

С.М. Мельников

ДУ «Інститут урології  
АМН України», м. Київ

## ЕВОЛЮЦІЯ ЗАГАЛЬНИХ ПРИНЦИПІВ КОРЕКЦІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

### Резюме

У статті наведено результати оглядового дослідження еволюції загальних принципів корекції залізодефіцитних станів та аналіз власних спостережень щодо терапії 60 пацієнток з анемією у віці від 19 до 49 років. У всіх пацієнток до 15 дня вживання екзогенного лактоферину спостерігалось зростання показників гемоглобіну та еритроцитів, а до 30 дня в 44 (73,3%) хворих гемоглобін становив 118-122 г/л, у 9 (15,0%) пацієнток - 110-116 г/л і лише в 7 (11,7%) жінок гемоглобін був 109 г/л і нижче.

### Ключові слова

Еволюція, корекція, залізодефіцитні стани, лактоферин.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – гематологічний синдром, що характеризується порушенням синтезу гемоглобіну внаслідок дефіциту заліза та проявляється анемією й сидеропенією, а також розвитком трофічних порушень в органах і тканинах. За даними ВООЗ, ЗДА виявляється більше ніж у 2 млрд людей, велика частина з них – жінки та діти. У розвинених країнах Європи близько 12% жінок фертильного віку страждають на ЗДА, а прихований дефіцит заліза спостерігається майже в половині жінок цієї категорії [5, 13, 20].

ЗДА пов'язана з фізіологічною роллю заліза в організмі та його участю в процесах тканинного дихання. Залізо входить до складу гема – сполуки, здатної зворотно зв'язувати кисень. Гем – частина молекули гемоглобіну та міоглобіну, який зв'язує кисень, що є необхідним для розвитку скорочувальних процесів у м'язах. Організм людини містить від 4 до 5 г заліза у формі гемінових і негемінових з'єднань. Серед гемінових найбільша кількість, приблизно 3000 мг, знаходиться в гемоглобіні, 25 мг міститься в дихальних ферментах клітин (цитохроми, каталаза, пероксидаза). Водночас, організм має резерв негемінових сполук – до 1500 мг, які у формі феритину та гемосидерину відкладаються в печінці, селезінці й кістковому мозку. До них відноситься сироваткове залізо, призначене для поповнення добових витрат заліза. У депонування заліза в організмі головну роль відіграють ферритин і гемосидерин. Транспорт заліза здійснює білок трансферин [1, 17, 18].

Залізо, як і деякі інші мікроелементи, виділяється з організму в дуже невеликих кількостях (1-1,5 мг), оскільки ендogenous обмін майже повністю відбувається за рахунок заліза, що міститься в гемоглобіні, де воно виходить при фізіологічній деструкції старих еритроцитів у кістковому мозку.

Гемоліз здійснюється макрофагами, а розщеплення гемоглобіну – у двох напрямках із утворенням продуктів, що містять і не містять залізо.

Причиною дефіциту заліза є порушення його балансу (переважання витрачання заліза над надходженням), що спостерігається при різних фізіологічних станах або захворюваннях: крововтрати різного генезу, підвищена потреба в залізі, порушення засвоєння заліза, вроджений дефіцит заліза, порушення транспорту заліза внаслідок дефіциту трансферину.

Розрізняють три стадії дефіциту заліза: передлатентний, латентний і маніфестний [2, 3, 5, 13].

**Передлатентний дефіцит заліза в організмі.** На цій стадії в організмі відбувається виснаження депо. Основною формою депонування заліза є феритин – водорозчинний глікопротеїновий комплекс, який міститься в макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, в еритроцитах і сироватці крові. Лабораторною ознакою виснаження запасів заліза в організмі є зниження рівня фери-



тину в сироватці крові. При цьому рівень сироваткового заліза зберігається в межах нормальних значень. Клінічні ознаки на цій стадії відсутні, діагноз може бути встановлений лише на підставі визначення рівня сироваткового феритину.

**Латентний дефіцит заліза в організмі.** Якщо не відбувається адекватного поповнення дефіциту заліза на першій стадії, настає друга стадія залізодефіцитного стану – латентний дефіцит заліза. На цій стадії в результаті порушення надходження необхідного металу в тканині відзначається зниження активності тканинних ферментів (цитохромів, каталази, сукцинатдегідрогенази та ін.), що проявляється розвитком сидеропенічного синдрому. До клінічних проявів сидеропенічного синдрому відноситься збочення смаку, пристрасть до гострої, солоної, пряної їжі, м'язова слабкість, дистрофічні зміни шкіри і придатків та ін.

На стадії латентного дефіциту заліза в організмі більше виражені зміни в лабораторних показниках. Відзначається виснаження запасів заліза в депо – зниження концентрації феритину сироватки, вмісту заліза в сироватці й білках-переносниках.

Сироваткове залізо – важливий лабораторний показник, на підставі якого можливе проведення диференціальної діагностики анемії і визначення тактики лікування. Слід пам'ятати, що робити висновки про зміст заліза в організмі лише за рівнем сироваткового заліза не можна. По-перше, тому що рівень сироваткового заліза схильний до значних коливань протягом доби, залежить від статі, віку тощо. По-друге, гіпохромні анемії можуть мати різну етіологію та патогенетичні механізми розвитку і визначення лише рівня сироваткового заліза не дає відповіді на питання патогенезу. Так, якщо при анемії відзначається зниження рівня сироваткового заліза разом зі зниженням феритину сироватки, це свідчить про залізодефіцитну етіологію анемії, і основною тактикою лікування є усунення причин втрати заліза і заповнення його дефіциту. У разі зниженого рівня сироваткового заліза і нормального рівня феритину, слід припускати «анемію недорозподілу», при якій розвиток гіпохромної анемії пов'язаний із порушенням процесу вивільнення заліза з депо. Призначення препаратів заліза при цій анемії не тільки є нецільним, але й може заподіяти шкоду хворому.

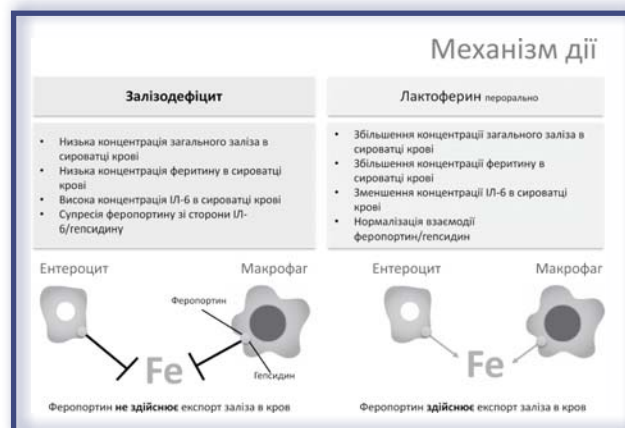
Маніфестний дефіцит заліза, або ЗДА, виникає при зниженні гемоглобінового фонду заліза й проявляється симптомами анемії та гіпосидерозу [4, 5, 13]. Постановка діагнозу маніфестного дефіциту заліза ґрунтується на клінічних і гематологічних ознаках, серед яких зниження гемоглобіну вважається провідним. Експертами ВООЗ прийнята така класифікація залізодефіцитної анемії [21]: анемія легкого ступеня тяжкості – концентрація гемоглобіну в крові від 110 до 90 г/л; помірно виражена анемія – концентрація гемоглобіну в крові

від 89 до 70 г/л; важка анемія – концентрація гемоглобіну в крові менше 69 г/л.

Поряд із визначенням концентрації заліза в сироватці діагностичне значення має оцінка загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) і насичення трансферину залізом. У хворих на ЗДА відзначаються підвищення ОЖСС, значне підвищення латентної залізов'язувальної здатності та зменшення відсотка насичення трансферину. Оскільки запаси заліза при розвитку ЗДА виснажені, відзначається зниження вмісту в сироватці феритину – залізовмісного білка, рівень якого відображає величину запасів заліза в депо. Зниження рівня феритину в сироватці є найбільш чутливою і специфічною ознакою дефіциту заліза [1, 5, 13].

Хворі на ЗДА відзначають загальну слабкість, швидку стомлюваність, утруднення в зосередженні уваги, іноді – сонливість. З'являються головний біль після перевтоми, запаморочення. При важкій анемії можлива непритомність. Ці скарги, як правило, залежать не від ступеня залізодефіциту, а від тривалості захворювання та віку хворих. ЗДА характеризується змінами шкіри, нігтів і волосся. Шкіра зазвичай бліда, легко виникає рум'янець щік, вона стає сухою, в'ялою, лущиться, легко утворюються тріщини. Волосся втрачає блиск, стоншуються, легко ламається, рідшає, рано сивіє. Специфічними є зміни нігтів: вони стають тонкими, матовими, смугастими, сплющуються, легко розшаровуються та ламаються. Усі ці ознаки порушення трофіки епітеліальних тканин пов'язані з тканинною сидеропенією та гіпоксією. Слід зазначити, що в легких випадках анемії загальні симптоми можуть бути відсутніми, оскільки компенсаторні механізми (посилення еритропоезу, активація функцій серцево-судинної та дихальної систем) забезпечують фізіологічну потребу тканин у кисні [1, 4, 19].

При тривалій анемії можливі порушення функцій різних паренхіматозних органів, які розвиваються в результаті дистрофічних процесів, що обумовлені хронічною гіпоксією. Зміни функції різних органів і систем при ЗДА є наслідком не так недокрів'я, скільки тканинного дефіциту заліза. Доказом цього слугує



невідповідність тяжкості клінічних проявів хвороби та ступеня анемії й поява їх уже на стадії приховано-го дефіциту заліза [17, 19, 20].

Найчастішими причинами дефіциту заліза є хронічні постгеморагічні стани (менорагії різного генезу, гіперполіменорея, порушення гемостазу, аборти, пологи, міома матки, аденоміоз, внутрішньоматкові контрацептиви, злоякісні пухлини, кровотечі з шлунково-кишкового тракту; інші крововтрати – носові, ниркові, ятрогенні); стани, що пов'язані з підвищеною потребою в залізі (вагітність, лактація, період статевого дозрівання та інтенсивного росту, запальні захворювання, інтенсивні заняття спортом, лікування вітаміном  $B_{12}$  хворих із  $B_{12}$ -дефіцитною анемією); стани, пов'язані з порушенням надходження заліза (аліментарна ЗДА, неповноцінне харчування з переважанням борошняних і молочних продуктів, знижений вміст мікроелементів (міді, марганцю, кобальту) у воді та їжі, порушення всмоктування (ентерити, стани після резекції кишечника, шлунка, целіакія). Дефіцит заліза в жінок обумовлений переважно крововтратами. У випадках значних крововтрат, які спостерігаються в дівчаток-підлітків, жінок дітородного та клімактеричного віку при рясних і тривалих менструаціях, дисфункціональних маткових кровотечах, при міомі матки, ендометріозі, наявності внутрішньоматкових контрацептивів, при гінекологічних і хірургічних операціях часто розвиваються залізодефіцитні стани [3, 6, 15].

Міома матки та ендометріоз є найпоширенішими гінекологічними захворюваннями, зростає також відсоток анемізації вагітних, у зв'язку з цим питання про адекватне, сучасне лікування ЗДА в жінок стає все актуальнішим. Багато дослідників вважають, що збільшення площі ендометрію при розвитку міоми матки є причиною підвищеної крововтрати [15, 16]. У літературі робиться акцент і на локалізацію міоматозного вузла як фактора, що визначає величину крововтрат [3, 16]. Підслизове та інтерстиціальнопідслизове розташування вузлів сприяє гіпертрофії міометрію, збільшенню площі ендометрію, впливає на моторику матки. В умовах триваючих менорагій за відсутності компенсації втрат заліза й по мірі виснаження його запасів у жінок розвивається дефіцит заліза з подальшим формуванням клініко-гематологічного синдрому ЗДА. Терміни розвитку ЗДА при цьому залежать від вираженості менорагій, величини вихідних запасів заліза, наявності інших факторів ризику розвитку ЗДА [3, 6, 15, 16].

Велике значення в діагностиці анемії має лабораторне дослідження крові та визначення: концентрації гемоглобіну; кількості еритроцитів, величини й насиченості їх гемоглобіном; кольорного показника; гематокриту (зниження гематокриту до 0,3 і менше); концентрації заліза в плазмі крові (у нормі 13-32 мкмоль/л); насичення трансферину (НТ) залізом; повне морфологічне дослідження крові з визначенням кількості ретикулоцитів, тромбоцитів, лейкоцитів і лейкоцитограми. У периферичному мазку крові виявляються морфологічні зміни еритроцитів, що є характерними для ЗДА: гіпохромія – зниження щільності забарвлення еритроцитів через низький вміст гемоглобіну; мікроцитоз – переважання еритроцитів зменшеного розміру; анізоцитоз (неоднакова величина) і пойкилоцитоз (різні форми) еритроцитів [1, 14, 20]. При виявленні причини розвитку ЗДА основне лікування має бути спрямоване на її усунення (оперативне лікування міоми, аденоміозу, лікування ентериту, корекція аліментарної недостатності та ін.). Однак у цілому ряді випадків радикальне усунення причини ЗДА є неможливим (наприклад,



при тривалих менорагіях, спадкових геморагічних діатезах, у вагітних, а також у деяких інших ситуаціях). У таких випадках основного значення набуває терапія залізовмісними лікарськими препаратами [3, 6, 17].

Патогенетичним лікуванням ЗДА є застосування препаратів заліза всередину [1, 2, 5, 19]. При наявності показань рекомендується використовувати препарати заліза для парентерального застосування та препарати еритропоетину [3, 10, 12]. Добова доза двовалентного заліза (всмоктується тільки двовалентне залізо) становить 100-300 мг. У зв'язку з цим при виборі препарату заліза та визначенні добового його дозування слід орієнтуватися не тільки на загальний вміст у ньому заліза, але й на кількість двовалентного заліза, що міститься в препараті. Оцінка ефективності лікування проводиться через 2-3 тижні від початку терапії препаратами заліза шляхом підрахунку процентного зростання значень гематологічних показників (гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів) відносно початкового рівня. Підвищення гемоглобіну менше ніж на 6% (2% на тиждень); гематокриту менше ніж на 1,5% (0,5% на тиждень); еритроцитів менше ніж на 3% (1% за тиждень) свідчить про неефективність лікування. У цій ситуації слід розглянути питання про проведення лікування парентеральними препаратами заліза [7, 8, 9, 11].

Останніми роками продовжуються дослідження з вивчення ефективності в корекції залізодефіцитних станів трансферинів тваринного походження. Найбільш вивченим на сьогоднішній день є лактоферин із коров'ячого молока. При залізодефіциті лактоферин має унікальні властивості: збільшує абсорбцію Fe із кишківника в кров і стимулює вивільнення Fe із органів депо, що забезпечує більш високу ефективність порівняно з традиційними препаратами заліза. Не менш важливим є те, що лактоферин не має травмуючої дії на слизисту оболонку шлунку та кишківника, не спричиняє нудоти, болей у животі, діарею, не провокує появи ерозій і виразок. І головним є те, що вживання лактоферину сприяє нормалізації рівня гемоглобіну при анемії середнього ступеня тяжко-

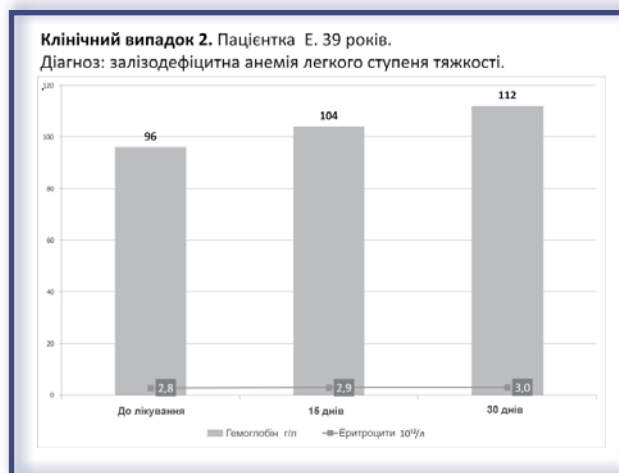
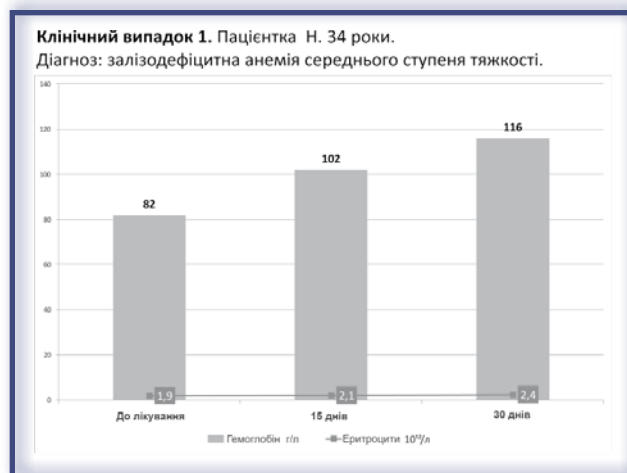
сті вже через місяць після початку прийому, тоді, як для отримання аналогічного ефекту препарати заліза необхідно вживати не менше 3 місяців.

Залізодефіцит, як і будь-яке відхилення від певної біологічної рівноваги для макроорганізму, у ході еволюції сформував ряд відповідних біохімічних реакцій. Перш за все – це захист клітини від втрати запасів заліза. Механізм цього захисту запускає прозапальний цитокін інтерлейкін-6, активуючи білок гепсидин. Гепсидин, у свою чергу блокує феропортин, не дозволяючи залізу надходити в кровеносне русло. Для збереження життєдіяльності клітини, зокрема, мітохондріальних процесів, цей каскад реакцій є повністю обґрунтованим.

Проте, для нормального функціонування окремо взятої клітини необхідна наявність активних біохімічних зв'язків і безперервних взаємодій за певних умов, у тому числі й належний рівень гемоглобіну. Як же нормалізувати рівень гемоглобіну в пацієнта із залізодефіцитом, якщо клітини-депо, у тому числі гепатоцити, макрофаги, ентероцити отримали від інтерлейкіна-6 сигнал «стоп» для виходу заліза з клітини? Як розірвати *circulus vitiosus* (зачароване коло, лат.) залізодефіциту? Ось тут на допомогу й приходить екзогенний лактоферин.

Усмоктуючись у кишківнику, лактоферин знижує активність гепсидина та активує феропортин, буквально відкриваючи дорогу залізу в кровеносне русло. Вихід заліза з депо розриває зачароване коло, згодом забезпечуючи всі органи й тканини киснем, активуючи порушені біохімічні процеси. Звільнене ендогенне залізо перерозподіляється в організмі й поступає туди, де воно більш за все є необхідним: у легені, серце, печінку та, звичайно, у кістковий мозок. Саме тому в пацієнтів, які додали до свого раціону лактоферин, відносно швидко зростає кількість еритроцитів [22, 23, 24].

У низці країн, у тому числі в Італії, Іспанії, Угорщині, Ізраїлі, ОАЕ лактоферин уже зареєстрований як дієтична добавка та рекомендований як додатковий засіб для корекції залізодефіцитних станів та іммунодефіцитів. У 2014 році лактоферин став доступним і для українських пацієнтів.



**Мета роботи** – вивчити вплив уведення лактоферину в раціон пацієнок з анемією середньої та легкої міри тяжкості й оцінити в динаміці основні, загальнодоступні для будь-якого фахівця охорони здоров'я показники: рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів.

Під спостереженням знаходились 60 пацієнок із анемією у віці від 19 до 49 років. Препарати заліза за два тижні до початку прийому лактоферину й у період його прийому не призначалися. Показники гемоглобіну та еритроцитів фіксувалися до початку прийому лактоферину, через 15 днів і через 30 днів. У 27 (45,0%) пацієнок гемоглобін до лікування був на рівні від 71 до 89 г/л, у 33 (55,0%) пацієнок від 90 до 109 г/л. Ці показники корелювали з пониженою кількістю еритроцитів. Ми не поділяли пацієнок на групи, проте в кінці курсу вживання лактоферину стало зрозумілим

те, що чим виразнішим є анемічний синдром, тим краще видно позитивну динаміку гематологічних показників. Навпаки, якщо гемоглобін був 90 і вище, нормалізація його рівня відбувалася відносно повільно. У всіх пацієнок до 15 дня вживання лактоферину спостерігався підйом показників гемоглобіну та еритроцитів, а до 30 дня в 44 (73,3%) хворих гемоглобін був 118-122 г/л, у 9 (15,0%) пацієнок – 110-116 г/л і лише в 7 (11,7%) жінок гемоглобін був 109 г/л і нижче.

Дослідження ефективності лактоферину планується продовжити. Але вже сьогодні можна відмітити, що порівняно з традиційною терапією вживання лактоферину демонструє очевидні переваги: немає побічних ефектів, гематологічні показники покращуються значно раніше, а завдяки раціональній ціні, лактоферин доступний більшості пацієнок.

#### Список використаної літератури

1. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. - 2008. - С. 66-79.
2. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С. 137-142.
3. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютюнник В.Л. и др. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - № 10 (5). - С. 26-30.
4. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность // РМЖ. - 2012. - № 17. - С. 862-867.
5. Андреевич Н.А., Балева Л.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия // Вестник современной клинической медицины. - 2009. - № 3. - С. 60-65.
6. Демидова А.В. Анемии // М.: МЕДпресс-информ. - 2005. - 64 с.
7. Цветкова О.А. Ликферр (железо [III] - гидроксид сахарозный комплекс) - новый отечественный препарат железа для парентерального введения. // РМЖ. - 2011. - Т.19, № 2. - С. 90-93.
8. Ayub R., Tariq N., Adil M.M. et al. Efficacy and safety of total dose infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. // J. Coll. Physicians Surg. Pak. - 2008. - Vol. 18 (7). - P. 424-427.
9. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. // Clin. Chem. - 2003. - Vol. 49 (10). - P. 1573-1578.
10. Cavill I. Erythropoiesis and iron. // Best Practice & Research Clin. Haem. - 2002. - Vol. 15 (2). - P. 399-409.
11. Daniilidis A., Giannoulis C., Pantelis A. et al. Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treating postpartum anemia. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. - 2011. - Vol. 38 (2). - P. 159-161.
12. Huch R., Huch A. Erythropoiesis and erythropoietin in perinatal medicine. // J. Perinat. Med. - 1995. - Vol. 23. - P. 5-6.
13. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21<sup>st</sup> century. // Therap. Adv. Gastroenterol. - 2011. - Vol. 4 (3). - P. 177-84.
14. Khalafallah A., Dennis A., Bates J. et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. J. Intern. Med. - 2010. - Vol. 268(3). - P. 286-295.
15. Killip S., Bennett J., Chambers M. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician 2007 Mar 1. - Vol. 75(5). - P. 671-678.
16. Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2010. - Vol. 152 (2). - P. 133-137.
17. Parker W.H., Wagner W.H. Gynecologic surgery and the management of hemorrhage. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. - 2010. - Vol. 37 (3). - P. 427-436.
18. Perewusnyk G., Huch R., Breyman C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. // Br. J. Nutr. - 2002. - Vol. 88. - P. 3-10.
19. Schaefer R.M., Huch R., Krafft A. Anaemia Working Group. Current recommendations for the treatment of iron deficiency anemia. // Rev. Med. Suisse. - 2007. - Vol. 105 (3). - P. 874-880.
20. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. - Geneva: WHO/NHD. - 2001.
21. Wagstrom E., Akesson A., Van Rooijen M. et al. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2007. - Vol. 86 (8). - P. 957-962.
22. Paesano R., Torcia F., Berlutti F., Pacifici E., Ebano V., Moscarini M., Valenti P. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Biochem Cell Biol. 2006 Jun. - Vol. 84(3). - P. 377-380.
23. Nappi C., Tommaselli G.A., Morra I., Massaro M., Formisano C., Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. - Vol. 88(9). - P. 1031-1035.
24. Paesano R., Berlutti F., Pietropaoli M., Goolsbee W., Pacifici E., Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Apr-Jun. - Vol. 23(2). - P. 577-587.

Надійшла до редакції 21.11.2014