

# Нові можливості корекції залізодефіцитних станів у практиці сімейного лікаря

Л.Ф. Матюха

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті розглянуто основні причини розвитку залізодефіциту та залізодефіцитної анемії (ЗДА) у практиці сімейного лікаря, зокрема стани, що супроводжуються значним збільшенням фізіологічної потреби у залізі. Особливу увагу приділено клінічним аспектам залізодефіциту та ЗДА у жінок репродуктивного віку. Описані відмінності у всмоктуванні гемового та негемового заліза. Розкриті переваги профілактики та дієтичної корекції залізодефіцитних станів за допомогою комбінації гемового заліза та сульфату заліза (Ріхтер ФерроБіо) з огляду на значущість для пацієнтів питань переносимості та безпеки.

*Ключові слова:* залізо, залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, гемове залізо, Ріхтер ФерроБіо.

## New possibilities of correction of iron deficiency conditions in the practice of a family doctor

L.F. Matyukha

The article considers the main causes of iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA) in the practice of a family doctor, in particular - conditions accompanied by a significant increase in the physiological need for iron. Special attention is paid to the clinical aspects of iron deficiency and IDA in women of reproductive age. Differences in the absorption of heme and nonheme iron are described. The advantages of prevention and dietary correction of iron deficiency conditions using a combination of heme iron and ferrous sulfate (Richter FerroBio) are revealed, taking into account the importance of tolerability and safety issues for patients.

*Key words:* iron, iron deficiency, iron deficiency anemia, heme iron, Richter FerroBio.

## Новые возможности коррекции железодефицитных состояний в практике семейного врача

Л.Ф. Матюха

В статье рассмотрены основные причины развития железодефицита и железодефицитной анемии (ЖДА) в практике семейного врача, в частности состояния, сопровождающиеся значительным увеличением физиологической потребности в железе. Особое внимание уделено клиническим аспектам железодефицита и ЖДА у женщин репродуктивного возраста. Описаны различия во всасывании гемового и негемового железа. Раскрыты преимущества профилактики и диетической коррекции железодефицитных состояний с помощью комбинации гемового железа и сульфата железа (Рихтер ФерроБио) с учетом значимости для пациентов вопросов переносимости и безопасности.

*Ключевые слова:* железо, железодефицит, железодефицитная анемия, гемовое железо, Рихтер ФерроБио.

Залізо належить до числа тих мікроелементів, які не виробляються в людському організмі, і отже – воно повинно регулярно надходити до нього з продуктами харчування. Залізо є незамінною складовою частиною гемоглобіну та міоглобіну та входить до складу більш ніж 100 ферментів, що контролюють обмін холестерину, синтез ДНК, якість імунної відповіді на вірусну і бактеріальну інфекцію, енергетичний обмін клітин, реакції утворення вільних радикалів у тканинах організму тощо [1].

З огляду на те що харчування більшості сучасних людей зовсім не можна назвати збалансованим за вмістом основних макро- та мікронутрієнтів, проблема залізодефіциту не тільки не втрачає своєї актуальності, але й стає все більш гострою в усьому світі. Особливо це стосується тих груп населення, які мають підвищену фізіологічну потребу у залізі: дітей, підлітків, жінок репродуктивного віку, вагітних та матерів-годувальниць. Так, саме жінки репродуктивного віку та дівчата-підлітки визнані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ, 2016) основною цільовою групою населення, яка потребує життя заходів щодо профілактики залізодефіциту та залізодефіцитної анемії (ЗДА).

З точки зору ризику розвитку залізодефіциту та ЗДА критичним періодом у житті жінки також є кожна вагітність – адже в цей час витрати заліза різко збільшуються на потреби плоду та плаценти, а в подальшому – через крововтрату при пологах. Під час вагітності та лактації баланс заліза знаходиться на межі дефіциту. Різні фактори, що зменшують надходження заліза в організм, можуть легко спричинювати розвиток ЗДА. Це має величезне медико-соціальне значення, оскільки зумовлює підвищення ризику небажаних наслідків вагітності (як для матерів, так і для новонароджених), а також призводить до погіршення фізичного почуття та працездатності (включа-

ючи когнітивне зниження) жінки та до порушень когнітивного функціонування її дітей у ранньому віці.

У житті дитини також існують періоди, коли відзначається підвищена потреба в залізі. Це перші два роки життя, коли дитина швидко росте та розвивається, а також період статевого дозрівання, коли знов настає швидкий розвиток організму, а у дівчат-підлітків з'являються додаткові витрати заліза через менструальні кровотечі [2].

Крім того, слід пам'ятати, що у дорослих основними причинами залізодефіциту та ЗДА стають захворювання, що супроводжуються постійними невеликими крововтратами та хронічними прихованими кровотечами. Насамперед мова йде про поліменорею, аномальні маткові кровотечі та кровотечі з травного тракту (останні можуть виникати при гострому ерозивному езофагіті, пептичних виразках шлунка та дванадцятипалої кишки, поліпозному гастриті, варикозному розширенні вен стравоходу та прямої кишки, дивертикулярній хворобі, виразковому коліті, хворобі Крона, пухлинах тощо). До дефіциту заліза, обумовленого порушеннями його всмоктування, можуть призводити запальні, рубцеві та атрофічні зміни в тонкій кишці [2].

Дефіцит заліза характеризується виснаженням його запасів у тканинних депо (печінка, селезінка, м'язи), кістковому мозку та сироватці крові. Оскільки найбільша кількість заліза витрачається на синтез гемоглобіну для продукування 200 млрд еритроцитів щодня [3], найбільш очевидно клінічною ознакою дефіциту заліза є ЗДА. Однак слід розуміти, що поняття «залізодефіцит» є більш широким і означає стан, який часто передуює розвитку ЗДА та свідчить про нестачу заліза в органах і тканинах, що не беруть безпосередньої участі в еритропоезі, проте значною мірою залежать від його адекватного надходження [3].

### Як вчасно розпізнати залізодефіцит?

Звичайно, лабораторно визначене зниження рівня гемоглобіну та феритину в сироватці крові дає лікарю всі підстави для діагностики ЗДА. Проте ще до того, як рівень гемоглобіну вийде заниженою межу вікової лабораторної норми, в периферичній крові можуть спостерігатися ознаки анізоцитозу (за рахунок мікроцитозу) та гіпохромія – зниження кольорового показника до рівня менш ніж 0,8. Пацієнти, в яких при рутинному виконанні загальноклінічного аналізу крові діагностують ЗДА, дійсно часто звертаються по медичну допомогу, проте ще частіше сімейні лікарі мають справу з пацієнтами, у яких насправді вже є латентний залізодефіцит при формально нормальних показниках гемоглобіну та еритроцитів.

Згідно з експертними оцінками, у той час як ЗДА виявляють в 1,24 млрд осіб у світі [4], точна поширеність залізодефіциту без ЗДА залишається достеменно невідомою, хоча наявні дані свідчать про те, що вона є щонайменше вдвічі більшою за поширеність ЗДА [3]. Серед жінок дітородного віку дефіцит заліза спостерігається щонайменше у 20–30% випадків, а ЗДА – ще у 8–10% [2]. Нещодавнє дослідження RISE, у ході якого оцінювали феростатус >2000 практично здорових донорів крові у США, продемонструвало, що латентний залізодефіцит підтверджено у 2/3 жінок та у половині чоловіків [5]. Масштаб проблеми поширеності латентного залізодефіциту видається ще більш значущим, якщо взяти до уваги так званий функціональний дефіцит заліза, який виникає при утрудненні його мобілізації з депо – як це зокрема відбувається при хронічних запальних процесах та інфекціях або при виникненні гострої диспропорції між потребою в залізі та його постачанням [3].

«Прицільно» виявляти ознаки латентного залізодефіциту слід насамперед у всіх жінок репродуктивного віку. Це саме ті пацієнтки, що на прийомі у сімейного лікаря пред'являють «неспецифічні» скарги на головний біль та головокружіння, посилене випадіння волосся, швидку втомлюваність, слабкість, зниження фізичної та розумової працездатності, погіршення пам'яті, дратівливість, нервозність, відчуття нестачі повітря, частого серцебиття, мерзлякуватість тощо. При поглибленому розпитуванні та аналізі гінекологічного анамнезу вже на першому прийомі часто вдається встановити наявність вагомих факторів ризику виснаження депо заліза в організмі та формування залізодефіциту: поліменорея, аномальні міжменструальні маткові кровотечі, пологи, викидні, аборти, кесарів розтин, фіброміома матки тощо. При об'єктивному огляді у таких жінок часто можна помітити дещо блідий відтінок шкірних покривів, ламкі та інколи деформовані нігті, сухість та лущення шкіри, розтріскування слизової оболонки в кутах рота.

Що ж стосується дітей та підлітків, то слід пам'ятати, що у них залізодефіцит дуже часто проявляється спершу порушеннями когнітивних функцій (труднощами у навчанні) та поведінки, зокрема – підвищеною збудливістю та неухвальною. Крім того, на тлі залізодефіциту та ЗДА у дітей підвищується частота виникнення респіраторних інфекційних захворювань та гнійничкових уражень шкіри [1]. Для того щоб остаточно верифікувати залізодефіцит, необхідно направити пацієнта на лабораторне дослідження показників феростату-су організму:

- визначення рівня заліза та феритину в сироватці крові,
- визначення загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки,
- розрахунок коефіцієнту насичення трансферину залізом [6].

Низький рівень феритину сироватки (<30 мкг/л) наразі вважається найбільш інформативним лабораторним індикатором абсолютного дефіциту заліза, який відображає виснаження депо заліза в організмі. Для ЗДА характерне ще більш виражене зниження рівня феритину сироватки – <10–

12 мкг/л [3]. Однак при інтерпретації цього лабораторного показника слід враховувати, що його рівень підвищується в умовах запалення (гострі та хронічні інфекції, запальні захворювання кишечника, хвороби печінки та нирок, аутоімунні та онкологічні захворювання тощо), внаслідок чого залізодефіцитний стан може бути замаскований [7]. Тому при визначенні феростатусу у пацієнтів із зазначеною патологією необхідно додатково визначати рівень С-реактивного білка як маркера активності запалення.

У пацієнтів із хронічними захворюваннями, що супроводжуються системним запаленням (хронічною серцевою недостатністю, хронічною хворобою нирок або запальними захворюваннями кишечника), згідно з останніми міжнародними експертними рекомендаціями наявність дефіциту заліза констатують вже при зниженні рівня феритину сироватки < 100 мкг/л [8]. Якщо поглиблене лабораторне визначення феростатусу за тих чи інших причин неможливо, сімейний лікар все одно має розпочати дієтичну або медикаментозну корекцію ймовірного залізодефіциту, орієнтуючись на дані анамнезу, наявну клінічну картину та зазначені вище «опосередковані» його ознаки у загальному аналізі крові.

### Не все харчове залізо однакове

Як відомо, найбільш ефективне всмоктування заліза відбувається переважно у дванадцятипалій кишці та в початковій частині порожньої кишки. При цьому всмоктування заліза визначається співвідношенням трьох головних факторів:

- кількістю заліза у просвіті тонкої кишки,
- формою катіона заліза,
- функціональним станом слизової оболонки кишечника [1].

Залізо, яке надходить до організму людини з їжею (харчове залізо), представлено у двох формах – гемове залізо (ГЗ) та негемове залізо (НГЗ), при цьому харчове ГЗ більш ефективно абсорбується у тонкій кишці [9, 10, 11, 12]. Більша ефективність абсорбції ГЗ обумовлена наявністю специфічних білків-транспортних білків, які дозволяють ГЗ напряму проникати через клітинні мембрани у вигляді інтактного металопорфірину (переважно завдяки везикулярному механізму). У середині еритроцита за допомогою ферменту гемоксигенази з гемму вивільняється залізо, яке через базолатеральну клітинну мембрану потрапляє у кровотоки, щоб там зв'язатися з трансферіном [10, 11, 13].

Отже, оскільки ГЗ абсорбується повністю, в інтактному вигляді у просвіті кишечника відсутні вільні іони заліза, які здатні подразнювати слизову оболонку та спричиняти небажані явища. На відміну від ГЗ неорганічні іони заліза у складі НГЗ не можуть використовувати ці транспортні – для їхньої абсорбції необхідне спочатку перетворення тривалентного заліза на двовалентне залізо [10, 12]. Неорганічні іони заліза, що знаходяться у просвіті кишечника, відомі своєю здатністю викликати різноманітні побічні реакції з боку травного тракту.

Продукти тваринного походження, такі як м'ясо тварин, домашня птиця та риба, є основними харчовими джерелами ГЗ, частка якого становить приблизно 55–70% від загального вмісту заліза в цих продуктах [7, 8, 12, 14, 15]. Менша частка заліза в цих продуктах харчування, а також залізо, що міститься в продуктах рослинного походження (овочі, хліб, крупи), елементарне залізо у складі спеціальних фортифікованих харчових продуктів та лікарських засобів – це НГЗ [9, 11, 13]. Хоча частка ГЗ зазвичай і становить до 10–15% споживання заліза з їжею, за відсутності дієтичних обмежень («всеїдна дієта») завдяки його більш високій абсорбції при збільшеній потреби в залізі у загальній кількості абсорбованого організмом заліза, його частка сягає близько 40% [12, 16]. ГЗ характеризується високою біодоступністю (25–30% цієї форми абсорбується), у той час як абсорбція НГЗ є більш низькою та більш варіабельною (1–10%) [17, 18], оскільки на

неї впливає низка як дієтичних факторів (наприклад, вживання кави, чаю, каш тощо), так і факторів, що не пов'язані з харчуванням (наприклад, кислотність шлункового соку).

Отже, тип харчового заліза (ГЗ або НГЗ) може бути більш важливою детермінантою феростатусу, ніж загальне споживання заліза з їжею [12, 19]. Підтвердження цього нещодавно було отримано австралійськими дослідниками у ході проведення аналізу асоціації між споживанням ГЗ та НГЗ та рівнем сироваткового феритину у 299 молодих здорових жінок віком 18–35 років. Було встановлено, що споживання обох цих форм харчового заліза позитивно асоціювалося з рівнем сироваткового феритину, проте споживання саме ГЗ виявилось більш потужним предиктором ( $\beta=0,128$ ;  $p=0,009$ ) підвищення його рівня, ніж споживання НГЗ ( $\beta=0,037$ ;  $p=0,028$ ) [12].

### Ріхтер ФерроБіо – нове слово у дієтичній корекції залізодефіциту

Основна мета лікування залізодефіцитних станів та ЗДА – компенсація дефіциту заліза в організмі та усунення причини, що його викликала (якщо це можливо). Беззаперечна перевага віддається застосуванню пероральних форм заліза, тривалість вживання яких визначається лікарем індивідуально залежно від віку пацієнта, особливостей його клінічного стану та ступеня залізодефіциту чи ЗДА. Проте під час використання адекватних терапевтичних доз лікарських засобів на основі простих солей заліза (сульфат, фумарат, глюконат тощо) відомою проблемою є часте виникнення таких побічних реакцій з боку травного тракту, як нудота, блювання, закріп або діарея [3]. Відомо, що саме ці прояви непереносимості та гастроінтестинальної токсичності неабсорбованого слизовою оболонкою тонкої кишки заліза, що спричинені низькою біодоступністю НГЗ, призводять до погіршення або відсутності комплаєнсу у 30–70% випадків [20]. Зі свого боку незадовільний комплаєнс ставить під загрозу фактичну реалізацію запланованого лікарем тривалого (протягом декількох місяців) курсу лікування, яке зазвичай необхідне для поповнення нестачі заліза у депо за наявності залізодефіциту та для успішної корекції ЗДА.

Тому протягом багатьох років існує значний інтерес до розроблення сполук, які мали б кращу переносимість, ніж прості солі заліза: зокрема, для використання в якості таких сполук наразі запропоновані сукросомальне залізо, наночастинки із вмістом заліза та поліпептиди ГЗ [3, 21]. Зацікавленість у застосуванні засобів на основі ГЗ пояснюється не тільки їх вищою біодоступністю, але й прогнозовано високим профілем безпеки та хорошою переносимістю. Висока ефективність та краща гастроінтестинальна переносимість корекції ЗДА під час вживання таблеток на основі поліпептидів ГЗ протягом 3 міс була нещодавно підтверджена у ході клінічного дослідження за участю 378 вагітних та невагітних з цим діагнозом. Окрім очікуваного істотного підвищення

рівня гемоглобіну та покращення інших гематологічних показників у цьому дослідженні також була констатована дуже добра переносимість поліпептидів ГЗ – лише 3 (0,79%) жінки припинили призначене лікування через небажані явища [22].

Цього року на фармацевтичному ринку України також з'явився новий продукт на основі ГЗ – дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо виробництва відомої європейської компанії «Гедеон Ріхтер» (Угорщина), яка була спеціально розроблена для використання у ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє організму отримати достатню кількість заліза або коли потреба у ньому об'єктивно збільшується. Оригінальна концепція, покладена в основу створення цього продукту, була розроблена шведськими гематологами на базі Каролінського госпітально Стокгольма на початку 80-х років ХХ століття. На європейському ринку він з'явився під торговою маркою GlobiFer® у 2013 році і сьогодні доступний вже у 23 країнах світу.

Кожна таблетка Ріхтер ФерроБіо містить унікальну комбінацію природнього ГЗ у вигляді тваринного гемоглобіну (519 мг) та низьку дозу НГЗ (81 мг двовалентного заліза сульфату). Поєднання ГЗ та НГЗ у складі Ріхтер ФерроБіо дозволяє забезпечити високий рівень абсорбції заліза при пероральному вживанні. Завдяки таким беззаперечним перевагам ГЗ, як висока (порівняно з НГЗ) біодоступність та добра переносимість, Ріхтер ФерроБіо особливо підходить вагітним та жінкам, які планують вагітність. Крім того, з метою дієтичної корекції та попередження залізодефіциту вживання Ріхтер ФерроБіо по 1–2 таблетки на добу доцільне у жінок репродуктивного віку та дівчат-підлітків (старше 12 років), адже внаслідок менструації вони щомісяця втрачають кров і становлять основну та найчисленнішу групу ризику виснаження депо заліза в організмі та подальшого розвитку ЗДА.

Сімейні лікарі також можуть рекомендувати курсове вживання Ріхтер ФерроБіо з метою покращення феростатусу у людей похилого віку та в осіб, які практикували ті чи інші дієтологічні обмеження – наприклад, у людей, які обмежували харчування з метою зниження маси тіла.

Добра переносимість ГЗ робить приймання таблеток Ріхтер ФерроБіо комфортним для людини та позитивним чином позначається на готовності пацієнтів продовжувати вживання таблеток Ріхтер ФерроБіо в якості доповнення до повноцінного раціону харчування протягом всього часу, який необхідний для відновлення запасів заліза у депо. Проведені виробником клінічні дослідження цього продукту (торгова марка в Європі – GlobiFer®) продемонстрували оптимальну клінічну відповідь у вигляді підвищення рівня гемоглобіну в середньому на 30 г/л порівняно з вихідним та збільшення запасів заліза у депо. Рівень побічних ефектів під час його вживання був співставним з таким при вживанні плацебо, а опитування споживачів виявило високий рівень задоволеності продуктом [23, 24].

### Сведения об авторе

**матюха Лариса Федоровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: mlarysa@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Колосова Н.Г., Баяндина Г.Н., Машукова Н.Г., Гепле Н.А. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений // Трудный пациент». – 2011. – Т. 9. – № 8–9. – С. 54–58.
2. Романова А.Ф., Выговская Я.И., Логинский В.Е., Дягиль И.С., Абраменко И.В. Справочник по гематологии. – К.: Здоров'я, 1997. – 324 с.
3. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019;133(1):30-39.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014; 123(5):615-624.
5. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? Br J Haematol. 2018;181(5):590-603.
6. Васильева Т.М., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Лазарева С.И., Мачнева Е.Б. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей // ПМЖ. – 2018. – № 9. – С. 2–7.
7. Thurnham D.I., McCabe L.D., Haldar S. et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a metaanalysis. Am J Clin Nutr 2010; 92: 3: 546–555.
8. Cappellini M.D., Comin Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017 Oct; 92(10): 1068–1078.

9. Anderson G.J., McLaren G.D. Iron Physiology and Pathophysiology in Humans; Humana Press / Springer: New York, NY, USA, 2012.
10. Mann J., Truswell S. Essentials of Human Nutrition, 4th ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2012.
11. Hallberg L. Iron requirements and bioavailability of dietary iron. In Nutritional Adequacy, Nutrient Availability and Needs; Springer: New York, NY, USA, 1983; pp. 223–24.
12. Young I., Parker H.M., Rangan A. et al. Association between Haem and Non-Haem Iron Intake and Serum Ferritin in Healthy Young Women. *Nutrients*. 2018 Jan 12;10(1). pii: E81.
13. Hallberg L., Björn-Rasmussen E., Howard L., Rossander L. Dietary heme iron absorption: A discussion of possible mechanisms for the absorption-promoting effect of meat and for the regulation of iron absorption. *Scand. J. Gastroenterol.* 1979,14, 769–779.
14. Lombardi-Bocchia G., Martinez-Dominguez B., Aguzzi A. Total heme and non-heme iron in raw and cooked meats. *J. Food Sci.* 2002,67, 1738–1741.
15. Rangan A.M., Ho R.W.L., Blight G.D., Binns C.W. Haem iron content of Australian meats and fish. *Food Aust.* 1997,49, 508–511.
16. Björn-Rasmussen E., Hallberg L., Isaksson B., Arvidsson B. Food iron absorption in man – Applications of 2-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from whole diet. *J. Clin. Invest.* 1974,53, 247–255.
17. Skolmowska D., Głowska D. Analysis of Heme and Non-Heme Iron Intake and Iron Dietary Sources in Adolescent Menstruating Females in a National Polish Sample. *Nutrients* 2019, 11(5), 1049.
18. Beck K.L., Conlon C.A., Kruger R., Coad J. Dietary determinants of and possible solutions to iron deficiency for young women living in industrialized countries: A review. *Nutrients* 2014, 6, 3747–3776.
19. Rangan A., Aitkin I., Blight G., Binns C. Factors affecting iron status in 15–30 year old female students. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 1997,6, 291–295.
20. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2): e0117383.
21. Girelli D., Ugolini S., Busti F., Marchi G., Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107(1):16-30.
22. Narayanan V., Bhargava A. Real-world efficacy and tolerability of heme iron polypeptide in non-pregnant and pregnant women with iron deficiency anemia. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2018, 7(6): 50-56.
23. Danko J. et al. Observation of the efficacy and tolerability of iron supplementation using fixed combination of heme iron and iron sulphate (Globifer®), *Clinical Nutrition*, submitted. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03055559*.
24. Elmahaishi W.M., Zwawa A.A., Elmahaishi A.M., Elmahaishi M.S. The effectiveness and tolerability of Globifer Forte (Haem Iron) tablets on iron deficiency anemia in pregnancy. *J Gynecol Reprod Med.* 2017; 1(4):1-4.

Статья поступила в редакцию 28.04.2020