

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОК С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье анализируются возможности коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Описаны патогенетические механизмы действия карбоксимальтозата железа в лечении данной патологии. Представлено клиническое наблюдение девочки подросткового возраста с ЖДА и доказана его клиническая эффективность.

**Ключевые слова:** менструальный цикл, аномальные маточные кровотечения, железодефицитная анемия, карбоксимальтозат железа.

N.A. BURALKINA, Z.K. BATYROVA, E.V. UVAROVA, N.S. RUSEIKIN, I.A. KISELEVA

FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

EFFECTIVENESS OF IRON CARBOXYMALTOSATE IN PATIENTS WITH HYPOFERRIC ANEMIA ON THE BACKGROUND OF UTERINE HEMORRHAGES. CLINICAL OBSERVATION

The article analyzes possibilities of hypoferric anemia in patients with abnormal uterine hemorrhages. Pathogenetic mechanisms of iron carboxymaltosate in therapy of this pathology are described. A clinical observation of a girl of a growing age with hypoferric anemia is presented and its clinical effectiveness is proved.

**Keywords:** menstrual cycle, abnormal uterine hemorrhages, hypoferric anemia, iron carboxymaltosate.

Аномальными маточными кровотечениями (АМК) называются кровотечения, чрезмерные по длительности (более 7 дней), объему кровопотери (более 80 мл) или частоте с интервалом менее 21 дня [1]. АМК, возникающие вне беременности, могут иметь различный генез, определяющий тактику ведения. В 2011 г. международной экспертной группой под эгидой FIGO была создана новая система номенклатуры маточных кровотечений PALM-COEIN, что позволяет распределить их по характеру и этиологии. По этиологии выделяют 9 основных категорий менструальных кровотечений в виде следующих аббревиатур: Polip (полип); Adenomyosis (аденомиоз); Leiomyoma (лейомиома); Malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия); Coagulopathy (коагулопатия); Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция); Endometrial (эндометриальное); Iatrogenic (ятрогенное); Not yet classified (еще не классифицировано).

Частота АМК среди женщин репродуктивного возраста составляет 10–30%. Маточные кровотечения – одна из основных причин возникновения анемий [1, 2]. Анемия – патологический симптом, проявляющийся снижением концентрации гемоглобина в крови при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объема эритроцитов). Наиболее распространенной формой анемии

считается железодефицитная анемия (ЖДА), для которой характерно нарушение синтеза гемоглобина, вследствие дефицита железа, возникающего в результате снижения содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо [2]. Референсные значения гемоглобина крови составляют 110–160 г/л, эритроцитов –  $3,8\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , железа –  $8,8\text{--}27,0 \text{ мкмоль/л}$ . С учетом уровня гемоглобина (особого вещества эритроцитов – красных клеток крови), переносящего кислород, ЖДА, как и другие формы анемий, может быть тяжелой, средней и легкой степени. ЖДА легкой степени считают, когда концентрация гемоглобина составляет от 90 до 110 г/л (т. е. граммов гемоглобина на 1 л крови). При средней степени ЖДА содержание гемоглобина колеблется от 70 до 90 г/л. Тяжелая степень ЖДА характеризуется снижением уровня гемоглобина менее 70 г/л.

Железо (Fe) – один из 15 жизненно необходимых микроэлементов, выполняющих в организме каталитическую и регуляторную функцию (синтез катехоламинов), формирование активных центров каталаз, оксидаз, транспорт электронов нейроспецифических изоформ цитохрома P450, железосеропротеидов, транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин) и активацию перекисного окисления липидов и окисление нейро-

медиаторов [3]. Известно, что железо в организме представлено в следующих формах: гемовое (входящее в состав гема), транспортное (связанное с белками плазмы), запасное (ферритин, гемосидерин), тканевое или клеточное (железо миоглобина и железосодержащих ферментов). Железо как микроэлемент выполняет ряд незаменимых функций, включающих в себя связывание кислорода, транспортировку его гемоглобином и накопление миоглобином, участие в пролиферации и дифференциации клеток, роль ко-фактора митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса, синтеза ДНК, влияние на иммунитет, участие в пролиферации Т-лимфоцитов [4].

Основным источником железа для человека является пища, поступающая в организм в виде гемовой и негемовой формы, железо всасывается в основном в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе подвздошной кишки, при том всасывается только 1–2 мг. Единственным белком, переносящим железо в организме, является трансферрин, синтезируемый печенью. Рецепторы к этому белку-переносчику имеют все клетки, а их количество определяет потребность и последующий захват микроэлемента. Депонирование важного для жизнедеятельности микроэлемента происходит в печени, костном мозге, в виде связанного с ферритином и гемосидерином комплекса. Таким образом, по содержанию ферритина в сыворотке крови возможно косвенно оценить общий запас железа в организме [3]. Дефицит железа по различным данным ассоциирован с повышением риска ишемических атак, ретинопатий, церебральных тромбозов, также приводит к возникновению атрофических изменений эпителия, дисфагии, повреждению ногтей и трещин, снижению иммунной защиты организма [5]. Снижение уровня железа в организме проходит в несколько этапов: первый этап, т. н. латентный, – сохранность гемоглобинового и тканевого фондов железа при снижении его запасов. Второй этап – период клинических проявлений: обнаружение признаков дефицита гемоглобинового и тканевого фондов. При объективном осмотре таких пациенток, как правило, обращает на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, немотивированный субфебрилитет. С целью диагностического поиска анемии анализируют уровень гемоглобина, эритроцитов, концентрацию железа, ферритина, трансферрина и общая железосвязывающая способность в крови.

Так, данные американского исследования, проведенного в 2013 г., указали на то, что 25% женщин, госпитализированных в гинекологическое отделение по поводу маточного кровотечения, страдали анемией, а ¼ из них потребовалось проведение переливания крови [4].

Первой линией лечебной тактики пациенток, страдающих АМК и ЖДА, является действия направленные на остановку кровотечения и выяснение генеза его возникновения с последующим подбором антианемической терапии. Терапия ЖДА проводится с использованием железосодержащих препаратов как пероральных, так и парентеральных форм в зависимости от степени анемии и индивидуальной переносимости препарата. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен доста-

точно широкий выбор препаратов железа. Одни из них обычно требуют многократного введения малых доз препарата для пополнения запасов железа (натрия глюконат железа и железо сахара), а другие могут быть связаны с реакцией гиперчувствительности (декстран железа) [3].

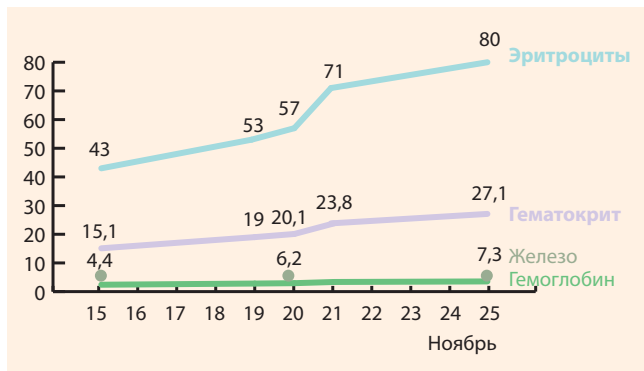
В настоящее время в практике достаточно активно используют карбоксимальтозат железа – это препарат железа для внутривенного введения, представляющий собой высокомолекулярный и стабильный железо-углеводный комплекс. Преимуществом карбоксимальтозата железа перед другими внутривенными препаратами железа является возможность однократного введения большой дозы железа (1 000 мг или 20 мг/кг массы тела), с возможностью быстрого восполнения дефицита железа и избегания длительного приема пероральных препаратов, часто вызывающих различные побочные реакции. Эффективность и безопасность данного препарата в акушерской и гинекологической практике установлены в многочисленных клинических исследованиях [5]. Важно знать, что к показаниям для назначения парентеральных препаратов железа, в т. ч. внутривенных, как подчеркивает большинство профильных специалистов, относятся: тяжелые формы ЖДА; неэффективность или непереносимость пероральных препаратов железа; наличие язвенной болезни и операций на органах желудочно-кишечного тракта, даже в анамнезе; необходимость быстрого насыщения организма железом. Лечение парентеральными препаратами железа должно быть безопасным. Для этого следует: использовать парентеральные препараты только при наличии показаний; обязательно применять тест-дозу, если это указано в инструкции по применению препарата; использовать современные препараты железа; не превышать общий дефицит железа в организме, рассчитанный по формуле; не превышать коэффициент насыщения трансферрина железом [6].

Для наглядной иллюстрации представляем клиническое наблюдение лечебной тактики ведения пациентки с ЖДА тяжелой степени, возникшей как осложнение после маточного кровотечения.

В ноябре 2013 г. на консультативный прием в поликлинику ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ обратилась девочка Б. 17 лет с жалобами на длительные кровяные выделения из половых путей, слабость, головокружение. При уточнении анамнеза менструального цикла было выяснено, что возраст наступления менархе – 14 лет. Меноциклограмму девочка не вела, в связи с чем затруднялась описать свой ритм менструаций. К гинекологу ранее не обращалась. Очередная менструация, начавшаяся в октябре 2013 г., сопровождалась обильными, длительными, кровяными выделениями из половых путей и перешла в кровотечение длительностью более 1 месяца. За медицинской помощью пациентка не обращалась, проводила самостоятельное лечение в домашних условиях с использованием отвара трав без достижения положительного эффекта.

При объективном осмотре обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов и видимых

**Рисунок.** Динамика изменений показателей крови у пациентки



слизистых оболочек, отмечалась тахикардия до 120 уд/мин, одышка при ходьбе. Девочка была контактна, однако при проведении опроса отмечались ее заторможенность и вялость. Физическое и половое развитие соответствовало возрасту. Выделения из половых путей были кровяные, в обильном количестве. Ребенок экстренно госпитализирован в гинекологическое отделение Центра для проведения лечения. В срочном порядке в условиях стационара произведено определение групповой и резус-принадлежности, взят клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. По данным общего анализа крови отмечено снижение уровней эритроцитов до  $2,40 \times 10^{12}/л$  (3,5–5,1), гемоглобина – 43 г/л (115–160); в биохимическом анализе крови диагностировано снижение уровня железа – 4,4 мкмоль/л (9,3–21,5). В полученном результате гемостазиограммы отклонений не выявлено. При УЗИ органов малого таза: тело матки обычных размеров, полость матки не расширена, эндометрий составил 1,3 см, имел неоднородную структуру. Яичники без патологических включений, обычных размеров.

Учитывая проведенное обследование пациентке назначен гемостаз комбинированными оральными контрацептивами по стандартной гемостатической схеме с достижением клинического эффекта. Учитывая наличие ЖДА тяжелой степени, девочка консультирована гематологом. Рекомендовано проведение заместительной трансфузионной терапии (эритроцитарная взвесь согласно группе крови и резус-фактору) совместно с назначением карбоксимальтозата железа 200,0 мг 1 р./сут в/в капельно, 4 введения с динамическим контролем клинического и биохимического анализов крови. Рекомендованное лечение проведено в полном объеме без возникновения осложнений.

Карбоксимальтозата железа вводится внутривенно в виде болюса (максимальная доза 4 мл, или 200 мг, железа, не более 3 раз в неделю) или капельно (максимальная доза 20 мл, или 1 000 мг, железа, не чаще 1 раза в неделю). Перед началом лечения нужно рассчитать оптимальную кумулятивную дозу препарата, которую не следует превышать. Кумулятивную дозу, необходимую для восстановле-

ния уровня гемоглобина в крови и восполнения запасов железа в организме, вычисляют по формуле Ганзони:

Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb – фактический Hb) [г/дл] × 2,4 + содержание депонированного железа [мг], где целевой уровень гемоглобина (Hb) у человека с массой тела <35 и ≥35 кг = 13 г/дл (8,1 ммоль/л) и 15 г/дл (9,3 ммоль/л) соответственно, депо железа у человека с массой тела <35 кг и ≥35 кг = 15 мг/кг и 500 мг.

Для перевода уровня гемоглобина из ммоль/л в г/дл показатель следует умножить на 1,61145. Оценить распределение карбоксимальтозата железа после введения препарата в дозе 100 мг можно с помощью позитронной эмиссионной томографии [7]. Было показано, что препарат быстро распределяется в печень и селезенку, а затем, в основном, поступает в костный мозг. У всех пациентов уровень утилизации железа эритроцитами быстро увеличился в течение 6–9 дней, а затем продолжал нарастать более медленно. Через 2–3 недели степень утилизации железа составила 91–99% у пациентов с ЖДА и 61–84% у пациентов с функциональным дефицитом железа. По данным контрольного анализа крови спустя 14 дней после выписки из стационара зарегистрировано увеличение количества эритроцитов ( $4,65 \times 10^{12}/л$ ), повышение уровней гемоглобина (115 г/л), гематокрита (35,1), сывороточного железа (9,4 мкмоль/л), ферритина (143 мкг/л) в сравнении с исходными показателями до лечения (рис.).

Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение специалистами по месту жительства с соответствующими рекомендациями.

Таким образом, применение карбоксимальтозата железа – это безопасный, эффективный и быстродействующий метод лечения пациенток, страдающих ЖДА, в т. ч. тяжелой степени на фоне АМК.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2014./Serov V.N., Sukhikh G.T. Obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. M.: GEOTAR-MEDIA, 2014.
- Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. №3. 2013. С.73–87./Uvarova E.V. Abnormal adolescent uterine hemorrhages. *Reproduktivnoye zdoroviyе detey i podrostkov*. No.3, 2013.
- Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии, Москва, 2001, 272 с./Gromova O.A., Kudrin A.V. Neurochemistry of macro- and microelements. New Approaches to Drug Therapy, Moscow, 2001, 272 p.
- Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention BA. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2015 Jul, 213(1): 97.e1–6.
- Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. Клиническая фармакология и терапия. 23(4).2014. С. 36–40./Vinogradova M.A. Iron carboxymaltosate in therapy of anemia in obstetrical and gynecological practice. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 23 (4). 2014. P. 36–40.
- Тарасова И.С., Чернов В.М. Эволюция внутривенных препаратов железа. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия № 5(58).2014. С. 22–26./Tarasova I.S., Chernov V.M. Evolution of intravenous iron drugs. *Effective drug therapy. Peditriya* No.5 (58). 2014. P. 22–26.
- Абашин С.Ю. Железодефицит у женщин и возможности его коррекции. Онкогинекология. №1. 2015. 63–69./Abashin S.Y. Iron deficit in women and possibilities of its correction. *Oncogynecology*. No.1. 2015. 63–69.