

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, д.м.н., профессор, В.Л. ЮН
 кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

ОСОБЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

В статье рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза железодефицитных состояний, описаны клинические проявления и принципы лечения железодефицитных анемий. Особое внимание уделено выбору медикаментозной терапии. Подчеркиваются преимущества применения неионных препаратов железа (Мальтофер) у пациентов с железодефицитной анемией.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, анемический синдром, сидеропенический синдром, железосодержащие препараты, Мальтофер, Мальтофер Фол

Анемия – это клинико-гематологический синдром, в основе которого лежит тканевая гипоксия, развивающаяся из-за снижения количества гемоглобина в крови в результате кровопотери, нарушения образования эритроцитов, их усиленной деструкции или сочетания указанных причин [1].

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В настоящее время различные виды анемий выявляются у 10–20% населения, в большинстве случаев у женщин. Наиболее часто встречаются анемии, связанные с дефицитом железа, на долю которых приходится около 90% всех анемий. Более редкими являются анемии при хронических заболеваниях, анемии с дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты (мегалобластные), гемолитические и апластические анемии. Проблема железодефицитных состояний (ЖДС) не нова в медицинской науке и практике [2, 3].

Важно знать, что среди населения широко распространен латентный (скрытый) дефицит железа (ЛДЖ). Частота его колеблется от 19,5 до 30%. Кроме того, от 50 до 86% женщин в различных популяциях имеют факторы риска развития анемии. Четырехлетнее динамическое наблюдение О.В. Сазионовой показало, что естественное развитие дефицита железа у женщин трудоспособного возраста характеризуется возникновением явного и скрытого малокровия даже среди практически здоровых лиц – в 6,3 и 25% случаев, а среди лиц с риском развития ЖДС – в 12,3 и 46,2% случаев соответственно. В то же время спонтанное (без соответствующей терапии) купирование ЛДЖ в течение двух лет происходит лишь у 13,4% женщин, в 60,0% случаев он сохраняется, а в 26,6% трансформируется в манифестную форму дефицита железа – анемию. Все это свидетельствует о том, что проблема дефицита железа в организме выходит далеко за рамки медицинской компетенции [1].

Формирование ЖДС представляет собой длительный процесс, когда вследствие различных причин возникает недостаток эссенциального микроэлемента железа. Среднее содержание железа в организме 4,5–5 г. Из них 2,5 г находится в составе гемоглобина, расходующегося на транспорт кислорода кровью, 140 мг – на транспорт кислорода в мышцы (миоглобин), 1 600 мг у мужчин и 100–400 мг железа у женщин содержится в виде ферритина, 4 мг – в виде трансферрина и 1 мг необходим для утилизации кислорода в составе ферментов. Физиологические же потери железа (с мочой, потом, калом, волосами, ногтями независимо от возраста и пола) составляют от 1 мг/сут. У женщин при необильной менструации, продолжающейся 3–4 дня, теряется 30–50 мл крови, при этом потери железа составляют около 15 мг; тогда как при гиперполименоррее (50–250 мл крови) потери железа могут быть значительно выше. Во время беременности, родов и лактации теряется до 1 700–1 800 мг этого микроэлемента. В то же время за сутки из пищи при нормальном рационе всасывается не более 2 мг железа, поэтому при повышенной потребности в железе его дефицит начинает восполняться за счет запасного, затем транспортного фондов (стадия ЛДЖ) и лишь на последнем этапе – за счет гемоглобинового железа (стадия ЖДА) [4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной дефицита железа является нарушение баланса в сторону преобладания расходования железа над поступлением, наблюдаемое при различных физиологических состояниях или заболеваниях:

- кровопотери различного генеза;
- повышенная потребность в железе;
- нарушение усвоения железа;
- врожденный дефицит железа;
- нарушение транспорта железа вследствие дефицита трансферрина.

Повышенное расходование железа, вызывающее развитие гипосидеропении, чаще всего связано с кровопотерей или с усиленной утилизацией микроэлемента при некоторых

физиологических состояниях (беременность, период быстрого роста) [5]. У взрослых дефицит железа развивается, как правило, вследствие кровопотери. Чаще всего к отрицательному балансу железа приводят постоянные небольшие кровопотери и хронические скрытые кровотечения (5–10 мл/сут). Иногда дефицит железа может развиваться после однократной массивной потери крови, превышающей запасы железа в организме, а также вследствие повторных значительных кровотечений, после которых запасы железа не успевают восстановиться [6].

Различные виды кровопотерь, приводящие к развитию постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА), по частоте распределяются следующим образом: на первом месте находятся маточные кровотечения, затем кровотечения из пищеварительного тракта. Редко сидеропения может развиваться после повторных носовых, легочных, почечных, травматологических кровотечений, кровотечений после экстракции зубов и при других видах кровопотерь. В отдельных случаях к дефициту железа могут приводить частое донорство, лечебные кровопускания при гипертонической болезни и эритремии. Встречаются ЖДА, развивающиеся вследствие кровотечений в закрытые полости с отсутствием последующей реутилизации железа (гемосидероз легких, эктопический эндометриоз, гломические опухоли) [7, 8].

По статистическим данным, у 20–30% женщин детородного возраста наблюдается скрытый дефицит железа, у 8–10% обнаруживается ЖДА. Основной причиной возникновения гипосидероза у женщин, кроме беременности, являются патологическая менструация и маточные кровотечения [9, 10]. Во время беременности расходование железа резко повышается на потребности плода и плаценты, кровопотерю при родах и лактации. Баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА [11].

У детей может наблюдаться недостаточное поступление железа из организма матери как следствие ЖДА во время беременности, преждевременных родов, при многоплодности и недоношенности, преждевременной перевязке пуповины до прекращения пульсации [12].

Второе место по частоте среди факторов, вызывающих развитие постгеморрагической ЖДА, занимают кровопотери из пищеварительного канала, которые часто имеют скрытый характер и трудно диагностируются. У мужчин это основная причина возникновения сидеропении. Такие кровопотери могут быть обусловлены заболеваниями органов пищеварения и болезнями других органов. Нарушения баланса железа могут сопровождать повторные острые эрозивные или геморрагические эзофагиты и гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с повторными кровотечениями, хронические инфекционные и воспалительные заболевания пищеварительного канала. При гигантском гипертрофическом гастрите (болезни Менетрие) и полипозном гастрите слизистая оболочка часто кровоточит. Частой причиной скрытых труднодиагностируемых кровопотерь

является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, варикозное расширение вен пищевода и прямой кишки при портальной гипертензии, геморрой, дивертикулы пищевода, желудка, кишечника, протока Меккеля, опухоли. К нарушению всасывания железа могут приводить воспалительные, рубцовые или атрофические процессы в тонкой кишке, резекция тонкой кишки [10].

Также редко встречающейся причиной развития дефицита железа могут быть легочные кровотечения. К развитию дефицита железа иногда могут приводить кровотечения из почек и мочевых путей. Очень часто сопровождаются гематурией гипернефромы.

В некоторых случаях кровопотери различной локализации, являющиеся причиной ЖДА, связаны с гематологическими заболеваниями (коагулопатиями, тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями), а также с поражением сосудов при васкулитах, коллагенозах, болезни Рандю – Вебера – Ослера, гематомах.

■ Четырехлетнее динамическое наблюдение О.В. Сазоновой показало, что естественное развитие дефицита железа у женщин трудоспособного возраста характеризуется возникновением явного и скрытого малокровия даже среди практически здоровых лиц — в 6,3 и 25% случаев, а среди лиц с риском развития ЖДС — в 12,3 и 46,2% случаев соответственно

ЖДА, особенно в пожилом возрасте, развивается при инфекционных и воспалительных хронических заболеваниях, ожогах, опухолях, вследствие нарушения обмена железа при сохраненном его общем количестве. С возрастом снижается клеточность костного мозга и увеличивается доля объема, которая занята жировыми клетками. Так, результаты трепанобиопсии подвздошной кости свидетельствуют о том, что у взрослых людей в возрасте до 65 лет примерно половина костного мозга занята жировой тканью, а позднее около костного мозга замещается жиром. Нужно помнить однако, что увеличение числа жировых клеток может быть результатом потери костной ткани из-за остеопороза, а не следствием первичной утраты кроветворных клеток. При ЖДА у пожилых лиц при старении наблюдается снижение уровня железа в сыворотке крови и костном мозге, падение эффективности включения железа в эритроциты, что коррелирует со снижением уровня гемоглобина и тяжестью изменений сердечно-сосудистой системы. Наблюдается обострение ишемической болезни сердца, застойная сердечная недостаточность. У больных ЖДА диагностируют безболезную ишемию миокарда, увеличивающуюся по мере нарастания тяжести заболевания. Причиной ее возникновения служит гипоксия миокарда, возрастающая при физической нагрузке. Таким образом, вопрос о взаимосвязи между тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы и дефицитом железа у больных ЖДА представляет научный и практический интерес, особенно в отношении обратимости этих изменений [13].

ЖДС связаны с физиологической ролью железа в организме и его участием в процессах тканевого дыхания. Железо входит в состав гема – соединения, способного обратимо связывать кислород. Гем представляет собой простетическую часть молекулы гемоглобина и миоглобина, который связывает кислород, что необходимо для сократительных процессов в мышцах. Кроме того, гем является составной частью тканевых окислительных энзимов – цитохромов, каталазы и пероксидазы. В депонировании железа в организме основное значение имеет ферритин и гемосидерин.

Ферритин – специфический белок, депонирующий железо; он состоит из водорастворимого комплекса гидроокиси трехвалентного железа с апоферритином: железо составляет $\frac{1}{5}$ молекулы ферритина (1 молекула ферритина содержит более 3 тыс. атомов железа).

Основной функцией ферритина считается связывание и накопление железа в физиологически доступной и нетоксичной для организма форме. Эта функция хорошо изучена: ферритиновая форма хранения железа обеспечивает при необходимости мобилизацию железа для синтеза гемоглобина, других гемосодержащих и негемовых железосодержащих соединений.

Синтезируется ферритин клетками печени, селезенки, костного мозга, тонкого кишечника, поджелудочной железы, почек, легких, щитовидной железы, плаценты, а также лейкоцитами. Синтезированный в различных органах ферритин используется для обеспечения функций этих органов, однако в небольших количествах он поступает и в плазму крови. В клинической практике уровень ферритина рассматривается как показатель запасов железа в организме. В наибольшем количестве ферритин содержится в макрофагах костного мозга, селезенке, печени и сидеробластах. Из ферритиновой формы железо способно активно мобилизоваться. При нарастающем дефиците железа количество гранул ферритина в клетках уменьшается вплоть до полного его исчезновения. В случае избытка железа в организме ферритин превращается в гемосидерин.

Транспорт железа в организме осуществляет белок трансферрин (сидерофилин) [14–16]. Трансферрин – специфический транспортный белок плазмы, выполняющий функцию белка – носителя железа в плазме крови. В норме он представлен в организме одной изоформой и обычно насыщен железом лишь на $\frac{1}{3}$. В молекуле трансферрина есть два участка для связывания Fe^{3+} : один на С-конце, другой на N-конце; приблизительно 10% молекул содержат два атома железа. Сродство к Fe^{3+} у трансферрина значительно выше, чем к Fe^{2+} . Прежде чем железо будет включено в состав трансферрина, происходит его окисление при участии этого белка. Высвобождение железа из трансферрина требует присутствия анионов (в основном HCO_3^- и $H_2PO_4^-$), которые связываются со специальными участками молекулы. Трансферрин осуществляет доставку трехвалентного железа ко всем клеткам, прежде всего к костному мозгу, где в митохондриях эритроидных клеток осуществляется синтез гема, а в миелоидных клетках, кроме того, синтезируется значительное количество лактоферрина. Трансферрин осуществляет и

обратный транспорт железа из тканевых депо, макрофагов (в которых происходит реутилизация железа из разрушающихся эритроцитов) к костному мозгу. При этом значительно ниже скорость реутилизации и меньше количество железа, «освобожденного» из ферритина и гемосидерина паренхиматозных клеток, чем из макрофагов.

Биологическая роль трансферрина состоит не только в связывании и транспортировке железа, но и в усиленном накоплении его в случае избытка последнего. Но все же основной функцией трансферрина является связывание железа и его транспорт к местам депонирования или утилизации для обеспечения потребностей организма [17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ЖДС клинически выражаются проявлением анемического и сидеропенического синдромов. Недостаток железа, развивающаяся в последующем тканевая и гемическая гипоксия приводят к значительным трофическим изменениям волос (истончение, усиленное их выпадение, раннее поседение). Наряду с этим появляется ломкость ногтей, поперечная их исчерченность, зазубренность ногтевого края, искривление ногтевой пластинки, уплощение, вогнутость ногтей вплоть до ложкообразных (койлонихия), нередко наблюдается недержание мочи. У пациентов с дефицитом железа возникает извращение вкуса в виде пристрастия к сырому мясу, тесту, мелу, зубному порошку и т. д. Больных привлекают запахи плесени, бензина, керосина, ацетона и т. д. Сидеропения приводит к атрофии слизистой оболочки языка, ангулярному стоматиту, глосситу, кариесу зубов. При исследовании слизистой оболочки пищевода у таких больных могут выявляться участки ороговения, атрофического изменения в слизистой и в мышечной оболочке пищевода, что может проявиться сидеропенической дисфагией (симптом Пламмера – Винсона – Бехтерева). Кроме того, больные ЖДС жалуются на слабость, утомляемость, хроническую усталость, разбитость, снижение работоспособности, головные боли, головокружение, мелькание мушек перед глазами, шум в голове, у них отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Выраженность и сочетание этих проявлений сидеропении зависят от степени тяжести и от длительности дефицита железа. При ЛДЖ эти симптомы отмечаются в 70–80% случаев, а при ЖДА – в 100% и обусловлены снижением железозависимых и железосодержащих ферментов в мышцах и развитием внутриклеточной гипоксии [4, 6].

По степени тяжести экспертами ВОЗ принята следующая классификация ЖДА [18]:

1. *Анемия легкой степени тяжести* – концентрация гемоглобина в крови от 110 до 90 г/л.
2. *Умеренно выраженная анемия* – концентрация гемоглобина в крови от 89 до 70 г/л.
3. *Тяжелая анемия* – концентрация гемоглобина в крови менее 69 г/л.

Наряду с определением концентрации железа в сыворотке, диагностическое значение имеет оценка общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и насыщения

трансферрина железом. У больных ЖДА отмечаются повышение ОЖСС, значительное повышение латентной железосвязывающей способности и уменьшение процента насыщения трансферрина. Поскольку запасы железа при развитии ЖДА истощены, отмечается снижение содержания в сыворотке ферритина. Снижение уровня ферритина в сыворотке является наиболее чувствительным и специфичным признаком дефицита железа [14, 19, 20].

■ Различные виды кровопотерь, приводящие к развитию постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА), по частоте распределяются следующим образом: на первом месте находятся маточные кровотечения, затем кровотечения из пищеварительного тракта

Также различают три стадии дефицита железа: предлатентный, латентный и манифестный [19–22].

1. *Предлатентный дефицит железа в организме.* На этой стадии в организме происходит истощение депо. Лабораторным признаком истощения запасов железа в организме является снижение уровня ферритина в сыворотке крови. При этом уровень сывороточного железа сохраняется в пределах нормальных значений. Клинические признаки на этой стадии отсутствуют, диагноз может быть установлен лишь на основании определения уровня сывороточного ферритина.

2. *Латентный дефицит железа в организме.* Если не происходит адекватного восполнения дефицита железа на первой стадии, наступает вторая стадия ЖДС – ЛДЖ. На этой стадии в результате нарушения поступления необходимого металла в ткани отмечается снижение активности тканевых ферментов (цитохромов, каталазы, сукцинатдегидрогеназы и др.), что проявляется развитием сидеропенического синдрома.

На стадии ЛДЖ в организме более выражены изменения в лабораторных показателях. Отмечается истощение запасов железа в депо – снижение концентрации ферритина сыворотки, содержания железа в сыворотке и белках-переносчиках. Следует помнить, что делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню сывороточного железа нельзя по следующим причинам: во-первых, потому что уровень сывороточного железа подвержен значительным колебаниям в течение суток, зависит от пола, возраста и других факторов; во-вторых, гипохромные анемии могут иметь различную этиологию и патогенетические механизмы развития – определение только уровня сывороточного железа не позволяет получить о них полное представление. Так, если при анемии отмечается снижение уровня сывороточного железа вместе со снижением ферритина сыворотки, это свидетельствует о железодефицитной этиологии анемии, и основной тактикой лечения является устранение причин потери железа и восполнение его дефицита. В случае сниженного уровня сывороточного железа и нормального уров-

ня ферритина следует предполагать наличие железоперерапределительной анемии, при которой нарушается процесс высвобождения железа из депо, что приводит к развитию гипохромной анемии. Назначение препаратов железа при данной анемии не только нецелесообразно, но может причинить вред больному.

3. *Манифестный дефицит железа, или ЖДА,* возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза [19, 20, 23].

Постановка диагноза манифестного дефицита железа основывается на клинических и гематологических признаках, среди которых снижение гемоглобина считается ведущим.

Общесоматическая заболеваемость с временной потерей трудоспособности в днях и случаях на 100 работающих лиц с ЖДС в 1,5–2 раза выше, чем при отсутствии этой патологии. Поражение внутренних органов при длительно текущих ЖДА является системным. В его основе лежит нарушение внутриклеточного метаболизма, мембранопатия и синдром регенераторно-пластической клеточной недостаточности с развитием дистрофии, атрофии и склероза тканей. Все это позволяет выделить анемические висцеропатии при дефиците железа как особую форму поражения внутренних органов. У больных с ЖДА отмечаются различные расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы в виде вегетативной дисфункции, миокардиодистрофии, в т. ч. с явлениями некоронарогенной ишемии, кардиомиопатии с нарушением кровообращения различной степени, со стороны нервной системы – вегетососудистые, вестибулярные нарушения; со стороны пищеварительной системы – поверхностные и атрофические гастропатии и гепатопатии. Указанные нарушения диктуют необходимость раннего распознавания ЖДС и его своевременного лечения.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии ЖДС является устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме. Это возможно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА и одновременном возмещении дефицита железа в организме.

Основные принципы лечения ЖДА:

1. Возмещение дефицита железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно.
2. Терапия ЖДС должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема.
3. Терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина.
4. Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться строго по жизненным показаниям.

Диета при ЖДС

Ранее существовало мнение, что дефицит железа можно устранить путем употребления определенных продуктов – яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо. В 1960-е гг. исследователями было показано, что железо, содержащееся в продуктах в виде гема (мясо, печень, рыба), лучше усваивает-

ся в организме, чем железо из других соединений, и составляет 17–22%. Согласно последним данным, биодоступность железа из обычного рациона взрослого человека составляет не более 10%, а в развивающихся странах данный показатель ниже 5% (Bothwell T.H.).

С точки зрения современных представлений о механизмах всасывания пищевого железа нельзя считать оправданным методом коррекции дефицита железа назначение диеты. Основное количество железа (~90%) всасывается в двенадцатиперстной кишке, остальное – в верхнем отделе тощей кишки. При ЖДС абсорбционная поверхность тонкого кишечника увеличивается.

Железо всасывается в двух формах:

- железо в гемовой форме (10%), источниками которого являются гемоглобин и миоглобин в составе продуктов животного происхождения, таких как мясо, рыба, птица, печень и кровь;
- железо в негемовой форме (90%), которое содержится в продуктах растительного происхождения, таких как овощи, фрукты, злаки, а также молоко.

Количество железа, поступающее в течение суток с пищей, – 10–12 мг (гемовое + негемовое), но только 1–1,2 мг микроэлемента из этого количества абсорбируется.

Установлено, что биодоступность гемового железа в пищевых продуктах более высокая, чем негемовых соединений, и составляет 25–30%.

Большая часть поступающего с пищей железа представлена негемовой его формой. Биодоступность железа из злаковых, бобовых, клубневых, овощей и фруктов значительно ниже, чем из гемовых соединений, и во многом зависит от факторов, ингибирующих либо потенцирующих кишечную ферроабсорбцию.

Присутствующие в некоторых продуктах растительного происхождения вещества (таннины, фитины, фосфаты) образуют с железом нерастворимые соединения и выводятся с калом. Имеются также сведения о неблагоприятном влиянии на абсорбцию железа пищевых волокон, которыми богаты крупы, свежие овощи, фрукты. В кишечнике пищевые волокна практически не перевариваются, железо фиксируется на их поверхности и выводится с калом. Напротив, повышают биодоступность железа аскорбиновая кислота, животный белок (мясо, рыба), который увеличивает абсорбцию микроэлемента, однако суть данного механизма, называемого meatfactor, до настоящего времени не ясна [24].

Необходимо отметить также, что употребление продуктов из мяса, печени, рыбы способствует увеличению всасывания железа из овощей и фруктов. Однако в целом полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь «покрыть» физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит [25].

Выбор медикаментозной терапии

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важна не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, приверженность к проводимой терапии.

В настоящее время все препараты железа разделяют на две группы:

- ионные железосодержащие препараты (солевые соединения железа);
- неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (табл. 1).

Таблица 1. Основные группы современных железосодержащих препаратов*

| Препараты двухвалентного железа (пероральные лекарственные формы) | Препараты трехвалентного железа |
|---|---|
| Сульфат железа (II) <ul style="list-style-type: none"> • Актиферрин • Гемофер пролонгатум • Тардиферон | Железо (III) – гидроксид-полимальтозный комплекс <ul style="list-style-type: none"> • Мальтофер • Мальтофер Фол • Феррум Лек (пероральные лекарственные формы) • Ферлатум |
| Хлорид железа (II) <ul style="list-style-type: none"> • Гемофер | Железо (III) – гидроксид-полиизо-мальтозный комплекс <ul style="list-style-type: none"> • Феррум Лек (раствор для внутримышечного введения) |
| Глюконат железа (II) <ul style="list-style-type: none"> • Тотема | Железо (III) – гидроксид-сахарозный комплекс (сахарат железа (III)) <ul style="list-style-type: none"> • Венофер (раствор для внутривенного введения) |

* Препараты зарегистрированы и разрешены к применению в Российской Федерации (Государственный реестр лекарственных средств, 1996; Регистр лекарственных средств России 97/98, 1997; Vidal, 1998, 1999, 2000, 2001).

Неионные соединения железа всасываются путем активной абсорбции. Fe (III) переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, затем депонируется. Это объясняет невозможность передозировки препаратов в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. При окислении в трехвалентное состояние в слизистой оболочке ЖКТ двухвалентные соли железа образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом. Именно с этим связывают побочные проявления, наблюдающиеся при ферротерапии солями двухвалентного железа (гастроинтестинальные расстройства: боль, тошнота, рвота, диарея). В отличие от солей двухвалентного железа препараты трехвалентного железа не обладают прооксидантными свойствами и лучше переносятся (Bader D. et al., 2001, Горохова С. Г., 2004). Причиной повреждающего действия является также способность солей двухвалентного железа диссоциировать в водных растворах на двух- и трехвалентные ионы, которые, взаимодействуя с различными молекулами, образуют растворимые и нерастворимые соединения (Idoate Gastearena M.A. et al., 2003).

Одним из ярких представителей группы препаратов трехвалентного железа является Мальтофер – железа III гидроксид-полимальтозный комплекс (ГПК).

Мальтофер обладает высокой терапевтической эффективностью (как следствие высокой биодоступности). Высокая эффективность обусловлена особенностями его всасывания, которая обеспечивается активным физиологическим транспортным механизмом. В результате этого железо связывается с ферритином, в блоке с которым депонируется [38]. При этом прослеживается обратная корреляция между содержанием железа в организме и его всасыванием. Отсутствие диссоциации и активный механизм всасывания позволяют усвоить до 60% принятой дозы. Для сравнения: препараты солей железа (II) усваиваются до 20% от принятой дозы. Мальтофер не активизирует процессы свободно-радикального окисления (СРО). Благодаря системе активного всасывания исключается этап окисления Fe²⁺ в Fe³⁺, что лимитирует Fe⁺-аскорбатзависимое СРО [26].

Высокое содержание элементарного железа в препарате позволяет проводить адекватное лечение и профилактику ЖДА и ЖДС (1 таблетка Мальтофера содержит 100 мг элементарного железа) [38]. Многими исследователями отмечена его хорошая переносимость: все гастральные симптомы сведены к минимуму (отсутствие болей в желудке, тошноты, рвоты, запоров). Важно отсутствие взаимодействия Мальтофера с пищей и лекарственными препаратами, а крайне редкие случаи потемнения зубов при приеме жидких форм препарата только повышают приверженность к лечению [27, 33]. Наличие различных лекарственных форм позволяет легко и точно осуществлять дозировку: капли, сироп, жевательные таблетки (табл. 2) [38].

В исследовании, проведенном Kaltwasser et al., изучался синтез гемоглобина и утилизация железа после приема ГПК железа в каплях либо препарата соли железа. Оба препарата привели к статистически значимому увеличению концентрации гемоглобина по сравнению с контрольным периодом. Уровни утилизации железа составили 17% для FeSO₄ и 12% для ГПК железа [27, 34].

В исследовании Potgieter et al. сравнивалась биодоступность ГПК железа как при сопутствующем приеме тетрациклина, так и без него. Авторы не выявили клинически значимого уменьшения абсорбции ГПК железа. Плазменные уровни были в пределах обычного диапазона, принятого для биоэквивалентности (80–125%) [27, 28].

Lundqvist и Sjöberg использовали меченый радиоизотопом ⁵⁹Fe ГПК железа с целью изучения влияния приема пищи на захват железа. Авторы обнаружили пользу одновременного приема усилителя абсорбции железа (апельсинового сока) у лиц как с дефицитом железа в организме, так и без него. Они также показали, что у пациентов с анемией захват железа был выше при назначении ГПК железа вместе с пищей, тогда как у здоровых лиц, наоборот, был выше в условиях приема ГПК натощак [29].

Исследования на крысах также показали, что захват меченого ⁵⁹Fe из ГПК железа достоверно не изменялся при одновременном приеме гидроксида алюминия, тетрациклина, ацетилсалициловой кислоты, сульфасалазина, карбоната кальция, ацетата кальция, кальция/фосфата/витамина D, D-пеницилламина, парацетамола и ауранофина [30]. Исследования in vitro также показали, что у ГПК железа число и диапазон взаимодействий намного меньше, чем у солей железа [35].

Таким образом, ГПК железа не вступает в значимые взаимодействия с какими-либо продуктами питания, компонентами пищи или лекарствами, за исключением аскорбиновой кислоты, при назначении которой отмечается тенденция к повышению абсорбции железа без измеримого восстановления Fe (III) до Fe²⁺ в среде с pH выше 3. Более того, отсутствуют сообщения о реакциях этого препарата с хелатирующими железо средствами, в частности фенолсодержащими веществами [27].

Mackintosh и Jacobs провели исследование с участием 46 доноров крови, у 23 из которых уровень железа в организме был снижен (ферритин < 20 мкг/л), но уровень Hb составлял ≥ 13,5 г/дл; еще 23 человека (ферритин 50–150 мкг/л) были отобраны для контроля. Все испытуемые были случайным образом распределены на две группы: прием 100 мг ГПК железа либо плацебо 2 раза в сутки в течение 8 нед. В группе пациентов с железодефицитом терапия ГПК железа привела к значительному увеличению уровня гемоглобина (с 14,3 до 15,0 г/дл; p = 0,03) и ферритина в сыворотке (с 16,2 до 43,2 мкг/л; p = 0,002). В группе плацебо не было значимых изменений уровня гемоглобина, однако отмечалось небольшое, но достоверное увеличение уровня ферритина. Это увеличение было достоверно менее выраженным,

Таблица 2. Дозировки препаратов железа для лечения и профилактики ЖДС

| Категория больных | Форма препарата | ЖДА | ЛДЖ | Профилактика |
|----------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Дети старше 12 лет | Капли | 40–120 капель | 20–40 капель | 20–40 капель |
| | Сироп | 10–30 мл (100–300 мг железа) | 5–10 мл (50–100 мг железа) | 5–10 мл (50–100 мг железа) |
| Взрослые, кормящие женщины | Капли | 40–120 капель | 20–40 капель | 20–40 капель |
| | Сироп | 10–30 мл | 5–10 мл | 5–10 мл |
| | Таблетки | 1–3 таблетки | 1 таблетка | ** |
| | Флаконы | 1–3 флакона (100–300 мг железа) | 1 флакон (50–100 мг железа) | ** (50–100 мг железа) |
| Беременные женщины | Капли | 80–120 капель | 40 капель | 40 капель |
| | Сироп | 20–30 мл | 10 мл | 10 мл |
| | Таблетки | 2–3 таблетки | 1 таблетка | 1 таблетка |
| | Флаконы | 2–3 флакона (200–300 мг железа) | 1 флакон (100 мг железа) | 1 флакон (100 мг железа) |

Мальтофер®



Vifor Pharma

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс

Вкусное и полезное железо

Можно
применять
во время
беременности

Подходит
для всей семьи,
начиная с первых
дней жизни
(капли)

Широкая
линейка
форм

Лечение
и профилактика
железодефицитной
анемии

Простота
и удобство
применения

Оригинальное
из Швейцарии
железо



Раствор

для приема внутрь

Рег. П № 011981/05 от 14.08. 2008



Таблетки

жевательные

Рег. П № 011981/03 от 14.08.2008



Сироп

для приема внутрь

Рег. П № 011981/04 от 14.08.2008



Капли

для приема внутрь

Рег. П № 011981/01 от 14.08.2008

Сокращенная информация по назначению:

Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невосстановившегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или тотчас после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови.

Дата выпуска рекламы: январь 2014.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru

чем в группе с приемом ГПК железа. В контрольной группе испытуемых без дефицита железа ни ГПК железа, ни плацебо не привели к значимому изменению уровней гемоглобина или ферритина [27, 36].

Исследование Jacobs et al. с участием 159 доноров крови показывает, что ГПК железа (Мальтофер) эффективно восполнял сниженные запасы железа в организме и одновременно увеличивал уровни гемоглобина у лиц с дефицитом железа в организме и без клинических признаков анемии ($Hb < 133$ г/л у мужчин; < 116 г/л у женщин) [27, 37].

■ ЖДА, особенно в пожилом возрасте, развивается при инфекционных и воспалительных хронических заболеваниях, ожогах, опухолях, вследствие нарушения обмена железа при сохраненном его общем количестве

Было показано, что препарат Мальтофер обладает такой же терапевтической эффективностью, как и препараты двухвалентного железа, но вызывает меньше побочных реакций со стороны ЖКТ. Так, в открытом рандомизированном исследовании Jacobs et al. сравнили эффективность ГПК железа и $FeSO_4$ в лечении ЖДА у 143 регулярных доноров крови. Оба препарата назначали в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Уровни гемоглобина увеличились в одинаковой степени, без статистически значимых различий между группами через 4 или 8 нед. Кроме того, отмечалось похожее увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и среднего объема эритроцита, а также уменьшение процента гипохромных эритроцитов. Частота выбывания из исследования в связи с развитием нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была достоверно выше в группе $FeSO_4$ (15 из 48) по сравнению с группой ГПК (16 из 125; $p = 0,007$). Основной причиной, указанной в связи с отменой лечения в группе $FeSO_4$, являлась тошнота. Переносимость была расценена как хорошая или удовлетворительная примерно у 80% пациентов, принимавших ГПК железа, и 60% пациентов, принимавших сульфат железа. Авторы также отметили, что при лечении солями железа уровни ферритина в сыворотке были выше, что может указывать на появление оксидативного стресса [31].

Особое место среди препаратов железа занимает Мальтофер Фол – жевательные таблетки, содержащие 100 мг железа и 0,35 мг фолиевой кислоты в одной таблетке [39]. Фолиевая кислота, как и железо, участвует во многих физиологических процессах, в синтезе ряда аминокислот (серина, глицина, гистидина, метионина) и, что особенно важно, метидина – компонента ДНК, играющего ключевую роль в процессах деления клетки. Ткани с высокой скоростью деления клеток, такие как костный мозг, слизистая кишечника, характеризуются высокой потребностью в фолиевой кислоте. Участие в пуриновом обмене определяет ее значение для нормального роста, развития и пролиферации тканей (в частности, для процессов кроветворения и эмбриогенеза).

Фолиевая кислота участвует в гемопоэзе. Гематологическая патология в результате истощения запасов этой кислоты проявляется нарушением созревания как эритроцитов, так и миелоидных клеток, что приводит к анемии и лейкопении. Иногда возможна и тромбоцитопения.

В исследовании Veruti комбинацию ГПК железа и фолиевой кислоты 30 мг назначали беременным женщинам в третьем триместре, имевшим смешанную железодефицитную и фолиево-дефицитную анемию ($Hb < 100$ г/л, гематокрит $< 35\%$, фолиевая кислота в плазме < 5 нг/мл). Режим лечения включал прием 100 мг железа в форме ГПК железа в комбинации с 0,50 мг фолиевой кислоты и 0,20 мг цианокобаламина. Препараты назначали 2 раза в день в течение 10 дней, затем 1 раз в день в течение еще 20 дней. В результате было обнаружено значимое увеличение гематокрита, концентраций гемоглобина, фолиевой кислоты и числа эритроцитов [27].

Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (ЖДА) составляет 3–5 мес. до нормализации уровня гемоглобина. После этого прием препарата следует продолжить в дозировке для лечения ЛДЖ в течение еще нескольких месяцев, а беременным – как минимум до наступления родов для восстановления запасов железа.

Продолжительность лечения ЛДЖ составляет 1–2 мес. В случае клинически выраженной недостаточности железа нормализация уровня гемоглобина и восполнение запасов железа происходят лишь спустя 2–3 мес. после начала лечения.

При назначении препаратов Мальтофер больным сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл капель содержит 0,01 ХЕ, 1 мл сиропа и 1 жевательная таблетка содержат по 0,04 ХЕ и 1 флакон содержит 0,11 ХЕ [38].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеперечисленных данных можно сделать вывод, что неионные препараты железа, например Мальтофер, при ЖДА и ЖДС обладают выраженной терапевтической эффективностью и высоким профилем безопасности. Они характеризуются хорошей переносимостью со стороны ЖКТ, не взаимодействуют с компонентами пищи и применяемыми одновременно хелатными лекарственными средствами. Неионные препараты железа выпускаются в различных лекарственных формах, что делает возможным лечение пациентов всех возрастных групп с различной тяжестью анемии и обеспечивает высокую приверженность к терапии.

Таким образом, появление группы неионных препаратов железа открывает новые возможности в терапии ЖДА и профилактике ЖДС, что способствует повышению эффективности и переносимости лечения, а также позволяет проводить активную профилактику дефицита железа в организме [27–31].



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.