



ЖЕЛЕЗНЫЙ ЩИТ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ*

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ



В.Е. РАДЗИНСКИЙ

д. мед. н., профессор,
заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии с
курсом перинатологии Российского
университета дружбы народов,
г. Москва

Т.В. ГАЛИНА

д. мед. н., профессор кафедры
акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии РУДН,
г. Москва

Т.А. ДОБРЕЦОВА

редакция журнала StatusPraesens,
г. Москва

«ЖЕЛЕЗНЫЙ» КРУГОВОРОТ

Удивительно, но организм человека не имеет механизмов активной экскреции железа, а потому всю «ответственность» за его количество на себя берут интестинальные клетки на этапе всасывания (теряется только десятая часть этого элемента с желчью и слущивающимися кишечными эпителиоцитами) [1].

При падении концентрации железа в организме ниже критического уровня энтероциты ворсинок тонкого кишечника получают сигнал «бедствия», в результате чего стартуется абсорбция железа. Из просвета двенадцатиперстной кишки железо попадает в цитоплазму энтероцита. Важно, что мембрана кишечных эпителиоцитов специализирована только на транспорт двухвалентного (гемового) железа [2], ионы которого тут же подхватываются белками-переносчиками, такими как дуоденальный металлотранспортер ДМТ-1 [3]. Этот фермент, называемый переносчиком двухвалентных металлов, доставляет и другие ионы, например, цинка, поэтому при дефиците ДМТ-1 захват железа может быть нарушен.

Трехвалентное (негемовое) железо, прежде чем попасть на ДМТ-1, восстанавливается до двухвалентного состояния с помощью цитохрома В [4, 5]. В цитоплазме энтероцита ионы Fe^{2+} соединяются с другим транспортным белком – ферропортином [2], который передает ионную «эстафету» дальше. На следующем этапе – при транспорте из энтероцита в кровеносное русло – двухвалентное железо переходит с помощью гефестина снова в трехвалентную форму. Ионы Fe^{3+} , подхваченные апотрансферрином, образуют новое соединение – трансферрин, в составе которого поступают по системе воротной вены в печень, костный мозг и во все клетки, где проходят

синтетические реакции с участием железа. Трансферрин – важный участник метаболизма железа, именно поэтому он выступает одним из значимых диагностических маркеров дефицита этого эссенциального элемента [6].

Важный для клинициста практический вывод состоит в том, что препараты двухвалентного железа, особенно в виде простых солей, способны слишком активно поступать в энтероцит и дальше в кровь, поскольку «обходят» дополнительный ферментный барьер энтероцита. А это обуславливает риск токсических реакций даже при наличии анемии.

Ионы железа обладают высоким редокс-активным потенциалом, то есть могут участвовать как в окислительных, так и в восстановительных реакциях [7]. Именно поэтому во избежание окислительного стресса железо, не участвующее в метаболизме, откладывается «про запас» – депонировано в цитоплазме клеток (в основном печени и селезенки) в составе ферритина [8].

В целом кишечные энтероциты абсорбируют железо до тех пор, пока не произойдет насыщение им организма, после чего всасывание снижается или прекращается вовсе. Долгое время не было понятно, какой белок выступает главным гуморальным регулятором метаболизма железа. В качестве возможных кандидатов рассматривали ферритин, трансферрин и даже трансферриновые рецепторы [9]. Было установлено, что активность эритропоэза сама по себе оказывает влияние на захват железа в кишечнике, а более поздние исследования показали, что роль независимого регулятора абсорбции железа выполняет гипоксия [10]. Однако совсем недавно ученые пришли к заключению, что универсальный регулятор «железного» метаболизма – белок

* Адаптировано из: Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова. – М., Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 32 с.

гепсидин, впливаючий як на абсорбцію поступаючого с їжі елемента, так і на його высвобождение из макрофагов при утилізації стареючих эритроцитів [11]. Любопытно, но именно этот белок называют одним из перспективных маркеров для диагностики как латентного, так и манифестного железодефицита.

Несмотря на сложнейшие механизмы всасывания железа в кишечнике, основную часть элемента организм получает за счет системной рециркуляции путем возвращения ионов металла из стареющих эритроцитов, когда в конце периода их жизни на клеточной мембране происходят биохимические изменения, которые стимулируют фагоцитарную активность макрофагов селезенки [12]. Поглотив красное тельце, макрофаг «разбирает» его на части: что нужно – используется повторно, а то, что «в отходы», – утилизируется. Гемоглобин распадается на две составляющие – гем (соединение порфирина и ионов железа) и белки [13, 14] (рис.).

СНОВА ГЕНЫ

Один из недавно открытых ферментов, ограничивающих абсорбцию железа, – белок HFE, который регулирует взаимодействие трансферрина с его рецепторами [15]. Мутации гена HFE нарушают трансферринопосредованный захват железа интестинальными клетками, вследствие чего формируется ложный сигнал о низком содержании железа в организме. В результате снижается синтез гепсидина, а дуоденальные клетки вырабатывают излишнее количество

транспортного белка ДМТ-1. Итог – повышение абсорбции железа, что приводит к весьма нежелательным последствиям, таким как гемохроматоз (синдром перегрузки железом).

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что мутации гена достаточно распространены в популяции: гомозиготные формы заболевания выявляют у 0,3% населения, гетерозиготное носительство – у 8–10%. Распространенность этих мутаций у жителей европейского континента составляет в среднем 1:300. По данным ВОЗ, 10% населения имеет предрасположенность к гемохроматозу. Избыточное накопление железа в организме способно провоцировать цирроз печени, сахарный диабет, кардиомиопатию, нарушение синтеза гормонов гипофизом.

Важно, что гемохроматоз может быть вторичным – не только при некоторых соматических заболеваниях, но и в результате ятрогенной перегрузки препаратами железа.

ЖЕЛЕЗНОЕ «УБИЙСТВО» КЛЕТОК

Интересно, что для любой состарившейся клетки «самоубийство» – своего рода «кодекс чести» и самый что ни на есть физиологичный процесс. Так, у многоклеточных, например, у человека, клеточная гибель представляет собой «акт альтруизма» в интересах целого организма [16]. Всего открыто более десятка механизмов клеточной смерти, самый известный из которых – апоптоз.

В 2012 году ученые обнаружили еще одну разновидность клеточной гибели – ферроптоз, разрушение посредством присоединения ионов железа к мембране клеток [17]. Вви-

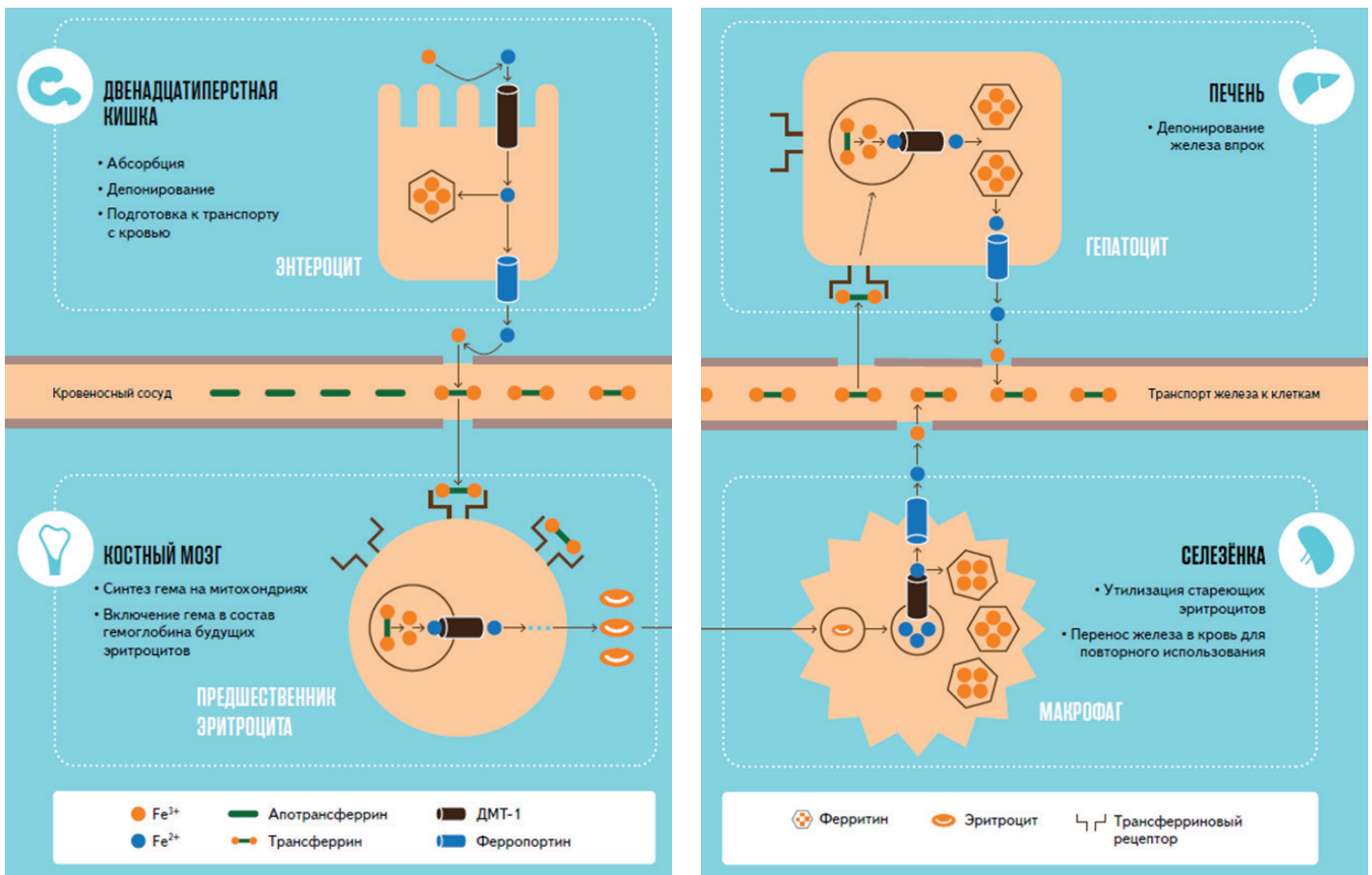


Рисунок. Метаболизм железа – системный круговорот

ду своей высокой химической активности присутствие железа в свободном, не связанном с ферритином состоянии оказывает негативное воздействие на клетки. По своей природе ферроптоз направлен на уничтожение раковых клеток и отживших свое фибробластов. Однако при избыточном поступлении железа его ионы превращаются в свободные радикалы с мощным повреждающим действием на все окружающие ткани. Таким образом, при назначении препаратов железа так важно «не перестараться», помня о том, что выражение «золотая середина» в приложении к концентрации железа оправдывает себя как нельзя лучше.

Во избежание окислительного стресса железо, не участвующее в метаболизме, откладывается «про запас» в цитоплазме клеток, в основном в печени и селезенке, в составе ферритина.

ФЕРРИТИН: МАРКЕР «ЖЕЛЕЗНОГО» НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Молекула ферритина состоит из двух десятков субъединиц, образующих глобулу с большой впадиной, где может поместиться до 4 тыс. (!) молекул трехвалентного железа [18]. Столь универсальный «накопитель» железа не мог не вызвать интерес разработчиков лекарственных средств в плане прообраза новых препаратов, и такие средства уже существуют.

Формирование железодефицита и, как осложнение, развитие железодефицитной анемии (ЖДА) – процесс постепенный. Если организм получает недостаточное количество железа, он в первую очередь использует «стратегический запас» – из соединений с ферритином. Логичным продолжением будет следующая клиническая картина: гемоглобин в норме, а вот концентрация ферритина в крови начнет уменьшаться. Если на этом этапе не принять никаких терапевтических мер по восполнению поступления экзогенного железа, то его запасы в организме закономерно истощаются, поскольку его ионы постоянно участвуют в биохимических реакциях.

Следующим этапом закономерно становится развитие железодефицитного эритропоэза: необходимого количества железа для включения в гемовую часть эритроцитов нет, поэтому существенно страдает кроветворная функция костного мозга. В результате концентрация гемоглобина снижается, а вот количество протопорфирина в эритроцитах увеличивается. Уровень трансферрина в крови также закономерно падает, поскольку функция транспортных белков не востребована – попросту нечего транспортировать.

Развернутая стадия тяжелой формы железодефицита – ЖДА – сопровождается выраженным снижением концентрации и ферритина, и трансферрина в крови.

Состояние железодефицита в большинстве случаев имеет прогрессирующее течение именно в сторону утяжеления. Вот почему для практикующего врача важно уметь распознать ЖДА еще на стадии ее зарождения, и для этого нужно понимать биохимические закономерности развития ЖДА.

ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА И ЖДА

Концентрация гемоглобина: нюансы

Как известно, клинический диагноз анемии устанавливается по уровню гемоглобина. При этом для практикующего врача чрезвычайно важно дифференцировать разновидности анемии, которая может быть обусловлена дефицитом не только железа, но и фолиевой кислоты, витамина B₁₂, а также иметь смешанную этиологию. Не менее значимым этиологическим фактором может выступать хроническая инфекция (продукты воспаления и токсины бактерий оказывают на костный мозг подавляющее влияние). Не следует игнорировать и вероятность манифестации в виде анемии острого или хронического лейкоза. Хотя, безусловно, именно ЖДА – наиболее распространенная причина снижения концентрации гемоглобина в крови. Последняя, кстати, по современным представлениям, не столь проста в интерпретации.

Развитие ЖДА – процесс постепенный. При недостатке железа используется в первую очередь «стратегический запас» – из ферритина, и тогда развивается такая клиническая картина: гемоглобин в норме, а вот концентрация ферритина в крови начнет падать.

Информационная система о содержании витаминов и минералов в продуктах питания (Vitamin and Mineral Nutrition Information System, VMNIS), одна из подведомственных ВОЗ служб, в 2011 году опубликовала данные о концентрации гемоглобина при диагностике анемии [19]. Сам по себе документ – компиляция ранее принятых ВОЗ рекомендаций по проблеме анемии, которая освещает значения гемоглобина в норме и при дефиците железа (табл. 1).

Таблица 1. Уровень гемоглобина в норме и при разных степенях анемии, г/л [21]

Диагноз	Небеременные	Беременные
Норма	120 и выше	110 и выше
Умеренная степень анемии	90–119	90–109
Средняя степень анемии	70–89	70–89
Тяжелая степень анемии	Менее 70	Менее 70

В настоящее время нет рекомендаций ВОЗ в отношении использования различных предельных значений гемоглобина для ЖДА по триместрам, однако признано, что в течение II триместра концентрация гемоглобина уменьшается на 5 г/л [20].

Согласно предложенной терминологии VMNIS, исключенный термин «легкая степень тяжести» в отношении ЖДА не вполне уместен, поскольку анемия возникла на фоне уже имеющегося и прогрессирующего железодефицита. Недостаток этого эссенциального элемента в организме беременной всегда имеет последствия даже при отсутствии клинических проявлений заболевания.

При постановке диагноза анемии как таковой следует также учитывать дополнительные отягощающие факторы, такие как проживание существенно выше уровня моря и курение. VMNIS обращает внимание, что распространен-

ность анемии у людей, живущих в горах, и среди курильщиков может быть недооценена при использовании стандартных предельных значений при анемии. Таким образом, правильнее учитывать поправки к концентрациям гемоглобина в зависимости от проживания над уровнем моря (табл. 2) и отдельно поправки для курильщиков (табл. 3).

Таблица 2. Поправки к измеренным концентрациям гемоглобина в зависимости от географического проживания

Высота над уровнем моря, м	Менее 1000	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500
Поправка к значению гемоглобина, г/л	0	-2	-5	-8	-13	-19	-27	-35	-45

Таблица 3. Поправки к измеренным концентрациям гемоглобина для курильщиков

Статус курения	0,5–1 пачка в день	1–2 пачки в день	Более 2 пачек в день
Поправка к значению гемоглобина, г/л	-0,3	-0,5	-0,7

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ: ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по железодефицитным состояниям у беременных и родильниц (РФ, 2013), клиническая картина ЖДА состоит из двух синдромов – сидеропенического (железодефицитного) и анемического (табл. 4). Однако деление это достаточно условное, так как все клинические симптомы ЖДА – это сочетание и взаимное усугубление обоих синдромов [22].

При предлатентном дефиците железа клинические и биохимические признаки недостаточности железа отсутствуют. В норме он возникает у беременных к концу III триместра, когда снижаются все показатели метаболизма железа. Лабораторные признаки представлены в табл. 4.

При латентном дефиците железа также отсутствуют клинические признаки, однако уже характерно снижение запасов железа в депо. При этом концентрация гемоглобина, гематокрит и количество эритроцитов – в норме, а вот содержание ферритина несколько уменьшается.

При отсутствии лечения латентного дефицита железа у 65% пациентов развивается манифестный дефицит: не только появляются биохимические сдвиги в метаболизме железа, но и развивается клиническая картина соответствующих стадий [21].

По данным литературы, частота манифестного дефицита железа у беременных в мире варьирует от 25 до 50% [23].

У беременных манифестная форма имеет два клинических варианта – без хронического воспаления и с хроническим воспалением. В первом случае выявляют нарушения во всех фондах метаболизма железа (функциональном, транспортном, запасном и железорегуляторном), а во втором – во всех, кроме запасного.

К заболеваниям с хроническим воспалением у беременных с манифестным железодефицитом относят:

- болезни почек;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания;
- урогенитальные инфекции (хламидийная, трихомонадная, уреоплазменная) и дисбиозы влагалища (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит);
- вирусную инфекцию (герпетическая, цитомегаловирусная, ВИЧ, гепатиты);
- аутоиммунные болезни;
- злокачественные новообразования и т. п.

Определение уровня сывороточного ферритина после родов у родильниц имеет ограниченное значение, так как в послеродовом периоде его уровень при манифестном дефиците железа может повышаться в 2,9 раза по сравнению с дородовыми показателями.

Кстати, определение уровня сывороточного ферритина после родов у родильниц имеет ограниченное значение,

Таблица 4. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных [21]

Параметры	Норма	Предлатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Манифестный дефицит железа легкой степени	
				Без хронического воспаления	С хроническим воспалением
Клинические признаки	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Заболевания, сопровождающиеся воспалением	Нет	Нет или есть	Нет или есть	Нет или есть	Есть
Морфологические изменения эритроцитов*	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Изменения показателей эритроцитарного роста крови**	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Гемоглобин, г/л	130–140	122–126	110–120	90–110	90–110
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9–4,2	3,9–4,2	3,7–3,85	3,3–3,7	3,3–3,7
Гематокрит, %	37,5–40	37,5–40	35–37	30,5–35	30,5–35
Сывороточный ферритин, мкг/л	50–120	30–50	20–30	20 и менее	21–70
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	30	16 и более	16 и более	Менее 16	1-я стадия: 16 и более 2-я стадия: менее 16
Сывороточное железо, мкмоль/л	13 и более	13 и более	13 и более	Менее 12,5	1-я стадия: 13 и более 2-я стадия: менее 12,5

* Гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз.

** Средний эритроцитарный объем (mcv) менее 80 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (mch) менее 27 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mchc) менее 30 г/дл, ретикулоциты более 14,5%.

так как в послеродовом периоде его уровень при манифестном дефиците железа может повышаться в 2,9 раза по сравнению с дородовыми показателями [21].

Рекомендации по диагностике железодефицитных состояний у беременных и родильниц следующие [21]:

- скрининг в 5–6 недель беременности или в более поздние сроки (при первичном визите): гематокрит, концентрация гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом;
- у родильниц на вторые сутки после родов определяют уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрит;
- с учетом диагностических критериев железодефицитных состояний необходимо выявлять соответствующую стадию (см. табл. 4);
- при манифестном дефиците железа важно оценить степень тяжести и его клинический вариант (см. табл. 4).

Для предупреждения манифестного железодефицита у беременных и родильниц при нормативных значениях гематокрита, концентрации гемоглобина и эритроцитов рекомендовано не допустить развитие предлатентного и латентного дефицита железа. Для профилактики манифестных форм недостатка железа необходимо своевременно выявлять у них латентные формы железодефицита и назначать лечение препаратами железа – проводить селективную профилактику.

При отсутствии лабораторных возможностей определения концентрации сывороточного ферритина селективную профилактику назначают беременным (в виде исключения) на основании гематологических критериев (гемоглобина, эритроцитов, гематокрита), соответствующих стадии (см. табл. 4).

Оценка эффективности селективной профилактики проводится через 6 недель от начала приема препаратов железа на основании показателей красной крови и ферритинетической оценки (концентрации сывороточного ферритина, сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина железом). Согласно федеральным клиническим рекомендациям, эффективность селективной профилактики у беременных составляет более 90%.

СТРАТЕГИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

В случае установленного недостатка железа лечебный вектор один – восполнение этого эссенциального элемента. Основное свойство железодефицитных состояний (и на этом ВОЗ акцентирует внимание специалистов) – их обратимость и возможность предупреждения, что служит объяснением меньшей частоты ЖДА в развитых странах. Даже на самых ранних, латентных стадиях нехватка железа имеет биохимические признаки, позволяющие выявлять ее быстро и результативно. К тому же, эксперты ведущих мировых организаций здравоохранения прямо заявляют: назначать необходимо препараты железа.

В подтверждение этому Кокрановский обзор 2015 года [24], объединивший 61 исследование, резюмирует: ежедневный прием препаратов железа в прекоцепционном и гравидарном периоде снижает риск железодефицитных состояний. Кроме того, в 44 исследованиях 43 274 беременных была оценена эффективность ежедневного профилактического приема препаратов железа в сравнении с его отсутствием или приемом плацебо. Так, превентивное

назначение железосодержащих средств снижает риск анемии при беременности на 70% (относительный риск 0,3; 95% доверительный интервал 0,19–0,46).

Войны за железо

Еще одна причина, почему концентрация железа должна находиться под жестким контролем, обусловлена тем, что устойчивость к инфекциям отчасти зависит от результатов «войны за железо» между человеком и атакующими его бактериями [18].

Железо необходимо микроорганизмам так же, как и человеку, для нормального функционирования и развития, поэтому многие бактерии «разработали» целый арсенал ухищрений для получения этого металла из сред (например, организма человека), где элемент в свободном состоянии содержится в небольших концентрациях [25]. К таким механизмам относят синтез железосвязывающих органических молекул (сидерофоров) и их обратный захват [26]. Некоторые патогены даже умеют отщеплять ионы железа от гемоглобина, трансферрина и лактоферрина.

Зависимость иммунитета от присутствия ионов железа подтверждена следующими наблюдениями [27]. Бактериостатическое действие лактоферрина в качестве первой линии противомикробной защиты обусловлено высокой аффинностью его молекулы к ионам Fe^{3+} . Забирая железо у патогенных микроорганизмов, лактоферрин попросту убивает бактерии [28].

Выбор препарата – кажущаяся простота

Если тезис классической гематологии о том, что вылечить ЖДА можно только с помощью препаратов железа [29], уже никем не обсуждается, то выбор самого препарата создает определенные трудности.

Основными требованиями к лекарственному средству следует назвать его терапевтическую эффективность, низкую токсичность, безопасность и высокую комплаентность. Препараты железа в зависимости от пути введения в организм подразделяют на пероральные и парентеральные (последние правомерно использовать только в случае наличия серьезных показаний, например в случае ЖДА тяжелой степени). Дальнейшее разделение препаратов железа проводят по другому признаку: в зависимости от химического состава они могут быть простыми (например, сульфат железа [II], глюконат железа [II], лактат железа [II], fumarat железа [II]) и комбинированными, в состав которых дополнительно входят другие вещества (аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, витамин B_{12} , микроэлементы). Особняком стоит группа препаратов на основе железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса.

При недостатке железа лечебный вектор один – восполнение этого эссенциального элемента. Основное свойство железодефицитных состояний – их обратимость и возможность предупреждения, в связи с чем частота ЖДА в развитых странах меньше.

Долгие годы назначение солевых препаратов железа считали золотым стандартом» лечения ЖДА [30]. Однако многочисленные исследования показали, что сульфаты железа нередко вызывают побочные эффекты, которые можно объяснить законами «железного» метаболизма. Во-первых, абсорбция двухвалентного железа из солевых препаратов происходит за счет пассивной диффузии, что представляет собой неконтролируемый организмом процесс, а это прежде всего увеличивает риск передозировки железа, которая грозит самым настоящим отравлением с поражением внутренних органов и может привести даже к полиорганной недостаточности [20].

В физиологических условиях трехвалентное железо в плазме крови связывается с транспортным белком и в трехвалентном состоянии элемент хранится в ферритине. Логично, что со временем ученые стали разрабатывать препараты именно с содержанием Fe^{3+} .

Соли двухвалентного железа поступают в организм путем как активного механизма, так и пассивной абсорбции, а это заведомо может создать условия для перенасыщения железом. Высокая концентрация железа в сыворотке крови может повлечь за собой перенасыщение трансферрина и появление свободных ионов железа. Некоторые исследователи полагают, что железо, не связанное с трансферрином, поступает в сердце, печень и ткани эндокринной системы и, вызывая окислительный стресс, губительно действует на ткани органов [31–33].

Во-вторых, диссоциация солей железа происходит в просвете ЖКТ, и сами по себе сульфаты оказывают раздражающее действие на его слизистую оболочку. Как результат – диспептические симптомы: чувство переполнения желудка, тошнота, рвота, запоры или диарея. Кроме того, возможный избыток ионов железа в не связанном с ферритином состоянии способствует окислительному стрессу. Его последствия — прямое повреждающее действие на клетки, прежде всего печени.

Ферритин как прототип

В физиологических условиях трехвалентное железо в плазме крови связывается с транспортным белком, и так же в трехвалентном состоянии элемент хранится в ферритине. Вполне логично, что со временем ученые стали разрабатывать препараты с содержанием Fe^{3+} . Кроме того, в качестве прототипа для идеального носителя ионов железа была выбрана молекула ферритина, которая содержит центральное ядро с атомами трехвалентного гидроксифосфата железа, окруженное порфириновыми кольцами и апоферритином. Так был создан комплекс железа (III) гидроксид полимальтозата, который содержит ядро с высоким содержанием железа (260 атомов Fe^{3+} – до 27%), окруженное молекулами полимальтозы [34].

Полимальтозная оболочка вносит существенный вклад в стабильность и растворимость комплекса в широком ди-

апазоне pH, что обеспечивает необходимые условия для его терапевтической эффективности [35]. Контролируемая диссоциация ионов Fe^{3+} из стабильного Fe^{3+} -гидроксидного ядра обуславливает низкую токсичность и хорошую переносимость [36].

Вслед за созданием была определена фармакокинетика разработанного препарата в сравнении с солями железа у лабораторных животных [37, 38], изучено взаимодействие железа (III) гидроксид полимальтозата и солей железа с продуктами питания и лекарственными средствами *in vitro* [39]. Доказано, что компоненты пищи и другие лекарства не снижают биодоступность элемента в составе железа (III) гидроксид полимальтозата. Кроме того, установлено, что всасывание ионов металла из комплекса даже увеличивается, если его принимать вместе с пищей, в отличие от солей железа, которые рекомендовано использовать минимум за час до еды [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2007 году был опубликован обзор 25-летнего опыта применения железа (III) гидроксид полимальтозата, свидетельствующий о его высокой эффективности и безопасности [41]. Главное преимущество этого препарата – контролируемая и медленная кинетика абсорбции железа, которая согласуется с представлениями о физиологическом активном механизме всасывания железа.

Контролируемая абсорбция железа из железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса делает маловероятным интоксикацию и перегрузку железом при случайной/преднамеренной передозировке препарата [42], что подтверждается данными о его низкой токсичности (LD_{50} при пероральном введении мышам более 2000 мг железа на 1 кг массы животного) [43].

Мета-анализ пяти исследований, в ходе которых взрослые пациенты с ЖДА получали препарат железа (III) гидроксид полимальтозата ($n = 289$) или сульфат двухвалентного железа ($n = 208$) в эквивалентных дозах, показал, что частота нежелательных лекарственных реакций статистически значимо ниже при лечении железа (III) гидроксид полимальтозным комплексом (14,9%) по сравнению с сульфатами железа (34,1%) [36]. Благодаря своей эффективности и хорошей переносимости препарат железа (III) гидроксид полимальтозата (Мальтофер) обеспечивает высокую комплаентность, что было подтверждено публикацией 2011 года [44]: в открытом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании изучена эффективность и безопасность пероральных форм железа в лечении 80 беременных с ЖДА. Критерии включения были следующими:

- возраст старше 16 лет;
- срок беременности – 18–26 недель;
- гемоглобин – 105 г/л и менее;
- сывороточный ферритин – 15 мкг/л и менее;
- средний объем эритроцитов – менее 80 фл.

Беременные были разделены на две группы. В первой группе ($n = 41$) пациентки получали железа (III) гидроксид полимальтозат (препарат Мальтофер) по 100 мг дважды в день, а во второй группе ($n = 39$) – сульфат железа (II) по такой же схеме. Продолжительность терапии составила 90

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

дней. Эффективность лечения оценивали трижды – через 30, 60 и 90 дней от начала приема препарата железа – по динамике концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина в крови по отношению к исходным значениям до начала лечения. Дополнительно наблюдали за изменением таких показателей, как коэффициент насыщения трансферрина железом, гематокрит, СОЭ, среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС).

Примечательно, что улучшение показателей красной крови, эритропоэтических и феррокинетических значений произошло у всех пациенток, а уровень гемоглобина восстановился до нормальных значений к окончанию лечения. Прием эквивалентных доз препаратов железа показал одинаковый прирост уровня гемоглобина на 60-й и 90-й дни лечения, тогда как концентрация ферритина оказалась выше в группе женщин, принимавших препараты железа (III) гидроксид полимальтозата. Комплаентность (по числу возвращенных упаковок препаратов) была достоверно хуже в группе беременных, принимавших сульфат железа (1,53 против 2,97; $p = 0,015$). Наконец, частота побочных эффектов также оказалась достоверно выше при лечении солью двухвалентного железа (29,3 против 56,4%; $p = 0,015$).

Таким образом, при одинаковой клинико-лабораторной эффективности при сравнении с солями двухвалентного железа препарат железа (III) гидроксид полимальтозата (Мальтофер) показал более высокую степень переносимости, что в совокупности с отсутствием необходимости соблюдения режима приема препарата натошак повышает комплаентность пациенток и расширяет возможности его применения в профилактике и лечении железодефицитных состояний у беременных.

КАК ЛЕЧИТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Препараты железа (III) гидроксид полимальтозата (например, Мальтофер) назначают как для лечения, так и для профилактики железодефицитных состояний. Для лечения ЖДА у беременных рекомендовано использовать по 2–3 таблетки в сутки до достижения нормального уровня гемоглобина; после этого препарат следует принимать как минимум до конца беременности по одной таблетке в сутки [42].

Мальтофер можно принимать как во время, так и сразу после еды; при этом суточную дозу делят на несколько приемов или принимают одномоментно. Таблетки жевательные (100 мг) можно разжевывать или глотать целиком. Для удобства применения малых доз (с целью профилактики железодефицитных состояний) Мальтофер выпускают в виде капель (50 мг/мл, в одной капле – 2,5 мг железа) и сиропа (10 мг/мл) [42].

Учитывая негативное влияние дефицита фолиевой кислоты на внутриутробное развитие плода и исходы беременности, ВОЗ рекомендует проводить профилактику дефицита фолиевой кислоты у всех беременных [45]. В связи с этим для терапии ЖДА у беременных целесообразно назначать комбинированные препараты с фолиевой кислотой (например, Мальтофер Фол) – жевательные таблетки, содержащие 100 мг железа (III) гидроксид полимальтозата и 350 мкг фолиевой кислоты [42].

ВЫВОД

Железодефицитные состояния имеют крайне высокую распространенность в мире, и особенно это касается самых социально значимых слоев населения – женщин детородного возраста и детей. Крайнее проявление дефицита железа (ЖДА) и наиболее грозное его последствие (увеличение материнской и детской смертности) не позволяют сидеть сложа руки. Для преодоления этой проблемы необходимы как организационные решения на уровне здравоохранения, так и своевременное обновление системы знаний каждого врача.

Профилактические стратегии и выбор оптимального препарата – ключевые аспекты в коррекции железодефицита и развернутой ЖДА. Медицина XXI века учится решать проблемы на уровне молекул, и это в полной мере применимо к ЖДА. Для ее лечения сегодня вполне возможно применять средства, для которых прототипом выступают физиологические белки – «хранители» железа.

Тем не менее, при выборе препарата нельзя забывать о точности диагностики именно железодефицита, поскольку низкий гемоглобин может быть следствием многих причин, а не только ЖДА, и это чрезвычайно важно учитывать в клинической практике. □

Материал предоставлен компанией «Такеда Украина».

Список литературы и резюме находится по ссылке:

www.reproduct-endo.com.ua/takeda_ref.pdf

