

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ І СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ОРАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ЗАЛІЗА



С.В. ВИДИБОРЕЦЬ

д. мед. н., професор, завідувач кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Залізодефіцитні стани (ЗС) – латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) і залізодефіцитна анемія (ЗДА) – є медичною і соціально-економічною проблемою, оскільки від них потерпають діти, підлітки, жінки репродуктивного віку, вагітні і породіллі, різні категорії хворих в акушерсько-гінекологічній, педіатричній і терапевтичній клінічній практиці. ЗДА та ЛДЗ поширені в усьому світі і негативно впливають на здоров'я людства. За даними ВООЗ / ЮНЕСКО (2000), ЗДА є досить поширеним захворюванням серед населення країн пострадянського простору. За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки як дефіцит заліза, так і перевантаження ним обумовлюють виникнення дисфункції клітин, а надалі – і організму в цілому. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес, у останні роки швидко зросли. Виявлення ключових молекул, зокрема регулюючого залізо пептиду гепсидину, розширення знань, яким чином вони регулюються та взаємодіють, сприяли створенню цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як показав аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції заліза, а гепсидину відводять провідну роль у регулюванні його обміну. Накопичений за останні роки матеріал про роль гепсидину в забезпеченні гомеостазу заліза потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення – з одного боку, з іншого – ми звернули увагу, що, незважаючи на той факт, що ще минуле століття ознаменувалось не тільки розробкою нових, високоефективних препаратів заліза, зокрема на основі гідроксид-полімальтозного комплексу неіонного тривалентного заліза, у науковій літературі відсутні роботи, у яких було б узагальнено сучасні погляди на механізми формування ЗДА і ЛДЗ та викладено сучасне бачення їх терапії, що й спонукало нас до цієї роботи.

Мета роботи – виконати аналітичний огляд останніх даних літератури стосовно сучасних уявлень щодо патогенезу формування сидеропенічного й анемічного синдромів при ЗДА, продемонструвавши роль гепсидину; систематизувати та узагальнити дані щодо лікування ЗДА оральними засобами заліза в клінічній практиці та розробити патогенетично обґрунтовані рекомендації з їх призначення.

Залізо – есенціальний елемент, токсичний при надлишковому накопиченні. Складні механізми його регулювання еволюціонували для підтримання гомеостазу у клітинах і тканинах різних організмів. У даному огляді розглядаються білки, що беруть участь у транспортуванні та зберіганні заліза, та їх регулююча роль у забезпеченні здоров'я і розвитку захворювань. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферменти, що каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів. Водночас надлишок вільного заліза призводить до локального ушкодження тканин за рахунок підвищення активності утворення вільних радикалів і активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі досить вузький і суворо контролюється, насамперед, з метою уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів при його рециркуляції зі старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється кількома протеїнами, до яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізов'язуючі елементи (IRE) та залізов'язуючий протеїн (IRP).

У процесі регуляції гомеостазу заліза бере участь низка білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Усмоктування заліза відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби в ньому організмі. При зниженні вмісту заліза у тканинах нижче критичного рівня ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію і зниження абсорбції заліза. На різних етапах цього процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептора трансферину в дуоденальних криптах і, відповідно, усмоктування заліза. У свою чергу, транспортування заліза у тканини здійснюють HFE і феропортин. При



Основна кількість заліза, необхідна організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів при його рециркуляції зі старіючих еритроцитів

цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи трансферин із високим ступенем афінності, а за допомогою феропортину відбувається безпосереднє надходження заліза через мембрану в плазму.

У плазмі **функцію транспорту заліза** виконує головний залізотранспортний білок **трансферин**, а накопичуються запаси заліза у **феритині**. Крім того, у метаболізмі заліза бере участь **лактоферин** – залізов'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Потреба організму в залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин – основні регулятори виходу заліза з макрофагів та посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику.

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження і утилізація взаємопов'язані, хоча і дистанційно віддалені процеси. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, який впливає на зазначені процеси. Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин. **Гепсидин** є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, із 4 дисульфідними місточками, який синтезується в печінці. Гепсидин у людини утворюється із С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше гепсидин було виділено із сечі і описано у 2001 р. С.Н. Park і співавт. Надалі пептид гепсидину виділили також із плазми. Пропептид гепсидину кодується матричною РНК (мРНК), що

генерується із третього екзону гена USF2, який розташований на хромосомі 19. Н.Н. Hunter і співавт. (2002) установили структуру молекули гепсидину. Цей пептид за формою нагадує шпильку, у якій два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними місточками у конфігурації, подібній до драбини. Незвичайною ознакою молекули гепсидину є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік повороту «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Перш за все, гепсидин має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів гепсидин здатний розривати бактеріальну мембрану завдяки своїй структурі – просторовому розділенню бічних ланцюгів: гідрофільних (позитивно заряджених) і гідрофобних (негативно заряджених). Разом із тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидини різних ссавців мають вражаюче подібні за іден-

тичністю амінокислотні послідовності. Постійність молекули гепсидину навела дослідників на думку, що цей пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відмічено, що рівень гепсидину в сечі, в разі розвитку системної інфекції, підвищується у 100 і більше разів. Це лягло в основу припущення, що гепсидин є медіатором вродженого імунітету. Проте, як було з'ясовано впродовж останніх років, роль гепсидину в організмі є значно багатограннішою, ніж антибактеріальний захист. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза було уперше показано С. Pigeon і співавт. (2001), які довели, що надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами. Означені дослідники показали, що мРНК протопептиду гепсидину експресується під впливом не тільки багатого на залізо харчування, а й ліпополісахаридів.

Сучасні генно-інженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей показали, що гепсидин є негативним регулятором захоплення заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки в ліній мишей із відсутнім геном USF2, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігали стан, характерний для гемохроматозу. У подальших працях R.F. Fleming і W.S. Sly (2001) було висловлено припущення, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних захворюваннях. Подальші дослідження, проведені на ліній трансгенних мишей зі збільшеною продукцією гена

USF2, показали, що суперекспресія гепсидину призводить до гострого дефіциту заліза. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок гострої анемії свідчила про те, що гепсидин також є негативним регулятором транспорту заліза на плацентарному рівні у плода. Миші з частковим блокуванням гена гепсидину виживали, хоча і страждали на дефіцит заліза, який не міг бути повністю поповненим шляхом парентерального уведення заліза. Тому автори дійшли висновку, що **гепсидин здійснює блокуючий ефект на транспортування заліза, включаючи клітини внутрішнього епітелію, макрофаги, плаценту та інші типи клітин.**

У працях D.A. Weinstein і співавт. (2002), G. Nicolas і співавт. (2002), E. Nemeth і співавт. (2004) та в пізніших дослідженнях доведено домінуючий вплив гепсидину у патогенезі дефіциту заліза при хронічних і запальних захворюваннях. Ці дослідження проводили як у експеримен-



Джузеппе Арчимбольдо «Портрет імператора Рудольфа II в образі Вертумна», 1590 г.



В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний дефіцит заліза, кінцевою жертвою якого стає процес синтезу гемоглобіну

тах на трансгенних лініях мишей, так і на добровольцях з інфекційними захворюваннями і запаленням. E. Nemeth і співавт. дослідили рівні гепсидину і низки цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому уведенням ліпополісахаридів. З'ясувалося, що через три години після уведення ліпополісахаридів відбувалося збільшення рівня прозапального цитокіну – інтерлейкіну 6-го типу (ІЛ-6), а вже через шість годин визначалися цикл експресії гепсидину і зниження рівня заліза в сироватці. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими, і вона швидко поверталась до норми, при цьому одночасно різко підвищувались рівні інтерферону, фактора некрозу пухлин типу α та ІЛ- 1β . Було показано, що експресія мРНК гепсидину при бактеріальній інфекції може підвищуватись у кілька тисяч разів, а рівень гепсидину в сечі – у сотні разів. Під час зазначених експериментів одночасно з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового феритину та ІЛ-6. Імовірно, бактерії і патогенспецифічні молекули, такі як ліпополісахариди, діють на макрофаги, включаючи печінкові клітини Купфера, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6, який, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається при пухлинах: підвищуються рівні гепсидину, феритину та ІЛ-6, розвивається анемія. Це ще раз підтверджує думку про те, що збільшення продукції гепсидину при запаленні і здатність трансгенного або тумормодифікованого гепсидину пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів заліза пов'язані із ключовою роллю гепсидину в метаболізмі заліза.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. За означених умов спостерігали зменшення експресії гена гепсидину, що призводило до збільшення засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишечника. При гіпоксії відбувається підвищення рівня індукованого гіпоксією фактора (HIF- 1α), який синтезується у нирках і контролює експресію гена еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізмі заліза. Очевидно, що безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF- 1α відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається збільшення рівня еритропоетину й еритропоетичної активності, що призводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин і використання його для синтезу гемоглобіну. Пригнічення синтезу гепсидину має місце як при дефіциті заліза, наприклад, у трансгенних мишей ліній *sla* і *mk* із генетично обумовленим обмеженням усмоктування заліза в тонкому кишечнику, так і при гемолітичних анеміях, спричинених уве-

денням фенілгідрозину. Супресивний вплив гемолітичної анемії на синтез гепсидину спостерігали навіть при перевантаженні організму залізом і тим самим підтверджували, що потреба еритропоезу в залізі є більш істотним стимулом, ніж надлишок заліза, який має викликати індукцію гепсидину. Ця ієрархія ефектів пояснює, чому при гемолітичних анеміях розвивається гемосидероз. Оскільки в подібних випадках зменшення синтезу гепсидину призводить до перевантаження організму залізом, очевидно, що тільки хелатна терапія може запобігати наростанню надлишку заліза. Імовірно, що в майбутньому може бути встановлено, що зазначену роль візьмуть на себе антагоністи гепсидину, які зможуть регулювати всмоктування заліза.

При спадковому гемохроматозі, спричиненому мутаціями в гені білка HFE, спостерігали помірне зниження продукції гепсидину. Проте виявлено кілька сімей із мутаціями безпосередньо в гені гепсидину, у яких спостерігали різкий дефіцит самого гепсидину. Для цього виду спадкового гемохроматозу властивий надзвичайно ранній прояв захворювання з украй тяжким перебігом і можливою загибеллю хворих віком до 30 років.

На підставі проведених досліджень E. Nemeth і співавт. (2004) запропонували схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм заліза. Відповідно до висловленого ними припущення, ІЛ-1 стимулює синтез лактоферину, який зв'язує залізо з більшою афінністю, ніж трансферин. Залізо, зв'язане з лактоферином, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді феритину, ускладнюючи таким чином сполучення заліза з еритроїдними клітинами. Надалі підвищується рівень ІЛ-6, який впливає на експресію гепсидину, що супроводжується зменшенням абсорбції заліза в кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес викликає дефіцит заліза, що зумовлює зменшення проліферації мікроорганізмів. Але, з іншого боку, дефіцит заліза призводить до ураження системи імунного захисту, змінюючи й ушкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів. Надлишок заліза також негативно впливає на зазначені клітини. Враховуючи взаємодії між ІЛ-6 і гепсидином, очевидно, можна представити таку схему: концентрація ІЛ-6, як основного прозапального агента, різко може збільшуватися при запаленні, що призводить до індукції гепсидину гепатоцитами, а останній блокує вихід заліза з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що супроводжується гіпоферемією і надалі – виникненням анемії.

Як уже було зазначено, абсорбція заліза як із тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступеневим процесом, у якому

бере участь цілий каскад білків. Для того, щоб відповісти на запитання, яким чином гепсидин регулює транспорт заліза, було вивчено показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень гепсидину на експериментальній моделі залізодефіцитного стану і при запаленні, спричиненому уведенням повного ад'юванта Фрейнда¹. При дефіциті заліза відбувалось зменшення мРНК гепсидину і, відповідно, підвищувались значення дуоденального цитохрому В (DcytB), DMT-1 і феропортину, а рівень гефестину не змінювався. При уведенні ад'юванта Фрейнда мРНК гепсидину максимально збільшувалась через вісім годин, а синтез DcytB і DMT-1 зменшувався через 16 год; при цьому значення феропортину і гефестину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії гепсидину із DMT-1 залишається ще досить багато питань. Наприклад, показано, що час пригнічення мРНК гепсидину змінюється зі збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин крипти в епітеліальні клітини, але немає чіткої ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, незважаючи на очевидність факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем заліза, наразі немає розуміння природи цього сигналу. Установлено, що мРНК гепсидину не містить регуляторні механізми, що розпізнають залізо, але може регулюватися транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза.

Таким чином, **гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних і запальних захворюваннях і зв'язуючою ланкою між станом природного імунітету і метаболізмом заліза.** Якщо це положення правильне, то в майбутньому можливим є застосування гепсидину і його антагоністів як засобів терапії при гемохроматозі та при анемії запалення, резистентній до дії еритропоетину.

Для визначення гепсидину наразі в основному застосовують два методи: вимірювання концентрації мРНК гепсидину або визначення рівня гепсидину в сечі (у перерахунку на креатинін). Обидва методи трудомісткі і досить високовартісні. Враховуючи фундаментальне значення визначення гепсидину для проведення диференціальної діагностики анемії, А.А. Левіна і співавт. (2005) розробили відносно простий і недорогий метод із застосуванням імунохімічного аналізу. Суть методу полягає у використанні антитіл до С-термінального пептиду прогепсидину – 48-амінокислотного попередника гепсидину, який міститься

в плазмі крові і має всі антигенні властивості гепсидину. Встановлено, що рівень гепсидину у практично здорових людей (як дорослих, так і дітей) коливається в межах 60–80 пг/мл, складаючи у середньому $60 \pm 8,5$ пг/мл. У хворих на залізодефіцитну анемію з верифікованим дефіцитом заліза виявлено істотне зниження показника концентрації гепсидину, що має пряму кореляцію з рівнем гемоглобіну. Аналогічні дані отримали й інші дослідники з огляду на роль гепсидину в метаболізмі заліза.

У пацієнтів з анемією на тлі різних запальних захворювань рівень гепсидину, як і очікувалось, був підвищеним і коливався в межах 250–400 пг/мл. Причому підвищення значень гепсидину не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеній категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 разів) рівень ІЛ-6. Ці дані співпадають із думкою про тісну взаємодію ІЛ-6 і гепсидину, що призводить у підсумку до зменшення проліферації мікроорганізмів. В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний дефіцит заліза, кінцевою жертвою якого стає процес синтезу гемоглобіну.

ПРОБЛЕМА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ЗДА

Ще 1894 р. англійський хімік Фентон продемонстрував, що сульфат заліза і перекис водню викликають окислення тартронової кислоти, що зумовлює фіолетове забарвлення при додаванні їдких лугів. Означене лягло в основу відкриття реакції Фентона, яка сприяє утворенню гідроксильних радикалів (-ОН), досить активних видів хімічних сполук у біологічних системах: $Fe(II) + H_2O_2 \rightarrow Fe(III) + -OH + -OH$. Як свідчить ця формула, функціонування двовалентного заліза – Fe(II) – в окисних реакціях пов'язане з утворенням активних форм кисню (АФК).

Для розуміння ступеня залучення вищеведеної хімічної реакції до біологічної системи організму суттєвою є **концепція каталітичного, або вільного заліза**, яка включає, крім здатності заліза до дифузії (або транспорту в організмі), також достатню його окисно-відновну активність. У біологічних умовах при нейтральних рН відновний потенціал Fe(III) складає 772 мВ, що є близьким до пари суміші вода–кисень. Однак у нейтральному середовищі Fe(III) може розчинятися у воді лише в дуже низьких концентраціях (порядку 10–17 моль/л). У діапазоні окисно-відновних потенціалів від +460 мВ до -160 мВ Fe(III) може бути відновлене до Fe(II) радикалом O_2^- , а вже потім двовалентне залізо бере безпосередню



ЗДА супроводжується формуванням вторинних окисдаивних порушень на фоні дефіциту заліза, ступінь вираженості яких залежить від соматичного стану пацієнта, вираженості патофізіологічних змін в організмі

¹Ад'юванти – речовини, які неспецифічно посилюють імунну відповідь на антигени. Повний ад'ювант Фрейнда, основним компонентом якого є вакцина БЦЖ, активує Т-хелпери 1-го типу і стимулює переважно розвиток клітинно-опосередкованого імунітету (прим. ред.).



Засоби заліза для орального прийому поділяють на:

- іонні – залізовмісні засоби, що мають у своєму складі іони заліза;
- неіонні – містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза

участь у реакції Фентона. Разом з тим, відомо, що утворення вільних радикалів відбувається при радіолізі води у випадку дії іонізуючого випромінювання, а також те, що іони заліза здатні суттєво збільшити кількість супероксидних іонів. Необхідно пам'ятати, що каталітичне залізо може сприяти збільшенню утворення АФК, ушкодженню біологічних молекул, зокрема ДНК, із відповідними віддаленими наслідками.

Зрозуміло, що наразі для виявлення локалізації каталітичного заліза в клітинах тканин може бути використана лише обмежена кількість даних через складність застосування відповідних методик його виявлення. Існує припущення про наявність невеликих клітинних лабільних пулів заліза, здатних розчинятися шляхом утворення хелатів із біологічними молекулами із низькою молекулярною масою. Цей пул заліза, як мінімум, розглядають як частково відповідальний за утворення АФК, що має патологічні наслідки.

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

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

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

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

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЗДА

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

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

Користь від застосування ЛЗ визначають за ступенем виліковування (одужання), покращення загального стану пацієнта і зменшення вираженості симптомів захворювання, із приводу якого застосовували ЛЗ, інтенсивністю реакції відповіді організму на введення ЛЗ та тривалістю дії ЛЗ.

Групу ризику, пов'язаного із розвитком побічних реакцій ЛЗ, згідно з міжнародними підходами (ВООЗ, директиви ЄС), складають: діти раннього віку (особливо недоношені і новонароджені); особи похилого і старечого віку; вагітні; пацієнти з ураженням органів, що здійснюють біотрансформування і екскрецію ЛЗ або їхніх активних метаболітів; хворі із тяжким анамнезом; пацієнти, які отримують тривалий курс фармакотерапії, а також ті, що отримують понад чотири ЛЗ (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непередбачуваними).

Побічні реакції ЛЗ поділяють на:

- тяжкі – становлять загрозу життю пацієнта, призводять до зниження працездатності, потребують подовження термінів госпіталізації, викликають розвиток пухлин, уроджені аномалії, призводять до летальних наслідків;
- легкі – будь-які побічні реакції, які не входять у групу тяжких;

• очікувані – побічні реакції, характер і тяжкість яких підтверджується наявною про них інформацією, наприклад, в інструкції-вкладишу для медичного застосування ЛЗ;

• неочікувані – побічні реакції, характер і тяжкість проявів яких не узгоджується із наявною про них інформацією.

Сучасна медицина має у своєму арсеналі багато препаратів заліза як для внутрішнього прийому, так і для парентерального введення. Засоби заліза для внутрішнього прийому містять солі як двовалентного (Fe^{2+}), так і тривалентного (Fe^{3+}) заліза. Ринок засобів заліза на сьогодні достатньо великий, що значно дезорієнтує лікаря і хворого у виборі препарату для терапії. На жаль, реалії сьогодення такі, що не завжди представництва фірм-виробників надають об'єктивну неупереджену інформацію про засоби заліза, які вони пропонують українському споживачеві.

Засоби заліза для орального прийому, що застосовуються для лікування ЗДА в Україні, можна розподілити на дві великі групи:

1) іонні – залізозмісні засоби, що мають у своєму складі іони заліза;

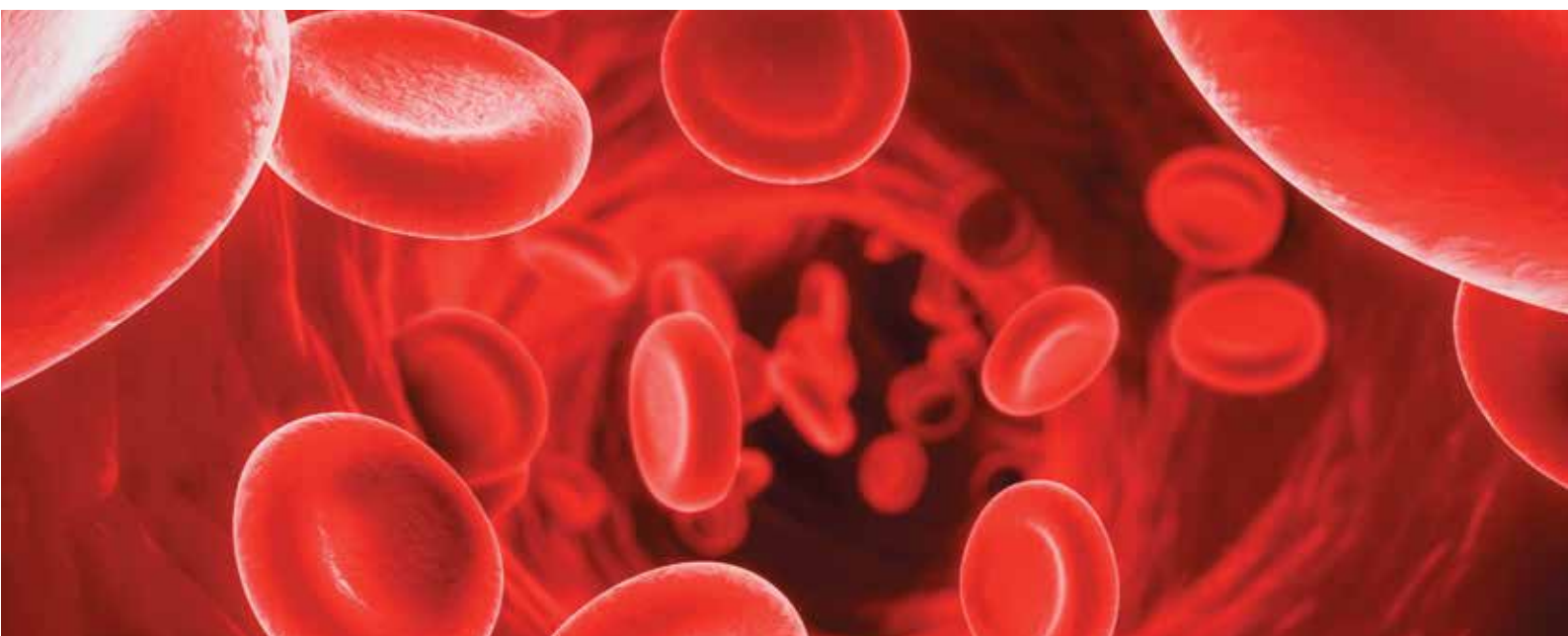
2) неіонні – містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза.

Означені дві групи препаратів **різняються за механізмами усмоктування заліза**. Лікар повинен призначати оральні іонні форми заліза тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА і з урахуванням анамнезу, віку, фізіологічного стану хворого, наявних супутніх захворювань. Так, хворим на ЗДА похилого і старечого віку з обережністю слід призначати засоби, які містять іонне залізо у формах, що забезпечують пролонговане його вивільнення. В означеній категорії хворих спостерігаються сповільнена перистальтика кишечника, затвердіння, порушення всмоктування, а тому в кишечнику можуть накопичуватись концентрації заліза, що є шкідливими.

Ферокінетичні дослідження показали, що **швидше й інтенсивніше усмоктуються солі сульфату заліза, потім глюконату, далі хлориду і фумарату та гліцину сульфату**. Залізо з іонних сполук усмоктується переважно у двовалентній формі, оскільки солі тривалентного заліза

утворюють у кислому середовищі шлунка важкорозчинні гідроксиди. Добре розчинні сполуки Fe^{2+} проникають до мікроборсинок ентероцитів шляхом не тільки активного всмоктування, а й пасивної дифузії, що посилює їх ушкоджуючу дію за рахунок окисдаивних змін (див. вище). У порожнині кишечника солі заліза взаємодіють із компонентами їжі і лікарськими засобами (фітини, оксалати, таніни, антациди тощо), що спричинює зменшення абсорбції заліза. Враховуючи останній факт, іонні сполуки заліза призначають натще, за 45–60 хв до вживання їжі, однак це посилює ушкоджуючу дію цих препаратів на слизову оболонку травного тракту. **Високі розчинність і дисоціативні властивості, дуже швидке і різке всмоктування та його пасивний механізм обумовлюють низку побічних ефектів і небажаних властивостей іонних сполук заліза**. Пероральне призначення препаратів іонного заліза може ускладнюватися такими явищами, як анорексія, нудота, металевий присмак у роті, відчуття переповнення шлунка, блювання, затвердіння або діарея. Патогенетично діарея в разі призначення препаратів заліза, як правило, обумовлена утворенням у кишечнику сірчистого заліза із сірководню, що там міститься. Сірчисте залізо стимулює скоротливу функцію гладких м'язів стінки кишечника, що проявляється діареєю. **Побічні ефекти, властиві препаратам іонного заліза, призводять до відмови хворих від лікування** або ж хворі переключаються на прийом ліків із неадекватним вмістом заліза (наприклад, полівітаміни з мікроелементами і залізом). Таким шляхом зводяться нанівець рекомендації лікаря, не виконується програма лікування і не досягається головне завдання – лікування ЗДА не дає ефекту.

Усе вищевикладене змусило шукати нові, ефективні лікарські засоби заліза для лікування ЗДА. Були створені і, як свідчать останні оприлюднені дані, добре себе зарекомендували **препарати заліза в неіонній формі**. Їх створено на основі гідроксид-полімальтозного комплексу (**Мальтофер**), який складається із багатоядерних центрів гідроксиду Fe^{3+} , що оточені зв'язаними молекулами полімальтози. Унікальна хімічна структура комплексу наближена до природної структури сполучення заліза у феритині. Молекулярна маса комплексу утруднює його дифузії через мембрану



слизової оболонки травного тракту, що забезпечує **засвоєння заліза із кишечника шляхом активного контрольованого всмоктування та відсутність досить шкідливої міжклітинної дифузії**. При цьому зберігаються фізіологічні процеси саморегулювання – у разі насичення організму залізом його резорбція припиняється, що **повністю виключає можливість передозування і отруєння**. У порожнині кишечника гідроксид-полімальтозний комплекс Fe^{3+} **майже не взаємодіє з компонентами їжі і лікарськими засобами**, що дає змогу застосовувати цю групу препаратів незалежно від режиму харчування і терапії основного чи супутніх захворювань. Препарати цієї групи через мінімальні побічні ефекти, хорошу переносимість і виражену терапевтичну результативність мають добру перспективу та вже давно пріоритетно використовуються в багатьох країнах світу.

Призначають оральні форми заліза дорослим із легким та середнім ступенем тяжкості ЗДА із розрахунку 1–1,5 мг елементарного заліза на 1 кг маси хворого, при тяжкому перебігу – 2 мг/кг, у дітей шкільного віку – 2–4 мг/кг, у дошкільнят – 4–6 мг/кг. У педіатричній практиці існують спеціальні формули, що дають змогу вираховувати добову та курсову дози заліза.

Критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА є поява ретикулоцитозу в периферичній крові на 5–7-й день від початку призначення терапії. Відсутність ретикулоцитозу свідчить про те, що лікування є патогенетично необгрунтованим, тобто діагноз верифіковано неправильно. Непрямим свідченням ефективного лікування препаратами заліза є підвищення концентрації гемоглобіну щодоби на 1 г/л (**період очікуваного приросту гемоглобіну настає не раніше, ніж через 21 день від початку лікування**). Цей показник варіює залежно від ступеня вираженості анемії: чим тяжчий перебіг, тим більший приріст гемоглобіну.

Перший етап лікування пероральними засобами заліза має тривати до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокритного числа і складає в середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичен-

ня депо заліза, що триває 2–3 міс. Він необхідний для відновлення запасів заліза, що контролюється за показником концентрації феритину в сироватці крові (за умови усунення причини, що викликала дефіцит заліза). Після насичення депо заліза дозу препаратів зменшують до 30–60 мг на добу. Якщо джерело крововтрати неможливо усунути, то прийом препаратів заліза постійно повторюють під контролем показників метаболізму заліза та картини периферичної крові.

ВИСНОВКИ

Отже, підсумовуючи вищесказане, можна зробити такі висновки:

1. ЗДА супроводжується формуванням вторинних оксидативних порушень на тлі дефіциту заліза.

2. Ступінь розвитку біологічних і медичних наук на сьогодні дає змогу стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, який забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають, і невдовзі ми ще глибше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Очевидно, буде встановлено нові, можливо, ключові субстанції, знання особливостей обміну яких дозволять повноцінніше справлятися з порушеннями обміну заліза.

3. При лікуванні ЗДА мають бути дотримані принципи індивідуалізованого підходу з призначенням високодозованих засобів заліза, які дають виражений клінічний ефект при малій вірогідності побічної дії. Лікування ЗДА має тривати не тільки до нормалізації показників периферичної крові, а й до відновлення заліза в тканинах (формування депо). Паралельно призначенню засобів заліза усувають причину виникнення ЗДА. Знання особливостей дії залізовмісних препаратів забезпечує високу ефективність патогенетично обгрунтованого її лікування. Застосування гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза (Мальтофер) супроводжується мінімальними побічними ефектами, що значно підвищує комплаєнтність лікування: неухильне дотримання пацієнтами призначених програм терапії, виконання повного обсягу призначень і термінів лікування ЗДА покращує якість життя хворих і прискорює одужання.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Видиборець С.В.

Особливості перебігу та лікування анемії, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза і вітаміну B_{12} : монографія / С.В. Видиборець, С.М. Гайдукова, О.В. Сергієнко, О.І. Черноброва. – К: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2011. – 113 с.

Vydyborets SV

Features of clinical course and treatment of anemia that is caused by a combination of iron deficiency and vitamin B_{12} : Monograph / SV Vydyborets, SM Gaydukova, OV Sergienko, OI Chernobrova. – K: NMAPE named after PL Shupyk, 2011. – 113 p.

2. Видиборець С.В.

Донорство крові та метаболізм заліза: монографія / С.В. Видиборець, Ю.Ю. Дерпак, О.В. Сергієнко. – Вінниця; Бориспіль: Мерк'юрі-Поділля, 2012. – 143 с.

Vydyborets SV

Blood and iron metabolism: Monograph / SV Vydyborets, JJ Derpak, OV Sergienko. – Kiev, Borispol: Mercury-Podylly, 2012. – 143 p.

3. Сергієнко О.В.

Діагностика та корекція прихованих порушень метаболізму еритроцитів у донорів крові: монографія / О.В. Сергієнко, С.В. Видиборець. – К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2011. – 159 с.

Sergienko OV

Diagnosis and correction of latent metabolic disorders of red blood cells in donors: Monograph / OV Sergienko, SV Vydyborets. – K: NMAPO named after PL Shupyk, 2011. – 159 p.

4. Видиборець С.В.

Залізодефіцитна анемія: навч.-метод. посіб. для студ. і слухачів системи післядиплом. навчання мед. вчз III–IV рівнів акредитації / С.В. Видиборець, С.М. Гайдукова, О.І. Черноброва та ін. – 2-ге вид., переробл. та доповн. – Вінниця; Бориспіль: Мерк'юрі-Поділля, 2012. – 237 с.

Vydyborets SV

Iron deficiency anemia: Teach method. handbook. for students. and students of postgraduate. medical training. University III–IV levels of accreditation / SV Vydyborets, SM. Haydukova, OV Chernobrova et al. – 2nd ed. – Kiev, Borispol: Mercury-Podylly, 2012. – 237 p.

5. Новак В.Л.

Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гематологія» / В.Л. Новак, М.П. Жданова, Р.М. Таран та ін. – Львів: ЗУКЦ, 2011. – 202 с.

Nowak VL

Clinical protocols of care to patients in specialty «Hematology» / VL Nowak, MP Zhdanov, RM Taran and others. – Lviv: ZUKC, 2011. – 202 p.

6. Корнева В.В.

Оптимальный выбор энтеральных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии у детей / В.В. Корнева // Современная педиатрия. – 2013. – №3 (51). – С. 33–38.

Coreneva VV

Optimal choice of enteral iron supplementation in the treatment of iron deficiency anemia in children / VV Coreneva // Contemporary Pediatrics. – 2013. – № 3 (51). – P. 33–38.

7. Лановенко И.И.

Современные представления о транспорте и утилизации кислорода в организме и кислородных режимах организма / И.И. Лановенко // Нове в гематології та трансфузіології. – 2007. – Вип. 6. – С. 26–40.

Lanovenko II

Modern views on the transport and utilization of oxygen in the body and the body of the oxygen modes / II Lanovenko // New in hematology and transfusiology. – 2007. – V. 6. – P. 26–40.

8. Милованова Л.

Железо (III) гидроксид полимальтозат – препарат нового поколения для лечения железодефицитной анемии / Л. Милованова, Ю. Милованов, Л. Козловская // Врач. – 2013. – №1. – С. 54–57.

Milovanova L.

Iron (III) hydroxide polymaltosate – a new generation of drug for the treatment of iron deficiency anemia / L. Milovanova, Milovanov Yu, L. Kozlovsky // Doctor. – 2013. – № 1. – P. 54–57.

9. Никитина Л.Ю.

Оксидативный стресс и бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой в спорте высоких достижений: существует ли взаимосвязь? / Л.Ю. Никитина, Ф.И. Петровский, С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – №5. – С. 99–104.

Nikitina LY

Oxidative stress and bronchoconstriction induced by exercise in the sport of high achievement: is there a relationship? / LY Nikitina, FI Petrovsky, SK Soodaeva // Pulmonology. – 2012. – № 5. – P. 99–104.

10. Казюкова Т.В.

Трудности диагностики и лечения дефицита железа и железодефицитной анемии / Т.В. Казюкова, А.М. Алиева, Н.Н. Шевченко и др. // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №2. – С. 77–85.

Kazyukova TV

Difficulties in the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia / TV Kazyukova, AM Aliyeva, NN Shevchenko et al. // Pediatrics. – 2013. – T. 92, № 2. – P. 77–85.

11. Тютюнник В.Л.

Возможности коррекции железодефицитной анемии средней и тяжелой степени у родильниц // В.Л. Тютюнник, А.А. Балушкина, Н.Е. Кан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, №1. – С. 16–20.

Tyutyunnik VL

Possibility of correction of mild and severe iron deficiency anemia at postpartum women // VL Tyutyunnik, AA Balushkina, NE Kan // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2013. – V. 12, № 1. – P. 16–20.

12. Орлова М.А.

Фуллерены и оксидативный стресс / М.А. Орлова, Т.П. Трофимова, А.П. Орлов и др. // Онкогематология. – 2012. – №4. – С. 11–15.

Orlova MA

Fullerenes and oxidative stress / MA Orlova, TP Trofimova, AP Orlov and others // oncology. – 2012. – № 4. – P. 11–15.

13. Чернов В.М.

Какой препарат следует выбрать при лечении железодефицитной анемии у детей – солевой или на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа? / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Педиатрия. – 2012 – Т. 91, №5. – С. 90–96.

Chernov VM

Which drug should be chosen for the treatment of iron deficiency anemia in children – a salt or hydroxide based polymaltose iron complex? / VM Chernov, IS Tarasova // Pediatrics. – 2012 – T. 91, № 5. – P. 90–96.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ ОРАЛЬНЫХ ФОРМ ЖЕЛЕЗА

С.В. Выдыборец, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

В обзоре литературы приведены современные представления о механизмах формирования железодефицитных состояний и анализ состояния проблемы назначения патогенетически обоснованного лечения железодефицитной анемии (ЖДА). Дан краткий сравнительный анализ железосодержащих лекарств, используемых в Украине. Изложены современные принципы лечения ЖДА. Сделан вывод о том, что при адекватном лечении с помощью современных железосодержащих медикаментов можно успешно добиться положительного клинического эффекта. Приведены данные о высокой эффективности и хорошей переносимости при лечении ЖДА препаратов Fe^{3+} , созданных на основе гидроксид-полимальтозных комплексов.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, трансферрин, железо, препараты железа.

MECHANISMS OF IRON DEFICIENCY FORMATION AND MODERN APPROACH TO ADMINISTRATION OF ORAL IRON FORMS

S.V. Vydoborets, MD, professor, Head of the Hematology and Blood Transfusion Department, P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The review of literature presents the modern understanding of the mechanisms of formation of iron deficiency and an analysis of the problem of destination pathogenesis based treatment for iron deficiency anemia (IDA). A brief comparative analysis of the iron-containing drugs, which are used in Ukraine describes the modern principles of treatment of IDA. The conclusion is that for adequate treatment with iron modern medicine can successfully achieve positive clinical effect. The article presents data on the high efficacy and good tolerability in the treatment of IDA of iron preparations, which are based on hydroxide polymaltose complexes.

Keywords: iron deficiency anemia, transferrin, iron, iron drugs.