

ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, А.Л.Заплатников, Н.Е.Малова

*Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ,
Москва*

Впервые клиническая картина железодефицитной анемии (ЖДА) была описана немецким врачом Johann Lange еще в 1554 г. на примере больной девочки: "слабая, бледная", имеет место "трепетание сердца, диспноэ при подъеме по лестнице или когда танцует". В 1615 г. стали использовать термин "хлороз" для констатации зеленоватого оттенка бледности кожных покровов. В 1832 г. Lemerу и Geoffroy показали, что причина хлороза заключается в дефиците железа в организме [1]. Еще древние римляне отмечали, что вода, в которой заржавели железные мечи, обладает лечебными свойствами, и использовали ее для лечения больных. Позднее Thomas Sydenham (1624–1689), основоположник современной клинической медицины Великобритании, показал, что минеральная вода с повышенным содержанием железа весьма эффективна при лечении больных хлорозом. Только в 1813 г. Lemerу и Geoffroy установили, что железо входит в состав крови. В 1832 г. было сделано предположение, что дефицит железа является наиболее частой причиной хлороза. В этом же году доктор Blaud показал, что использование пилюль, в состав которых входил сульфат железа, эффективно при дефиците железа, однако это предложение не было принято, и дефицит железа врачи рекомендовали восполнять алиментарным путем. В 1926 г. Minot и Murphy больным с анемией назначали сырую печень.

Ранее существовало мнение, что дефицит железа можно устранить назначением большого количества яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо. В 60-е годы прошлого века исследователями было показано, что железо, содержащееся в продуктах в виде гема (мясо, печень, рыба), лучше усваивается в организме, чем из других соединений, и коэффициент его всасывания составляет 17–22%.

С точки зрения современных представлений о всасывании пищевого железа, нельзя считать оправданным рекомендации по коррекции дефицита железа с помощью диеты. Основное количество железа (около 90%) всасывается в двенадцатиперстной кишке, остальное – в самых верхних отделах тощей кишки. Железо всасывается в 2 формах – гемовой (10%) и негемовой (90%) через щеточную кайму кишечника. Количество железа, поступающее в течение суток с пищей, равно приблизительно 10–12 мг железа (гемовое + негемовое), но только 1–1,2 мг (около 10%) микроэлемента из этого количества абсорбируется [2–5]. Известно, что всасывание солей железа в кишечнике возможно лишь тогда, когда микроэлемент находится в двухвалентной форме, которая способна проходить через клеточную мембрану слизистой оболочки кишечника. Трехвалентная форма солей железа практически не способна всасываться. Попадая в желудочно-кишечный тракт, трехвалентное железо в просвете кишечника переводится в двухвалентную форму (закисное) и в таком виде достигает мембраны кишечных микроворсинок, где вновь переводится в окисное железо, которое и подвергается метаболизму. Дальнейшая судьба железа, находящегося в микроворсинках щеточной каймы слизистой кишечника, зависит от содержания железа в организме. Если запасы железа избыточны, то железо задерживается в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки в соединении с ферритином, а затем вместе со слущивающимся эпителием кишечника удаляется из организма. При наличии сидеропении увеличиваются

абсорбционная поверхность кишечника и скорость всасывания железа. При этом большая часть железа поступает в кровоток и соединяется там с трансферрином.

Следует отметить, что у детей раннего возраста с железодефицитным состоянием усвоение железа не возрастает, так как не происходит компенсаторного увеличения абсорбционной поверхности кишечника. Установлено, что биодоступность (всасывание) гемового железа в пищевых продуктах более высокая, чем негемовых соединений, и составляет 25–30% [1, 6, 7]. Большая часть поступающего с пищей железа представлена негемовой его формой. На степень усвоения пищевого железа влияют присутствующие в продуктах питания вещества (танины, фетины, фосфаты), которые образуют с Fe (II) 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 данный механизм, называемый "meat factor", до настоящего времени остается неясным [8, 9].

Количество абсорбируемого железа – контролируемый процесс, механизм которого в деталях не известен. Такой механизм необходим для защиты организма от чрезмерного отложения железа в тканях, развития гемосидероза. Представляет интерес открытый в 1995 г. способ всасывания негемового железа в двенадцатиперстной кишке с участием крипт [10, 11]. Механизм всасывания гемовой формы железа в настоящее время окончательно не установлен [1]. Исследователями было показано, что наиболее важным звеном в поддержании гомеостаза железа является состояние эпителия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в частности его крипт. Известно, что крипты кишечного эпителия представлены многопрофильными клетками-предшественниками, часть которых мигрирует в ворсинки и дифференцируется в энтероциты. Всасывание железа в организме осуществляется через две поверхности кишечного эпителия: апикальную и базолатеральную. Апикальная мембрана дифференцированного энтероцита обращена в просвет кишечника и "специализируется" на транспорте гема и Fe²⁺ в клетку. В настоящее время изучено три механизма транспорта железа. Наиболее распространенный механизм с участием белка DMT1 (divalent metal transporter) [12, 13]. Белок DMT1 осуществляет транспорт Fe²⁺ и других двухвалентных микроэлементов через кишечную пластинку энтероцита. Располагаясь на апикальной мембране энтероцитов, DMT1 способствует "захвату" и переносу Fe²⁺ из двенадцатиперстной кишки в энтероцит. Транспорт железа из энтероцита осуществляется через базолатеральную мембрану с помощью базолатерального транспортного белка – ферропортина (MTP1 или Ireg1) [14, 15]. Есть описания всасывания железа в виде соединения гем-железо, однако механизмы транспорта данного соединения через эпителий слизистой оболочки кишечника в настоящее время мало изучены [10]. Третий механизм транспорта железа осуществляется через апикальную мембрану кишечного энтероцита (проникновение железа в клетку с помощью транспортного белка – мобилферрина) [10, 11, 13, 15].

Таким образом, регуляция обмена железа в организме осуществляется энтероцитами слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, которые "получают информацию" от различных тканей (печень, мышцы, эритроциты) организма о состоянии запасов железа в них. При истощении запасов железа в тканях включаются механизмы, усиливающие процесс абсорбции Fe. В случае же избытка железа в организме всасывание железа через кишечный эпителий уменьшается (механизм обратной связи) [16].

Другой механизм регуляции процесса всасывания железа в организме осуществляется посредством сигнальной системы:

костный мозг (эритроидный росток)
энтероциты двенадцатиперстной кишки.

Данная связь осуществляется с помощью белков-регуляторов эритропоэза, находящихся в плазме крови. Сигналы в эритроидный росток костного мозга поступают от тканей, находящихся в условиях гипоксии, или непосредственно от самих эритроцитов, в результате чего абсорбция железа в кишечнике усиливается. Роль молекулярного посредника между клетками-потребителями O₂ и клетками костного мозга – продуцентами гемоглобинсодержащих клеток эритрона, играет эритропоэтин (ЭПО), вырабатываемый в почках [17]. Регуляторные механизмы, поддерживающие гомеостаз железа, находятся в каждой клетке. Впервые D.Haile, M.Hentze, T.Rouault (1997) и другие исследователи идентифицировали IRE (iron response element) – железоотвечающие элементы, которым отводится ведущая роль в регуляции метаболизма железа как в норме, так и при патологии. Особое значение имеет открытие IRE опосредованного механизма в понимании патогенеза целого ряда железодефицитных состояний, при которых имеется адекватный или даже повышенный внеклеточный уровень железа, но сниженное его содержание внутри клетки [10, 16]. Согласно последним данным на участке инициации трансляции мРНК фермента ALA-синтетазы имеется шпилечная петля, названная железочувствительным элементом (IRE, iron responsive element). При низком уровне железа в эритроците IRE-связывающий белок присоединяется к IRE и предотвращает трансляцию. Нарушения гомеостаза железа проявляются в преобладающем большинстве случаев в форме дефицита железа. Назначение солевых препаратов железа по "трапецевидной методике".

Таблица 2. Возрастные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа при лечении ЖДА у детей (WHO, 1989)

Возраст	Доза элементарного железа/сут
Дети до 3 лет	3 мг/кг/сут
Дети старше 3 лет	45–60 мг/сут
Подростки	до 120 мг/сут

Естественной профилактикой ЖДА у детей первых месяцев жизни является исключительно грудное вскармливание. Как известно, к моменту удвоения массы тела ребенка (5–6 мес) в его организме антенатальные запасы железа истощаются. С этого периода организм ребенка становится абсолютно зависимым от количества железа, поступающего с пищей. Установлено, что при выборе продуктов питания для восполнения железа необходимо учитывать не только суммарное количество железа в продуктах, но и качественную форму его соединений [5, 18]. По данным разных исследователей, в настоящее время у 60–75% детей разного возраста в рационе питания преобладают мучные блюда, молоко, вегетарианская пища, дети нерегулярно употребляют мясо, что является фактором риска развития алиментарно-зависимых состояний [18–20]. В исследовании К.Михаелсен и соавт. (1995) было показано, что дети с быстрыми темпами роста, находящиеся на раннем искусственном вскармливании, и с поздним введением мясного прикорма (позже 8 мес) являются группой риска по развитию ЖДА [21].

Зарубежными и российскими авторами показано, что раннее использование неадаптированных молочных продуктов, в первую очередь цельного молока и кефира, является фактором, способствующим развитию ЖДА в организме ребенка в связи с возникновением микродиapedезных кишечных кровопотерь [9, 22–27].

При искусственном вскармливании с целью профилактики железодефицитного состояния у детей необходимо использовать молочные смеси, обогащенные железом, с содержанием его от 0,89 до 1 мг/100 мл. Эти смеси целесообразно применять у доношенных детей, начиная с 4–4,5 мес жизни, а у недоношенных – с 2-месячного возраста (“Дамил”, “Симилак с железом”, “Галлия 1”). Начиная с 6-месячного возраста используют “последующие” молочные смеси с содержанием железа 13–14 мг/л (“Нутрилон 2”, “Галлия 2”). Включение в рацион питания детей раннего возраста продуктов прикорма, обогащенных железом (фруктовые соки, фруктовые и овощные пюре, инстантные каши), заметно повышает количество пищевого железа [28]. Американская академия педиатрии рекомендует назначать препараты железа в профилактической дозе 1–2 мг/кг/день детям в возрасте 4–6 мес, находящимся на грудном вскармливании, и после 6 мес жизни младенцам, не получающим обогащенное микроэлементом питание, до 12–18 мес жизни [1].

Хронические кровопотери вносят существенный вклад в формирование отрицательного баланса железа в организме ребенка. Это происходит в случае развития глистной инвазии (анкилостома, некатор, власоглав), лямблиоза, дивертикулеза или полипоза кишечника, эрозивного и язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке, геморроя, трещины прямой кишки, диарейного синдрома, дисбактериоза кишечника, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, сосудистых аномалий развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), носовых кровотечений, травм, хирургических вмешательств, обильных менструаций. В период пуберта у девочек повышается ежедневная потребность в железе на 6%. При обильных и длительных менструациях (кровопотеря более 30 мл/сут) целесообразно назначать препараты железа в профилактической дозе в сочетании с диетотерапией.

Терапия железодефицитных состояний направлена на устранение причины и одновременное восполнение дефицита железа лекарственными Fe-содержащими препаратами. Принципы лечения ЖДА сформулированы Л.И.Идельсоном (1981) и не потеряли своей актуальности до настоящего времени:

- возместить дефицит железа только с помощью диетотерапии без препаратов железа невозможно;
- терапия ЖДА должна проводиться преимущественно пероральными препаратами железа и продолжаться после нормализации уровня гемоглобина;
- гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям [5].

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важны не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, приверженность к проводимой терапии, особенно в педиатрической практике [29].

В настоящее время все препараты железа разделяют на две группы: ионные железосодержащие препараты (солевые, полисахаридные соединения железа) и

неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом (ГПК) трехвалентного железа [2, 30] (табл. 1).

Современная классификация основана на различии механизмов всасывания железа из ионных и неионных соединений. Всасывание железа из ионных соединений происходит преимущественно в двухвалентной форме, так как активность утилизации железа из препаратов, содержащих соли трехвалентного железа, жестко лимитируется определенным уровнем pH желудочного сока (при высокой кислотности желудочного сока образуются труднорастворимые гидроксиды железа). Вследствие этого наиболее часто используются двухвалентные солевые препараты железа, обладающие хорошей растворимостью, высокой диссоциационной способностью. Попадая в ЖКТ, соединения двухвалентного железа проникают в мукозные клетки слизистой кишечника (проходят "слизистый барьер"), а затем в кровяное русло посредством механизма пассивной диффузии. В кровяном русле происходит процесс восстановления двухвалентного железа в трехвалентную форму с участием ферроксидазы – I и соединения с трансферрином и ферритином. Образуется пул депонированного железа, которое используется в синтезе гемоглобина, миоглобина, других железосодержащих соединений. По данным литературы, при лечении препаратами сульфата железа возможно возникновение побочных реакций у 10–40% пациентов [31, 32]. Известно, что частота побочных эффектов зависит от дозы препарата [33]. Чаще всего нежелательные симптомы наблюдаются со стороны ЖКТ в виде диареи или запора. Симптомы дисфункции верхних отделов ЖКТ обычно проявляются в течение часа после приема лекарства как в легкой (тошнота, дискомфорт в эпигастрии), так и в тяжелой форме (боль в животе или рвота). Ферротерапия солевыми препаратами железа может сопровождаться неопасными, но достаточно неприятными побочными эффектами, такими как появление металлического привкуса в течение первых дней лечения, потемнения зубной эмали и десен. Данные клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте появления темных пятен на зубах у детей (до 30% случаев), получающих сульфат железа. Однако частота побочных проявлений при использовании капель актиферрина у детей раннего возраста, по данным М.К.Соболевой (1998), составила около 4%. У 3% пациентов начало ферротерапии сопровождалось усилением срыгиваний, появлением беспокойства, разжижения и учащения стула, а у 1% больных отмечалось окрашивание эмали зубов.

Хорошо известно, что солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи, лекарствами, затрудняя абсорбцию железа [34]. Вот почему солевые препараты железа рекомендуется назначать за 1 ч до приема пищи, однако это может усиливать повреждающее действие соединений Fe (II) на слизистую оболочку кишечника, вплоть до развития ее некроза [35]. Высокий риск возникновения нежелательных эффектов при лечении ЖДА солевыми препаратами железа определяет необходимость разработки методов их применения с учетом выраженности дефицита железа в организме и индивидуальной переносимости ребенком препарата. Лечение солевым препаратом железа необходимо начинать с 1/4 от рассчитанной терапевтической дозы с последующим постепенным достижением полной дозы в течение 7 дней – "трапециевидная методика" (см. рисунок).

Важным аспектом ферротерапии, особенно в педиатрической практике, является терапевтическая безопасность используемых препаратов железа. По данным Litovitz и соавт. (1992), 85% случаев смертельного исхода детей связано с отравлением солевыми железосодержащими препаратами. По данным Детского токсикологического центра Москвы, ежегодно регистрируются 4–5 случаев тяжелых острых отравлений солевыми препаратами железа. При этом наблюдается прямое цитотоксическое повреждающее воздействие железа на клетки различных органов, прежде всего мозга и печени [29].

Высокий риск возникновения побочных эффектов, интоксикации железом при терапии солевыми препаратами железа обусловлен механизмом всасывания двухвалентного железа путем пассивной диффузии. При всасывании солевых препаратов железа наблюдается образование свободных радикалов и активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), что может оказывать повреждающее действие на мембраны клеток.

Таким образом, заместительная терапия дефицита железа с помощью солевых препаратов железа является достаточно эффективной. Однако высокий риск развития тяжелых побочных эффектов в дозе 6–8 мг на 1 кг массы тела в сутки снижает приверженность к лечению. Так, Jacobs и соавт. (2000) показали, что 30% пациентов прекратили участие в исследовании в связи с развитием нежелательных явлений [35].

По нашим данным, снижение дозы солевых препаратов железа до 3 мг на 1 кг массы тела в сутки уменьшает частоту побочных явлений таким образом, учитывая длительность проведения ферротерапии, выбор препарата для коррекции сидеропении у детей раннего возраста требует особого внимания. Главными требованиями, предъявляемыми к препаратам железа для приема внутрь, используемым в детской практике, являются:

- достаточная биодоступность;
- высокая безопасность;
- хорошие органолептические характеристики;
- различные лекарственные формы, удобные для пациентов всех возрастов;
- комплаентность [18, 30].

Литература

1. Magnus Domellof. *Iron requirements of term, breast-fed infants: a study in Sweden and Honduras*. Umea 2001.
2. Воробьев П.А. *Анемический синдром в клинической практике*. М.: Ньюдиамед, 2000; с. 36–91.
3. Дворецкий Л.И. *Железодефицитные анемии*. М.: Ньюдиамед, 1998; 37 с.
4. Железный клуб России. *Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей*. М.: Славянский диалог, 139 с.
5. Идельсон Л.И. *Гипохромные анемии*. М.: Медицина, 1981; 192 с.
6. Hallberg L, Hultren L, Gramatkovski E. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (2): 347–56.
7. Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP et al. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 546–52.
8. Layrisse M, Chaves JF, Mendez-Castellano H et al. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 903–7.
9. Robson WL. *Pediatrics* 1993 Feb; 91 (2): 515–6.
10. Cindy N. *Blood* 2000; 96 (13): 4020–7.
11. Conrad ME, Umbreit JN. *Am J Hematol* 1993; 42: 67–73.
12. Andrews NC. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 991–4.
13. Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W, Weiss G. *Lancet* 1999; 353: 2120–3.
14. Roy CN, Enns CA. *Blood* 2000; 96: 4020–7.
15. Trinder D, Oates PS, Thomas C, Sadleir J, Morgan EH. *Gut* 2000; 46: 270–6.
16. Elizabeth C. *J Biol Chem* 2000; 275 (Issue 52): 40659–62.
17. Румянцев А.Г., Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов. *Эритропоэтин*. М.: Изд. Дом "ГЭОТАР-МЕД", 2002; 399 с.
18. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. *Железодефицитные анемии у детей (руководство для врачей)*. М., 1999; 64 с.

19. Нетребенко О.К. *Детский доктор* 2001; 3: 30–1.
20. Kohlmeier L, Mendez M, Shalnova S et al. *Am J Public Health* 1998 Apr; 88 (4): 576–80.
21. Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G. *Acta Paediatr* 1995 Sep; 84 (9): 1035–44.
22. Сафронова А.И. Клинико-физиологическое обоснование оптимальных подходов к использованию молочных продуктов в питании детей раннего возраста. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000; 117 с.
23. Fomon SJ, Zeigler EE, Nelson SE, Edwards BB. *J Pediatrics* 1981; 98: 540.
24. Jiang T, Jeter JM, Nelson SE, Ziegler EE. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 Jul; 154 (7): 673–8.
25. Woodruff CW et al. *Am J Dis Child* 1972; 184.
26. Zeigler EE, Jiang T, Romero E et al. *J Pediatr* 1999 Dec; 135 (6): 720–6.
27. Zeigler EE, Fomon SJ, Nelson SE et al. *J Pediatr* 1990; 116: 11–8.
28. Грибакин С.В. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1 (5): 52–6.
29. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. *Клин. фармакол. и тер.* 2000; 9 (2): 88–91.
30. Казюкова Т.В., Г.А. Самсыгина, А.Л. Левина. *Педиатрия* 2002; 6: 4–10.
31. Jacobs P, Wood L, Bird AR. *Hematology* 2000; 5: 77–83.
32. Tuomainen T-P, Nyysönen K, Porkkala-Sarataho E et al. *Nutrition Research* 1999; 19: 1121–32.
33. Jacobs P, Johnson G, Wood L. *J Medicine* 1984; 15 (5 & 6): 367–75.
34. Schmidt BJ, Morais MB, Fisber M et al. *A Folha Medica* 1985; 90.
35. Kaltwasser JP, Werner E, Niechizial M. *Drug Res* 1987; 37 (1), Nr. 1a: 122–9.
36. Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM. *Brit J Clin Research* 1993; 4: 191–8.