

Коррекция дефицита железа в практике врача-гинеколога

16-17 ноября в г. Киеве, в конференц-зале Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины прошла очередная школа-семинар «Гармония гормонов». Постоянный интерес к проводимым семинарам среди практикующих врачей поддерживается предоставлением новых научных данных и анализом уникальных клинических случаев. Участники конференции заслушали доклады по аномальным маточным кровотечениям (АМК) и лейомиоме матки в молодом возрасте – актуальным и часто встречающимся в практике врачей-гинекологов нозологиям.

Заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук в сообщении, посвященном АМК, представила эволюцию взглядов на данную проблему и детально остановилась на вопросах этиопатогенеза этой нозологии.



— АМК — это объединяющий термин, подразумевающий всякое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста. К АМК относятся кровотечения из тела и шейки матки.

Кроме того, согласно современным взглядам, кроме АМК, было введено понятие «тяжелое пролонгированное маточное кровотечение». Это кровотечение, длящееся дольше 8 дней с интервалом менее 24 дней и сопровождающееся значительным объемом теряемой крови.

Для клинического описания АМК рекомендованы следующие термины: тяжелое менструальное кровотечение (ТМК), нерегулярное менструальное кровотечение, длительное менструальное кровотечение.

Основным критерием ТМК является физический, эмоциональный, социальный и материальный дискомфорт пациентки. В то же время анемия — не обязательный критерий ТМК. Такой подход требует от врача уважительного отношения к жалобам пациентки даже в случае нормальных клинических и лабораторных показателей. По данным статистики, у 40-70% женщин, жалующихся на обильные месячные, при объективной оценке отмечается нормальная кровопотеря. Интересным также является отсутствие каких-либо жалоб у 40% женщин с АМК.

С целью объективной оценки кровопотери Widemeersch в 2002 г. разработана визуальная схема оценки кровопотери, согласно которой количество теряемой крови подсчитывается соответственно степени промокания прокладок либо тампонов и количества использованного гигиенического материала.

Согласно классификации различают АМК:

- связанные с патологией матки (включая дисфункцию эндометрия);
- не связанные с патологией матки;
- вследствие системной патологии;
- связанные с ятрогенными факторами;
- невыясненной этиологии.

АМК маточного генеза могут быть обусловлены беременностью, травмами, заболеваниями шейки матки или тела матки, дисфункцией эндометрия (сюда же относят овуляторные кровотечения).

АМК, не связанные с патологией матки, могут возникать по причине заболевания придатков матки (возникают в случае резекции яичника или овариэктомии, при некоторых опухолях яичников, преждевременном половом созревании, гормонопродуцирующих опухолях и фолликулярных кистах), на фоне гормональной терапии, в связи с ановуляторными кровотечениями (при гормональных нарушениях в организме женщины — гипотиреозе, гиперпролактинемии, поликистозе или же в периоды гормональной перестройки организма — менархе, перименопауза, стресс), на фоне заболеваний крови (болезнь Верльгофа, болезнь Виллебранда), нервной системы (нейроинфекции, травмы центральной нервной системы (ЦНС), печени, при почечной недостаточности, врожденной гиперплазии коры надпочечников).

Кроме того, с практической точки зрения важно выделять АМК, манифестирующие в результате дисфункции яичников, которые подразделяются на ановуляторные и овуляторные.

Ановуляторные кровотечения условно можно разделить на эстрогенные и гестагенные. Эстрогенные кровотечения происходят в результате эстрогенного дисбаланса и в свою очередь подразделяются на кровотечения прорыва и кровотечения отмены.

Кровотечения прорыва могут возникать на фоне постоянных и низких уровней эстрогенов, вызывая длительное кровомазание (атрезия фолликула), или же на фоне высоких уровней эстрогенов, становясь причиной профузных острых кровотечений (персистенция фолликула). Они возникают в пубертатном и пременопаузальном периодах.

Кровотечения отмены возникают после билатеральной овариэктомии или после отказа от применения препаратов эстрогенов.

Таким образом, гиперэстрогенная ановуляция объясняется персистенцией одного или нескольких фолликулов, что приводит к высокому уровню эстрогенов (абсолютная гиперэстрогенная) и недостаточности прогестерона. Гипоэстрогенная ановуляция вызвана атрезией фолликула, что приводит к невысокому и стабильному уровню эстрогенов.

Гестагенные кровотечения прорыва возникают в результате патологически высокого соотношения прогестерон/эстроген, например, при приеме пролонгированных гестагенных препаратов, а также при персистенции желтого тела. Клинически гестагенные кровотечения прорыва проявляются в виде кровомазаний, но иногда и в виде массивных кровотечений.

В практической деятельности клиницисту приходится иметь дело с ановуляторными эстрогенными кровотечениями прорыва гипер- либо гипоэстрогенного генеза.

Овуляторные кровотечения частично связаны с дисфункцией яичников и частично с дисфункцией эндометрия. Это обильные кровотечения на фоне укороченного (реже удлиненного) менструального цикла со скудными кровянистыми выделениями, возникающими за 7-10 дней до месячных. Отмечается уменьшение концентрации прогестерона и эстрогенов на 7-8 сутки после овуляции и неполноценная секреторная трансформация эндометрия. Описанное состояние получило название недостаточности лютеиновой фазы цикла.

Терапия АМК проходит в два этапа и преследует две цели — остановку кровотечения и профилактику его рецидива.

Лечение АМК следует начинать с негормонального гемостаза. Для этого используются антифибринолитики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хирургическое лечение.

Дискуссионным в терапии АМК остается применение НПВП, к которым у практических врачей существует неоправданная предосторожность, связанная с теоретически возможным риском усиления кровотечения. На сегодня существует достаточная доказательная база, свидетельствующая о том, что НПВП не только не приводят к усилению кровотечения, но и патогенетически оправданы для его остановки, так как длительное кровотечение всегда сопровождается хроническим воспалительным процессом. По данным Elder (1993), в эндометрии женщин с маточными кровотечениями всегда повышены уровни провоспалительных простагландинов. Систематический обзор 21 рандомизированного контролируемого исследования показал снижение менструальной кровопотери на 20-50% и уменьшение дисменореи на 70% при применении препаратов, блокирующих циклооксигеназу.

Важным аспектом в лечении АМК является гормональный гемостаз, который можно проводить только молодым нерожавшим пациенткам при кровотечении средней и тяжелой степени, не относящимся к группе риска развития гиперпролиферативных процессов эндометрия, а также женщинам репродуктивного возраста, у которых диагностическое выскабливание, не выявившее предопухольные изменения в эндометрии, проводилось не более 3 мес тому назад.

С целью гормонального гемостаза наиболее эффективным является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих 0,03-0,05 мг этинилэстрадиола, медроксипрогестерона или норэтиндрона ацетат. КОК назначают по схеме: 4 табл. — 4 дня, 3 табл. — 3 дня; 2 табл. — 2 дня и далее по 1 табл. до 21 дня приема.

Медроксипрогестерона ацетат применяют в дозе 10 мг в день, 10-12 дней; норэтиндрона ацетат — в дозе 5, 10 мг по схеме: 4 табл. — 4 дня, 3 табл. — 3 дня; 2 табл. — 2 дня и далее по 1 табл. 14 дней.

Противоречивая терапия или терапия второго этапа, заключается в проведении общеукрепляющих мероприятий и антипроstagландиновой терапии, лечении анемии, применении антифибринолитиков и препаратов, стабилизирующих функцию ЦНС, а также противоречивой гормональной терапии. Учитывая тот факт, что из всех перечисленных направлений противоречивой терапии наименьшее внимание уделяется анемии, основное внимание в этой части доклада уделено коррекции дефицита железа.

Известно, что естественным источником железа служит пища. Женщина потребляет ежедневно с пищей в среднем 10-20 мг железа, из которых может всосаться не более 2 мг.

При обильных или длительных менструациях с кровью теряется до 50-250 мг железа, что превышает норму потери в 2-10 раз соответственно и приводит к развитию анемии. Такое количество железа не может быть восполнено даже при большом его содержании в пище и повышении всасывательной способности до 3 мг в сутки.

Всасываемость железа определяется взаимоотношением трех главных факторов: количеством железа в просвете тонкой кишки, формой катиона железа, функциональным состоянием слизистой оболочки кишечника. В желудке неионное трехвалентное железо переходит в двухвалентную форму. Всасывание железа осуществляется и наиболее эффективно протекает главным образом в двенадцатиперстной и в начальной части тощей кишки.

У больных железодефицитной анемией восполнение уровня гемоглобина и запасов железа организма традиционно достигается с помощью назначения внутрь солей железа. Однако последние могут вызывать гемосидероз, а также многочисленные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в результате чего нарушается регулярность приема препарата.

Альтернативным средством лечения железодефицитной анемии является полимальтозный комплекс железа Fe(III) Мальтофер компании Nycomed: a Takeda Company.

Мальтофер — препарат железа, предназначенный для перорального применения. В состав препарата входит железо (III) гидроксида полимальтозный комплекс. Данный молекулярный комплекс стабилен не выделяет железо в виде свободных ионов, которые являются основной причиной побочных эффектов и непереносимости препаратов железа пациентками. Мальтофер препятствует проявлению прооксидантных свойств железа, а, соответственно, не вызывает оксидативный стресс тканей, в отличие от простых солей железа, которым свойственно выделение свободных радикалов в ЖКТ и большое количество побочных эффектов в связи с этим. Структура Мальтофера сходна с естественным соединением железа, что обеспечивает поступление железа (III) из кишечника в кровь путем активного транспорта что объясняет невозможность передозировки и интоксикации препаратом в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Всосавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме преимущественно в печени.

Мальтофер, в отличие от простых солей железа можно принимать с пищей, так как он минимально взаимодействует и с лекарственными препаратами и с пищевыми компонентами, что делает его гораздо более удобным в применении и снижает количество отказов от терапии.

Во время фармакокинетических и клинических исследований, проведенных с применением препарата Мальтофер, доказано, что компоненты пищи и другие лекарства не снижают биодоступность железа (Geisser P., Mueller A., 1987). Более того, установлено, что всасывание железа при приеме Мальтофера даже увеличивается, если препарат принимается вместе с пищей (Tuomainen TP et al, 1999; Зейгарник М., 2000). Это позволяет принимать Мальтофер во время еды и одновременно с другими препаратами в отличие от простых солей железа, прием которых рекомендуется минимум за час до еды.

Препарат отличается высоким профилем безопасности и высокой эффективностью, что позволяет успешно использовать его при лечении анемии. Следует сделать акцент на необходимости коррекции дефицита железа у

девушек при отсутствии клинических проявлений. Доказано, что пониженное содержание железа связано со снижением когнитивных функций и влияет на развитие и способности к обучению в молодом возрасте.

Ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, доктор медицинских наук Наталья Васильевна Косей ознакомилась с современными подходами в лечении лейомиомы матки (ЛМ) у женщин репродуктивного возраста.



— ЛМ является истинной доброкачественной опухолью матки, которая в свою очередь относится к гормонально зависимым органам. Развивается ЛМ из мышечной ткани и в своей структуре содержит миоциты, соединительнотканые компоненты, кровеносные сосуды, перичиты, плазматические и тучные клетки. В зависимости от соотношения паренхимы и стромы эта

опухоль ранее имела различные названия: миома, фиброма, фибромиома. Однако принимая во внимание, что узлы миомы чаще развиваются именно из мышечной клетки, т.е. имеют моноклональное происхождение, большинство авторов считают более правильным термин ЛМ.

Актуальность проблемы ЛМ можно рассматривать с разных позиций. В этом докладе актуальность лейомиомы будет представлена с позиции женщин фертильного возраста, имеющих репродуктивные планы. Острота данной проблемы определяется увеличением заболеваемости ЛМ (болеют от 20 до 50% женщин фертильного возраста) и переносом репродуктивных планов на более зрелые периоды жизни, что привело к увеличению количества женщин с ЛМ, заинтересованных в репродуктивной функции. На сегодня имеется достаточно данных о негативном влиянии ЛМ на фертильность, вынашивание беременности и процесс родов. В то же время известно немало примеров, свидетельствующих о нормальной репродуктивной функции у таких женщин. Кроме того, пока не существует убедительных данных, подтверждающих повышение фертильности после консервативной миомэктомии интрамуральных узлов. В связи с этим возникают вопросы относительно тактики ведения прекоцепционной подготовки у женщин, планирующих беременность, тактики у женщин, не планирующих беременность в ближайшие годы, а также тактики у женщин с ЛМ во время беременности и после родов.

Согласно данным литературы и мнению большинства экспертов лечение ЛМ определяется расположением миоматозных узлов в матке. С позиции фертильности наблюдательная тактика допускается при субсерозных узлах, не влияющих на репродуктивные способности женщины. Удаление субмукозных узлов (метаанализ Farquhar, 2009) увеличивает наступление беременностей с 0,3 до 1,72. Метаанализ Sesh Kamal Sunkara (2010) установил, что наличие недеформирующих полость матки интрамуральных узлов снижает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий.

Представленные данные позволяют сделать выводы о необходимости лечения ЛМ при субмукозной и интрамуральной локализации узлов.

Что касается влияния ЛМ на беременность, то в этом вопросе также не существует единогласия. Некоторые авторы отмечают, что у большинства женщин наличие этой патологии не вызывает каких-либо проблем во время беременности. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что у женщин с ЛМ в 2 раза выше вероятность развития таких осложнений. В ходе проведенного исследования Farquhar (2009) взаимосвязи между исходом беременности и размером, количеством, локализацией миоматозных узлов не установлено. Во время беременности ЛМ часто осложняется кровотечением на ранних сроках беременности, самопроизвольным прерыванием беременности, анемией, задержкой внутриутробного развития плода, фетоплацентарной недостаточностью, предлежанием плаценты. Возможными осложнениями родов при ЛМ являются: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, неправильное положение плода, антенатальная гибель плода, аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, разрыв матки по рубцу после миомэктомии (особенно после лапароскопических операций), послеродовое кровотечение, субинволюция матки.

Согласно большому ретроспективному исследованию, проведенному Cooreg N. et al. (2005), в котором приняли участие 10 053 женщины, была установлена роль миомы матки как независимого фактора риска повышенной послеродовой кровопотери.

Чрезвычайно важное клиническое значение имеет влияние самой беременности на миому матки. По результатам исследований Rosati P. et al. (1992), увеличение размеров узлов наблюдалось в 32% случаев. По данным Cooreg N. et al. (2005), большинство ЛМ остаются неизменными в размерах, а в случае их увеличения максимальный прирост не превышает 25%. В то же время Strobert N. сообщает, что в 63% случаев имело место уменьшение размеров узлов, особенно при их диаметре <5 см. В случаях увеличения размеров узлов, их максимальный рост наблюдался на ранних сроках беременности, после чего размеры ЛМ чаще оставались стабильными или даже уменьшались.

Современным трендом при подходах к лечению ЛМ является смена выжидательной тактики на активную и внедрение органосохраняющих технологий.

К органосохраняющим методам лечения ЛМ относятся:

- консервативная терапия;
- консервативная миомэктомия;
- миолизис (использование лазерного луча, диатермии крио- или радиочастотного воздействия) — лапароскопический, чрескожный, внутриматочный;
- гистероскопическая резекция миомы, абляция эндометрия;
- высокочастотный ультразвук;
- рентгенэндоваскулярная билатеральная эмболизация маточных артерий;
- лапароскопическая или вагинальная окклюзия маточных артерий.

По данным Mohamed Sabry (2012), препаратами для консервативного лечения ЛМ являются:

- аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона;
- антигонадотропины;
- антипрогестагены;
- левоноргестрелвыделяющая ВМС;
- ингибиторы ароматаза;
- аналоги соматостатина;
- агонисты дофаминовых рецепторов;
- витамин D;
- экстракт зеленого чая.

G. Toreano (2008) в систематическом обзоре представил сравнительные характеристики эффективности и безопасности органосохраняющих технологий в лечении ЛМ (табл.), согласно которым наименее эффективным методом оказался ультразвуковой миолизис.

Таблица. Сравнительные характеристики эффективности и безопасности органосохраняющих технологий в лечении ЛМ				
Метод	Уменьшение узлов, %	Уменьшение симптомов, %	Частота побочных явлений	Доступность
Миомэктомия	100	91-98	8-14	широкая
Эмболизация маточных артерий	50-60	85-97	2,7 в стац. до 26 после выписки	широкая
Лапароскопическая окклюзия маточных сосудов	36	45-50	13-20	широкая
Гистероскопическая резекция	70-100 (субмукозные)	76-94	2-13	широкая
Фокусированный ультразвук	14-20	70-79	неизвестно	ограниченная
Ультразвуковой миолизис	13,5	79,3	неизвестно	ограниченная
Криомиолизис	21,8-97,7	75-80	неизвестно	ограниченная
Радиочастотный миолизис	40-85	98	неизвестно	ограниченная

В практической деятельности при проведении консервативной миомэктомии часто используется дифференцированная предоперационная подготовка гонадотропин-рилизинг-гормона и эмболизацией маточных артерий — она приводит к уменьшению размеров узла, улучшению визуализации и уменьшению кровопотери.

В процессе предоперационной подготовки не следует забывать, что главным показанием к оперативному лечению симптомной ЛМ являются маточные кровотечения, анемизирующие больную, а любое оперативное вмешательство на фоне анемии неизбежно приводит к септическим осложнениям. Данное предостережение, прежде всего, касается эмболизации маточных артерий.

Повышение гемоглобина на 1 г/дл у здорового человека требует около 200 мг железа, в то время как всасывающие способности железа из пищи ограничены. Для быстрого восполнения уровней сывороточного железа в нашей клинике широко применяют полимальтозный комплекс железа Fe(III) компании Nyscomed: a Takeda Company Мальтофер. Уровень сывороточного железа является достоверным индикатором качества депонированного в организме железа, а 1 мг/л сывороточного ферритина равен

10 мг депонированного железа у здорового человека. Падение уровня железа ниже 15 мкмоль/л означает абсолютный его дефицит. Уровень сывороточного ферритина у женщин от 30 до 100 мкг/л свидетельствует о его нормальных запасах.

Препарат Мальтофер имеет безупречный профиль безопасности: в сравнении с сульфатом железа его токсичность в 10 раз ниже; не токсичен при дозировке 2000 мг железа на килограмм массы тела; не отмечено смертельных исходов при случайных передозировках в отличие от солей железа.

Подводя итоги органосохраняющих операций при лечении ЛМ, отдельно необходимо остановиться на миомэктомии во время кесарева сечения (КС). На сегодня отсутствует единое мнение относительно необходимости проведения миомэктомии одновременно с операцией КС, за исключением случаев, когда это необходимо для доступа к плоду или облегчает восстановление стенки матки. Существует также мнение, что миомэктомию лучше проводить на небеременной матке с целью снижения риска операционной кровопотери. В современной литературе встречаются результаты исследований, оценивающих одновременное проведение КС и миомэктомии. По результатам одного из них, потребность в гистерэктомии вследствие массивной кровопотери может достигать 33%. Другие авторы, наблюдавшие 25 женщин, которым была проведена миомэктомия во время КС, сообщают о средней интраоперационной кровопотере от 312 до 876 мл и потребности в переливании крови в 20%. При этом ни в одном из случаев не потребовалось гистерэктомии. С целью снижения кровопотери и устранения послеоперационных осложнений (спаечной болезни и септических состояний) компанией Nyscomed: a Takeda Company создан препарат Тахокомб, являющийся абсорбирующим гемостатическим средством для местного применения. Тахокомб состоит из коллагеновой пластины, покрытой с одной стороны компонентами фибринового клея: высококонцентрированного фибриногена и тромбина, способствующих свертыванию крови.

При контакте с кровотокающей раной или другими жидкостями организма содержащиеся в покрывающем слое факторы свертывания высвобождаются и тромбин превращает фибриноген в фибрин.

Пластина Тахокомб склеивается с раневой поверхностью за счет полимеризации; во время этого процесса (около 3-5 мин) пластина должна быть прижата к раневой поверхности. В организме компоненты пластины Тахокомб подвергаются ферментативному расщеплению в течение 3-6 нед.

Специальный процесс производства и стерилизации гарантирует максимальную безопасность со стороны попадания в содержимое пластины вирусов и бактерий. Тахокомб в гинекологии применяется для достижения гемостаза и склеивания тканей.

На сегодняшний день продолжается усовершенствование органосохраняющих операций, направленных на сохранение репродуктивной функции женщин. В мире разрабатываются новые доступы (вагинальная миомэктомия), усовершенствуется техника оперативных вмешательств и способов предоперационной подготовки. По мнению большинства экспертов, в период с 1995 по 2007 год эмболизация маточных артерий является наиболее значительной инновацией в сфере малоинвазивного лечения миом матки.

Таким образом:

- в лечении ЛМ приоритетными являются органосохраняющие методы лечения;
- терапия должна начинаться сразу после выявления ЛМ и при небольших ее размерах должна быть направлена на стабилизацию величины;
- в лечении миомы у женщин, планирующих беременность, при наличии условий предпочтение следует отдавать консервативной миомэктомии;
- важный момент, повышающий эффективность и безопасность операции, — отбор контингента пациенток и предоперационная подготовка; — «золотым стандартом» при подготовке к консервативной миомэктомии является создание медикаментозной менопаузы путем назначения аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона;
- при отсутствии условий для проведения консервативной миомэктомии (сложная локализация, гигантские размеры, рецидивы) возможно проведение эмболизации маточных артерий в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения.

Подготовила **Наталья Карпенко**

