит железа, при которых уровень Hb может быть выше 110 г/л, а содержание ферритина — нормальным и даже повышенным (при функциональном дефиците железа).

Свободное железо является потенциально токсическим элементом, так как стимулирует выработку гидроксид-радикалов и рост трансформированных клеток, вызывает изменения

проницаемости клеточных мембран и даже клеточный распад [11]. Поэтому возникает потребность в использовании комплексных препаратов.

Клинические ситуации, требующие лечения больных с железодефицитными состояниями в условиях стационара, определяют выбор в пользу парентеральных форм препаратов железа, которые являются важной альтернативой пероральным формам.

На смену комплексным препаратам первого типа на основе декстрана/декстрина железа, характеризующимся медленным высвобождением и высоким риском развития аллергических реакций, а также конъюгированным формам (глюконат железа, железогидроксид сорбитоловый комплекс и т.д.), обладающим более выраженной тканевой токсичностью вследствие появления свободных радикалов и перекисного окисления липидов, пришел новый препарат железа — железа (III) — гидроксид сахарозный комплекс (венофер). Ряд исследований венофера подтверждают эффективность и безопасность применения этого препарата [12, 13].

Венофер — это комплекс средней стабильности с молекулярной массой от 30 до 100 кД, что отличает его от высокомолекулярных комплексов первого типа (более 100 кД) с высоким риском развития аллергических реакций и низкомолекулярных комплексов (ниже 50 кД), которые быстро выводятся из организма, вследствие чего железо не успевает захватываться эндогенными железосвязывающими белками. Кроме того, венофер выделяет железо в эндогенные железосвязывающие белки с продолжительностью полураспада около 6 ч, что является оптимальным для доставки трансферрина и апоферритина в печень, костный мозг, почки при одновременно достаточно быстром метаболизме, что и делает его доступным для эритропоэза.

Отсутствие побочных эффектов препарата, его высокая эффективность обусловили использование венофера в акушерской и детской гинекологической практике.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 40 беременных женщин и родильниц (1-я группа) и у 30 девочек с дисфункциональным маточным кровотечением (2-я группа). Дозу венофера рассчитывали индивидуально с учетом содержания Hb больной, общего дефицита железа по формуле:

Общий дефицит железа (в мг) = масса тела (в кг) × (нормальный уровень Hb — Hb больной) (в г/л) × 0,24 + депонированное железо (в мг).

У родильниц введение железа осуществляли из расчета:

внутривенное введение 200 мг железа (= 10 мл препарата венофер) приводит к такому же повышению концентрации Hb, как и переливание 1 единицы крови (= 400 мл с концентрацией Hb 150 г/л).

Количество железа, которое необходимо восполнить (в мг) = количество единиц потерянной крови × 200 или необходимый объем препарата венофер (в мл) = количество единиц потерянной крови × 10.

Количество железа, которое нужно восполнить (в мг) = масса тела (в кг) × 0,24 × (нормальный уровень Hb — уровень Hb больного) (в г/л).

В 1-й группе были выделены 2 подгруппы: 1а подгруппу (30 человек) составили женщины при сроке беременности 28—39 нед с железодефицитной анемией, 1б подгруппу — 10 родильниц с постгеморрагической анемией после гипотонического кровотечения.

Средняя продолжительность лечения составила соответственно 13 и 8 дней.

Во 2-й группе 2а подгруппу составили 20 девочек с уровнем Hb 88-99 г/л, 2б подгруппу — 10 девочек с уровнем Hb 80 г/л. Гематологические показатели обеих групп представлены в табл. 1.

Показаниями к назначению венофера у беременных явились стойкая железодефицитная анемия, неэффективность использования пероральных препаратов железа.

Средний уровень Hb у беременных женщин составил 95 г/л, у рожениц — 68,2±5,12 г/л. В 1-й группе венофер вводили внутривенно по 10 мл в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида через день (при Hb выше 80 г/л) или ежедневно (при Hb ниже 80 г/л) 4—5 раз. Во 2-й группе препарат в указанных дозах вводили внутривенно ежедневно.

Результаты исследования и обсуждение

При анемии беременных положительная динамика была отмечена после 7—10 сут лечения (при уровне Hb выше 80 г/л) и через 7 дней лечения при ежедневном введении венофера. В детской практике положительная динамика отмечена к 3-м суткам лечения (табл. 2 и табл. 3). Динамика гематологических показателей определялась вводимой дозой венофера на единицу массы тела, степенью анемии.

Насыщение трансферрина железом и ферритина сыворотки также увеличивалось в зависимости от дозы железа и длительности лечения.

Так, уровень Hb в среднем во всех группах к 5-му дню лечения повышался на 15—20 г/л. у детей повышение уровня Hb на 10—15 г/л отмечалось к 3-м суткам лечения, что было связано с усилением регенераторной активности организма в детском возрасте, дозировкой железа на 1 кг массы тела, а также отсутствием иных причин, приводящих к анемии, (в частности, возможного предшествующего дефицита железа).

При ежедневном внутривенном введении венофера с 3-х суток лечения отмечен рост RBC, Hb, HCT ($p=0,001—0,019$), среднего объема эритроцитов ($p=0,002$), среднего содержания гемоглобина в эритроците ($p=0,029$) и его концентрации ($p=0,029$).

Также с первых трех дней лечения отмечена прямая корреляция увеличения числа форменных элементов красной крови ($p=0,001$), Hb, HCT, MCV, MCH с уровнем железа в крови ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,015$ соответственно) и уровнем ферритина ($p=0,03$, $p=0,001$, $p=0,001$ соответственно).

Рост RDW и его зависимость от уровня железа в крови были отмечены лишь с 5-7-х суток ($p=0,005$), что является закономерной ответной реакцией усиления эритропоэза на фоне лечения. Максимальное появление анизиморфных форм эритроцитов у детей отмечено к 3-м суткам лечения ($p=0,001$), у пациенток 1-й группы этот максимум достигался к 7—10-м суткам ($p=0,019$).

Мы провели анализ особенностей течения беременности и родов, а также влияния гематологических показателей (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC) на перинатальные исходы у женщин с железодефицитной анемией во время беременности.

У пациенток с более низкими показателями MCV, MCH, MCHC в III триместре достоверно чаще отмечено повышение среднего АД ($-0,282$, $p=0,028$ и $-0,298$, $p=0,019$ соответственно). Оно происходило преимущественно за счет повышения систолического АД ($-0,227$, $p=0,048$ и $-0,301$, $p=0,007$ соответственно). Независимо от генеза артериальной гипертензии (гестоз или хроническая артериальная гипертензия), снижение концентрации гемоглобина, тканевая гипоксия усугубляли течение беременности и экстрагенитальную патологию.

Подобное предположение подтверждали увеличение толщины плаценты, преждевременное ее старение на фоне низких показателей RBC, Ht ($p=0,020$, $p=0,034$ соответственно), а также ишемического повреждения плаценты с увеличением частоты кальциноза ($0,431$, $p=0,015$). Систолюдиастолический коэффициент при доплерометрии сосудов пуповины также был существенно ниже при уменьшении показателей MCV, MCH ($p=0,027$ и $p=0,019$), что подтверждает результаты исследования других авторов о частоте

преждевременных родов, рождении детей с более низкой массой тела, с менее благоприятными перинатальными исходами.

Отмечено, что снижение показателей MCV, RDW коррелировало с увеличением длительности родов. Чем выше были показатели Hb, MCH, MCHC, тем реже во II периоде родов отмечалась вторичная слабость родовой деятельности ($p=0,021$, $p=0,020$, $p=0,001$).

У женщин с увеличением RDW роды произошли в $38,2\pm 0,76$ нед (при нормальном показателе RDW — при сроке $40,9\pm 0,11$ нед), что косвенно может свидетельствовать о страдании плода ($-0,261$, $p=0,027$). На тканевую гипоксию указывала и взаимосвязь между увеличением RDW и более высокой степенью зрелости шейки матки по шкале Bishop ($0,303$, $p=0,008$).

У пациенток с низкими показателями концентрации Hb в эритроцитах (MCHC) отмечена меньшая масса плода при рождении ($p=0,007$).

Побочных эффектов в обеих группах не отмечено.

Таким образом, клинические ситуации, требующие лечения больных с железодефицитными состояниями в условиях стационара, определяют выбор в пользу парентеральных форм препаратов железа, которые являются важной альтернативой пероральным формам. Подобным препаратом является железа (III)-гидроксид сахарозный комплекс (венофер).

Оптимальной как у взрослых, так и у детей является терапевтическая доза, равная 1-4 мг железа на 1 кг массы тела или 100—200 мг железа при ежедневном применении (парентеральное введение путем инфузии с NaCl).

Комплексы не содержат биологических полимеров, анафилактические реакции очень редки, поэтому они нашли применение в практическом здравоохранении, в том числе в детской и акушерской практике.

Список литературы

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М., 2000.
2. Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. — М., 2006.
3. Лободина И.М. Оптимизация терапии маточных кровотечений пубертатного периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008.
4. Лободина И.М., Богданова Е.А., Лопатина Т.В. и др. Клиническое значение применения альтернативных методов гемостаза при маточных кровотечениях пубертатного периода // Пробл. репрод. — Специальный вып. «Технологии XXI века в гинекологии». — М., 2008. — С. 161—162.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология — М., 2004.
6. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. практическая медицина. — М., 2009.
7. Breymann C. Assessment and differential diagnosis of iron deficiency anemia during pregnancy// Clin. Drug Invest. — 2000. — Vol. 19, Suppl. 1. — p. 21—27.
8. Breymann C., Richter R., Huttner C. et al. Effectiveness of rhEPO and iron sucrose vs iron therapy only, in patients with postpartum anemia and blunted erythropoiesis // Eur. J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 30. — P. 154—161.
9. Breymann C., Visca E., Huch R. Efficacy and safety of intravenous iron source with vs without rhEPO for resistant iron deficiency anemia in pregnancy// Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. — Vol. 184. — P. 662—667.
10. Cook J., Skikne B., Baynes R. Iron deficiency: The global perspective. In Progress in Iron Research / Ed. C. Hershko. — New York, 1994. — P. 219—228.

11. *Danielson B.G.* Intravenous iron therapy — efficacy and safety of iron sucrose. In *Prevention and Management of Anemia in Pregnancy and Postpartum Hemorrhage* / Eds. A.Huch, R.Huch, C.Breymann. — Zurich, 1998. — P. 93—106.
12. *Murphy J.F., O’Riordan J., Newcombe R.G.* et al. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy // *Lancet*. — 1986. — Vol. 1. — P. 992—995.
13. *Perewusnyk G., Huch R., Huch A.* et al. парентеральная железотерапия в акушерстве: 8-летняя практика применения железо-сахарозного комплекса // *Brit. J. Nutr.* — 2002. — Vol. 88. — P. 3—10.