
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство "Український науково-
дослідний інститут медицини транспорту"
Державний департамент морського і річкового
транспорту України
Професійна спілка робітників морського транспорту
України

ВІСНИК
МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Бюлетень ВАК
України від 9 червня 1997р. №4)

Зареєстрований в Міністерстві інформації України
Свідоцтво серія КВ № 2830

№ 2-3 (36)
(квітень-вересень) *

Одеса 2007

Павловська О.М., Павловська К.М.

Особливості лікування залізодефіцитної анемії у жінок репродуктивного віку

Одеський державний медичний університет

За даними наукових досліджень латентна сидеропенія та залізодефіцитна анемія (ЗДА) залишаються одними з найбільш розповсюджених патологічних клінічних станів у жінок репродуктивного віку [1, 2, 3, 4].

Доведено, що основною функцією заліза в організмі є перенесення кисню та участь у прямих і опосередкованих окисних процесах за допомогою 72 залізовмісних ферментів, тому тривала ЗДА призводить до дистрофічно-атрофічних змін в тканинах й органах, сприяє формуванню вторинного імунodefіциту з підвищенням індексу захворюваності, що значно погіршує самопочуття жінки, її інтелектуальну та фізичну активність, тобто зпожує якість життя загалом [1, 2].

Під час вагітності виразний дефіцит заліза асоціюється з ранніми і пізніми гестозами, гіпотонією зі зниженням фетоплацентарного обміну та затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, багатоводдям, невиншуванням, несвочасним вилиттям навколородних вод, слабкістю пологової діяльності, підвищеною кровотратою в пологах, післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, гіпогалактиєю [5, 6, 7, 8].

Відомо, що основними етіологічними чинниками ЗДА є кровотрати різної локалізації, недостатнє споживання їжі, що містить залізо, підвищена потреба в цьому мікроелементі під час вагітності/ лактації та при значних фізичних навантаженнях, порушення процесів травлення, механізмів транспортування, депонування й реутилізації заліза.

Слід зазначити, що саме надмірні мено- та метроррагії різного генезу є найбільш поширеними причинами формування залізодефіцитних станів у жінок репродуктивного віку [2, 3, 4, 9].

Так, за даними наукових досліджень при повноцінному харчуванні в організм жінки потрапляє 15-20 мг/доб заліза, але в 12-палій та проксимальних відділах порожньої кишки всмоктується лише 1-1,5 мг/доб [10, 11]. Слід також зазначити, що зі злущенням епітелієм шкіри та кишечника, волоссям, нігтями, пітом, жовчю, сечою та фекаліями втрачається до 1-1,5 мг заліза щодоби, тобто загалом підтримується генетично запрограмований баланс заліза [1, 11].

Ситуація змінюється при становленні оваріально-менструального циклу. Нормальними вважаються менструальні кровотрати в об'ємі 30-60 мл [1, 4]. Якщо врахувати, що в 1 мл крові міститься 0,5 мг заліза, то, відповідно, щомісяця жінка втрачає 15-30 мг, отже додатково по 0,5-1,0 мг на добу, таким чином створюються умови для формування негативного балансу заліза в організмі [1, 2, 4, 11]. Тому в цій ситуації спрацьовує унікальний механізм регуляції абсорбції заліза в кишечнику, який полягає у вивільненні додаткового «екстра-білку», що посилює процеси всмоктування мікроелементу вже до 2-2,5 мг/доб, в зв'язку з чим сидеропенія не розвивається [5, 10, 12]. Але за даними наукових досліджень у 25% жінок щомісячні кровотрати становлять 80-90 мл, у 5-10% - 200 мл, тобто добові втрати заліза становлять вже 2,8-3,0 та 4,8 мг, відповідно, отже не

перекриваються та становляться тригерним моментом формування спочатку латентної сидеропенії, а згодом ЗДА [4].

Слід зазначити, що лікування ЗДА Н одне з нещасливих в медичній практиці «легких» та «вдачливих» завдань, тому мабуть лікарі стали без належної «поваги» відноситися до цього захворювання, особливо це притаманно хірургам, які взагалі іноді «ігнорують» цей діагноз та часто не дотримуються основних постулатів лікувальної програми, яка передбачає не тільки усунення етіологічного чинника сидеропенії, а призначення відповідної довготривалої дієто- та ферротерапії, профілактичних заходів тощо [13].

Відомо, що основними чинниками надмірних маткових кровотрат є менорагії різного генезу, дисфункціональні маткові кровотечі, міома матки, злоякісні пухлини матки, внутрішньоматкові контрацептиви та інші, отже, зрозуміло, це потребує ретельного обстеження та визначення відповідної тактики лікування [5, 9, 13].

Що стосується дієтотерапії, то тут в наукових колах не існує єдиної позиції. Так, деякі фахівці стверджують про її цілковиту неефективність та доцільність проведення лише медикаментозної корекції, проте більшість науковців урівнює значення цих методів лікування [4, 13, 14]. Доведено, що ефективний гемопоєз можливий лише за наявності складної синергетично-антагоністичної взаємодії між мікроелементами, вітамінами та біологічно активними речовинами, які мають надходити саме з їжею, а не в складі, наприклад, полівітамінних комплексів та біододатків. Але при цьому слід ретельно дотримуватися певних особливостей харчування, інакше його ефективність буде дійсно невеликою.

Отже, залізом насичені такі продукти тваринного й рослинного походження, як м'ясо диччини, молода яловичина, кролятина, курятина, печінка, нирки, яловичий язик, теркулесова та гречана каші, білі гриби, горох, квасоль, морська капуста, мідія, сардини, шинат, буряк, персики, ізюм, пишшина, міндаль, шоколад, какао, узвар з сухофруктів. При цьому необхідно пам'ятати, що з м'ясних продуктів всмоктується 25-30% заліза, а з овочів та фруктів лише - 3-5% [4, 10, 13]. Це зумовлено тим, що гемове залізо (знаходиться у складі гемоглобіну) активно захоплюється клітинами слизової кишечника та транспортується в незміненому виді, залізо овочів та фруктів (негемове) через присутність в них таких інгібіторів ферроабсорбції, як оксалати, фосфати, фітати, танин та інші, всмоктується значно гірше [1, 15]. Тим не менш, за рекомендаціями провідних дієтологів саме одночасний прийом м'яса, печінки або риби з овочами/фруктами найбільш корисний та ефективний [15].

За відсутності протипоказань (цукровий діабет, ожиріння, алергія) доцільно також призначати мед по 1 чайній ложці двічі на день безпосередньо перед їжею (при підвищеній шлунковій кислотності Нчерез 2 години потому), але тільки темних сортів. Доведено, що мед містить до 40% фруктози, що сприяє усмоктуванню заліза в кишечнику, та мідь й марганець, які стимулюють еритропоєз та синтез гемоглобіну [13].

З давнини в раціон харчування жінок при лікуванні ЗДА включали червоне вино (енотерапія) N10 мл щоденно.

Приймають процеси усмоктування заліза в кишечнику консервовані продукти (етилендіамінтетрауксусна кислота, яка застосовується в якості консерванта знижує абсорбцію заліза), міцний чай, айва, кизил, чорноплодна рябіна, хурма [2, 10]. Слід також обмежувати вживання молока до 500 мл/доб та не пити його за 2 години до прийому препаратів заліза.

Що стосується ферротерапії, то за сучасною класифікацією залізовмісні препарати розділяються на пероральні і парентеральні, а в залежності від механізмів усмоктування - іонні з'єднання Fe^{2+} , Fe^{3+} (солі, полісахаридні) та неіонні гідроксид-полімальтосні й залізо-протеїнові комплекси Fe^{++} .

Пероральні сольові препарати Fe^{2+} добре розчиняються, але в залежності від форми заліза мають різну засвоювальну здатність. Так, у глюконата заліза (ферронал, тотема, мегаферин) цей показник зайвий раз вищий $N20-22\%$ (його хімічна структура подібна до глюкози, в зв'язку з чим утворюється комплекс з іонами натрію й білками-переносниками та шляхом вторинного активного транспорту відбувається легке потрапляння в еритроцит), у fumarата (хеферол) - $14-16\%$, сульфата (актиферин, сорбіфер дурулес, тардиферон, фенотек, фероплект, феррофол, ферроградумет, ферроплекс, фемольс) - $12-16\%$, хлорид (гемофер) - лише $5-6\%$.

Слід зазначити, що препарати цієї групи мають низку всоодлік: можуть зумовлювати потемнення емалі зубів, ушкоджувати слизову оболонку шлунка та тонкого кишечника вільними іонами Fe^{2+} , особливо у разі передозування, викликаючи анорексію, металевий присмак у роті, нудоту, блювання, болі в епігастрії, закрепи, рідше діарею, а також здатні посилювати процеси вільно-радикального окислення (сульфат, fumarат) з метаболічними та функціональними порушеннями в організмі, у першу чергу з боку серцево-судинної системи [3, 11]. Слід зазначити, що ступінь виразності токсичного впливу напруму залежить від вмісту елементарного заліза в препараті. З усіх солей Fe^{2+} саме глюконат є найменш токсичним за рахунок низького відсоткового вмісту елементарного заліза $N12\%$ (fumarат $N33\%$, сульфат $N20\%$) [15]. Виходячи з вищезазначеного, серед пероральних сольових препаратів Fe^{2+} по ступеню засвоєння та профілю безпеки саме заліза глюконат є найбільш оптимальним для лікування ЗДА.

Але усі препарати цієї групи у просвіті кишечника взаємодіють з компонентами їжі, що знижує процеси абсорбції заліза, тому повинні призначатися за 1 годину до їжі, а при поганій переносності Нчерез 2 години потому, у крайньому випадку Н під час їжі, що, зрозуміло, значно зменшує медикаментозну ефективність [13, 15]. Їх також не можна заливати чаєм, або молоком, приймати одночасно з такими ліками, як тетрациклін, левоміцетин, кальцій, антациди, пеніциліамін (утворюються невідомі комплекси), після прийому препарату не слід вживати яблука, груші, сливи, повидло (пектини утворюють комплекси з залізом та майже виводять його з організму).

Препарати, що містять солі трьохвалентного заліза (феррамін-віта) істотно менш токсичні, ніж Fe^{2+} , мають значно менший патологічний вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, проте активність усмоктування жорстко лімітується певним рівнем рН шлункового соку (за високої кислотності утворюються важкорозчинні гідроксиди заліза), в зв'язку з чим, на сучасному фармацевтичному ринку їх представницький спектр значно звужився [15].

Хімічна структура пероральних іононних з'єднань заліза, представлених гідроксид-полімальтозним комплексом Fe^{3+} (мальтофер, біофер, ферумбо), максимально доближена до природних з'єднань заліза з ферритином [15]. Це забезпечує потрапляння Fe^{3+} з кишечника в кров шляхом активного засвоєння, тому на відміну від сольових з'єднань, усмоктування яких відбувається за градієнтом концентрації (крім глюконата), виключається можливість передозування, а також етап окислення Fe^{2+} в Fe^{3+} , що лімітує активність Fe^{3+} -аскорбат залежного вільно-радикального окислення [15]. Крім того, відсутність процесу дисоціації з утворенням вільних іонів заліза та взаємодії з компонентами їжі і ліками, значно знижує вираженість гастроентеральної дисфункції, що дозволяє призначати ці препарати незалежно від прийому їжі [15].

В сучасних залізо-протеїнових комплексах Fe^{3+} (ферлатум) атоми заліза оточені протеїновим носієм (жасіні), в зв'язку з чим в кислому шлунковому середовищі внаслідок пресипитації білка навколо Fe^{3+}

утворюється захисна оболонка, що унеможливила контакт останнього зі слизовою та його подразнюючий ефект на шлунково-кишковий тракт.

Слід зазначити, що обов'язковим правилом пероральної ферротерапії є призначення спочатку малих доз препарату для запобігання побічних ефектів (іононні препарати можна відразу застосовувати в повній дозі) з поступовим, на протязі кількох днів, підвищенням до $100-200$ мг/доб [11, 16]. За даними наукових досліджень вживання більш високих доз не має сенсу, в зв'язку з тим що усмоктування заліза обмежено фізіологічними механізмами та може лише викликати небажані ефекти [2, 3, 5, 11].

Важливим є також той факт, що клінічні ефекти ферротерапії розвиваються поступово і тільки на $8-10$ день спостерігається ретикулоцитарний криз з нормалізацією рівня гемоглобіну на $4-6$ тиждів від початку лікування, напруму залежачи від ступеня тяжкості анемії та наявності патології шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, ентоколіт) [5, 11, 13, 14]. Однак, відновлення рівня гемоглобіну не є ознакою усунення дефіциту заліза. Для заповнення його резервних фондів (запасний, транспортний, тканинний, клітинний) в більшості випадків потрібно від 6 до 24 місяців, знежуючи дозу препарату до 60 мг/доб [4, 5, 11, 13, 14]. Таке повільне накопичення заліза має природний протекторний ефект, яке попереджає виникнення гемосидероза та гемохроматоза [5, 10].

Доцільно нагадати, що прином залізовмісних препаратів необхідно прийняти при гострих запальних процесах в організмі, в зв'язку з акумуляцією цього мікроелементу в вогнищі інфекції, що зумовлює пригнічення активності противоінфекційного захисту (макрофаги, переагичені залізом, не здатні до фагоцитозу, лімфоцити гірше реагують на митогені, а Th1 штокінова відповідь на інфекцію змінюється на Th2, що супроводжується зменшенням продукції у-інтерферона).

Практикуючим лікарям також необхідно пам'ятати про особливості пероральної ферротерапії у жінок в залежності від фаз оваріально-менструального циклу.

Доведено, що під час овуляції для запобігання значній кровотечі при розриві фолікула високий рівень естрадіола забезпечує підвищення саме гемоконгуляційного потенціалу крові шляхом стимуляції синтезу II, VII, IX, X факторів, зменшення вмісту антитромбіну III, але в лютетивній фазі відбуваються протилежні процеси Н підвищується рівень плазміногена, який зумовлює рідкий характер менструальних виділень, полегшуючи не тільки їхнє проходження через шийку матки, але й швидке виведення, попереджуючи інфісування та утворення синехій [5, 17].

За даними клініко-експериментальних досліджень при застосуванні залізовмісних препаратів відбувається підвищення рівня плазміну, отже порушення формування гемостатичних тромбів в спіральних артеріолах зі збільшення кровотрети та формуванням хвиного кола [5]. В зв'язку з чим, жінкам з надмірними щомісячними кровотратами (кровотеча тривалістю понад 5 днів без утворення згустків, або понад 3 днів з утворенням останніх) доцільно призначати лікувальну ферротерапію з 5 дня менструального циклу по $100-200$ мг/доб та призначити її за 10 днів до настання чергової менструації [13, 14]. Слід зазначити, що тривалість антіанемічного лікування визначається існуванням етіологічного чинника та може збігатися з завершенням репродуктивного віку.

Враховуючи незбалансованість сучасного харчування більшість фахівців вважає за доцільне жінкам навіть з фізіологічними щомісячними кровотратами приймати препарати заліза на протязі 5 днів після менструації в дозі $100-200$ мг/доб, а вагітним і жінкам, що годують - по 60 мг щоденно (у разі формування ЗДА Нлікувальні дози) [4, 13, 14].

Що стосується внутрішньовеного або внутрішньом'язового введення залізовмісних препаратів, то це визнається останнім часом небажаним

та рекомендується лише у випадках, коли пероральний прийом неможливий, зокрема при захворюваннях кишечника (синдром порушеного кишкового усмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт), виразних диспептичних проявах або при терміновій необхідності швидкої корекції показників крові перед вологами, операцією тощо [2, 4, 13].

Так, при внутривенному введенні препаратів заліза (ферролек) можуть спостерігатися значні коливання сироваткового заліза в крові, які за сучасними уявленнями, здатні посилювати атеросклеротичне ураження судин, процеси вільно-радикального окислення з ініціацією оксидантних, інфекційних ускладнень, навіть злоякісних перетворень, викликати флебіти, гіпотонію, алергічні реакції (кропивниця, артралгії, лихоманка, анафілактичний шок), гемосидероз з ураженням серцевого м'яза, вторинний гемохроматоз зі гіперспленізмом та гіперпигментацією [3, 14]. Тому за рекомендаціями фахівців для мінімізації побічних ефектів препарат має вводитися дуже повільно, а його початкові дози повинні складати 1/4-1/2 терапевтичної під обов'язковим «прикриттям» антиоксидантів [3].

Обов'язковим є також ретельний розрахунок курсової дози:
залізо (мг) = (Нв нормальний - Нв пацієнтки) × вага (кг) × 0,221 + 1000
Для визначення кількості ампул на курс лікування необхідно отриману величину розділити на 100 (парентеральні форми містять 100 мг заліза в ампулі).

Слід зазначити, що на сьогодні препаратом вибору є венофер, який містить ієронне залізо III сахарозний комплекс. Відсутність дисоціації з утворенням вільних іонів заліза з молекули та накопичення в клітинах ретикулоендотеліа обумовлює високу біодоступність, низьку токсичність та обмеження процесів перекисного окислення ліпідів. Також сахарозний комплекс не викликає анафілактичних реакцій, але при передозуванні та швидкому введенні можливі анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції обумовлені потраплянням в кровоток лабільного заліза, який не встигає нейтралізуватися трансферином, що супроводжується гіпотензією, почервонінням шкірних покривів, задухою, болями в грудній порожнині, нудотою.

Внутривенним язом ін'єкції препаратів заліза (ферролек, феррум-лек) досить болісні, можуть викликати формування інфільтратів зі стійкою пігментацією сірого кольору, постін'єкційні абсцеси тощо [14]. Отже сучасним представником цієї групи з мінімальними побічними ефектами є мальтофер.

Таким чином, здавалось би, що на сьогоднішній день основні патогенетичні аспекти формування ЗДА майже з'ясовані, етіопатогенетична терапія визначена та доступна на всіх верст населення, але частота цієї патології не має тенденції до зниження. На наш погляд це зумовлено декількома факторами: незбалансоване сучасне харчування з дефіцитом м'ясних/рибних виробів в шоденному раціоні, надмірне вживання високорафінованих та консервованих продуктів, культивованих овочів/фруктів тощо, поширення гінекологічної патології, відсутність освітніх програм, навчальних матеріалів в учбових, профілактично-лікувальних закладах, на телебаченні/радіо, якіб доступно роз'яснювали доцільність профілактичних антинанемічних заходів з моменту менархе та націлювали жінок на необхідність щорічного обстеження показників крові для своєчасного виявлення сидропії, а також відсутність нерідко комплексних відносин між пацієнткою та лікарем з доведенням останній необхідності довготривалої дієто- та медикаментозної терапії, ігнорування/везнання лікарськ особливостей ферротерапії у жінок репродуктивного віку все це пояснює сумну статистику та потребу змінення.

Ключевые слова: желездефицитная анемия, диетотерапия, ферротерапия.

Література:

1. Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.4. Диагностика болезней крови: - М.: Мед. лит., 2001. NC. 12-34.
2. Хабіб О.Н. Желездефицитная анемия: лечение и профилактика //Consilium medicum. N2002. NT 2, № 7.- P. 14-18
3. Лукіна Е.А. Внутренняя брoня N желездефицитная анемия //Consilium medicum. N2003. NT 3, № 3.- P. 21-24
4. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. NM.: Триада, 1999. NC. 373-392.
5. Руководство Дьюоркста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. /Под ред. Ч.Р. Уитфалда. NM.: Медицина, 2003. NC. 234-257; 595-613.
6. Запорожан В.М. Акушерство і гинекологія. Книга 1 Акушерство. NКиїв: Здоров'я, 2000. NC. 310-314.
7. Руководство по практическому акушерству: -М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. N424 с.
8. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. NMн.: Выш. шк., 1997. NC. 303-315.
9. Дуда И.В. и др. Клиническая гинекология. В 2т. Т 2/ И.В. Дуда, В.И. Дуда. NMн.: Выш. шк., 1999. NC. 186-206.
10. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7: Пер. с англ. /Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Исельбахера, Р.Г. Петерсдорфа. NM.: Медицина. N1996. NC. 579-590.
11. Белоусов Ю.Б., Монсеев В.С., Лещин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. NM.: Универсум, 1993. NC. 308-309.
12. Шапов И.А. К вопросу о некоторых факторах, приводящих к дефициту железа в организме //Тер архив. 1990. - № 11.- С. 81-84.
13. Окорков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. руководство: В 3 т. Т. 3. Кн. 2. NMн.: Выш. шк., Витебск: Белгизит, 1997. NC. 317-329.
14. Шулуто Б.И., Махаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. NСПб.: Элби-СПб, - 2003. NC. 417-436.
15. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Принципы лечения желездефицитных состояний у детей раннего возраста //Consilium medicum. N2001. NT 8, № 3. NP. 32-36
16. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Желездефицитные анемии у детей. - М.: Медицина, 1999. N234 с.
17. Борсан Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. NM.: Мед. Инф. Агентство, - 1999. N426 с.

SUMMARY

O.N.Pavlovskaya, Ye.N. Pavlovskaya.

PERCUARITIES OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.

Accoeding to the data of numerous investigations latent sideropenia and iron deficiency anemia, inspite of the well-studied etiologic and pathogenetic mechanisms of their formation, existance and possibility to get medicamentous therapy for all layers of population are most prevailing pathologies in women of reproductive age. That's why for the improvement of treatment quality the doctors in practice should know and strictly follow definite rules of diet, peculiarities of iron therapy with an obligatory prescription of prophylactic and long-lasting rehabilitative measures.