

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ. ВСЕ ЛИ РЕШЕНО?

С.Г. Горохова

Значение железа как одного из основных микроэлементов, необходимых для нормальной жизнедеятельности человеческого организма, не вызывает сомнения. Оно входит в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов, а также каталазы, пероксидазы и других ферментов.

Традиционно нарушение обмена железа связывается с двумя основными процессами: железодефицитные анемии при дефиците и гемосидероз – при избыточном накоплении железа в тканях. Причем недостаток железа – одно из наиболее распространенных патологических состояний. Как показывает статистика, число людей с дефицитом железа в мире очень велико: по данным ВОЗ, оно достигает 200 млн. человек. Характерно, что железодефицитная анемия встречается фактически повсеместно и во всех возрастных группах, хотя и выделяют регионы с наибольшей распространенностью и более уязвимые в отношении развития дефицита железа возрастные группы (женщины детородного возраста, беременные, дети младшего возраста). Так, в детской популяции распространенность дефицита железа составляет от 17,5% у школьников до 30–60% у детей раннего возраста. Современные экспериментальные и клинические данные расширили представления о значении железа в возникновении различных заболеваний.

Доказано, что *дефицит железа, независимо от наличия анемии, сопровождается снижением активности иммунной системы* за счет нарушения синтеза интерлейкина-2, Т-киллеров. Железодефицитная анемия – риск преждевременных родов в 2,66, низкий вес плода – в 3,1 раза выше, чем при нормальном уровне гемоглобина. При длительном железодефицитном состоянии у детей раннего возраста определяют нарушения миелинизации нервных волокон, формирования структур мозга, что сопровождается задержкой умственного и моторного развития. Показано значение железодефицита в возникновении эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. Выявлена связь уровня сывороточного железа с концентрацией предсердного натрийуретического фактора. По данным С. Mupoz, в метаболизме железа ключевую роль играет фактор некроза опухоли (TNF-?), являющийся триггером апоптоза кардиомиоцитов, индуктором нарушений кальциевого гомеостаза, индуктором экспрессии синтетазы оксида азота в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов и т.д.

Недавно полученные эпидемиологические данные позволяют рассматривать анемический синдром, в том числе и вследствие железодефицита, как независимый прогностический фактор возникновения хронической сердечной недостаточности, поскольку железо, как элемент, обеспечивающий процессы метаболизма и сохранение запасов молекулярного кислорода в миокарде, играет важную роль в поддержании нормальной сократительной функции сердца. Железодефицитное состояние, как показано в исследовании, оценивается как фактор, определяющий исход у больных с острым коронарным синдромом. При этом важно, что значимым является собственно железодефицитное состояние, определяемое не столько по уровню гемоглобина, сколько по снижению запасов железа (то есть независимо от того, выражается ли оно анемией или нет). Это заставляет обратить большее внимание на проблему скрытого железодефицита, под которым понимают сидеропению – уменьшение содержания железа в тканях при нормальных показателях гемоглобина и числа эритроцитов. Им страдает вдвое большее число людей по сравнению с железодефицитной анемией. Так, если в развитых странах Европы и на территории России железодефицитная анемия выявляется у 10% женщин детородного возраста, то скрытый дефицит железа наблюдается приблизительно у 30% женщин.

Другая сторона медали – *избыток железа и прооксидантные свойства железа*. Не останавливаясь на гемосидерозе, что обычно имеют в виду, говоря об избыточном накоплении железа, нельзя не обратить внимание на большое число исследований, выявляющих положительные корреляции высокого уровня ферритина с возникновением сердечно–сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда. В частности, предполагается, что железо может вызывать повреждение митохондриальной ДНК и нарушение функции эндотелия, тем самым, участвуя в развитии атеросклероза.

Высокий риск возникновения побочных эффектов, интоксикации железом при терапии солевыми препаратами железа обусловлен механизмом всасывания двухвалентного железа – путем пассивной диффузии. Солевые препараты содержат железо в двухвалентной форме. Для того чтобы быть усвоенным, Fe²⁺ подвергается окислению, что способствует образованию свободных радикалов. Выявленная связь между высоким уровнем этого микроэлемента и повреждением клетки явилась наиболее важным итогом исследований в области патофизиологии железа последних лет. Доказано, что в формах с низким молекулярным весом железо играет роль катализатора в свободно–радикальных реакциях, которые потенциально приводят к нарушениям в обмене клеточных липидов, нуклеиновых кислот, белков и углеводов, что сопровождается нарушением функций клетки и их интеграции. В эксперименте показано, что сульфат железа вызывает повреждение нейронов, в частности области гиппокампа, посредством свободнорадикального окисления. Причем окислительный стресс клетки и прогрессирующая смерть нейронов в этом случае является дозозависимым эффектом.

Обсуждается значение ионов железа как триггера апоптоза. С учетом этих данных специально были разработаны препараты, содержащие не двух–, а трехвалентное железо (железа полиизомальтозат). Однако получены данные о том, что при аноксии (например, при инфаркте) восстановление ионов Fe³⁺ до Fe²⁺ с последующим переносом электронов с Fe²⁺ на перекись водорода приводит к появлению OH–, вызывающего апоптоз. Таким образом, клинически значимым является и дефицит, и избыток железа. И то, и другое требует лечения. Закономерно возникает вопрос о безопасности применения препаратов железа в случае железодефицита, режимах их оптимального приема.

По Л.И. Идельсону, сформулировавшему основные принципы лечения железодефицитной анемии, *возместить дефицит железа только диетотерапией без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно*. Согласно современным рекомендациям, с целью лечения дефицита железа следует применять железосодержащие препараты. Их назначают внутрь или, много реже и только в определенных клинических ситуациях, парентерально. Важным фактором успешности терапии является достаточная продолжительность насыщающего курса терапии препаратами железа (как правило, около трех месяцев) с последующими поддерживающими курсами. При этом регламентированная доза для ежедневного приема составляет 200 мг двухвалентного железа. Эта цифра рассчитана на основе тех представлений, что всасывается лишь 10–15% поступающего в организм железа (даже в виде специальных таблеток).

Клиническая эффективность приема ряда препаратов железа именно в этой дозе показана в ряде исследований. Тем не менее, в настоящее время большое внимание уделяется терапии *низкими (или малыми) дозами двухвалентного железа*. В ряде работ получены данные об эквивалентной клинической эффективности высоких и низких доз железосодержащих препаратов при железодефиците, как латентном, так и с анемическим синдромом, в разных группах пациентов. При этом изучаются различные подходы: ежедневный прием низких доз (20–50 мг сульфата железа в сутки), прием высокой дозы (350 мг сульфата железа) один раз в неделю. М. Makrides и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо–контролируемом исследовании, в котором изучали

эффективность низких доз препаратов железа во время беременности и послеродовом периоде (в течение 6 месяцев), было установлено, что прием сульфата железа в дозе 20 мг/сутки позволяет эффективно контролировать дефицит железа, избегая при этом побочных эффектов со стороны желудочно–кишечного тракта, характерных для этих препаратов при приеме в традиционных дозах. В рандомизированном плацебо–контролируемом исследовании Н. Kianfar пациентки в железодефицитную анемию принимали 150 мг сульфата железа (50 мг Fe) в таблетках в разных режимах: ежедневно, два и один раз в неделю сравнивали с плацебо. К окончанию 3–месячного лечения повышение уровня гемоглобина было одинаковым при разных режимах приема железа. Справедливости ради, надо сказать, что насыщение железом, определяемое по увеличению уровня ферритина сыворотки, происходило быстрее при ежедневном приеме. Эквивалентная эффективность низких доз железа показана и в довольно сложной для лечения группе новорожденных с анемией. Терапевтическая тактика в этих случаях включает одновременное применение рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) и пероральных препаратов железа.

По результатам, полученным Bader D., высокие дозы двухвалентного железа (16 мг/кг/сутки) не имеют преимуществ по сравнению с низкими (8 мг/кг/сутки).

Сравнительное исследование результатов разных режимов профилактического приема сульфата железа:

у детей 5–10 лет – ежедневный прием 200 мг и 200 мг один раз в неделю в течение двух месяцев, женщин репродуктивного возраста (15–45 лет) – 300 мг ежедневно и 300 мг один раз в неделю или 600 мг один раз в неделю. Получены одинаковые результаты. Заключение о том, что низкодозовые режимы более целесообразны с точки зрения контроля железодефицитной анемии в том числе и с учетом соотношения затраты–эффективность. Так, В.К. Shah в рандомизированном плацебо–контролируемом исследовании с тремя параллельными группами пациенток (девочки–подростки, средний возраст 15 лет), показано, что ежедневный прием сульфата железа в дозе 350 мг столь же эффективен, как и прием той же дозы один раз в неделю. Таким образом, при профилактике и лечении дефицита железа возможны различные стратегии применения железосодержащих препаратов. Для быстрого насыщения (например, при железодефицитной анемии с выраженными клиническими симптомами), по–видимому, целесообразен ежедневный прием традиционных высоких доз железа, в то время как лечение бессимптомного железодефицита, в том числе и с анемией, поддерживающая терапия и профилактика анемий может проводиться с применением низкодозовых режимов. Обсуждение режимов применения препаратов железа затрагивает и *клиническо–экономические аспекты* проблемы. По мнению ряда исследователей, прием препаратов в низких дозах улучшает приверженность (комплаентность) больного к лечению и уменьшает затраты.

Литература

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М. – 2001, с. 36–94.
2. Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии. // Русский медицинский журнал, 1998. т. 6, №20 с. 1312–1316.
3. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. М., 1999.

5. Vorobiev P., Avksentieva M., Gorokhova S., Kobina S. A cost–minimization analysis of iron deficiency anemia treatment // *Value of Health*. – 1999. – Vol.2. – N.5. – P. 405
6. Bader D., Kugelman A., Maor–Rogin N. et al. The role of high–dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. // *J Perinatol* 2001;21(4):215–20.
7. Barclay L., Vega C. Low–Dose Iron Supplements Safe, Effective in Pregnancy // *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:145–153.
8. Carson J.L., Duff A., Poses R.M. et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity.
9. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new–onset heart failure.
10. Poole–Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L; The Atlas Study Group. Assessment of treatment with lisinopril and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. // *Heart* 2003 Jan;89(1):42–8
11. Makrides M., Crowther C.A., Gibson R.A. et al. Efficacy and tolerability of low–dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. // *Am J Clin Nutr* 2003; 78(1): 145.
12. Liu R; Liu W; Doctrow SR; Baudry M Iron toxicity in organotypic cultures of hippocampal slices: role of reactive oxygen species. *J Neurochem* 2003 Apr;85(2):492–502
13. Britton RS; Leicester KL; Bacon BR Iron toxicity and chelation therapy. // *Int J Hematol* 2002; 76(3): 219–28.
14. Siddiqui IA; Jaleel A; Rahman MA Preventive strategy to control iron deficiency anemia in children and adults. // *J Pak Med Assoc* 2003; 53(4): 131–3.
15. Kianfar H; Kimiagar M; Ghaffarpour M Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70(4):172–7
16. Rudolph J.G., Lemasters J.J., Crews F.T. Effects of NMDA and ferrous sulfate on oxidation and cell death in primary neuronal cultures // *Neurochem Int* 2000 Nov–Dec;37(5–6):497–507.
17. Zlotkin S; Arthur P; Antwi KY; Yeung G Randomized, controlled trial of single versus 3–times–daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):613–6
18. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB, for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000; 46 (Suppl IV): iv1–iv5.
19. Shah BK; Gupta P Weekly vs daily iron and folic acid supplementation in adolescent Nepalese girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002 Feb;156(2):131–5.
20. De Freitas J.M., Meneghini R. Iron and its sensitive balance in the cell Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2001, 475:1–2:153–159.