

Оптимальний вибір іонних і неіонних препаратів заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних (погляд на проблему)

С.В. Видиборець

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті висвітлені актуальні проблеми лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА). Наведені основні механізми і етапи розвитку захворювання. На підставі даних літератури виконано порівняльний аналіз ефективності та безпеки феротерапії препаратами іонного і неіонного заліза, до яких належать препарати гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза. Визначено основні особливості лікування ЗДА.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, вагітні, іонні та неіонні препарати заліза, лікування.

Залізодефіцитні стани (ЗС) – латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) та залізодефіцитна анемія (ЗДА) – є медичною і соціально-економічною проблемою, оскільки від них потерпають діти, підлітки, жінки репродуктивного віку, вагітні і породіллі, різні категорії хворих в акушерсько-гінекологічній, педіатричній і терапевтичній клініці [3–5, 7, 8, 10–14]. ЗДА та ЛДЗ є досить поширеними в усьому світі і справляють негативний вплив на здоров'я людства [2]. За даними МОЗ України (2015) серед дорослого населення поширеність ЗДА у нашій державі складала 999,41 випадків на 100 тис. населення, а захворюваність – 177,14 на 100 тис. населення [9]. Особливо висока поширеність ЗДА (випадків на 100 тис. населення) у Вінницькій – 3090,13, Хмельницькій – 2694,55, Херсонській – 1999,37 Чернівецькій – 1758,14, Полтавській – 1630, 49, Черкаській – 1397,02, Дніпропетровській – 1353,47 областях. Слід відмітити, що має недостатнє врахування ситуації щодо захворюваності та поширеності ЗДА у нашій державі. ЗДА є захворюванням системи крові (шифр за МКХ – D50), але оскільки його лікуванням опікуються, окрім гематологів, терапевти, сімейні лікарі, гінекологи та лікарі інших спеціальностей. Це призвело до того, що наразі немає єдиного реєстру хворих на ЗДА, що не дозволяє мати реальну картину щодо захворюваності та поширеності ЗДА у нашій державі. В Україні у структурі всіх анемії ЗДА становить понад 88% [1, 2, 9].

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки, як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним зумовлюють виникнення дисфункції клітин, а у подальшому – і організму в цілому. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес у останні роки швидко розширились [3–5]. Виявлення ключових молекул, включаючи і регулюючий залізо пептид гепсидин (ГН), розширення знань, яким чином вони регулюються та взаємодіють, призвели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як свідчить аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції заліза, а ГН відводять провідну роль у регулюванні його обміну. Нако-

пичений за останні роки матеріал про роль ГН в забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення – з одного боку, з іншого – ми звернули увагу, що не дивлячись на факт, що ще минуле століття ознаменувалось не тільки розробленням нових, високоєфективних препаратів заліза, зокрема, на основі гідроксид-полімальтозного комплексу неіонного тривалентного заліза, у науковій літературі відсутні роботи, в яких узагальнені сучасні погляди на механізми формування ЗДА і ЛДЗ та викладено сучасне бачення їх терапії, що і спонукало нас до даної роботи.

Мета дослідження: аналітичний огляд останніх даних літератури стосовно сучасних уявлень щодо патогенезу формування сидеропенічного і анемічного синдромів при ЗДА, насамперед, у вагітних, систематизувати та узагальнити дані щодо лікування ЗДА пероральними засобами заліза в клінічній практиці та розробити патогенетично обґрунтовані рекомендації щодо їхнього призначення.

Основна частина

Сучасні уявлення про метаболізм заліза. Залізо – есенціальний елемент, токсичний у разі надмірного накопичення. Складні механізми його регулювання еволюціонували для підтримання гомеостазу у клітинах і тканинах різних організмів. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферментів, що каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів. У той самий час, надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо живителя для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед, щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції зі старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізозв'язувальні елементи (IRE) та залізозв'язувальний протеїн (IRP).

У процесі регулювання гомеостазу заліза бере участь низка білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкій кишці та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються

Клітинні механізми і медіатори, що активуються під час анемії

Клітинний механізм і медіатори	Потенційна захисна фізіологічна роль	Потенційно уражуючий фізіологічний ефект
Фактор індукції гіпоксії	↑гліколізу ↑VEGF, ↑EPO цитопротекція	апоптоз опосередкований натрійуретичним пептидом В-типу цитотоксичність
Еритропоетин (EPO)	↑еритропоезу цитопротекція проліферація клітин	протромботичний
Фактор росту ендотелію судин (VEGF)	↑ангіогенезу цитопротекція	↑проникності судин гематоенцефалічного бар'єра
Індукована нітроксидсинтаза (iNOS)	передішемичний стан [стан, що передує ішемії]	↑запалення
Рецептор хемокінів (CXCR)	відновлення ендотеліальних стовбурових клітин	↑ запалення
Ендотеліальна нітроксидсинтаза (eNOS)	вазодилатація	реперфузійне ураження
Нейронна нітроксидсинтаза (nNOS)	вазодилатація стабілізація NIF	ексайтотоксичність реактивні види кисню (ROS)
S-нітрозотіол (SNO)	вазодилатація ↑хвилинової вентиляції	дегенерація нейронів

відповідно до потреби у ньому організму. При зменшенні кількості заліза у тканинах нижче критичного рівня, еритроцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується.

Сучасні уявлення про патофізіологічні процеси в умовах анемії і гіпоксії. Анемія є типовим патологічним процесом, за виникнення якого розвивається інший типовий патологічний процес – гіпоксія [6]. Доведено, що гіпоксія супроводжується цілим каскадом змін в організмі, що у кінцевому рахунку призводить до оксидативного стресу (ОС). ОС проявляється утворенням активних форм кисню (найнебезпечнішим є синглетний кисень) у пероксид-аніон-радикал, пероксид водню, гідроксильні радикали тощо. Активні форми кисню беруть участь у запуску як рецепторного, так і нерепцепторного механізмів апоптозу, автофагії, перекисного окиснення ліпідів і опосередковано впливають на чисельні сигнальні шляхи молекулярно-біологічних реакцій [1, 6, 15].

Анемія збільшує періопераційну смертність та ризики, пов'язані з трансфузіями алогенних компонентів крові. Залишається спірним питання, чи підходить гемоглобіновий поріг для трансфузій 7 г/дл для пацієнтів з нестабільними захворюваннями серцево-судинної патології або породілей.

Важливість NO як медіатора вазодилатації підкреслює той факт, що гіперемічна відповідь як на гіпоксію, так і на гостру гемодилуцію, притупляється системними інгібіторами NOS. nNOS-позитивні «нітроксидергічні» периваскулярні нейрони були виявлені на кровоносних судинах і можуть ініціювати NO-опосередковану дилатацію судин головного мозку *in vitro* та *in vivo*. NO вивільняється з периваскулярних клітин шляхом активації пресинаптичних β₂-адренергічних рецепторів. Визначення фізіологічної ролі nNOS-опосередкованої вазодилатації допомогло визначити його потенційну захисну роль в оптимізації транспорту кисню.

Дані щодо залучення фізіологічних та клітинних механізмів, що індукуються при розвитку анемії, наведені в табл. 1.

Ще в 1894 році англійський хімік Фентон продемонстрував, що сульфат заліза і перекис водню спричинюють окиснення тартронової кислоти і призводять до фіолетово-

вого забарвлення при додаванні їдких лугів. Це положення лягло в основу відкриття реакції Фентона, яка призводить до утворення гідроксильних радикалів (-OH), досить активних видів хімічних сполук в біологічних системах: Fe (II) + H₂O₂ – Fe (III) + -OH + -OH. Як свідчить дана формула, функціонування заліза в окисно-відновних реакціях зв'язують із утворенням активних форм кисню (АФК).

Для розуміння ступеня залучення наведеної вище хімічної реакції в біологічну систему організму суттєвою є концепція каталітичного або вільного заліза, яка включає крім можливості заліза до дифузії (або транспорту в організмі), також достатню окисно-відновну активність. У біологічних умовах при нейтральних рН відновний потенціал Fe (III) складає 772 мВ, що є близьким для пару суміші вода–кисень. Однак в нейтральному середовищі Fe (II) може розчинитися в воді лише в дуже низьких концентраціях (порядку 10–17 моль/л). Разом із тим Fe (III), перебуваючи в хелатній формі з цитратом або фосфатами, такими, як АДФ, ФТФ і ГТФ, може залишатися при нейтральних значеннях рН і у вигляді «каталітичного заліза» [2]. У зазначених вище хелатах, частина лігандів заліза проявляє свою каталітичну здатність. Це відноситься до редокс-потенціалу будь-якого хелату заліза, оскільки в діапазоні окисно-відновних потенціалів від +460 мВ до -160 мВ Fe (II) може бути відновлене до Fe (I) радикалом O₂, а вже потім двоцвалентне залізо бере безпосередню участь у реакції Фентона. Разом із тим відомо, що утворення вільних радикалів при радіолізі води у випадку дії іонізуючого випромінювання, а також те, що іони заліза здатні суттєво збільшити число супероксидних іонів [2, 6, 15]. Слід пам'ятати, що каталітичне залізо може сприяти збільшенню утворення АФК, ушкодженню біологічних молекул, зокрема, ДНК, із відповідними віддаленими наслідками. Очевидно цим можна пояснити і індуквальну роль солей двоцвалентного заліза у виникненні пухлин травного тракту, зокрема, товстої кишки. Останнім часом опубліковано огляд стосовно несприятливого поєднання солей двоцвалентного заліза і аскорбінової кислоти та її біохімічних ефектів [1].

Зрозуміло, що для виявлення локалізації каталітичного заліза в клітинах тканин може бути використана лише обмежена кількість даних через складність застосування відповідних методик його виявлення. Є припущення, що

існують невеликі клітинні лабільні пули заліза, які здатні розчинятися шляхом утворення хелатів із біологічними молекулами малої молекулярної маси. Даний пул заліза, як мінімум, розглядають як частково відповідальний за утворення АФК, що має патологічні наслідки.

На відміну від цього, більше відомо про вільний пул заліза. У свій час широко дискутувалося питання щодо клінічного значення «нетрансферинного» заліза плазми, іншими словами – каталітичного заліза. Тф плазми виступає як надійна буферна і транспортна система заліза, яка забезпечує зменшення агресивної дії підвищених кількостей заліза. При гострих отруєннях залізом було підтверджено його каталітичні концентрації від 128 до 800 мкмоль/л, що в декілька разів перевищувало загальну залізов'язувальну здатність Тф. У пацієнтів із вкрай високим рівнем заліза у сироватці (понад 2000 мкмоль/л) при тяжких формах гемохроматозу і при сидерозі Банту спостерігали випадки гострих нападів абдомінального болю і шоку.

Іншою точкою зору, пов'язаною із окисним ушкодженням, була концепція сайт-специфічного механізму відповідно до якої Fe (III), що зв'язане із біологічними молекулами, такими, як ДНК і білки, може піддаватися періодичному (циклічному) відновленню і окисненню. Зазначена точка зору відрізняється від попередньої концепції каталітичного заліза тим, що згідно з нею залізо не підлягає дифундуванню з місць локалізації і таким чином можна пояснити накопичення ушкоджень у специфічних сайтах, спричинених вільними радикалами і, можливо, багато ударних ефектів в певних сайтах молекул ДНК.

Вивчення введення додаткових іонів заліза із питною водою і радіаційного опромінення дозволило виявити у щурів гіперчутливу в генетичному аспекті область. При цьому порушення стабільності геному у вигляді анеуплоїдії супроводжувалося скороченням тривалості життя експериментальних тварин більше ніж на 30%.

Вивчення локалізації окисливних ушкоджень ДНК у порівнянні з інформацією про геном і фундаментальними уявленнями про структуру клітини стає все актуальнішим. Мають місце публікації про окисні пошкодження ДНК *in vitro* із використанням виділеної ДНК або клітин, що культивуються. На підставі цих даних було висунуто припущення, що певні послідовності полінуклеотидів, включаючи теломери, є більш уразливі до окисного пошкодження, ніж у середньому по ДНК. Але сьогодні є лише обмежена кількість даних, що свідчать про те, що тільки частина геному чутлива до окиснювального пошкодження *in vivo*.

Були проведені дослідження, які продемонстрували, що геномна ДНК, зв'язана із гістоновими білками, інтегрується в структуру хроматину, але тільки частина його структури відкрита для транскрипції. Інформація із геному не є безперервною, а складається із чисельних фрагментів, які утворюють хромосоми.

Отже, ЗДА супроводжується формуванням вторинних окисливних порушень на фоні дефіциту заліза, ступінь вираженості яких залежить від соматичного стану пацієнта, вираженості патофізіологічних змін в організмі, що вимагає від лікаря ретельного підходу до вибору препарату для фармакотерапії.

Клінічний поліморфізм ЗДА

Клінічні прояви ЗДА складаються із загальних симптомів анемії, які зумовлені гемічною гіпоксією, ознак тканинного дефіциту заліза (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації). Дані власного спостереження що-

до поширеності тих чи інших симптомів у хворих на ЗДА наведено в табл. 2.

Як видно з даних, що наведені в табл. 2, провідними скаргами та клінічними ознаками у хворих з легким перебігом ЗДА є втомлюваність, зниження пам'яті, м'язова слабкість, біль у ділянці серця, головокружіння та запаморочення, блідість шкіри, артеріальна гіпотонія. У всіх обстежених нами пацієнтів, які мали перебіг ЗДА середнього ступеня тяжкості, відзначали задишку при фізичних навантаженнях, тахікардію, блідість шкіри, мали місце інші симптоми анемічної гіпоксії. У порівнянні з хворими, що мали легкий перебіг ЗДА, у зазначених пацієнтів були більш вираженими ознаки сидеропенії та метаболічної інтоксикації. У хворих з тяжким перебігом ЗДА крім скарг і ознак, які зумовлені анемічною гіпоксією, спостерігали широкий спектр симптомів сидеропенічного синдрому на фоні виражених проявів метаболічної інтоксикації. Вважаємо за доцільне окремо виділяти форму ЗДА з надтяжким перебігом, для якої властивими є виражені клінічні прояви анемічної гіпоксії, сидеропенії та симптоми метаболічної інтоксикації, які поєднуються зі значними розладами обміну речовин у організмі.

Загальні симптоми анемії – запаморочення, слабкість, головний біль (частіше у вечірній час), задишка, відчуття серцебиття, схильність до непритомності, особливо в задушливих помешканнях, іноді – миготіння «мушок» перед очима (як наслідок низького рівня артеріального тиску), часто спостерігається помірне підвищення температури тіла, нерідко турбує сонливість вдень і погане засинання вночі. Іноді відзначається відчуття тяжкості в епігастричній ділянці живота, погіршення апетиту, диспепсичні симптоми, нудота, метеоризм, схильність до діареї. Внаслідок поганого кровопостачання шкіри хворі гіперчутливі до холоду. Вираженість цих скарг залежить від адаптації до анемії. Чоловіки переносять анемію гірше, ніж жінки, а люди похилого віку – тяжче, ніж молоді. Крайній адаптації сприяє повільний темп анемізації.

У вагітних за рахунок високого стояння діафрагми і зменшення екскурсії легень посилюється вірогідність виникнення гіпоксичних станів.

У людей похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця, наростання анемії може спровокувати більш часті напади стенокардії (своєрідне нагадування хворому про необхідність перевірити рівень гемоглобіну). За наявності вираженої анемізації у хворих можуть виникати або збільшуватися ознаки серцевої недостатності (анемічне серце). Втім, відзначають і позитивний вплив анемії на перебіг ішемічної хвороби серця: у цих хворих знижується схильність до тромбозів. Визначається негативний вплив анемії на психіку людини. Хворим на ЗДА властива дратівливість, знервованість, плаксивість, зниження пам'яті й уваги.

Сидеропенічний синдром. Оскільки залізо входить до складу багатьох ферментів (цитохромів, пероксидаз, сукцинатдегідрогенази тощо), то його дефіцит спричиняє зниження активності зазначених ферментів та розлад нормального перебігу метаболічних процесів у організмі. Сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, зумовлює розвиток різноманітних симптомів.

1. **Зміни м'язового апарату.** Нестача міоглобіну і диалітичних ферментів у м'язах збільшує м'язову слабкість і швидко втомлюваність (звідси і назва «бліда німеч»). У дітей і підлітків наявність ЗДА супроводжується затримкою росту і фізичного розвитку. Внаслідок ослаблення м'язового апарату сфінктерів з'являються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу під час сміху, при кашлі, а у дівчаток іноді спостерігають

Симптоми клінічного поліморфізму ЗДА

Симптом	Легкий перебіг		Середній перебіг		Тяжкий перебіг		Надтяжкий перебіг		Усього обстежено	
	Абсолютна кількість випадків (n=20)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=25)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=30)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=14)	% спостережень (100)	Абсолютна кількість випадків (n=89)	% спостережень (100)
I. СИМПТОМИ АНЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ										
1.1. Задишка при фізичних навантаженнях	8	40	25	100	30	100	14	100	81	91
1.2. Тахікардія	11	55	25	100	30	100	14	100	80	89,9
1.3. Артеріальна гіпотонія	14	70	20	80	25	83,33	12	85,71	71	79,76
1.4. Головокружіння та запаморочення	13	65	23	92	30	100	14	100	80	89,9
1.5. Біль у ділянці серця	12	60	22	88	29	96,67	14	100	77	86,52
1.6. Парестезії у кінцівках	7	35	14	56	29	96,67	14	100	64	71,91
1.7. Набряки кінцівок	2	10	7	28	20	66,67	13	92,86	42	47,19
1.8. Блідість шкіри	18	90	25	100	30	100	14	100	87	97,75
II. СИМПТОМИ СИДЕРОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ										
2.1. Втомлюваність	18	90	25	100	30	100	14	100	87	97,75
2.2. Зниження пам'яті	17	85	25	100	30	100	14	100	85	95,51
2.3. М'язова слабкість	17	85	23	92	30	100	14	100	84	94,38
2.4. Головний біль	2	10	5	20	28	93,33	14	100	49	55,06
2.5. Спотворення смаку	1	5	2	8	10	33,33	11	78,57	24	26,97
2.6. Випадіння волосся	1	5	2	8	4	13,33	8	57,14	15	16,85
2.7. Ламкість нігтів	1	5	2	8	4	13,33	9	42,86	10	11,24
2.8. "Заїди"	-	-	1	4	3	10	6	42,86	10	11,24
2.9. Спотворення нюху	-	-	-	-	3	10	4	28,57	7	7,87
2.10. "Блакитні" склери	-	-	-	-	4	13,33	14	100	18	20,22
2.11. Гіпо- або анацидний гастрит	5	25	18	72	30	100	14	100	67	75,28
2.12. Сухість шкіри	2	10	8	32	21	70	14	100	45	50,56
2.13. Нічний енурез, нетримання сечі	-	-	-	-	2	6,67	2	14,29	4	4,49
2.14. Утруднення ковтання	-	-	-	-	2	6,67	3	21,42	5	5,62
2.15. Щеміння язика	-	-	-	-	-	-	3	21,42	3	3,37
III. СИМПТОМИ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ										
3.1. Втомлюваність	18	90	25	100	30	100	14	100	87	97,75
3.2. Зниження пам'яті	17	85	25	100	30	100	14	100	85	95,51
3.3. Головний біль	2	10	5	20	28	93,33	14	100	49	55,06
3.4. Субфебрилітет	-	-	-	-	1	3,33	4	28,57	5	5,62
3.5. Тахікардія	11	56	25	100	30	100	14	100	80	89,89

нічне неутримання сечі (енурез). Слід акцентувати увагу гінекологів і акушерів на тому, що зміни синтезу міоглобіну і неповноцінне його насичення залізом в умовах сидеропенії може бути причиною слабкості пологової діяльності і атонічних станів матки під час пологів.

2. **Зміни шкіри та її придатків.** При дефіциті заліза можливою є сухість і лущення шкіри. Шкіра стає в'ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворюються тріщини. Виникають тріщини відхідника, тріщини в куточках рота, на стопах, долонях тощо. Волосся внаслідок дефіциту заліза стає тьмяним і ламким («сичеться»), рано сивіє і посилено випадає. У 20–25% хворих на ЗДА відзначають зміни нігтів: стоншення, ламкість, поперечна посмугованість,

іноді ложкоподібна увігнутість (койлоніхія). Койлоніхія є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза.

3. **Зміни слизових оболонок травного тракту.** При огляді рота і ротової порожнини у 10–15% хворих зустрічаються тріщини в куточках рота, «заїди» (cheilosis); ерозії (ангулярний стоматит). Може спостерігатися підвищена схильність до пародонтозу і карієсу. Глосит у хворих на ЗДА буває рідко (близько 10% випадків). За його наявності хворі скаржаться на відчуття розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння кінчика язика, а у подальшому розвивається атрофія сосочків.

4. **Зміни сприймання запахів.** У частини хворих виникає пристрасть до незвичайних запахів: бензину, гасу, га-

зетного паперу, мазуту, ацетону, лаків, гуталіну, нафталіну, сирій землі після дощу і, навіть, запаху нових гумових калош. Така пристрасть не завжди є безболісною для хворого.

5. Зміни сприймання смаку (*pica chlorotica*) найчастіше зустрічаються у дітей, підлітків, вагітних, породілей і виражається в непереборному бажанні до поїдання чого-небудь не- або малоїстівного: землі (геофагія), крейди, зубного порошку, вугілля, глини, піску, льоду (пагофагія), крохмалю (амілофагія), сирого тіста, фаршу, крупів, насіннячка. Нерідко у хворих з'являється просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникають після застосування препаратів заліза.

6. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів. Дефіцит заліза супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту типу озени, атрофічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту.

7. Зміни слизової оболонки органу зору. «Симптом синіх склер» описаний У. Ослером у 1908 р., потім був забутий і лише в 1971 р. Hall знову звернув на нього увагу широкого загалу лікарів. Синювате забарвлення склер виявляють у 87% хворих на заліЗДА, що дозволяє вважати цей симптом навіть більш важливим, ніж наявність блідості. Синюватість склер пов'язана з тим, що при дефіциті заліза порушується гідроксилування проліну і лізину, що потім призводить до порушень синтезу колагену. Саме з цієї причини через стоншені склери починають просвічуватися судинні сплетіння *chorioidea*, що і створює ефект «синяви» склер.

8. Симптоми, які виникають внаслідок змін травного тракту:

а) сухість слизової оболонки стравоходу, атрофія її, спастичний стан верхнього відділу стравоходу призводять до сидеропенічної дисфагії – синдрому Пламмера – Вінсона (Plummer – Vinson). Як результат атрофії слизової оболонки стравоходу, що розташована нижче персеподібного хряща гортані, у хворих на ЗДА відзначаються хворобливі порушення акту ковтання – утруднення проходження їжі стравоходом. Особливо утруднене проковтування сухої їжі у вечірні години доби та при перевтомленні. Зазначений синдром зустрічається нечасто, приблизно у 5% хворих на ЗДА, в основному у жінок. Припущення про більшу частоту раку стравоходу у осіб з синдромом Пламмера – Вінсона не підтвердилося;

б) порушення тканинного дихання призводить до поступово прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка і розвитку атрофічного гастриту, до зниження шлункової секреції аж до ахілії. Такий гастрит є не причиною, а наслідком тривалого дефіциту заліза в організмі хворих на ЗДА.

9. Зміни терморегуляції. Іноді в хворих на ЗДА реєструють постійний субфебрилітет. Інших причин для його виникнення, крім дефіциту заліза, не знаходять, але, на наш погляд, зазначений симптом є ознакою вираженої ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА. Очевидно, він може бути зумовлений порушенням діяльності структур терморегуляції в умовах накопичення фізіологічно активних сполук.

10. Дистрофічні зміни внутрішніх органів. Результатом метаболічних та ферментних порушень у разі дефіциту заліза і наслідком анемічної гіпоксії є дистрофічні зміни у внутрішніх органах. Насамперед, це вторинна анемічна сидеропенічна міокардіодистрофія. Її проявами можуть бути: розширення межі перкуторної тупості серця вліво, посилення першого тону на верхівці, зміни реполя-

ризації за даними ЕКГ. Велоергометрична проба у хворих на ЗДА, як правило, свідчить про зниження порога фізичного навантаження (зниження *ST* на 1 мм і більше у ході проведення навантаження ходьбою). Деякі хворі припиняють пробу через слабкість і наявність задишки.

Сучасні дослідники, застосовуючи Ехо-КГ при обстеженні хворих на ЗДА, виявляли при цьому захворюванні ознаки гіпертрофії міокарда, частіше – міжшлуночкової перегородки. Такі зміни пов'язують з роботою серця при анемії в гіпердинамічному режимі (компенсаторне підвищення частоти скорочень серцевого м'яза, серцевого викиду, обсягу циркуляції і швидкості кровотоку).

12. Зміни системи імунітету. Дефіцит заліза негативно відбивається на функціонуванні імунітетної системи і низки захисних чинників організму. У хворих на ЗДА знижується рівень лізоциму, В-лізину, комплементу, деяких імуноглобулінів. Порушується фагоцитарна активність нейтрофілів, гранулоцитів і клітинний імунітет (спостерігається зниження кількості Т- і В-лімфоцитів). Зазначені порушення спричиняють більш високу інфекційну захворюваність пацієнтів із ЗДА.

Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації виникає у хворих на ЗДА внаслідок тривалого порушення перебігу метаболічних процесів. Внаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії в тканинах відбувається розбалансування синтезу, депонування, вивільнення та інактивації таких фізіологічно активних сполук, як комплекс речовин, що надмірно утворюються при оксидативному стресі, молекули середньої маси, молочна і пірвіноградна кислота, гістамін, серотонін, гепарин, виникає розбалансування перебігу процесів енергетичного обміну, вторинні порушення метаболізму мікроелементів тощо, що в цілому негативно впливає на функціональний стан тканин, органів і систем організму.

Клінічними проявами синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА є швидка втомлюваність, слабкість, розлади терморегуляції, порушення смаку і нюху, психоемоційні розлади тощо.

Патогенетичне лікування ЗДА і безпека терапії

Перш за все, слід нагадати, що дієта, якщо навіть вона включає продукти з найбільшим вмістом заліза, ні за яких обставин не може бути рекомендована як самостійний метод лікування ЗДА. Необхідно також застерегти від хибної думки про ефективність біодобавок і вітамінно-мінеральних комплексів, що містять незначні, часто такі кількості заліза, що не перекривають добову фізіологічну потребу в ньому.

Тема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) завжди знаходиться в сфері публічних і медичних інтересів суспільства, оскільки стосується широкого кола питань, що пов'язані зі здоров'ям населення, якості життя кожної людини. На початку 80-х років ХХ століття ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасних ЛЗ: ефективність, безпечність, доступність, прийнятність для пацієнта. Ефективність і безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їх виборі для лікування відповідних захворювань. При цьому існує правило – в першу чергу призначають препарат із найменшою кількістю побічних реакцій (ПР).

Основою практичної реалізації викладеного вище є дотримання критерію користь/ризик, яке є головним при проведенні раціональної фармакотерапії стосовно принципів доказової медицини. Під поняттям «користь/ризик» розуміють користь від застосування ЛЗ, яка може визначатися ступенем зменшення важкості захворювання.

Користь від застосування ЛЗ визначають за ступенем виліковування (одужання), покращання загального стану

пацієнта і зменшення вираженості симптомів захворювання, з приводу якого застосовували ЛЗ, інтенсивністю реакції відповіді організму на введення ЛЗ та тривалістю дії ЛЗ.

Групу ризику хворих щодо розвитку ПР ЛЗ згідно з міжнародними підходами (ВООЗ, Директиви ЄС) складають діти раннього віку (особливо недоношені і новонароджені, особи похилого і старечого віку, вагітні, пацієнти з ураженням органів, що здійснюють біотрансформування і екскрецію ЛЗ або їх активних метаболітів, пацієнти із тяжким анамнезом, пацієнти, які отримують тривалий курс фармакотерапії, а також ті, котрі отримують понад чотири ЛЗ (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непередбачуваними).

ПР ЛЗ поділяють на: тяжкі – вони становлять загрозу життю пацієнта, призводять до зниження працездатності, потребують подовження термінів госпіталізації; спричинюють розвиток пухлин, уроджені аномалії, призводять до летальних наслідків; легкі – будь-які ПР, які не входять до групи тяжких; очікувані – ПР, характер і тяжкість яких підтверджується наявною про них інформацією, наприклад, в інструкції-вкладіші для медичного застосування ЛЗ; неочікувані – ПР, характер і тяжкість проявів яких не узгоджується із наявною про них інформацією.

Сучасна медицина має у своєму арсеналі препарати заліза як для вживання всередину, так і для парентерального введення. Засоби заліза для вживання всередину містять солі як двовалентного (Fe^{2+}), так і трьохвалентного (Fe^{3+}) заліза. Ринок засобів заліза на сьогодні достатньо великий, що дезорієнтує лікаря і хворого у виборі препарату для терапії. Засоби заліза для перорального застосування, що використовують для лікування ЗДА в Україні, можна розподілити на дві великі групи: 1) залізовмісні засоби, що мають у своєму складі іони заліза; 2) неіонні засоби, що містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза.

Зазначені дві групи препаратів відрізняються за механізмами всмоктування заліза. Призначення пероральних іонних форм заліза має проводити лікар тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА і з урахуванням анамнезу, віку, фізіологічного стану хворого, наявних супутніх захворювань. Всмоктування заліза з іонних сполук відбувається переважно у двовалентній формі, оскільки солі тривалентного заліза утворюють у кислому середовищі шлунка важко розчинні гідроксиди. Добре розчинні сполуки Fe^{2+} проникають до мікрроворсинок ентероцитів не тільки шляхом активного всмоктування, а і шляхом пасивної дифузії, що посилює їх пошкоджувальну дію шляхом оксидативних змін (див. вище). У порожнині кишечника солі заліза взаємодіють з компонентами їжі і ЛЗ (фітини, оксалати, таніни, антациди тощо), що спричинює зменшення абсорбції заліза. Ураховуючи останній факт, іонні сполуки заліза призначають натще, за 45–60 хв до споживання їжі, що посилює пошкоджувальну дію даних препаратів на слизову оболонку травного тракту. Добра розчинність, високі дисоціативні властивості, пасивний механізм всмоктування зумовлюють цілу низку ПР і небажаних властивостей. Пероральне призначення препаратів іонного заліза може ускладнюватися такими явищами, як анорексія, нудота, металевий присмак у роті, відчуття переповнення шлунка, блювання, закреп або діарея. Патогенетично діарея при призначенні препаратів заліза, як правило, зумовлена утворенням в кишечнику сірчистого заліза із сірководню, що там міститься. Сірчисте залізо стимулює скоротливу функцію гладком'язових тканин стінки кишечника, що проявляється діареєю. Побічні ефекти, що властиві препаратам іонного заліза, призводять до відмови хворих від лікування або хворі переключаються на використання ліків із неадекватним вмістом заліза (наприклад, полівітаміни із мікроелементами і залізом). Таким шляхом зводяться нанівець рекомендації лікаря, не виконується програма лікування і не досягається головна мета, а відтак лікування ЗДА є неефективним.

Усе викладене вище змусило шукати нові, ефективні ЛЗ заліза для лікування ЗДА. Були створені і, як свідчать останні дані літератури, добре себе зарекомендували препарати заліза у неіонній формі. Вони створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу, який складається із багатоядерних центрів гідроксиду Fe^{3+} , що оточений зв'язаними молекулами полімальтози. Хімічна структура комплексу наближена до структури сполучення заліза у феритині. Значна молекулярна маса комплексу утруднює його дифузю через мембрану слизової оболонки травного тракту. Це забезпечує засвоєння заліза із кишечника шляхом активного всмоктування. При цьому зберігаються фізіологічні процеси саморегулювання – при насиченні організму залізом його резорбція припиняється, що повністю виключає можливість передозування і отруєння. У порожнині кишечника гідроксид-полімальтозний комплекс Fe^{3+} майже не взаємодіє з компонентами їжі і ЛЗ, що дозволяє застосовувати дану групу препаратів незалежно від режиму харчування і терапії основного чи супутніх захворювань. До засобів заліза, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу, належить, зокрема, відомий і раніше засіб Мальтофер. Даний препарат через мінімальні побічні ефекти, добру переносимість і виражену терапевтичну результативність має добру перспективу.

Призначають пероральні форми заліза дорослим з легким та середнім ступенем важкості ЗДА із розрахунку 1–1,5 мг елементарного заліза на 1 кг маси тіла хворого, при важкому перебігу – 2 мг/кг, у дітей шкільного віку 2–4 мг/кг, у дошкільнят 4–6 мг/кг. У педіатричній практиці існують спеціальні формули, що дозволяють вираховувати добову та курсову дозу заліза.

Слід акцентувати увагу гінекологів на тому, що у вагітних можуть мати місце порушення моторики травного тракту, закрепи. У разі призначення препаратів заліза, що містять солі заліза та субстанції, які забезпечують повільне його вивільнення, у таких випадках токсичні ефекти заліза будуть посилюватися за рахунок надмірного його накопичення та тривалої експозиції в товстій кишці.

Критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА є поява ретикулоцитозу в периферійній крові на 5–7-й день від початку призначення терапії. Відсутність ретикулоцитозу свідчить, про те, що лікування є патогенетично не обґрунтованим, тобто діагноз верифіковано неправильно. Непрямим свідченням ефективного лікування препаратами заліза є підвищення концентрації гемоглобіну щодоби на 1 г/л. Цей показник змінюється залежно від ступеня вираженості анемії: чим тяжчий перебіг, тим більше приріст гемоглобіну. Перший етап лікування пероральними засобами заліза має тривати до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту і складає в середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичення депо заліза, що триває 2–3 міс. Він необхідний для відновлення запасів заліза, що контролюється за показником концентрації феритину у сироватці крові (за умови усунення причини, що зумовила дефіцит заліза). Після насичення депо заліза дозу препаратів зменшують до 30–60 мг/добу. Якщо джерело крововтрати неможливо усунути, наприклад, тривалі та рясні місячні, кровотечі при фіброміомі, то застосування препа-

ратів заліза постійно повторюється під контролем показників метаболізму заліза та картини периферійної крові.

Первинна профілактика ЗДА у вагітних

Усі вагітні з терміном вагітності 8 тиж повинні охоплюватись диспансерним наглядом терапевта та акушера-гінеколога як потенційно можливі пацієнти із ЗДА. У цей час рекомендують розподіляти вагітних на 4 групи.

0 (нульова) група. До нульової групи відносять вагітних з нормальним перебігом вагітності. Цій групі вагітних прийнято призначати профілактичне застосування препаратів заліза 30–40 мг/добу починаючи з 21–30-го тижня вагітності протягом 8 тиж. Саме починаючи з 21-го тижня відбувається інтенсивне використання та накопичення заліза плодом.

I (перша) група. До першої групи відносять вагітних з нормальними аналізами периферійної крові, але зі схильністю до розвитку ЗДА. Профілактичне лікування у вагітних цієї групи розпочинають з 12–13-го тижня і проводять до 15-го тижня, повторюючи курси з 21-го по 25-й тиждень та з 31–32-го тижня до 37-го тижня. Призначають препарати заліза для перорального застосування по 30–40 мг елементарного заліза на добу.

II (друга) група. До другої групи відносять вагітних, у яких анемія виникла під час вагітності. Найчастіше ЗДА розвивається після 20-го тижня вагітності. Таких вагітних ретельно обстежують для виключення кровотеч різного походження, після чого проводять лікування ЗДА, використовуючи лікувальні, а не профілактичні (!) дози препаратів заліза. Добова доза препарату елементарного заліза повинна складатися 100–200 мг. Зручним у застосуванні із цією метою є ЛЗ **Мальтофер**, **Мальтофер-фол**, що є високкодозовими препаратами заліза. Залізо, що входить до складу препаратів, повноцінно забезпечує не тільки процес еритропоезу, включається до складу гемоглобіну і міоглобіну, а і забезпечує діяльність багатьох залізо залежних ферментних систем.

III (третья) група. До третьої групи відносять вагітних, вагітність у яких настала вже на фоні існуючої ЗДА. У таких вагітних потрібно обов'язково уточнити генез ЗДА і розпочинати лікування з моменту встановлення факту наявності анемії і вагітності. Проводять повноцінне лікування ЗДА до усунення анемії та насичення депо заліза, після чого здійснюють 2 курси профілактичного лікування по 8 тиж. Для лікування ЗДА у цієї групи вагітних доцільно

надавати перевагу високодозним препаратам заліза, наприклад, **Мальтофер**, **Мальтофер-фол**, у поєднанні із застосуванням антиоксидантів та антигіпоксантів.

Первинна профілактика ЗДА у жінок з рясними та тривалими місячними

Первинна профілактика ЗДА у жінок з рясними та тривалими місячними здійснюється шляхом щомісячного призначення протягом 7–10 днів після місячних щоденно препаратів заліза, що складає половину лікувальної дози на добу. Існує і інша практика – протягом року призначають 2 курси профілактичного лікування тривалістю 6 тижнів. .

ВИСНОВКИ

1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) завжди супроводжується формуванням вторинних оксидативних порушень на фоні дефіциту заліза.

2. Ступінь розвитку біологічних і медичних наук на сьогодні дозволяє стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, який забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають і невдовзі ми ще глибше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Очевидно, будуть встановлені нові субстанції, можливо, ключові, знання особливостей обміну яких дозволить більш повноцінно усувати порушення обміну заліза.

3. При лікуванні ЗДА у вагітних і породілей повинні бути дотримані принципи індивідуалізованого підходу з призначенням високодозових засобів заліза, що дають виражений клінічний ефект при малій вірогідності побічної дії. Добру перспективу для застосування при лікуванні ЗДА у жінок мають засоби, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу. Лікування ЗДА повинно тривати не тільки до нормалізації показників периферійної крові, а і до відновлення заліза в тканинах (депо).

4. Паралельно призначенню засобів заліза, за можливості, усувають причину виникнення ЗДА.

5. Застосування гідроксид-полімальтозних комплексів заліза супроводжується мінімальними побічними ефектами, що значно підвищує комплаєнтність лікування: неухильне дотримання пацієнтами призначених програм терапії залізодефіцитних станів, виконання повного обсягу призначень і термінів лікування ЗДА, покращує якість життя хворих, прискорює видужання.

Оптимальный выбор ионных и неионных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии у беременных (взгляд на проблему)

С.В. Выдыборец

В статье освещены актуальные проблемы лечения железодефицитной анемии (ЖДА). Приведены основные механизмы и этапы развития заболевания. На основании данных литературы выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности ферротерапии препаратами ионного и неионного железа, к которым относятся препараты гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Определены основные особенности лечения ЖДА.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременные, ионные и неионные препараты железа, лечение.

Optimal selection of ionic and njn-ionic iron preparations for curing iron deficiency anemia among pregnant women (opinion)

S.V. Vydyborets

The publications covers the actual iron deficiency anemia (IDA). The main mechanisms and stages of diseases progress are described. An outcome of a research conducted while drafting an article is a comparative analysis of efficiency and safety of ionic and non-ionic iron medications, including polymaltosade hydroxide combinations of trivalent iron. The main peculiarities of treatment of IDA are specified.

Key words: iron deficiency anemia, pregnant women, ionic and non-ionic iron medications, treatment.

Сведения об авторе

Выдыборец Станислав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: vydyborets57@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выдыборец С.В. Коррекция дефицита железа: современные аспекты / С.В. Выдыборец // Гематология трансфузиология: Восточная Европа. – 2015. – № 1 (01). – С. 117–122.
2. Гайдукова С.Н. Коррекция дефицита железа: современные аспекты / Гайдукова С.Н., С.В. Выдыборец // Гематология трансфузиология: Восточная Европа. – 2015. – № 2 (02). – С. 105–121.
3. Давыдова Ю.В. Железодефицитная анемия в XXI веке: ионные и неионные препараты железа, практические рекомендации для беременных / Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.О. Огородник // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 25–29.
4. Казюкова Т.В. Трудности диагностики и лечения дефицита железа и железодефицитной анемии / Т.В. Казюкова, А.М. Алиева, Н.Н. Шевченко и др. // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 77–85.
5. Корнева В.В. Оптимальный выбор энтеральных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии у детей / В.В. Корнева // Современная педиатрия. – 2013. – № 3 (51). – С. 33–38.
6. Лановенко І.І. Оксид азоту, еритропоетин і гемічна гіпоксія / І.І. Лановенко // Гематологія і переливання крові. – 2015. – Вип. 38. – С. 214–222.
7. Малюк А.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин дородного возраста / А.В. Малюк, Л.А. Анастасевич, Н.Н. Филатова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 22–27.
8. Милованова Л. Железа (III) гидроксид полимальтозат – препарат нового поколения для лечения железодефицитной анемии / Л. Милованова, Ю. Милованов, Л. Козловская // Врач. – 2013. – № 1. – С. 54–57.
9. Новак В. Л. Показники діяльності гематологічної служби України в 2014 році / В. Л. Новак, З. В. Масляк, Н. Ф. Бужерак та ін. – Львів: ТзОВ "ЗУКЦ", 2015. – 44 с.
10. Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия, современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2013. – № 12. – С. 61–67.
11. Стуклов Н.И. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее: эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение / Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова // Современная педиатрия. – 2013. – № 6 (54). – С. 26–32.
12. Тютюнник В.Л. Возможности коррекции железодефицитной анемии средней и тяжелой степени у родильниц / В.Л. Тютюнник, А.А. Балушкина, Н.Е. Кан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 18–20.
13. Чернов В.М. Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 40–43.
14. Чернов В.М. Какой препарат следует выбрать при лечении железодефицитной анемии у детей – солевой или на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа? / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 90–96.
15. Portt L. Anti-apoptosis and cell survival / L. Portt, G. Norman, C. Clapp, M. Greenwood // Biochem. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1813. – P. 238–258.

Статья поступила в редакцию 20.10.2015

UA/XMP/1115/0014