

Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений

Н.Г.Колосова, Г.Н.Баяндина,
Н.Г.Машукова, Н.А.Геппе

Кафедра детских болезней Первого МГМУ
им.И.М.Сеченова

Уменьшение количества железа в организме (в тканевых депо, в сыворотке крови и костном мозге) приводит к нарушению образования гемоглобина и снижению темпов его синтеза, развитию гипохромной анемии и трофическим расстройствам в органах и тканях. Лечение анемии у детей должно быть комплексным и базироваться на нормализации режима и питания ребенка, возможной коррекции причины железодефицита, назначении препаратов железа, сопутствующей терапии. Современные требования к пероральным препаратам железа, применяемым в детской практике, включают высокую биодоступность, безопасность, хорошие органолептические свойства, возможность выбора наиболее удобной лекарственной формы, комплаентность. В наибольшей степени этим требованиям отвечают препараты железа (III)-гидроксид-полимальтозного комплекса (Мальтофер).

Ключевые слова: анемия, железодефицит, дети, Мальтофер.

Iron exchange in the body and ways of correction of its abnormalities

N.G.Kolossova, G.N.Bayandina, N.G.Mashukova,
N.A.Geppe

I.M.Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

Decrease of iron in the body (inside tissue depots, in serum and bone marrow) resulted in disturbances of hemoglobin formation, hypochromic anemia development and trophic disorders in organs and tissues. Treatment of anemia in children should be complex and based on normalization of nutrition, correction of cause of iron deficiency, iron preparation administration and concomitant therapy. Current demands for per oral iron medications for childrens include high bioavailability, safety, good organoleptic properties, possibility to choose most comfortable form of drug as well as ap-

propriate compliance. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex drugs such as Maltofer® comply with these criteria best of all.

Key words: anemia, iron deficiency, childrens, Maltofer.

Железо – очень важный микроэлемент для нормального функционирования биологических систем организма. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, таких как дыхание, кроветворение, иммунобиологические и окислительно-восстановительные реакции. Железо является незаменимой составной частью гемоглобина и миогемоглобина и входит в состав более 100 ферментов, контролирующих: обмен холестерина, синтез ДНК, качество иммунного ответа на вирусную или бактериальную инфекцию, энергетический обмен клеток, реакции образования свободных радикалов в тканях организма. Суточная потребность ребенка в железе в зависимости от возраста составляет 4–18 мг. Как правило, поступающей пищи хватает, чтобы перекрыть потребность организма в железе, но в некоторых случаях необходимо дополнительное поступление железа. Основными источниками железа служат: крупа, печень, мясо. У детей до 1 года усваивается до 70% железа пищи, у детей до 10 лет – 10%, у взрослых – 3%.

В организме железо содержится в нескольких формах. Клеточное железо составляет значительную часть от общего количества, участвует во внутреннем обмене и входит в состав гемосодержащих соединений (гемоглобина, миоглобина, ферментов, например, цитохромов, каталаз, пероксидазы), негемовых ферментов (например, НАДН-дегидрогеназы), металлопротеидов (например, аконитазы). К внеклеточному железу относят свободное железо плазмы и железосвязывающие сывороточные белки (трансферрин, лактоферрин), участвующие в транспорте железа. Железо запасов находится в организме в виде двух белковых соединений – ферритина и гемосидерина – с преимущественным отложением в печени, селезенке и мышцах и включается в обмен при недостаточности клеточного железа.

Источником железа в организме являются пищевое железо, всосавшееся в кишечнике, и железо из разрушаемых в процессе обновления клеток эритроцитов. Различают гемовое (содержащее протопорфирин) и негемовое железо. Обе формы усваиваются на уровне эпителиоцитов двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей. В желудке возможна абсорбция только негемового железа, на долю которого приходится не более 20%. В эпителиоцитах гемовое железо распадается на ионизированное железо, окись углерода и билирубин, причем усвоение его не связано с кислотно-пептической активностью желудочного сока. Негемовое железо, получаемое из пищи, первоначально образует легко растворимые соединения с компонентами пищи и желудочного сока, что благоприятствует его усвоению. Ускоренное усвоение железа происходит под влиянием янтарной, аскорбиновой, пиридиноград-

Сведения об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна – доцент кафедры детских болезней, к.м.н.

Баяндина Галина Николаевна – доцент кафедры детских болезней, к.м.н.

Машукова Наталья Геннадьевна – ассистент кафедры детских болезней, к.м.н.

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой детских болезней

Мальтофер®

**Железа (III) гидроксид
полимальтозный комплекс**
**Вкусное и полезное
железо**

ной, лимонной кислот, а также фруктозы, сорбита, метионина и цистеина. Напротив, фосфаты, а также сок поджелудочной железы, содержащий ингибиторы всасывания железа, ухудшают его абсорбцию.

Транспорт железа осуществляется белком трансферрином, который переносит железо в костный мозг, в места клеточных запасов железа (паренхиматозные органы, мышцы) и во все клетки организма для синтеза ферментов. Железо погибших эритроцитов фагоцитируют макрофаги. Физиологическая потеря железа происходит с калом. Незначительная часть железа теряется с потом и клетками эпидермиса. Общая потеря железа – 1 мг/сут. Также физиологическими считают потери железа с менструальной кровью, с грудным молоком.

Дефицит железа в организме развивается, когда потери его превышают 2 мг/сут. Организм регулирует запасы железа в зависимости от его потребностей путем увеличения его усвоения при прежнем количестве. Кальций, витамины С, В₁₂, кислота желудочного сока, пепсин, медь способствуют усвоению железа, особенно если они поступают из животных источников. Фосфаты, входящие в состав яиц, сыра и молока; оксалаты, фитаты и танины, содержащиеся в черном чае, отрубях, кофе препятствуют усвоению железа. Снижение кислотности желудочного сока в результате продолжительного приема антацидов или препаратов для уменьшения кислотности также сопровождается уменьшением усвоения железа.

Всасываемость железа определяется соотношением трех главных факторов: количеством железа в просвете тонкой кишки, формой катиона железа, функциональным состоянием слизистой оболочки кишечника. В желудке ионное трехвалентное железо переходит в двухвалентную форму. Всасывание железа осуществляется и наиболее эффективно протекает главным образом в двенадцатиперстной и в начальной части тощей кишки. Этот процесс проходит следующие этапы:

- захват клетками слизистой оболочки (ворсинками) тонкого кишечника двухвалентного железа и окисление его в трехвалентное в мембране микроворсинок;
- перенос железа к собственной оболочке, где оно захватывается трансферрином и быстро переходит в плазму.

Механизмы регуляции всасывания железа окончательно не выяснены, но твердо установлено, что всасывание ускоряется при его дефиците и замедляется при увеличении его запасов в организме. В дальнейшем, часть железа поступает в депо слизистой оболочки тонкой кишки, а другая – всасывается в кровь, где соединяется с трансферрином. На уровне костного мозга трансферрин как бы «отгружает» железо на мембрану эритрокариоцитов, а проникновение железа внутрь клетки происходит при участии трансферриновых рецепторов, расположенных на мембране клеток. В клетке железо освобождается от трансферрина, поступает в митохондрии и используется в синтезе гема, цитохромов и других железосодержащих соединений. Хранение и запас железа после вхождения его в клетку регулируют железорегуляторные белки. Они связываются с трансферриновыми рецепторами и ферритином; на этот процесс влияют содержание эритропоэтина, уровень запасов тканевого железа, оксид азота, окислительный стресс, гипоксия и реоксигенация. Железорегуляторные белки служат модуляторами метаболизма железа в клетке. В клетках – предшественницах эритропоэза эритропоэтин повышает способность



- **Эффективно восполняет дефицит железа¹**
- **Специально разработаны формы для детей**
- **Применение с первых дней жизни (капли)¹**
- **Высокий профиль безопасности²**
- **Простота и удобство применения³**



Капли



Сироп

NYCOMED

Vifor Pharma



¹ Jacobs P. et al., S Afr Med J 1979.

² Borbolla J.R. et al., Rev Mex Pediatr 2000; 57 (2):63-67.

³ Murahovschi J., Rev. Paul Ped 1987; 97-104.

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. П № 011981/04, Рег. П № 011981/01. Имеются противопоказания. Полная информация о препарате в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25 www.nycomed.ru

регуляторных белков связываться с трансферриновыми рецепторами, благодаря чему повышается захват железа клетками. При железодефицитной анемии этот процесс активируется в связи с уменьшением запасов железа в депо, гипоксией и повышенным синтезом эритропоэтина.

Факторы, влияющие на поглощение ионного железа:

- факторы органов пищеварения – наиболее важные из них: желудочный сок; термолабильные белки сока поджелудочной железы, препятствующие поглощению органического железа; восстановительные агенты пищи, увеличивающие поглощение железа (аскорбиновая, янтарная и пиридиноградная кислота, фруктоза, сорбит, алкоголь) или тормозящие его (бикарбонаты, фосфаты, соли фитовой кислоты, оксалаты, кальций);
- эндогенные факторы – количество железа в запасе влияет на скорость его поглощения; высокая эритропоэтическая активность увеличивает поглощение железа в 1,5–5 раз и наоборот; уменьшение количества гемоглобина в крови увеличивает поглощение железа.

Несмотря на относительную легкость диагностики и лечения дефицита железа остается основной проблемой здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, дефицит железа встречается, как минимум, у каждого 4-го младенца; у каждого 2-го ребенка в возрасте до 4 лет; у каждого 3-го ребенка в возрасте от 5 до 12 лет.

Особенно чувствительны к недостатку железа маленькие дети. Так как железо участвует в построении некоторых структур головного мозга, недостаток его во внутриутробном периоде и у детей первых двух лет жизни приводит к серьезным нарушениям обучаемости и поведения. Эти нарушения очень стойки, возможно, пожизненны. Дефицит железа у плода, новорожденного, в грудном возрасте может привести к нарушению умственного развития, гиперактивности в сочетании с синдромом невнимательности, плохой познавательной функцией и задержке психомоторного развития, вследствие функциональной недостаточности миоцитов и замедления миелинизации нервных волокон.

У новорожденных и детей грудного возраста значительную долю среди всех видов анемий занимает железодефицитная анемия (ЖДА). Известно, что единственным источником железа для плода является кровь матери. Поэтому решающую роль в процессах антенатального поступления железа в организм плода играют состояние маточно-плацентар-

ного кровотока и функциональный статус плаценты, при нарушении которых уменьшается поступление железа в организм плода. Непосредственной причиной развития ЖДА у ребенка является дефицит железа в организме, который зависит от обеспеченности плода железом внутриутробно и новорожденного после рождения (экзогенное поступление железа в составе грудного молока или смесей и утилизация железа из эндогенных запасов).

Так как дети первых месяцев жизни быстро растут, у них очень быстро истощаются запасы железа, полученные во внутриутробном периоде. У доношенных детей это происходит к 4–5-му месяцу жизни, а у недоношенных детей уже к 3-му месяцу жизни.

Известно, что кроветворение недоношенных новорожденных с 2,5–3-месячного возраста вступает в железодефицитную фазу с развитием у большинства из них, без дополнительного введения железа, поздней анемии недоношенных, характеризующейся всеми признаками дефицита этого микроэлемента. Развитие анемии в этой возрастной группе объясняется первоначально небольшим депо железа (в результате недостаточных фетальных запасов железа к моменту рождения), большей потребностью в железе в процессе роста и недостаточным его поступлением с пищей. Частота возникновения поздней анемии недоношенных составляет 50–100% и зависит от степени недоношенности, вредных факторов перинатального периода (гестоз, ЖДА беременных II–III степеней, хронические болезни матери, инфекции, перинатальные кровопотери), характера выхаживания и вскармливания, патологии постнатального периода (дисбактериоз, гипотрофия, рахит), а также от своевременности и качества профилактики анемии препаратами железа.

У детей и подростков с дефицитом железа развивается эпителиопатия с нарушением кишечного всасывания и недостаточностью дериватов кожи (плохой рост волос и ногтей). У подростков дефицит железа приводит к нарушениям памяти и социального поведения, снижению интеллектуальных возможностей. Дефицит железа способен вызвать и другие расстройства в состоянии здоровья детей в связи с избирательными эффектами металлоферментов, содержащих Fe, а их известно более 40.

Причины дефицита железа:

- недостаточное поступление (неадекватное питание, вегетарианская диета, недоедание);
- снижение всасывания железа в кишечнике;
- нарушение регуляции обмена витамина С;

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Мальтофер® содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроокиси железа (III). Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечном тракте. Структура препарата Мальтофер® сходна с естественным соединением железа ферритина. Благодаря такому сходству, железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Всосавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме, преимущественно в печени. Затем, в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроокиси железа (III) не обладает прооксидантными свойствами, в отличие от простых солей железа. Существует корреляция между выраженностью дефицита железа и уровнем его всасывания (чем больше выраженность дефицита железа, тем лучше всасывание). Наиболее актив-

МАЛЬТОФЕР® (Никомед)

Железа (III) гидроксид полимальтозат

Капли для приема внутрь 50 мг/мл, сироп 10 мг/мл, таблетки жевательные 100 мг, раствор для приема внутрь 20 мг/мл

ный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Препараты Мальтофер® не вызывают окрашивания эмали зубов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа (железо-дефицитной анемии).
- Профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей).

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению.

- избыточное поступление в организм фосфатов, оксалатов, кальция, цинка, витамина Е;
- поступление в организм железосвязывающих веществ (комплексонов);
- отравление свинцом, антацидами;
- усиленное расщепление железа (в периоды интенсивного роста и беременности);
- потери железа связанные с травмами, кровопотерями при операциях, обильными менструациями, язвенными болезнями, донорством, занятиями спортом;
- гормональные нарушения (дисфункция щитовидной железы);
- гастриты с пониженной кислотообразующей функцией, дисбактериоз;
- различные системные и опухолевые заболевания;
- глистная инвазия.

Основные проявления дефицита железа:

- развитие железодефицитных анемий;
- головные боли и головокружения, слабость, утомляемость, непереносимость холода, снижение памяти и концентрации внимания;
- замедление умственного и физического развития у детей, неадекватное поведение;
- учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке;
- растрескивание слизистых оболочек в углах рта, покраснение и сглаженность поверхности языка, атрофия вкусовых сосочков;
- ломкость, утончение, деформация ногтей;
- извращение вкуса (тяга к поеданию непищевых веществ), особенно у детей младшего возраста, затрудненное глотание, запоры;
- угнетение клеточного и гуморального иммунитета;
- повышение общей заболеваемости (простудные и инфекционные болезни у детей, гнойничковые поражения кожи, энтеропатии);
- увеличение риска развития опухолевых заболеваний.

При железодефицитной анемии в анализе периферической крови еще до снижения показателей гемоглобина и числа эритроцитов, появляются признаки анизоцитоза (выявляемые морфологически или регистрируемые по увеличению RDV-показателя ширины распределения эритроцитов свыше 14,5%) за счет микроцитоза (снижение показателя MCV – среднего объема эритроцитов, менее 80 фл). Затем выявляется гипохромия (снижение цветового показателя до уровня менее 0,80 или показателя MCH – среднего содержания гемоглобина – менее 27 пг). В амбулаторной практике чаще используется морфологическая характеристика эритроцитов и определение цветового показателя.

Биохимическим критерием ЖДА является снижение уровня сывороточного ферритина до уровня менее 30 нг/мл (норма 58–150 мкг/л). Ферритин – растворимый в воде комплекс гидроксида железа с белком апоферритином. Он находится в клетках печени, селезенки, костного мозга и ретикулоцитах. Ферритин является основным белком человека, депонирующим железо. Хотя в крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация в плазме отражает запасы железа в организме. Определение ферритина в сыворотке используется для диагностики и мониторинга дефицита или избытка железа, дифференциальной диагностики анемий. Другие показатели, такие как сывороточное железо, железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина и др., менее чувствительны, лабильны и поэтому недостаточно информативны.

Лечение анемии у детей должно быть комплексным и базироваться на нормализации режима и питания ребенка, возможной коррекции причины железодефицита, назначении препаратов железа, сопутствующей терапии. При ЖДА препараты железа назначают обычно внутрь, и лишь при заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания или выраженных побочных явлениях, показаны внутримышечные или внутривенные инъекции лекарственных средств. Длительность курса лечения составляет от 3 до 6 мес в зависимости от степени тяжести анемии. Такое длительное лечение необходимо, потому что восстановление запасов железа происходит медленно, уже после нормализации уровня гемоглобина. Суточная доза препаратов железа подбирается в соответствии с массой тела и возрастом ребенка, степенью тяжести дефицита железа. Учитывая длительность лечения, важно, чтобы препараты железа имели: хорошую переносимость, достаточную степень усвоения, эффективность.

Современные препараты железа, используемые в детской практике, делятся на 2 группы: препараты, содержащие соли железа (сульфат, хлорид, фумарат, глюконат) и препараты на основе полимальтозного комплекса. Следует отметить, что при применении препаратов солей железа возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе, нарушения стула), а также окрашивание зубов и/или десен.

Препараты, представляющие собой неионные соединения железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа, относятся к высокоэффективным и безопасным препаратам железа. Структура комплекса состоит из многоядерных центров гидроксида Fe (III), окруженных нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Комплекс имеет большой молекулярный вес, что затрудняет его диффузию через мембрану слизистой кишечника. Химическая структура комплекса максимально приближена к структуре естественных соединений железа с ферритином. Абсорбция железа в виде ГПК имеет принципиально иную схему по сравнению с его ионными соединениями и обеспечивается поступлением Fe (III) из кишечника в кровь путем активного всасывания. Из препарата железо переносится через щеточную каемку мембраны на белке-переносчике и высвобождается для связывания с трансферрином и ферритином, в блоке с которыми депонируется и используется организмом по мере необходимости. Физиологические процессы саморегуляции полностью исключают возможность передозировки и отравления. Существуют данные, свидетельствующие о том, что при насыщении организма железом его резорбция прекращается по принципу обратной связи. Основываясь на физико-химических особенностях комплекса, в частности, на том, что активный транспорт железа осуществляется по принципу конкурентного обмена лигандами (их уровень определяет скорость абсорбции железа), доказано отсутствие его токсичности. Неионная структура комплекса обеспечивает его стабильность и перенос железа с помощью транспортного белка, что предотвращает в организме свободную диффузию ионов железа, т.е. прооксидантные реакции. Взаимодействия гидроксид-полимальтозного комплекса Fe³⁺ с компонентами пищи и лекарственными препаратами не происходит, что позволяет использовать неионные соединения железа, не нарушая режим питания и терапии сопутствующей патологии. Побочные эффекты практически не встречаются при использовании препаратов нового

поколения (гидроксид-полимальтозный комплекс) и, как показали клинические испытания, проведенные в России и за рубежом, они эффективны, безопасны, лучше переносятся детьми.

В раннем детском возрасте, когда необходимо длительное, в течение нескольких недель и месяцев, введение лекарственных средств, абсолютное предпочтение отдается специальным детским формам препаратов. Из имеющихся на отечественном рынке ферропрепаратов вызывает интерес Мальтофер. Препарат представляет собой комплексное соединение гидроксида трехвалентного железа с полимальтозой. Мальтофер выпускается в форме жевательных таблеток, сиропа и капель, что делает его удобным в применении в любом возрасте, в том числе и у новорожденных. Жидкая консистенция препарата обеспечивает максимальный контакт с абсорбирующей поверхностью кишечных ворсинок. Эффективность и безопасность препаратов на основе ГПК трехвалентного железа, разработанного Швейцарской фирмой «Вифор» Интернэшнл, Инк., продемонстрированы в более чем 60 рандомизированных исследованиях.

Препарат Мальтофер показан с младенческого возраста для коррекции железодефицитного состояния (прелатентного и латентного) и лечения ЖДА, обусловленной кровопотерями, алиментарного происхождения, при повышенных потребностях организма в железе в период интенсивного роста. Железодефицитные состояния характеризуются изолированной сидеропенией без снижения уровня гемоглобина и являются функциональными расстройствами, предшествующими развитию ЖДА. Препарат назначается в детском возрасте внутрь, во время или сразу после еды, капли допустимо смешивать с фруктовыми и овощными соками или с искусственными питательными смесями, не опасаясь снижения активности препарата. Дозировка и сроки лечения зависят от степени недостатка железа. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов или принята однократно.

Клиническая эффективность препарата высока и приближается к 90%. Восстановление уровня гемоглобина при легкой и среднетяжелой анемии достигается уже к третьей неделе терапии. Однако критерием излечения ЖДА является не столько повышение уровня гемоглобина, сколько ликвидация дефи-

цита железа в организме, ликвидация сидеропении. Поэтому критерием излечения является восстановление нормального уровня ферритина сыворотки. По данным исследователей, при использовании препарата Мальтофер сывороточный ферритин восстанавливается до нормальных значений к 6–8-й неделе терапии. Мальтофер хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных реакций. Возможны небольшая диспепсия и изменение окраски кала (обусловлена выведением невоссавшегося Fe и не имеет клинического значения).

Таким образом, Мальтофер представляет собой современный антианемический препарат, обеспечивающий физиологические потребности организма в железе, а также максимальный терапевтический эффект и высокую безопасность при лечении железодефицитной анемии у взрослых и детей. Многообразие форм делает препарат Мальтофер очень удобным для использования, особенно в гематологической педиатрической практике.

Значимость проблемы железодефицитной анемии у детей обусловлена ее большой распространенностью в популяции и частым развитием при различных заболеваниях, что требует постоянной настороженности врачей любых специальностей. Тем не менее, на современном этапе в арсенале врача имеется достаточно диагностических и лечебных возможностей для раннего выявления и своевременной коррекции анемии у детей.

Рекомендуемая литература

1. Анемии у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Н.А.Финогорова и др. М.: МАКС Пресс, 2004; 216.
2. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001.
3. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. Клиническая фармакология и терапия. 2000; 9: 2: 88–91.
4. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. Железодефицитные анемии у детей. М.: 1999.
5. Соболева М.К. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста и кормящих матерей и ее лечение и профилактика Мальтофером и Мальтофером–Фол. Педиатрия. 2001; 6: 27–32.
6. Block J., Halliday J. et al. Iron Metabolism in Health and Disease. W. B. Saunders company, 1994.
7. Maltifer, Product Monograph, 1996. Vifor (International) Inc. 75 pp.