

Железодефицитные состояния: когда и кому назначать Тотему?

Е.Н. Коноводова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва

Фарматека, 2005, №6, с. 34-40

Рассматриваются причины железодефицитных состояний (ЖДС), включая железодефицитную анемию (ЖДА). Подчеркивается, что в патогенезе ЖДС важную роль могут играть нарушения обмена других эссенциальных микроэлементов, в частности меди и марганца. Таким образом, для успешной терапии ЖДС необходимо учитывать особенности взаимодействия микроэлементов в живом организме и помнить, что железо является не единственным микроэлементом, необходимым для синтеза гемоглобина. В этой связи особое место среди ферропрепаратов занимает препарат Тотема, в состав которого помимо железа входят медь и марганец. Подчеркивается, что Тотема оптимально соответствует физиологии обмена железа и выпускается в чрезвычайно удобной для применения жидкой лекарственной форме. Рассматриваются результаты клинических исследований Тотемы, свидетельствующие о высокой эффективности этого препарата в лечении и профилактике ЖДС и ЖДА у различных категорий больных и его хорошей переносимости.

Железодефицитное состояние (ЖДС) – клинко-гематологический синдром, наблюдаемый в любом возрасте (от периода новорожденности до глубокой старости) из-за развивающегося дефицита железа. ЖДС – самая распространенная патология среди населения различных стран. По некоторым данным, в мире дефицит железа имеется более чем у 1,5 млрд человек, при этом железодефицитная анемия (ЖДА) – примерно у 500 млн [10].

Наиболее частыми причинами развития ЖДС являются:

- хронические кровопотери различной локализации:
 - желудочно-кишечные (гастроэзофагальная рефлюксная болезнь;
 - эрозивно-язвенные поражения желудка, опухоли желудка и толстой кишки, терминальный илеит, неспецифический язвенный колит, дивертикулиты, кровоточащий геморрой и др.);
 - маточные (меноррагии различной этиологии, миома, эндометриоз, внутриматочные контрацептивы);
 - носовые (наследственная геморрагическая телеангиэктазия и другие геморрагические диатезы);
 - почечные (IgA-нефропатия, геморрагический нефрит, опухоли почек, перманентный внутрисосудистый гемолиз);
 - легочные (идиопатический легочный гемосидероз);
 - ятрогенные и искусственные кровопотери (частые кровопускания и заборы крови для исследований, лечение гемодиализом, донорство и др.);
- нарушения всасывания железа:
 - энтериты различного генеза;
 - синдром недостаточности всасывания;
 - резекция тонкой кишки;
 - резекция желудка с исключением двенадцатиперстной кишки;
- повышенная потребность в железе:
 - беременность, лактация;
 - интенсивный рост и пубертатный период;
 - V_{12} -дефицитная анемия, леченная витамином V_{12} ;
- нарушение транспорта железа (гипопротейнемии различного генеза);
- алиментарная недостаточность [2].

Дефицит железа характерен для всех групп населения, однако наиболее уязвимыми в отношении риска развития ЖДА являются дети, особенно раннего возраста, беременные и кормящие женщины. В связи с этим именно в эти периоды жизни необходимо тщательно контролировать обеспеченность их организма железом.

Так, по данным официальной статистики Минздрава России, из числа женщин, закончивших беременность, в 1995 г. имели анемию 34,4%, а в 2000 г. – уже 43,9% [8, 9].

У детей ЖДА наиболее часто встречается в возрасте до 2 лет. Так, концентрация гемоглобина менее 110 г/л обнаружена в Москве у 16–20% детей в возрасте 6–24 месяца, в Екатеринбурге у 31–35%, в Московской области у 30–41%, в Свердловской области – у 47% [11].

Клиническое значение дефицита железа

Биологическая роль железа в организме велика: оно участвует в окислительно-восстановительных процессах, росте и старении тканей, механизмах иммунитета, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, функционировании ряда ферментов [1, 3].

По данным литературы, ЖДС являются причиной снижения работоспособности у взрослых, увеличения восприимчивости к острым респираторным вирусным инфекциям, вызывают задержку роста и развития детей. Дефицит железа у беременных не только в манифестных, но и в латентных проявлениях неблагоприятно отражается на течении беременности и родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного. Дефицит железа и крайняя его степень – ЖДА могут вызывать повышение частоты гестоза у беременных, пиелонефрита, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, отставания роста и развития, внутриутробной гибели плода; рост числа инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц; повышение частоты и увеличение объема патологической кровопотери в родах и в послеродовой период; слабость родовой деятельности. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальный период является одной из причин развития ЖДС и анемии у грудных детей. Имеются данные, указывающие на связь анемии у детей со снижением их интеллектуального развития, работоспособности и нарушениями поведения [3, 11].

Выделяют три формы ЖДС: дефицит железа без анемии (предлатентный и латентный) и ЖДА. Первые две характеризуются снижением уровней депонированного и транспортного железа при сохраненном эритроцитарном пуле железа, вторая – уменьшением уровня всех метаболических пулов железа.

Предлатентный дефицит железа – состояние, предшествующее дефициту железа, сопровождается увеличением его абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Клинические симптомы отсутствуют. Лабораторные показатели (картина периферической крови, сывороточное железо, трансферрин, ферритин) обычно остаются в пределах нормы. Реально определить истощение депонированного железа позволяет только тест абсорбции $^{59}\text{Fe}^{3+}$. Примерно в 60% случаев выявляется повышение абсорбции более 50% при норме 10–15%.

Латентный дефицит железа сопровождается так называемыми сидеропеническими симптомами, обусловленными дефицитом железа в тканях. Лабораторные показатели метаболизма железа характеризуются снижением концентрации ферритина (5–15 мкг/л), сывороточного железа в плазме, увеличением содержания трансферрина. При истощении запасов железа развивается недостаток транспортного железа, хотя синтез гемоглобина (Hb) на этой стадии не нарушен и, следовательно, показатели красной крови – Hb, гематокрит (Ht), эритроциты (RBC), MCV, MCH, MCHC – сохраняются в пределах нормы. Однако при дополнительных стрессах или потерях железа латентный дефицит железа может перейти в ЖДА [3].

Заключительным этапом ЖДС является **железодефицитная анемия**, возникающая при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляющаяся симптомами анемии и гипосидероза.

Анемический синдром проявляется неспецифическими симптомами. Основные жалобы больных сводятся к слабости, повышенной утомляемости, головокружениям, шуму в ушах, мельканию мушек перед глазами, сердцебиению, одышке при физической нагрузке [2].

Клинические проявления **гипосидероза** обусловлены тканевым дефицитом железа. В результате снижения активности некоторых железосодержащих тканевых энзимов, в частности цитохромов, развиваются изменения в эпителиальных тканях (коже и ее придатках, слизистых оболочках). Отмечаются бледность и сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, извращение вкуса, затрудненное глотание сухой и твердой пищи (сидеропеническая дисфагия). К симптомам, связанным с дефицитом железа, относится мышечная слабость (из-за дефицита железосодержащих ферментов) [2].

Для диагностики ЖДА используются следующие гематологические показатели:

- **HGB (Hb)** – содержание гемоглобина;
- **RBC** – количество эритроцитов;
- **Ht (HCT)** – гематокрит – отражает долю эритроцитов в общем объеме крови;
- **ЦП** – цветной показатель – отражает относительное содержание Hb в эритроците (при ЖДА ЦП < 0,85);
- **MCV** – mean corpuscular volume (средний объем эритроцитов, норма: 80–95 фл); MCV снижается при ЖДА;
- **MCH** – mean cell hemoglobin (среднее содержание Hb в эритроците, норма: 27–31 пг), при ЖДА MCH < 24 пг;
- **MCHC** – mean cell Hb concentration (средняя концентрация Hb в эритроците, норма: 30–38 г/дл), при ЖДА MCHC < 33 г/дл;
- **RDW** – red cell distribution width (показатель анизоцитоза эритроцитов, норма 11,5–14,5%), при ЖДА RDW повышен.

Исследуя кровь пациента с анемией на автоматическом анализаторе, необходимо обязательно просматривать мазок периферической крови, при котором выявляются морфологические изменения эритроцитов, характерные для ЖДА. К их числу относится гипохромия – снижение плотности окраски эритроцитов из-за низкого содержания Hb. В мазке крови преобладают микроциты – эритроциты уменьшенного размера. Отмечаются анизоцитоз (неодинаковая величина) и пойкилоцитоз (различные формы) эритроцитов [3].

Железодефицитный характер анемии подтверждается **показателями обмена железа**, для характеристики которого определяют содержание сывороточного железа (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), ферритин и трансферрин сыворотки. ОЖСС отражает резервную, незаполненную железом емкость транспортного белка – трансферрина. При ЖДА наблюдается снижение

уровня СЖ и повышение ОЖСС. Информативным показателем оценки метаболизма железа является коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ). В формулу расчета КНТ входят значение СЖ и уровень свободного трансферрина сыворотки. КНТ снижается при ЖДА, а в норме составляет 15–45%. Снижение уровня ферритина (< 15 мкг/л) наблюдается как при латентном дефиците железа, так и при ЖДА. В последние годы для характеристики ЖДС в сыворотке определяют концентрацию растворимых рецепторов к трансферрину, отражающую адекватность поступления железа в клетки эритропоэза. При ЖДА усиливаются синтез и экспрессия мембранных трансферриновых рецепторов и повышается их концентрация в крови [3].

Железо – не единственный микроэлемент, участвующий в кроветворении. Велика роль и других незаменимых микроэлементов. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что нарушения в обмене железа сказываются на метаболизме других металлов и ряда важных медиаторов клеточной функции. Это особенно важно при беременности, когда развивающийся плод уязвим к недостаточности микроэлементов [17]. Следует иметь в виду, что марганец и медь являются важными компонентами ферментных систем, участвующих в основных окислительно-восстановительных процессах в организме.

Незаменимые микроэлементы (микроэлементы эссенциальные, микробиоэлементы) – это микроэлементы, регулярное поступление которых в организм с пищей или водой абсолютно необходимо для его нормальной жизнедеятельности. Незаменимые микроэлементы входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ. Незаменимыми микроэлементами являются **железо, йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор** [7].

Уровень поступления микроэлементов в организм зависит от их содержания в пищевых продуктах и воде. Как показывают исследования, латентный дефицит меди, цинка, марганца и кобальта достаточно распространен [21].

Роль меди в кроветворении

Медь – один из основных незаменимых микроэлементов, входящих в состав важнейших ферментов, опосредующих в организме жизненно важные процессы, например дыхание и эритропоэз [10]. Медь тесно связана с изменениями в обмене железа. Она участвует в созревании и стимуляции ретикулоцитов и других гемопоэтических клеток путем активации цитохромоксидазы. Медь способствует устойчивости клеточных мембран и мобилизации железа, его транспорту из ткани в костный мозг. Медь считается основным активатором гемоглобина. В составе супероксиддисмутазы она принимает участие в функционировании антиоксидантной системы. При дефиците меди нарушаются эритро- и гранулоцитопоэз, что способствует развитию гипохромной анемии и нейтропении [4]. При недостаточности меди значительно уменьшается продолжительность жизни эритроцитов, однако механизм этого явления пока не установлен.

Изучение взаимодействия меди с железом в процессе кроветворения началось еще полтора века тому назад. В 1848 г. Millon сообщил о существовании особой формы «хлороза», обусловленной дефицитом меди. Дальнейшие наблюдения за молодыми женщинами, работающими на производстве меди, позволили сделать заключение о том, что медь каким-то образом препятствует развитию анемии. Первое исследование, проведенное Mendini в 1862 г., продемонстрировало эффективность меди в лечении анемии, что было подтверждено в последующих работах (1890 и 1930 гг.). В 1927 г. Warburg и Krebs заявили о существовании Cu/Fe связи, в т. ч. и обратной, когда статус железа влияет на мета-

боллизм меди. В 1950-60-х гг. Wintrobe и Cartwright с соавторами выделили и стали изучать возможные точки приложения действия меди на обмен железа: синтез гемоглобина; всасывание в кишечнике; высвобождение из депо и утилизацию в клетке во время синтеза. Разработка этих аспектов проблемы продолжается и сегодня с учетом современных достижений молекулярной биологии и генетики [16]. В частности, изучение двух белков меди, церулоплазмина и недавно открытого гепестина (hephaestin), позволило выделить два молекулярных звена, объединяющих метаболизм меди и железа [16].

На сегодняшний день известно, что негемическое железо всасывается из просвета кишечника в кровь путем серии шагов, начиная с переноса в эритроцит апикальным мембранным переносчиком DMT1 (divalent metal transporter 1). Для совершения этого шага необходимо, чтобы железо находилось в восстановленном виде, что обеспечивается редуктазой, дуоденальным цитохромом b, расположенным на апикальной мембране эритроцита. Из эритроцита железо переносится в кровь при помощи мембранного переносчика (транспортера) – ферропортина, который может транспортировать железо только в окисленном виде. Это окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} осуществляется медьзависимой ферроксидазой, называемой гепестин, в эритроцитах кишечника. Затем Fe^{3+} переносится в кровь и связывается с апоферритином (трансферрином). Если из-за дефицита меди «гепестин» инактивируется, то железо не окисляется, не переносится и может накапливаться в эритроцитах. Если в условиях недостатка меди железо не может эффективно всасываться, то не создаются запасы железа в депо и снижается уровень железа в сыворотке [25].

Уровни сывороточной меди и церулоплазмина (измеряется как белок или как активность оксидазы) – самые распространенные биомаркеры статуса меди. Они снижаются при медьдефицитных состояниях. Другие биомаркеры статуса меди: активность эритроцитарной и экстрацеллюлярной дисмутазы; активность цитохром-с-оксидазы в тромбоцитах и лейкоцитах; активность плазменной диаминооксидазы [18].

Наиболее ярким проявлением дефицита меди в организме являются низкая активность церулоплазмина в сыворотке; низкая концентрация меди и железа в крови; низкое содержание меди в печени; изменения гематологических показателей, включающие микроцитоз, гипохромную анемию, сниженные уровни Hb и Ht, эритроцитов, MCHC и повышение RDW. У медьдефицитных мышей был также повышен уровень ретикулоцитов и снижалась активность ферментов: эритроцитарной и печеночной суреоксидазы и цитохромоксидазы [25].

Многие проявления недостатка железа идентичны таковым при дефиците меди. Это происходит потому, что медь необходима для эффективной утилизации железа. Таким образом, имеются данные о существовании медьзависимых факторов в гемопоэтической системе, которые способствуют усвоению железа и эритропоэзу. Возможно, медь играет еще более важную роль в эритропоэзе, чем это представляется сегодня [25].

Роль марганца в кроветворении

Марганец также является одним из эссенциальных микроэлементов и служит кофактором многих мультиферментных систем, детерминирующих важнейшие биохимические и физиологические процессы в организме, а именно: синтез нуклеиновых кислот и метаболизм различных гормонов; имеются данные об участии марганца в синтезе молекул гемоглобина [10].

Роль марганца в синтезе гемоглобина остается неясной. Порфирин марганца был выделен из эритроцитов Borg

(1958), что, несомненно, свидетельствует о важном значении этого микроэлемента в метаболизме компонентов крови. Как бы то ни было, снижение уровней гемоглобина и гематокрита было описано Heiseke в экспериментальных работах по дефициту марганца [5].

Поступление марганца уменьшает тканевую концентрацию железа у крыс, и, наоборот, инъекции или пероральный прием препаратов железа снижают абсорбцию марганца (Davis, 1990).

Опыт назначения молодым женщинам в течение 120 дней железа (60 мг), марганца (15 мг) или комбинации марганец-железо (Davis, 1992) позволил сделать следующие выводы:

- изолированное введение только железа уменьшает содержание марганца в сыворотке и снижает активность супероксиддисмутазы марганца лимфоцитов;
- введение железа в сочетании с марганцем или только марганца повышает содержание марганца в сыворотке и супероксиддисмутазы марганца;
- введение только железа или железа в сочетании с марганцем увеличивает концентрацию сывороточного ферритина; комбинация железо-марганец лучше удовлетворяет потребность женщин в этих двух элементах, чем одно железо [5].

Концентрация марганца в плазме отражает усвоение этого элемента, поступающего с пищей. Уровни марганца у женщин, потреблявших его по 15 мг/сут, были выше по сравнению с теми, кто потреблял этот элемент по 1,7 мг/сут. Убедительных данных, свидетельствующих о том, что дефицит марганца представляет собой клиническую или социальную проблему, – нет.

Марганец выводится преимущественно с желчью. Повышение его уровня отмечено у больных с хроническими obstructивными заболеваниями печени и билиарного тракта, получающих парентеральное питание (включая стандартизованное по содержанию марганца) [17].

Многочисленные и непрекращающиеся исследования убедительно свидетельствуют о том, что медь и марганец тесно связаны с обменом железа и, следовательно, участвуют в кроветворении. Проблема эта еще до конца не изучена, поэтому продолжающиеся открытия генов и их мутаций, вовлеченных в метаболизм меди, марганца и железа, могут дать ключ для более глубокого понимания связей между этими элементами, их физиологическими и патологическими последствиями.

Таким образом, для успешной терапии ЖДС необходимо учитывать особенности взаимодействия микроэлементов в живом организме и помнить, что железо является не единственным микроэлементом, необходимым для синтеза гемоглобина. Поэтому среди ферропрепаратов особое место занимает препарат Тотема (Лаборатория Иннотек Интернациональ, Франция).

Тотема в лечении железодефицитных состояний

Препарат Тотема представляет собой питьевую суспензию в ампулах по 10 мл. Одна ампула содержит железа глюконат в количестве, равном 50 мг элементарного железа, марганца глюконат в количестве, равном 1,33 мг элементарного марганца, и меди глюконат в количестве, равном 0,7 мг элементарной меди. Одна упаковка препарата Тотема содержит 20 ампул. Ампулы легко вскрываются. Содержимое ампул растворяют в воде (с сахаром или без) или в любой другой пищевой жидкости (кроме чая, кофе и жидкостей, содержащих спирт). Желательно принимать препарат натощак.

Комплексный антианемический мультиэлементный препарат Тотема оптимально соответствует физиологии обмена

железа, так как содержит двухвалентное ферро-железо в комплексе со стимулятором его абсорбции органической глюконовой кислотой. Кроме того, в состав данного препарата входит облигатный микроэлемент – медь, обладающий синергетическим по отношению к железу действием. Более того, именно медь в составе медьсодержащего белка плазмы крови церулоплазмينا обеспечивает окисление абсорбированного двухвалентного феррожелеза в трехвалентное, что является непременным условием его связывания трансферрином и последующего транспорта в тканякцепторы железа. Входящие в состав Тотемы медь и марганец, являясь кофакторами супероксиддисмутазы, предохраняют молодые эритроциты от повреждающего действия свободных радикалов, в частности, ионизированного кислорода. Таким образом, препарат способствует как более эффективному купированию ЖДА, так и снижению побочных действий ферротерапии, связанных с оксидантным стрессом. Важным свойством препарата Тотема является его жидкая консистенция, обеспечивающая максимальный контакт содержащихся в нем микроэлементов с абсорбирующей поверхностью кишечных ворсинок [10].

Препарат Тотема показан для коррекции ЖДС (прелатентного и латентного) и лечения ЖДА, обусловленной кровопотерями алиментарного происхождения, при повышенных потребностях организма в железе в период интенсивного роста, при беременности и лактации. Благодаря эксклюзивной композиции и содержанию ряда эссенциальных микроэлементов препарат Тотема показан для профилактики и лечения микроэлементозов – патологических состояний, связанных с нарушением обмена микроэлементов в организме, частной формой которых является ЖДА [10].

Например, неврологические больные нередко нуждаются в длительном энтеральном или парентеральном питании. Описан случай развития анемии тяжелой степени вследствие дефицита меди у неврологического больного, развившейся спустя 5 лет после субарахноидального кровоизлияния. Анемия удалось вылечить после добавления к лечению препаратов меди [20].

При проведении парентерального питания в домашних условиях у пациентов с заболеваниями кишечника необходимо контролировать достаточность обеспечения организма микроэлементами. У 16 из 49 (33%) таких больных наблюдались клинические признаки дефицита микроэлементов, у 14 была выявлена ЖДА. У всех пациентов в сыворотке были снижены уровни цинка, меди, селена, магния, витаминов А и Е [15].

В другом случае у женщины 79 лет с паховой грыжей после резекции тонкого кишечника отмечалось осложненное течение раневого процесса, в связи с чем она получала препараты цинка. Спустя 6 месяцев после операции у больной развились анемия и нейтропения, а также определялся очень низкий уровень меди в сыворотке. Таким образом, применение цинка может способствовать развитию дефицита меди в организме [27].

В приведенных выше редких примерах развития анемии вследствие дефицита меди вполне оправданным могло быть применение препарата Тотема.

Противопоказаниями к применению препарата Тотема являются патологические состояния, при которых наблюдается повышенная аккумуляция железа в организме. К их числу относятся идиопатический гемохроматоз, приобретенный гемохроматоз, гипо- и апластическая анемия, некоторые наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена меди, в частности болезнь Вильсона–Коновалова, синдром Менкеса, наследственный медный токсикоз.

Взрослым и подросткам старше 12 лет препарат Тотема при ЖДА может быть назначен в дозе 100–200 мг элемент-

ного железа, или по 2–4 ампулы в сутки, что соответствует примерно 30 мг реально абсорбируемого железа. Беременным с латентным дефицитом железа для коррекции ЖДС с целью профилактики ЖДА препарат назначается в дозе 50 мг элементарного железа, или по 1 ампуле ежедневно в течение II и III триместров беременности. При лечении ЖДА у беременных и родильниц рекомендуемая доза Тотемы составляет 2–4 ампулы в день – в зависимости от степени тяжести анемии. Детям препарат Тотема можно назначать из расчета 5–10 мг элементарного железа на 1 кг массы тела ребенка в день. Количество входящих в состав препарата других эссенциальных микроэлементов – меди и марганца – оптимально соотносится с физиологическими потребностями организма в этих микроэлементах. Продолжительность курсового приема препарата Тотема – 3–6 месяцев [4, 10].

Тотема не вызывает серьезных побочных реакций. Как и другие железосодержащие средства, препарат окрашивает кал в черный цвет за счет остаточного невосставшегося в кишечнике железа, чего, однако, не следует опасаться. Может отмечаться временный эффект окрашивания зубов и языка, который быстро устраняется. Также могут наблюдаться явления тошноты или диареи.

Имеются данные об успешном применении Тотемы для лечения ЖДА легкой и средней тяжести у детей раннего возраста, у беременных женщин, девочек подросткового возраста и других контингентов больных [4, 5, 10, 26].

Исследование, проведенное в отделении патологии эритроцитов НИИ Детской гематологии с использованием высокочувствительного критерия дефицита железа – растворимых рецепторов к трансферрину, показало высокую эффективность препарата Тотема в коррекции железодефицитных состояний у детей раннего и старшего возраста, пациентов, находящихся на гемодиализе, беременных. Переносимость препарата также была хорошей во всех группах обследуемых [6].

Научные исследования по изучению эффективности препарата Тотема при лечении ЖДА у детей раннего возраста проводились в Грузии. Как следует из отчета о проведенном исследовании (2004), препарат Тотема можно считать одним из самых эффективных средств для лечения ЖДА легкой и средней степени тяжести у этой категории больных. Нормализация Hb достигалась быстро, стабилизировался обмен железа и меди, происходила стимуляция антиоксидантной системы. Препарат хорошо переносился, побочные явления возникали редко и легко устранялись [4].

ЖДА часто протекает на фоне дефицита меди. При лечении препаратом Тотема одновременное улучшение обмена железа и меди препятствует формированию железорезистентной формы анемии [4].

Препарат Тотема повышает антиоксидантный потенциал организма, о чем свидетельствуют возрастание показателя каталазы и снижение концентрации малонового диальдегида. При его применении в сыворотке крови повышается уровень интерлейкина-3, что указывает на улучшение пролиферационной активности системы эритроцитов [4].

В 2001 г. Министерством здравоохранения Республики Узбекистан утверждены методические рекомендации «Профилактика и лечение железодефицитных состояний мультиэлементным препаратом Тотема», предназначенные для врачей-гематологов, терапевтов, акушеров-гинекологов, педиатров. Методические рекомендации разработаны в НИИ гематологии и переливании крови Минздрава Республики Узбекистан, в них представлены результаты изучения фармакокинетики препарата Тотема у больных ЖДА, получавших 3–4 ампулы препарата в день (150–200 мг элементарного железа). Было показано, что максимальная концентрация СЖ, а также максимальный КНТ достигались к 3-му часу после принятой терапевтической дозы. Это происходит за счет то-

го, что жидкая консистенция препарата способствует быстрой диссоциации глюконата железа в просвет кишки, а также в связи с тем, что благодаря синергическому эффекту меди железо быстро и в значительных количествах абсорбируется в кишечнике и поступает в кровь. В результате достигается быстрый терапевтический эффект [10].

По данным В.П. Квашенко и соавторов (2002), эффективность лечения ЖДА у беременных женщин и у девочек-подростков с пубертатными кровотечениями с применением препарата Тотема была высокой, а побочные эффекты отмечались лишь у 2,1% пациенток в виде тошноты и металлического привкуса во рту. Ни одна пациентка не прекратила курс лечения Тотемой. По мнению авторов, это объясняется как комплексным составом препарата, так и уникальной формой – питьевым раствором, обеспечивающим наиболее комфортный прием, быстрое всасывание и минимальное раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта [5]. Такие же хорошие результаты были получены болгарскими учеными при лечении ЖДА у беременных и женщин, страдающих метроррагиями [26].

Таким образом, Тотема представляет собой уникальный комплексный антианемический препарат, содержащий три важнейших незаменимых микроэлемента – **железо, медь и марганец** – в оптимальных дозах, обеспечивающих физиологические потребности организма в этих микроэлементах, а также максимальный терапевтический эффект при лечении железодефицитной анемии у взрослых и детей. Жидкая консистенция и благоприятные органолептические свойства делают препарат Тотема очень удобным для использования, особенно в гематологической педиатрической практике. У детей, девочек-подростков с ювенильными маточными кровотечениями, беременных и родильниц, а также других контингентов Тотема может применяться для коррекции прелатентного и латентного дефицита железа (профилактика ЖДА) и лечения ЖДА легкой и средней степени тяжести. Учитывая уникальную композицию незаменимых микроэлементов, входящих в состав Тотемы, этот препарат также показан для профилактики и лечения патологических состояний, связанных с нарушением обмена микроэлементов в организме, частной формой которых является ЖДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркадьева. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. Учебно-методическое пособие. – М., 1999. – 58 с.
2. Дворецкий Л.И. Гипохромные анемии// Гематология. – 2001. – Т. 3, № 9.
3. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т. и др. Лабораторная диагностика анемий. – М., 2001. – 84 с.
4. Изучение эффективности препарата ТОТЕНЕМА, производства компани Laboratoire Innotech International (Франция), при лечении железодефицитной анемии среди детей раннего возраста с учетом особенностей системы эритрона. Клиническое исследование по ограниченной программе. Отчет о проведенной работе. Тбилиси, 2004.
5. Квашенко В.П., Айкашев С.А., Богослав Ю.П. и др. Современные подходы к лечению железодефицитных состояний у женщин// Перинатология та педітрія. – 2002. – № 1.

6. Ковригина Е.С., Казанец Е.Г., Крамян Н.А и др. Исследование метаболизма железа в оценке эффективности ферротерапии ЖДС у беременных. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя», 2004. – С. 90–91.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 1. – С. 48–51.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. «Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1997 году». – М., 1998.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. «Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году». – М., 2002.
10. Профилактика и лечение железодефицитных состояний мультиэлементным препаратом Тотема: Методические рекомендации. Ташкент, 2001.
11. Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батурина А.К. Распространенность и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 1. – С. 21–29.
12. Boojar MM, Goodarzi F, Basedaghat MA. Longterm follow-up of workplace and well water manganese effects on iron status indexes in manganese miners. Arch Environ Health 2002; 57(6): 519–28.
13. Ellingsen DG, Haug E, Ulvik RJ, et al. Iron status in manganese alloy production workers, J Appl Toxicol 2003; 23(4): 239–47.
14. Finley John W. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. Am J Clin Nutr 1999; 70: 37–43.
15. Forbes GM, Forbes A. Micronutrient status in patients receiving home parenteral nutrition. Nutrition 1997; 13 (11–12): 941–44.
16. Fox PL. The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. Biometals. 2003; 16(1): 9–40.
17. Gambling Lorraine, Ruth Danzeisen, Cedric Fosset, et al. Iron and Copper Interactions in Development and the Effect on Pregnancy Outcome. J Nutr 2003; 133: 1554–1556S.
18. Hambidge M. Biomarkers of Trace Mineral Intake and Status. J Nutr 2003; 133: 948–555.
19. Kim Y, Park JK, Choi V, et al. Blood manganese concentration is elevated in iron deficiency anemia patients, whereas globus pallidus signal intensity is minimally affected. Neurotoxicology 2005; 26(1): 107–11.
20. Kaido T, Hashimoto H, Okamura H, et al. Progressive severe anemia due to copper deficiency five years after subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci 2005; 12(2): 205–06.
21. Lakatos B, Szentmihalyi K, Vinkler P, et al. The role of essential metal ions in the human organism and their oral supplementation to the human body in deficiency states. Orv Hetil 2004; 145(25): 1315–19.
22. Ma AG, Chen XC, Xu RX, et al. Comparison of serum levels of iron, zinc and copper in anaemic and non-anaemic pregnant women in China. Asia Pac J Clin Nutr 2004; 13(4): 348–52.
23. Milchev N, Ivancheva Kh, Paskaleva V. Treatment of iron-deficiency anaemia with ferrous gluconate. Akush Ginekol (Sofia) 2004; 43 (Suppl. 3): 45–48.
24. Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, et al. Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst pregnant women in a rural area of Haryana. Indian J Pediatr 2004; 71(11): 1007–14.
25. Reeves PG, Nicholas V, Ralston C, et al. Contrasting and Cooperative Effects of Copper and Iron Deficiencies in Male Rats Fed Different Concentrations of Manganese and Different Sources of Sulfur Amino Acids in an AIN-93GBased Diet. J Nutr 2004; 134: 416–25.
26. Sigrđidov I, Ivanov S. Tothema – alternative in the treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia. Akush Ginekol (Sofia) 2004; 43 (Suppl. 2): 28–29.
27. Todd LM, Godber IM, Gunn IR. Iatrogenic copper deficiency causing anaemia and neutropenia. Ann Clin Biochem 2004; 41 (Pt 5): 414–46.