

ядерные формы эритроцитов. Количество ретикулоцитов уменьшено. Имеются небольшое увеличение числа лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Ранним признаком мегалобластной анемии является обнаружение гиперсегментированных лейкоцитов. В пунктатах костного мозга обнаруживаются мегалобласты. Содержание железа в крови несколько повышено.

Дефицит фолиевой кислоты у беременной не только приводит к развитию мегалобластной анемии, но и сопровождается осложнениями беременности. Наблюдаются самопроизвольные выкидыши, аномалии развития плода, большая частота позднего токсикоза и осложнений в родах. Как правило, после родов анемия проходит, но возможно повторение ее при новой беременности. Анемия у новорожденных отсутствует.

#### Литература

1. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения. Киев, 1999, - С.287.
2. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. «Питер», - 2003. - 729 с.
3. Воробьев А.И. (под ред.) Руководство по гематологии. Москва. 2005, - т.3, -С.278.
4. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Жаров Е.В., Охупкин М.Б., Лопухин В.О. Железодефицитные состояния у беременных.- Москва, 2005.-31 с.

*Махмудова М.А., Сулейманова Д.Н.,  
Бытымбаева М.Н., Тешабоев Б.,Р.,  
Алмагамбетова У, Жаббарова Г.,  
Махмудов Х.А., Гафуров С., Чориев  
Г., Уралов А.М., Соломов И.И.*

**ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В XX I  
ВЕКЕ И МЕТОД ТОТАЛЬНОЙ ФЕРРОТЕРАПИИ**  
гематологии и переливания крови, Центр анемии

**Актуальность.** Лечение железодефицитной анемией (ЖДА) тяжелой степени, анемии связанных с острыми и хроническими кровотечениями, особенно в акушерской и хирургической практике в 20 веке было основано на гемотрансфузии крови или эритроцитарной массы. Затем в клиническую практику вошли парентеральные препараты железа, которые стали успешно замещать гемотрансфузии в определенных ситуациях. Первые препараты железа для парентерального введения были разработаны в 1950 году, это были сахараты железа, глюконаты, сульфидные комплексы, высокомолекулярные декстраны.

Однако, при тяжелой степени анемии, особенно в акушерской и хирургической практике продолжалась практика лечения гемотрансфузиями. Риск распространения инфекций передаваемых через гемотрансфузии, риск посттрансфузионных осложнений, и др. способствовал разработке новых препаратов, способных заменить гемотрансфузии. И

так, в 1992 году был создан препарат железа нового поколения для парентерального введения - низкомолекулярный декстран железа, который имеет высокий индекс безопасности, низкий молекулярный

Профилактика и терапия фолиеводефицитной анемии состоит в полноценном питании, включающем свежие овощи и мясные продукты, и назначении фолиевой кислоты, которая содержится в свежих овощах, печени, фруктах, орехах, яйцах, сыре, молоке.

Рекомендуется профилактическое назначение фолиевой кислоты по 15 мг/сут, начиная со II триместра беременности у женщин, угрожаемых по развитию ее дефицита (много- рожавшие, имеющие частые аборт в анамнезе, при многоплодии)

Учитывая развитие у беременных женщин зачастую сочетанного дефицита железа и фолиевой кислоты рационально назначение препарата гинотардиферон, содержащего 80 мг железа, 350 мкг фолиевой кислоты, витамина С 30 мг по 1 таблетке на весь период беременности и кормления.

вес, что позволяет применять его в сверхвысоких (тотальных) дозах. Если обычная доза парентерального железа составляет 100 мг, то «тотальная доза» может быть в 10-30 раз выше, т.е. 1000 - 3000 мг. Такие дозы можно вливать однократно или разделить 2-3 приема. Такие дозы выполняют функции заместительной терапии, т.е. замещают гемотрансфузию. Например, 1000 мг препарата может заменить примерно 1 литр крови.

К препаратам применяемым для метода «тотальной ферротерапии» существуют определенные требования, а именно: высокий индекс безопасности, отсутствие свободных радикалов и токсичности, оптимальный РН идентичный РН крови человека, не должен повреждать почечные клетки (так как железо выводится через почки). Низкомолекулярный декстран железа (производства NeboA/S, Дания) зарегистрирован в 70 странах мира, в том числе с 2003 года в Узбекистане как препарат Космофер. Особенностью его является то, что при его введении в процессе лечения не образуются свободные радикалы железа, РН идентичен РН крови человека, не повреждает почечные клетки при выведении железа из организма.

Метод «тотальной ферротерапии» низкомолекулярным декстраном железа успешно апробирован и внедрен в клиническую практику многих развитых и развивающихся стран, а результаты отражены в многочисленных научных статьях (см. ссылки на литературу). Особенно убедительным является применение этого метода у диализных больных, которые имеют анемию и дефицит железа, получают постоянно ЭПО. Так, Auerbach M., Winchester J., Wahab A. (1998г) показали, что инфузия общей дозы до 1500 мг низкомолекулярного декстрана железа применяется у диализных пациентов без токсичных проявлений. В другой статье Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. утверждают, что «при необходимости введения больших доз предпочтительным методом является инфузия общей дозы низкомолекулярного декстрана железа до 3000 мг за один сеанс. Этот метод введения особенно пригоден как для пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, так и при других состояниях, таких, как беременность, менометроррагиях, кровотечениях в хирургической практике, после операций на желудочно-кишечном тракте, при наследственных телеангиоэктазиях (синдром Ослера-Вебера-Рандю), воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме мальабсорбции, которые сопровождаются неосложненным железодефицитом с/или непереносимостью пероральной терапии железом». Специалистами Центра гематологии и онкологии Ауэрбаха (Балтимор, Мериленд, США) и специалистами Медицинского центра Франклина (отделение нефрологии, Балтимор, Мериленд, США) были проведены инфузии у 34 пациентов общей дозы низкомолекулярного декстрана железа от 1000 до 2250 мг за 90 минут без побочных реакций.

В одном центре Великобритании осуществлено ретроспективное исследование результатов применения низкомолекулярного декстрана железа с анализом всех отмеченных побочных реакций. Настоящее исследование является первым проспективным перекрестным исследованием, сравнивающим низкомолекулярный декстран железа (Космофер) и другие формы железа. Всего 144 пациента (85 на гемодиализе, 28 на перитонеальном диализе, 3 после трансплантации и 28 додиализных пациентов) получали Космофер (всего 2294 дозы). У 4х пациентов, получавших Космофер, зарегистрировано 8 реакций, которые, как правило, отмечались при введении первой дозы препарата, ни одного случая анафилактической реакции не отмечено. Авторы подчеркивают, что «безопасность и переносимость парентеральных форм препаратов железа зависит от молекулярной массы и стабильности комплекса железа. Появление Космофера - низкомолекулярного декстрана железа - может быть расценено как некая ступень эволюции, позволившая предложить для использования

стабильный комплекс железа со значительно меньшей частотой побочных эффектов». Целый ряд исследований подтверждает данную точку зрения. Авторы также утверждают, что «фармакокинетика низкомолекулярного декстрана железа позволяет введение очень больших доз в виде однократной инфузии, что весьма привлекательно для пациентов с низким уровнем клубочковой фильтрации (додиализные пациенты) и пациентов на перитонеальном диализе. Ведение таких пациентов может осуществляться без частых визитов в госпиталь для инфузий, так может быть достигнута экономия по сравнению с множественными введениями других форм железа на транспортировке пациентов и амбулаторных расходах». Рандомизированное исследование трех методов инфузии декстрана железа при анемии у диализных пациентов, получающих терапию эритропоэтином, проведено Ауэрбахом М., Винчестер Д., Вахаб А., Ричардс К., МакГинли М., Холл Ф., Андерсон Д., Брифель Г. В Медицинском центре Вашингтона на 43 пациентах также показали, что «инфузия общей дозы низкомолекулярного декстрана железа безопасна, удобна, менее дорогостоящая и при этом столь же эффективна, как и инфузии дробных доз». В научной литературе последних лет немало работ, отражающих эффективность применения низкомолекулярного декстрана железа в «тотальных» дозах в акушерской практике, в хирургии, онкологии и др. К сожалению, в практике ЛПУ Узбекистана «тотальная» ферротерапия низкомолекулярным декстраном железа еще не получила широкого распространения и признания, хотя такой препарат в республике зарегистрирован в 2003 году под названием Космофер.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность метода «тотальной ферротерапии» с применением низкомолекулярного декстрана

железа (Космофер) в гематологической практике.

**Материалы и методы.** В клинике НИИ- ГиПК проведена оценка клинической эффективности препарата Космофер. Лечение проводилось в условиях круглосуточного и дневного стационара среди 26 пациентов в возрасте 18-53 лет с железодефицитной анемией тяжелой степени. Состав препарата: низкомолекулярный декстран железа представляющий собой коллоидный раствор оксигидрооксида железа (III) в полимеризованном декстране, содержащего 100мг Fe(III) в 2мл. Железо (III) связано с частью низкомолекулярного декстрана, что сокращает риск токсичности свободного железа и уменьшает применяемую дозу ЭПО.

Введение тотальной дозы производилось следующим образом: 6-10 ампул (600-800мг) разводят в 600 -1000мл 0,9% р-ра натрия хлорида, вводят в/в капельно в течении 4-6 часов однократно или в 2 приема. Тест-доза 25 мг (15-25 мл готового раствора) вводится капельно в течение 15 минут, если в течение 30 минут нет признаков реакции, вливание продолжается. Курс лечения составил 1-3 дней. Расчет общей дозы проводили по формуле: общая доза Ее(мг) = Вес (кг) x (НБ норма - НБ пациента) x 0,24 + 500 мг железа для депо. Напри-

Учитывая вышеуказанное, необходимо точно рассчитывать общую дозу препарата, и после последнего вливания препарата проверять показатели гемоглобина каждые 10 дней. мер: Вес больного 60 кг, гемоглобин 65 г/л. Общая доза препарата для этого пациента =60 x (120 -65) x 0,24+500 мг для депо = 1300 мг. Такая именно доза необходима для пациента. Доза

может быть введена однократно или в 2 приема.

В качестве индикаторов оценки результатов лечения нашим пациентам были проведены следующие исследования до лечения: общий анализ крови на клиническом анализаторе, ферритин, трансферрин, сывороточное железо, общий белок, С-реактивный белок на биохимическом анализаторе. После вливания препарата на 3й, 10й, 30й день в динамике изучены вышеуказанные индикаторы оценки.

**Результаты и обсуждение.** Как показано в таблице 1, показатели гемоглобина на 3й день после вливания Космофера составили в среднем 68,3 8+2,5 8г/л. В последующие дни показатели гемоглобина продолжали повышаться, хотя больше вливания не проводились. Так на 1 Ой день уровень гемоглобина составил 87,76 ±2,36г/л, на 30й день 112,95+1,71 г/л.

Динамика других показателей также была положительной, что доказывает пролонгированное действие препарата в течение 30 дней. Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие осложнений и анафилактических реакций.

При необходимости противорецидивного лечения или профилактики анемии рекомендуется переходить на пероральные формы препаратов железа.

Таблица 1  
Динамика показателей индикаторов оценки эффективности лечения пациентов с анемией пре-

| Лабораторные индикаторы оценки | Кол-во больных | Единица измерения   | Сроки исследований |                         |                          |                          |
|--------------------------------|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                |                |                     | До лечения         | На 3 день после лечения | На 10 день после лечения | На 30 день после лечения |
| Гемоглобин                     | 26             | г/л                 | 54,57+2,79         | 68,38+2,58              | 87,76+2,36               | 112,95+1,71              |
| Число эритроцитов              | 26             | млн/мм <sup>3</sup> | 3,30+0,17          | 3,63+0,18               | 4,29+0,12                | 4,55+0,09                |
| Цветовой показатель            | 26             | -                   | 0,49+0,01          | 0,58+0,02               | 0,64+0,01                | 0,75+0,01                |
| Общее железо сыворотки         | 26             | мкмоль/л            | 6,6+0,56           | 51,4+5,80               | 24,52+2,81               | 22,96+2,83               |
| Трансферрин сыворотки          | 26             | Мг/л                | 430,41+16,30       | 385,85+18,99            | 358,66+9,56              | 325,55+8,5               |
| Общий белок                    | 26             | г/л                 | 62,98+1,42         | 63,28+1,35              | 66,03+1,23               | 71,62+0,78               |

\* Разница достоверна p<0,001

Применение метода «тотальной ферротерапии» имеет неоспоримое преимущество перед рутинными методами, а именно: для ежедневного ведения препарата по 100 мг необходимо 10 койко-дней, больничный лист на 10 дней, затраты на питание, шприцы и другие расходные материалы, труд медперсонала, затраты транспорт, и др. Для «тотальной ферротерапии» пациент поступает в стационар всего на 1 или 2 дня, инъекции также получает 1-2 раз, снижаются затраты на проезд в ЛПУ и др. В среднем снижение финансовых затрат для каждого пациента составили около 1 млн сум. Экономический эффект для ЛПУ составляет для около 600 000 сум на каждого пациента, на 26 пациентов 15 600 000 сум.

Известно, что при ЖДА число эритроцитов существенно не снижается (за исключением острой постгеморрагической анемии), однако из-за дефицита железа наблюдается гипохромия, т.е. эритроциты бледные, поэтому показатели гемоглобина снижаются. При В 12 и фолиево дефицитной анемии, апластической анемии число эритроцитов снижается из-за нарушения эритропоэза и несостоятельности костного мозга. При гемолитической анемии число эритроцитов снижается из-за гемолиза. Если при ЖДА число эритроцитов не снижается, зачем нужно переливать кровь? Зачем пациенту нужны лишние чужие эритроциты? Поэтому современные клинические протоколы лечения ЖДА основаны исключительно на легкой степени ЖДА. применении препаратов железа, в т.ч. при тя-

Таким образом, применение метода «тотальной ферротерапии» у больных с ЖДА является патогенетически обоснованным, имеет неоспоримые преимущества перед ежедневными инъекциями железа, позволяет сократить сроки лечения, экономить средства как пациента, так и ЛПУ.

В целях внедрения метода «тотальной ферротерапии» в клиническую практику других ЛПУ специалистами НИИГиПК в 2012-2013 гг. проведено всего 48 семинаров в г. Ташкенте и с выездом во все регионы республики. Участниками семинаров были специалисты различных профилей - гематологи, онкологи, кардиологи, специалисты диализных отделений, эндокринологи, хирурги, акушер-гинекологи, терапевты, педиатры, ВОП, лаборанты и др.

### Выводы

1. Внедрение метода тотальной ферротерапии» имеет неоспоримое преимущество перед ежедневными инъекциями железа, позволяет сократить сроки лечения, экономить средства как пациента, так и ЛПУ.

2. Широкое внедрение метода «тотальной ферротерапии» в ЛПУ республики позволило бы снизить потребность в гемотрансфузиях, снизить различные риски, обусловленные с гемотрансфузиями.

3. Низкомолекулярный декстран железа позволяет эффективно лечить анемию у диализных больных и сократить расходы ЭПО.

### Литература

- I. Сулейманова Д.Н., Давлатова Г.Н., Нарметова М.У., Кулиев О.А. Современные аспекты дисбаланса фолиевой кислоты в организме человека, Монография, Ташкент, 2013г., - 105 стр. 5. Сулейманова Д.Н., Давлатова Г.Н., Нарметова М.У., Маматкулова Д.Ф. Опыт массовой профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты среди женщин фертильного возраста в Республике Узбекистан // Диагностика и лечение анемий в XXI веке: Сборник материалов. - Рязань, 2013. - С.54-56. 6. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан, Монография, Ташкент, 2010. - 112с. 7. Нарметова М.У., Алимов Т.Р., Давлатова Г.Н., Таджиева Н.У. Частота встречаемости дефицита фолиевой кислоты у девочек-подростков // Теоретической и клинической медицины - 2012. - №7. - С.76-78. 8. Tazhibayev S., Suleimanova D.N., Rahimjanov Sh. Anemia prevention and control programme impact evaluation in Uzbekistan // Science, Policy and Programs- Defining the Issues.- Istanbul, Turkey.- 2007.- P. 75. 9. Lauren Hund, Christine A. Northrop-Clewes, Ronald Nazario, Dilora Suleymanova // A Novel approach to Evaluating the Iron and Folate Status of Women of Reproductive Age in Uzbekistan after 3 Years of Flour Fortification with Micronutrients // PLOS ONE November 2013. Vol. 8, Is. II. - P.1-11. 10. Auerbach M., Winchester J., Wahab A. et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31: 81-86. 11. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anemia. Lancet 2007; 369: 1502-1504. 12. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.W., Lund S. Parenteral iron compounds sensitize mice to injury-initiated TNF alpha release. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 288: F295-F297. 13. Feldman H.I., Joffe M., Robinson B. et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1623-1632. 14. Kalanter-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J. et al. Time dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3070-3080. 15. Blaustein D.A., Schwenk M.H., Chattopadhyay J., Avram M.M. Recent experience with high-dose intravenous iron administration. Kidney Int 2006; 70: S26-S29. 16. Vikrant S. Optimum dosage regimen for iron sucrose. Kidney Int 2007; 72: 225. 17. Chandler G., Harchawal J., Macdougall I.C. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. Am J Kidney Dis 2001; 38: 988-991. 18. Silverstein S.B., Rodger G.M. Parenteral iron therapy options. Am J Hematol 2004; 76: 74-78. 19. Mamula P., Piccoli D.A., Peck S.N. et al. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 286-290. 20. Coyne D.W., Adkinson F.N. Jr., Nissenson A.R. et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran sensitive and dextran-tolerant patients. Kidney Int 2003; 63: 217-224. 21. McCarthy J.T., Regnier C.E., Leobertmann C.L., Bergstralh E.J. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran: a comparison of two products. Am J Nephrol 2000; 20: 455-462. 22. Fletes R., Lazarus J.M., Gage J., Chertow J.M. Suspected iron dextran related adverse events in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: 743-749. 23. Auerbach M., Rodgers G.M. Intravenous iron. N Engl J Med 2007; 357: 93-94.