

Odilova Oydinaxon
ADTI 5 kurs talabasi

DOI:10.18553/jmcp.2023.22407

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ И НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ К ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ С ПОМОЩЬЮ ДОБАВОК

Аннотация: Дефицит железа является одной из главных причин анемии, которая, в свою очередь, может привести к госпитализации и даже летальному исходу.

В случаях, когда имеются противопоказания, такие как: непереносимость или неэффективность пероральных форм препаратов железа, в целях быстрого его восполнения применяют препараты трехвалентного железа для внутривенного введения (ВВ). Также препараты железа для ВВ можно разделить на ЛС двух поколений «старого» и «нового». Одним из популярных представителей «нового» поколения является железа карбоксимальтозат (ЖКМ). Результаты исследований, показали, что ЖКМ лучше и быстрее повышает концентрацию гемоглобина и пополняет запасы железа у пациентов, чем препараты «старого» поколения, а также более безопасный профиль.

Также в статье будут рассмотрены лекарственные средства (ЛС) для лечения железодефицитных состояний и железодефицитной анемии, которой страдают около 1/3 мирового населения.

Annotatsiya: Temir tanqisligi kamqonlikning asosiy sabablaridan biri bo'lib, bu o'z navbatida kasalxonaga yotqizish va hatto o'limga olib kelishi mumkin.

Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar mavjud bo'lgan hollarda, masalan: temir preparatlarining per oral shakllarining intoleransiyasi yoki samarasizligi, uni tezda to'ldirish uchun 3 valentlik temir preparatlari tomir ichiga yuborish uchun ishlatiladi (T/I). Shuningdek, T/I uchun temir preparatlari ikki avlod dori vositalariga bo'linishi mumkin, "eski" va "yangi". "Yangi" avlodning mashhur vakillaridan biri - temir karboksimaltoza (TKM). Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, TKM gemoglobin kontsentratsiyasini yaxshiroq va tezroq yaxshilaydi va bemorlarda temir zahiralari "eski" avlod dori vositalariga qaraganda to'ldiradi, shuningdek xavfsizroq profil.

Maqolada shuningdek, dunyo aholisining taxminan 1/3 qismiga ta'sir qiladigan temir tanqisligi holatlarini va temir tanqisligi kamqonligini davolash uchun dori-darmonlar muhokama qilinadi.

Annotation: Iron deficiency is one of the main causes of anemia, which in turn can lead to hospitalization and even death.

In cases where there are contraindications, such as: intolerance or ineffectiveness of oral forms of iron preparations, in order to quickly replenish it, ferric iron preparations are used for intravenous administration (IV). Also, iron preparations for IVs can be divided into drugs of two generations, “old” and “new”. One of the popular representatives of the “new” generation is iron carboxymaltose (ICM). Research results have shown that ICM improves hemoglobin concentration better and faster and replenishes iron reserves in patients than drugs of the “old” generation, as well as a safer profile.

The article will also discuss medications for the treatment of iron deficiency conditions and iron deficiency anemia, which affects about 1/3 of the world's population.

Ключевые слова: ЖДА (железодефицитная анемия), этиология, клиника, диагностика, лечение, препараты для внутривенного введения, железо карбоксимальтозат, дети.

Определение

Железодефицитная анемия (ЖДА) - это патологическое состояние, которому свойственно снижение содержания гемоглобина из-за дефицита железа в организме, в следствие нарушения его поступления, усвоения или увеличение его потерь.

Эпидемиология

По ВОЗу железодефицитная анемия (ЖДА) является распространенным дефицитом питательных веществ, которым страдают более 30% населения в мире. Количество

больных анемией в указанных группах, по данным ВОЗ

(2001), превышает 1 млрд [1]. В итоге ЖДА является при-

чиной роста материнской и детской смертности [2].

Наиболее часто ЖДА обусловлена желудочно-кишечными и снижение его всасывания также являются причинами возникновения приведенного заболевания [3].

Особенно часто дефицит железа (ДЖ) и ЖДА наблюдаются у пациентов с хроническими заболеваниями (ХЗ), такими как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и онкологические заболевания [5, 6]. ДЖ является важной причиной анемии, которая, также, может спровоцировать госпитализацию и даже летальный исход [7]. Кроме того, анемия существенно влияет на функцию сердца и качество жизни (КЖ) [8, 9].

Этиология

Все этиологические факторы по времени возникновения делятся на 3 группы: антенатальные, интранатальные и постнатальные [10].

К антенатальным причинам относят: нарушения маточно-плацентарного кровообращения; фетоматеринские и фетоплацентарные кровотечения; синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности; внутриутробная мелена; недоношенность; многоплодие; глубокий и длительный дефицит железа в организме беременной женщины.

К интранатальным причинам относят: фетоплацентарные трансфузии, преждевременная или поздняя перевязка пуповины, кровотечения при применениях травматичных акушерских пособий, аномалий развития плаценты и пуповины.

К постнатальным причинам относят: недостаточное поступление железа с пищей; повышенные потребности в железе у детей с ускоренными темпами роста; повышенные потери железа вследствие кровотечений различной этиологии, нарушения кишечного

всасывания, обильные геморрагические маточные выделения у части девочек в период становления менструального цикла в пубертатном периоде; нарушения обмена железа в организме из-за гормональных изменений в пре- и пубертатный период, нарушения транспорта железа из-за недостаточной активности или снижения содержания трансферрина в организме.

Обмен железа

Железо, или Fe, обычно представлено в двухвалентном (Fe²⁺) или трехвалентном (Fe³⁺) состоянии, но поскольку Fe²⁺ легко окисляется до Fe³⁺, который в нейтральных водных растворах быстро гидролизует до нерастворимых гидроксидов железа (III), железо транспортируется и хранится в связанном виде с белками. Железо (Fe²⁺) может катализировать образование активных форм кислорода, которые вызывают окислительный стресс (ОС), повреждая клеточные компоненты. Различают два вида соединения железа: гемовые и негемовые. К гемовым соединениям железа относятся: гемоглобин, миоглобин, каталаза, цитохром, пероксидаза. К негемовым соединениям железа относятся: трансферрин, ферритин, гемосидерин, ксантиноксидаза, дегидрогеназа. Физиологические функции железа в организме зависят от формы, в которой он находится. Из них миоглобин отвечает за транспорт и депонирование кислорода в мышцах; каталаза – разложение перекиси водорода; цитохром – тканевое дыхание; пероксидаза, дегидрогеназа – окисление веществ с помощью H₂O₂; ксантиноксидаза – в образовании мочевой кислоты. И три основных белка регулируют транспорт и депонирование железа.

1. ТРАНСФЕРРИН- ТРАНСПОРТИРУЕТ ЖЕЛЕЗО В ПЛАЗМУ И ВНЕКЛЕТОЧНУЮ ЖИДКОСТЬ.
2. ФЕРРИТИН – БЕЛОК, ВЫПОЛНЯЮЩИЙ РОЛЬ ДЕПО ЖЕЛЕЗА, КОТОРЫЙ СВЯЗЫВАЕТ ЖЕЛЕЗО, СОХРАНЯЯ ЕГО В ЛЕГКОДОСТУПНОЙ ФОРМЕ.
3. ОКОЛО 60% ЖЕЛЕЗА СОДЕРЖИТСЯ В ЭРИТРОЦИТАХ В СОСТАВЕ ГЕМОГЛОБИНА [11] – БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО КИСЛОРОД, ОСТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – В МИОГЛОБИНЕ В МЫШЦАХ, ВО МНОЖЕСТВЕ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ («ГЕМОВЫХ» И «НЕГЕМОВЫХ») И В ВИДЕ ДЕПО.

Большая часть железа хранится в форме ферритина, который содержится в печени, костном мозге, селезенке и мышцах [12].

Наиболее важная причина отрицательного баланса железа у пациентов с ХЗ – это нарушение всасывания и утилизации железа, поступающего с пищей или перорально [13].

Провоспалительные цитокины (препараты стимулирующие воспалительный ответ, разрушающие пораженные клетки и вирусы) активируют гепсидин – ключевой медиатор гомеостаза железа, который блокирует высвобождение железа из эритроцитов и макрофагов и может привести к развитию анемии при ХЗ [13].

ДЖ может усугубляться хронической кровопотерей, которая приводит к абсолютному ДЖ и ЖДА. Контролирование ДЖ решением проблемы доступности железа и его запасов имеет решающее значение [9].

Железо необходимо для различных клеточных функций, включая ферментативные процессы, синтез ДНК, транспорт кислорода и выработку энергии митохондриями [3].

Клиника и диагностика

Выделяют следующие стадии развития дефицита железа в организме: прелатентный дефицит железа; латентный дефицит железа; железодефицитная анемия [14].

1. Прелатентный дефицит железа носит характер снижение запасов железа, уменьшение гемосидерина в макрофагах костного мозга, увеличение абсорбции радиоактивного железа из ЖКТ, отсутствие анемии и изменений сывороточного железа.
2. Латентный дефицит железа объясняется наряду с обеднением депо, снижением коэффициента насыщения трансферрина, а также повышением уровня протопорфиринов в эритроцитах.
3. ЖДА. Диагноз устанавливается при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин.

Наиболее частыми клиническими синдромами ЖДА являются: астеноневротический, эпителиальный, сердечно-сосудистый, мышечный, синдром вторичного иммунодефицита и т.д. К редким симптомам дефицита железа относят: увеличение печени и селезёнки, отёчность, у девушек дисменорея и др [15,16].

Диагностика

Диагностика ЖДА основана на показателях клинического анализа крови. К ним относятся анализы на: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, цветной показатель, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объём эритроцитов, морфология эритроцитов, количество ретикулоцитов. Минимальной границей нормы количества эритроцитов у детей в возрасте до 5 лет является $4 \times 10^{12}/л$, у детей старше 5 лет – $4,5 \times 10^{12}/л$. Минимальной границей нормального показателя уровня гемоглобина у детей до 5 лет является 110 г/л, у детей старше 5 лет – 120 г/л по рекомендациям ВОЗ. Нормальные значения цветного показателя в пределах от 0,85 до 1,05. Среднее содержание гемоглобина в эритроците показывает абсолютное количество гемоглобина в одном эритроците. В норме этот показатель находится в допустимых пределах от 24 до 33 пикограмм (пг). Средний объём эритроцитов определяется по номограмме. В норме принимаются значения этого показателя от 75 до 95 мкм³ [17].

Общий анализ крови и определение сывороточного железа проводят в амбулаторных условиях, все остальные исследования проводят только в стационарных условиях [18,19].

Лечение. Препараты железа для парентерального введения

Рекомендуется назначение парентеральных препаратов (Fe³⁺) пациентам с ЖДА при неэффективности, плохой переносимости или существовании противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения в целях излечения пациентов [20, 21].

Применение парентеральных добавок Fe³⁺ показано пациентам с нарушениями всасывания из-за предшествующей обширной резекции кишечника, с ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, с ХБП в преддиализном и диализном периодах, а также если необходимо получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и при повышении эффективности эритропоэза (к примеру; перед большими оперативными вмешательствами) [22, 23].

В первую очередь лечения анемий лежит коррекция дефицита железа при содействии железосодержащих препаратов [14, 24]: Актиферрин, Сорбифер, Дурулес, Тардиферон, Тотема, Ферроплекс, Фенюльс и соединениями гидроксидполимальтозного комплекса

трехвалентного железа такие как: Мальтофер, Феррум Лек. Назначение инъекционных форм препаратов объяснено только у детей с постгеморрагическими анемиям [15]

Препараты железа для ВВ являются комплексы железа, состоящие из железогидроксидного ядра и окруженного углеводной оболочкой. Новые конфигурации имеют более объемные и многообразные углеводные оболочки или матричные структуры с большей стабильностью [25, 26].

Внутримышечное введение препаратов железа не используют из-за побочных действий, низкой эффективности, развития местного гемосидероза и риска развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения [27].

Таким образом, ЖДА представляет собой важную общественно значимую проблему, а ее диагностика и лечение до сих пор полностью не изучены. Только выполнение современных рекомендаций позволит существенно повысить качество и эффективность оказания медицинской помощи больным ЖДА.

Литература:

[1] The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. Geneva, World Health Organization, 1992(WHO/MCH/MSM/92.2).

[2] Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р., Краффт А. Железное письмо:

рекомендации по лечению железодефицитной анемии. Гематол.

и трансфузиол. 2004; 49 (4): 40—8.

[3] Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1). DOI:10.1136/bmjgast-2021-000759

[5] Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1585-94. DOI:10.3945/ajcn.114.103366

[6] Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-78. DOI:10.1002/ajh.24820

[7] Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065>. Accessed: 12.02.2024.

[8] Martens P. The Effect of Iron Deficiency on Cardiac Function and Structure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2022;8:e06.Doi:10.15420/cfr.2021.26

[9] Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGIcor, a randomized

controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in

inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-53.e1-2. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.005

[10] Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей / Руководство для врачей – СПб.: 2001.– 384с.

[11] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-72. DOI:10.3324/haematol.2019.232124

[12] Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33. DOI:10.3390/pharmaceutics3010012

[13] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*.

2005;352(10):1011-23. DOI:10.1056/NEJMra041809

[14] Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика //Медпрактика - 2004. - №1 – 28 с.

[15] Куликов А.М. Анемии у подростков // Terra medica nova. – 2009. - № 3.- С.20-23.

[16] Баранов А.А. Под ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 608с.

[17] Ковригина Е. С., Карамян Н.А., Казанец Е.Г.Цинкпротопорфирин при скрининге дефицита железа у подростков // Гематология и трансфузиология. - 2007. - № 5. - С.22-26.

[18] Куликов А.М., Медведев В.П. Болезни системы крови // Подростковая медицина: Руководство. - 2-е изд. - СПб.: Питер, 2006. - С. 292–310.

[19] Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник, 7-е изд. В двух томах. - СПб.: Питер, 2008. - Т.1. - 832с

[20] Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е., и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под общ. ред. А.И. Воробьева. М.:Литтерра, 2009 [Vorob'ev AI, Al'-Radi LS, Andreeva NE, et al. Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevanii sistemy krovi. Pod obshch. red. AI Vorob'eva.

Moscow: Litterra, 2009 (in Russian)].

[21] Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-9.

[22] Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Ссылка активна на 12.02.2024 [Zhelezodefitsitnaia anemiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2021g.Availableat:https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].

[23] Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153-70. DOI:10.1111/joim.13004

[24] Самсыгина Г. А., Казюкова Т. В., Левина А.А. Дефицит железа у детей и подростков. Рос. гос. медицинский ун-т. - М.: 2006. — 32 с.

[25] Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P, et al. Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects –hypersensitivity, hypophosphatemia, and

cardiovascular safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(7):75769. DOI:10.1080/14740338.2021.1912010

[26] Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl. 1:S83-92. DOI:10.1111/hdi.12560

[27] Polson MK, Bahrain H, Ogden JF, et al. Financial burden associated with discordance to intravenous iron therapies in US patients with iron deficiency anemia. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(7):818-24.