

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-04>

Особенности выбора препарата для стартовой терапии железодефицитной анемии у детей

В. Лебедев,
В. Демихов, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Демихова,
Ю. Абаленихина, кандидат биологических наук,
А. Дмитриев, доктор медицинских наук
Рязанский государственный медицинский университет
Минздрава России
E-mail: lebedev@hemacenter.org

Оцениваются и сравниваются эффективность и токсичность препаратов на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа (III) и сульфата железа (II) у детей в стандартных дозах для лечения железодефицитной анемии.

Ключевые слова: гематология, железодефицитная анемия, лечение, сульфат железа, гидроксид полимальтозный комплекс железа, эффективность, безопасность, нежелательные явления, дети, окислительный стресс, окислительная модификация белков.

Для цитирования: Лебедев В., Демихов В., Демихова Е. и др. Особенности выбора препарата для стартовой терапии железодефицитной анемии у детей // Врач. – 2019; 30 (5): 19–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-04>

Железодефицитная анемия (ЖДА) – значимая составляющая структуры общей детской заболеваемости. Несмотря на принимаемые ВОЗ меры к снижению общей заболеваемости анемией, распространенность ЖДА в отдельных регионах мира остается высокой [1–3]. В ряде случаев требуются дополнительные затраты на проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися анемическим синдромом [4, 5]. В Российской Федерации (РФ) статистические данные о распространенности дефицита железа подвержены большим колебаниям. ЖДА отмечена у 6–40% детей в зависимости от территории проживания [6]. По данным В.В. Городецкого и О.В. Годулян (2008), железодефицитные синдромы регистрируются у 30–75% детей. Наивысшая их распространенность выявлена на территориях Северного Кавказа, Восточной Сибири и Севера, где латентный дефицит железа встречается у 50–60% детей, а частота ЖДА достигает 30–35% [7].

Пероральная ферротерапия (ФТ) – основной метод лечения при подтвержденном диагнозе ЖДА. Вопрос выбора препарата для стартовой терапии у детей разного возраста продолжает оставаться актуальным, вы-

зывая ряд дискуссий среди врачей разных специальностей. Гематологи чаще используют сульфат железа (II). Педиатры и акушеры-гинекологи отдают предпочтение препаратам на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) железа (III).

Данные об эффективности и безопасности препаратов железа при лечении ЖДА противоречивы. Высказываются диаметрально противоположные суждения об эффективности препаратов двух- и трехвалентного железа [8–14]. Данные большинства работ указывают на более высокую эффективность применения препаратов сульфата железа (II), но с более выраженными нежелательными явлениями (НЯ), чем у препаратов трехвалентного железа.

Препараты железа, содержащие ионы Fe^{2+} , вызывают в организме усиленное образование продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), увеличивая окислительный стресс, который может быть причиной или важной составляющей многих серьезных заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, бесплодие, синдром хронической усталости) [15–20].

Авторы оценили и сравнили эффективность и токсичность препаратов в стандартных дозировках на основе ГПК железа (III) и сульфата железа (II) для лечения ЖДА у детей.

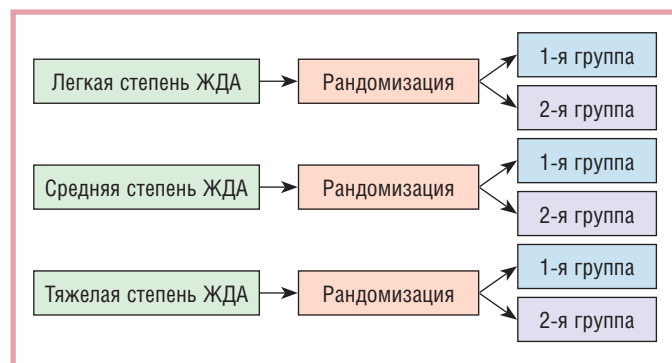


Рис. 1. Дизайн рандомизированного исследования сравнительной эффективности и безопасности препаратов сульфата железа (II) – 1-я группа – и ГПК железа (III) – 2-я группа – у детей с ЖДА

Таблица 1

Рекомендуемые дозы пероральных препаратов железа для лечения ЖДА у детей

Пациенты	Суточная доза элементарного железа
<i>Солевые препараты железа</i>	
Дети до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	до 120 мг
<i>ГПК железа (III)</i>	
Дети любого возраста	5 мг/кг, но не более 300 мг/сут

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предварительные данные, полученные в рамках настоящего исследования, были представлены ранее и описаны в публикации [21] (2017).

Выполнено проспективное открытое рандомизированное одноцентровое контролируемое параллельное исследование (рис. 1). В исследование был включен 61 ребенок в возрасте от 6 мес до 17 лет с подтвержденным диагнозом ЖДА. Пациенты 1-й группы (n=30) – дети и подростки, получавшие в качестве стартовой ФТ сульфат железа (II) – Актиферрин (Меркле ГмбХ, Германия), 2-й группы (n=31) – дети и подростки, получавшие в качестве стартовой ФТ ГПК железа (III) – Мальтофер, Вифор (Интернэшнл Инк., Швейцария).

Форму препарата железа назначали в зависимости от возраста пациента и удобства применения (капли для приема внутрь, сироп, капсулы, таблетки). Суточную дозу препарата сульфата железа (II) делили на 3 приема за 30 мин до приема пищи. ГПК железа (III) пациенты принимали 2 раза в день во время еды.

Представление данных проводили с общепринятыми рекомендациями [22]. Дозы препаратов рассчитывали в соответствии с современными федеральными клиническими рекомендациями [23] (табл. 1).

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 6 мес до 17 лет включительно;
- диагноз ЖДА, подтвержденный исследованием гемограммы, биохимических показателей обмена железа и ферритина сыворотки (ФС);
- отсутствие признаков острого заболевания (по данным объективного обследования, при отсутствии лейкоцитоза/лейкопении и сдвигов в лейкоцитарной формуле);
- отсутствие сопутствующих хронических воспалительных и (или) инфекционных заболеваний;
- информированное согласие, подписанное родителем или законным представителем ребенка до проведения каких-либо процедур;
- отсутствие лечения до исследования в связи с данным случаем заболевания.

В исследование не включали пациентов, которые соответствовали хотя бы одному из перечисленных критериев:

- наличие сопутствующих инфекционных заболеваний;
- синдром мальабсорбции;
- хронический гастродуоденит, язвенная болезнь и другие воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- известная гиперчувствительность к препаратам железа, применяемым в данном исследовании.

Пациентов наблюдали и лечили амбулаторно и в условиях дневного стационара Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета (РязГМУ) Минздрава России.

Длительность исследования и наблюдения за одним пациентом составила 3 мес от начала приема перорального препарата железа. Набор пациентов проводился в период с 2014 по 2017 г., период проведения исследования – с 2014 по 2018 г.

Лабораторный мониторинг:

- общеклинический анализ крови до начала пероральной ФТ, затем на 7–10-й и 14-й дни исследования, а также через 1, 2, 3 мес от начала ФТ;
- контрольный общеклинический анализ крови автоматическим методом с подсчетом ретикулоцитов в следующие сроки: до начала ФТ, затем на 7–10-й день исследования;
- определение уровня сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и коэффициента насыщения трансферрином железа (НТЖ) во все сроки;
- уровень ФС: до начала ФТ, затем – через 1, 2, 3 мес от начала ФТ;
- уровень С-реактивного белка (СРБ) в следующие сроки: до начала ФТ, а также через 1 мес от начала терапии препаратом железа (при резистентности к терапии); при показателе ФС > 30 нг/мл в любой из декретируемых сроков (при условии нормального показателя СРБ) далее его не исследовали; учитывая, что ФС является маркером острой фазы воспаления, кровь на данный показатель исследовали при отсутствии симптомов воспаления;
- определение карбонильных производных белков в биологическом материале методом R. Levine в модификации Е.Е. Дубининой до начала исследования, затем – на 7–10-й день исследования, а также через 1 и 2 мес от начала ФТ.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

У пациентов, включенных в исследование, брали кровь из локтевой вены натощак для определения основных эритроцитарных показателей, показателей обмена железа, а также для исследования процессов ОМБ.

Для подсчета гемограммы использовали автоматический гематологический анализатор (Sysmex 2000i, Япония) с определением Hb и эритроцитарных индексов: количество эритроцитов – RBC; средний объем эритроцита – MCV; среднее содержание Hb в эритроците – MCH; средняя концентрация Hb в эритроците – MCHC; ширина распределения эритроцитов по объему – RDW, RDW-CV, RDW-SD; количество ретикулоцитов – Ret; цветовой показатель (ЦП). Биохимические показатели (СЖ, ОЖСС) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (ACCENT 300, Польша), ФС – на автоматическом микропланшетном фотометре (StatFax 3200, США). Коэффициент НТЖ рассчитывали как отношение СЖ к ОЖСС (%).

Образцы сыворотки для ОМБ замораживали и хранили в морозильной камере при температуре -20°C до момента исследования проб. Оценка спонтанной и металл-зависимой окислительной модификации белков осуществлялась методом R. Levine в модификации Е.Е. Дубининой [25].

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ

В ходе исследования проводили физикальный осмотр детей, сбор анамнеза, анализировали медицинскую документацию (формы № 112/у, 026/у). Учитывали все имеющиеся у пациентов симптомы анемии и сидеропении, а также НЯ на фоне терапии. Данные обследования вносили в регистрационную карту.

Диагноз ЖДА ставили на основании следующих общепризнанных критериев [23]:

- снижение концентрации Hb (табл. 2);
- снижение MCV до уровня < 80 фемтолитров, ЦП < 0,85, MCH < 26 пг;
- концентрация СЖ < 12,5 мкмоль/л;
- повышение ОЖСС до уровня > 69 мкмоль/л;
- снижение ФС до уровня < 30 мкг/л; снижение НТЖ до уровня < 17%.

ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность терапии оценивали на основании критериев ВОЗ, указанных в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЖДА у детей и подростков:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2–3%, или на 20–30%) по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации Hb к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л по отношению к исходной;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение запасов железа в депо через 3 мес с момента начала терапии, что контролируется по нормализации концентрации ФС (> 30 нг/мл).

Число НЯ оценивали по данным учета неблагоприятных объективных или субъективных симптомов, аномальных значений лабораторных анализов, сопутствующих заболеваний или утяжеления их течения.

Таблица 2
Критерии анемии у детей разных возрастных групп

Возраст	Hb, г/л
6 мес – 5 лет	< 110
6–11 лет	< 115
Старше 12 лет	< 120 у девочек < 130 у мальчиков

Помимо общего числа НЯ, степень токсичности препаратов железа определяли по уровню карбонильных производных белков с использованием способа комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в тканях и биологических жидкостях по авторской ме-



Рис. 2. Динамика концентрации Hb на фоне пероральной ФТ в группах, получавших сульфат железа (II) и ГПК железа (III)



Рис. 3. Динамика концентрации ФС на фоне пероральной ФТ в группах, получавших сульфат железа (II) и ГПК железа (III)

Таблица 3
Число НЯ в результате приема сульфата железа (II) и ГПК железа (III); n (%)

НЯ	Сульфат железа (II); n=30	ГПК железа (III); n=31	p
Диарея	3 (10)	1 (3,23)	0,29
Запор	1 (3,33)	2 (6,45)	0,57
Рвота, тошнота	3 (10)	0	0,07
Боли в животе	1 (3,33)	0	0,31
Раздражительность	0	2 (6,45)	0,15
Окрашивание эмали зубов	7 (23,33)	0	0,003
Всего	15 (50)	5 (16,13)	0,0039

тодике М.А. Фоминой и соавт. [24]. Суть нового подхода: анализу подлежит площадь под кривой спектра поглощения дериватов динитрофенилгидразона (ДНФГ) карбонильных производных белков. Карбонильные производные окисленных белков регистрируют на спектрофотометре в ультрафиолетовой части спектра при длинах волн 230, 254, 270, 280, 356 нм (альдегид-ДНФГ – АДНФГ), 363 и 370 нм (кетон-ДНФГ – КДНФГ), а в области видимого света – при длинах волн 428 и 430 нм (АДНФГ) и 434, 524, 530, 535 нм (КДНФГ). Предложенный способ позволяет не только оценить общее значение ОМБ, определить количество АДНФГ и КДНФГ основного и нейтрального характера, но и сопоставить первичные и вторичные маркеры ОМБ и в результате выявить путь нарушения нативной конформации белков. Методика реализуется с помощью спектрофотометра СФ-2000 (Санкт-Петербург).

Статистический анализ. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также пакета программ по статистической обработке данных Statistica. Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, Me – медиана, SD – среднеквадратичное отклонение. Статистически достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ДИНАМИКА Hb У ДЕТЕЙ С ЖДА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ГПК ЖЕЛЕЗА (III) И СУЛЬФАТА ЖЕЛЕЗА (II)

Средние значения Hb в 1-й и 2-й группах через 2 нед пероральной ФТ составили соответственно $110,29 \pm 2,21$ и $102,16 \pm 2,99$ г/л ($p=0,074$); рис. 2.

Через 1 мес ФТ средний показатель Hb у детей, получавших сульфат железа (II), оказался статистически достоверно выше, чем у детей, принимавших ГПК железа (III) – $116,6 \pm 2,81$ против $106,17 \pm 3,24$ г/л ($p=0,0075$).

Повышение концентрации Hb через 1 мес лечения пероральными препаратами железа на величину >10 г/л в обеих группах свидетельствует об эффективности ФТ.

Статистически достоверно значимые различия концентрации Hb наблюдались и через 3 мес лечения – $130,56 \pm 2,83$ г/л в группе сульфата железа (II) против $121,0 \pm 3,74$ г/л в группе ГПК железа (III) ($p=0,031$).

ДИНАМИКА ФС КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЖДА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ГПК ЖЕЛЕЗА (III) И СУЛЬФАТА ЖЕЛЕЗА (II)

Через 1 мес ФТ в исследуемых группах не выявлено достоверно значимых различий между средними значениями ФС: $14,51 \pm 2,70$ мкг/л в 1-й группе против $9,78 \pm 4,22$ мкг/л – во 2-й ($p=0,45$).

Через 3 мес ФТ средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших ГПК железа (III): $24,2 \pm 2,75$ против $13,46 \pm 1,70$ мкг/л ($p=0,0032$); рис. 3.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

НЯ на фоне пероральной ФТ выявлены у 15 (50%) из 30 пациентов, принимавших сульфат железа (II), и у 5 (16,13%) из 31, получавшего ГПК железа (III).

Статистические данные оказались достоверно значимыми ($p=0,0039$); табл. 3.

Впервые в нашей работе степень токсичности препаратов железа была определена с помощью метода комплексной оценки образования продуктов ОМБ.

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ в группе пациентов, принимавших ГПК железа (III) в течение 1 мес, была статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, принимавших ГПК железа (III) в течение 7–10 дней. Важно отметить, что снижение общей площади под кривой происходит за счет статистически значимого снижения содержания АДНФГ нейтрального характера; при этом величина площади под кривой АДНФГ основного характера и КДНФГ нейтрального и основного характера в группе пациентов, принимавших ГПК железа (III) в течение 1 мес, статистически значимо не отличалась от таковых у принимавших ГПК железа (III) в течение 7–10 дней (рис. 4, табл. 4).

Прием препарата сульфата железа (II) в течение 2 мес приводит к изменению спектра поглощения спонтанной ОМБ. Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) в течение 1 мес, статистически значимо больше таковой до начала терапии. Важно отметить, что увеличение общей площади под кривой происходит за счет статистически значимого увеличения содержания КДНФГ основного характера; при этом площадь под кривой АДНФГ нейтрального, основного характера и КДНФГ нейтрального характера

в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) в течение 1 мес, статистически значимо не отличается от значений до начала терапии. Общая площадь под кривой спектра поглощения спонтанной ОМБ в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) 2 мес, статистически значимо не отличается от значений до начала лечения. Однако из данных табл. 5 следует, что между компонентами спектра поглощения ОМБ есть различия: содержание КДНФГ нейтрального характера и АДНФГ основного характера в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) 2 мес, статистически значимо ниже, чем до лечения; содержание АДНФГ нейтрального характера и КДНФГ основного характера статистически значимо не различается (рис. 5).

С целью оценки тяжести окислительного стресса мы определяли долю первичных (альдегидные формы) и вторичных (кето-формы) маркеров (рис. 6, 7).

Для оценки восстановительной способности организма на фоне оксидативного стресса определяли резервно-адаптационный потенциал (РАП).

Через 7–10 дней и 1 мес приема препарата ГПК железа (III) РАП увеличивается, что связано с обновлением белкового состава (рис. 8).

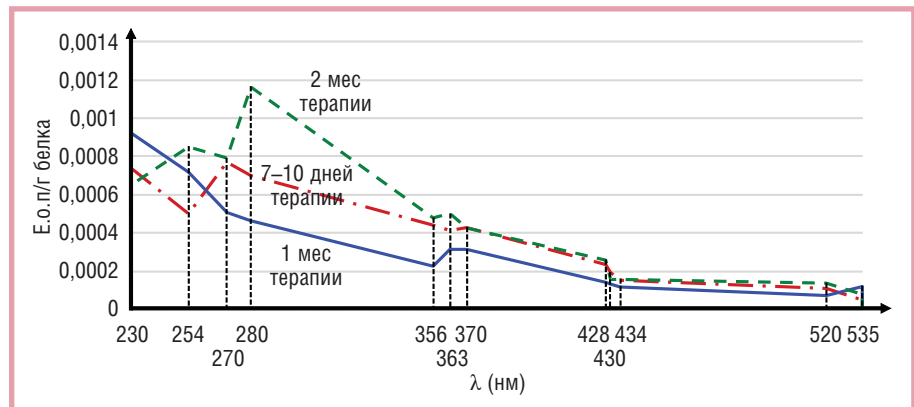


Рис. 4. Спектр поглощения спонтанной ОМБ у пациентов до начала терапии и пациентов, получавших ГПК железа (III) 7–10 дней, 1 и 2 мес; здесь и на рис. 5: Е.о.п. – единицы оптической плотности

Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших ГПК железа (III) 7–10 дней, 1 и 2 мес

Таблица 4

Срок лечения	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	АДНФГ и КДНФГ, общие данные
7–10 дней	0,08 [0,05; 0,11]	0,02 [0,02; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	0,001 [0,001; 0,01]	0,13 [0,10; 0,18]
1 мес	0,06 [0,03; 0,15]	0,02 [0,01; 0,02]*	0,01 [0,01; 0,01]	0,002 [0,0011; 0,003]	0,09 [0,06; 0,17]*
2 мес	0,10 [0,07; 0,16]	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	0,001 [0,0009; 0,003]	0,24 [0,21; 0,60]
p (7–10 дней и 1 мес)	p=0,62	p=0,007	p=0,08	p=0,83	p=0,007
p (7–10 дней и 2 мес)	p=0,32	p=0,85	p=0,65	p=0,41	p=0,71
p (2 и 1 мес)	p=0,25	p=0,31	p=0,37	p=0,61	p=1,00

Таблица 5

Сравнительный анализ спонтанной ОМБ у пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней, 1 и 2 мес

Срок лечения	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	АДНФГ и КДНФГ, общие данные
7-10 дней	0,12 [0,08; 0,19]	0,03 [0,02; 0,04]	0,02 [0,01; 0,03]	0,003 [0,001; 0,004]	0,18 [0,14; 0,23]
1 мес	0,16 [0,09; 0,24]	0,02 [0,01; 0,04]	0,02 [0,01; 0,04]	0,002 [0,001; 0,01]	0,21 [0,16; 0,33]
2 мес	0,06 [0,05; 0,13]	0,01 [0,01; 0,02]*	0,01 [0,01; 0,02]	0,002 [0,001; 0,003]	0,15 [0,08; 0,26]
p (7-10 дней и 1 мес)	p=0,23	p=0,61	p=0,95	p=0,73	p=0,21
p (7-10 дней и 2 мес)	p=0,37	p=0,02	p=0,61	p=0,25	p=0,96
p (2 и 1 мес)	p=0,04	p=0,06	p=0,31	p=0,51	p=0,15

Через 7-10 дней и 1 мес приема препарата сульфата железа (II) РАП уменьшается. Ко 2-му месяцу лечения отмечается восстановление исходных показателей (рис. 9).

В результате проведенного нами клинического исследования получены данные об эффективности препаратов сульфата железа (II) и ГПК железа (III) у детей

с ЖДА, которые показали, что оба препарата являются эффективными (согласно современным клиническим рекомендациям, прирост концентрации Нb составил ≥ 10 г/л через 1 мес терапии). Однако время, затраченное на восстановление основных гематологических показателей, через 1 мес терапии ($116,60 \pm 2,81$ г/л

на фоне приема сульфата железа (II) против $106,17 \pm 3,24$ г/л на фоне ГПК железа (III); $p=0,0075$) и через 3 мес терапии – $130,56 \pm 2,83$ г/л в группе сульфата железа (II) против $121,00 \pm 3,74$ г/л в группе ГПК железа (III); $p=0,031$, а также время восстановления запасов железа (ФС) оказалось большим при использовании в качестве терапии ЖДА препарата ГПК железа (III): через 3 мес ФТ отмечено, что средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших ГПК железа (III) – $24,20 \pm 2,75$ против $13,46 \pm 1,70$ мкг/л ($p=0,0032$).

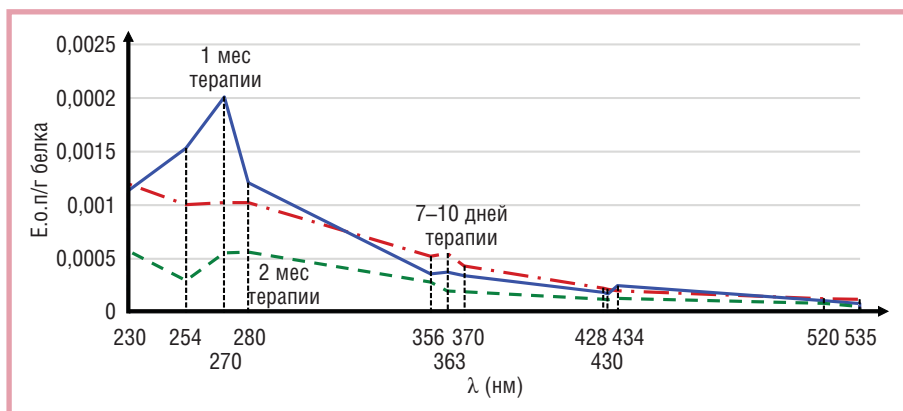


Рис. 5. Спектр поглощения спонтанной ОМБ у пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней, 1 и 2 мес

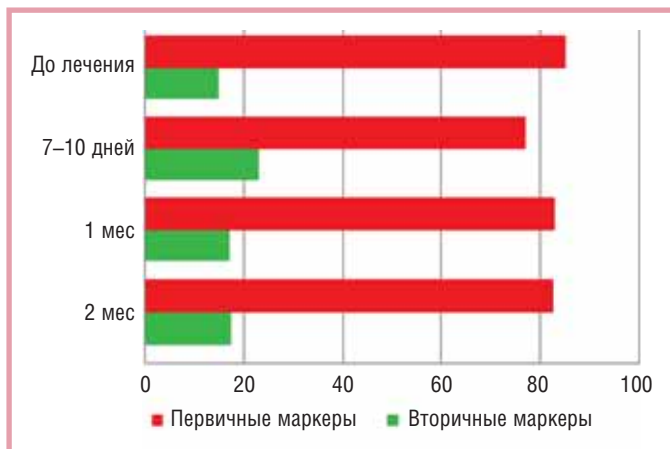


Рис. 6. Оценка доли первичных и вторичных маркеров в группах пациентов, принимавших ГПК железа (III)

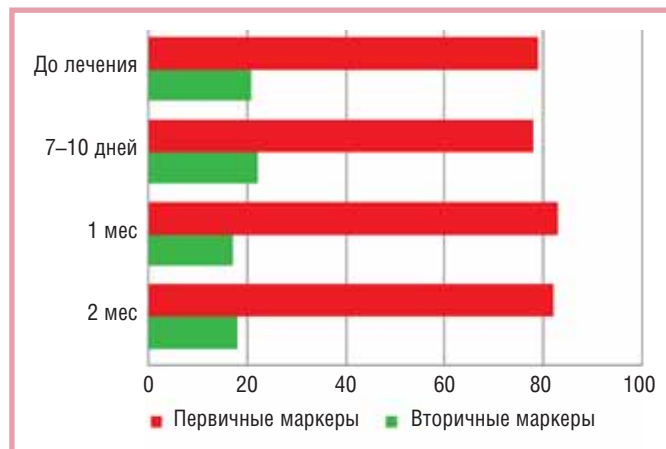


Рис. 7. Оценка доли первичных и вторичных маркеров в группах пациентов, принимавших сульфат железа (II)

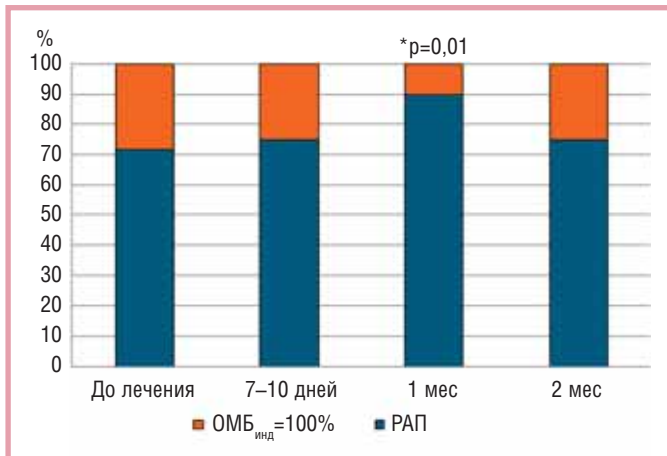


Рис. 8. Состояние РАП ДНФГ при приеме ГПК железа (III)

Препарат сульфата железа (II) оказывает более выраженное токсическое действие на слизистую желудка и вызывает большее количество НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта. Согласно полученным нами данным, НЯ были отмечены у 50% детей, принимавших сульфат железа (II), и у 16,13%, получавших ГПК железа (III); $p=0,0039$.

При использовании сульфата железа (II) повышение уровня карбонильных производных белков может объясняться тем, что протеины повреждаются свободными радикалами, образующимися в реакции Фентона. Ион металла, ассоциированный с металлосвязывающей поверхностью белка, реагирует с пероксидом водорода, что приводит к генерации реакционно-способных соединений, способных разрушать металлосвязывающую поверхность белка и диссоциировать Fe^{2+} – белковый комплекс. Результатом этих превращений является окисление аминокислотных остатков и образование карбонильного производного, в данном случае – альдегидного. Сульфат железа (II) способствует преобладанию первичных маркеров и снижению вторичных через 1 и 2 мес применения, что свидетельствует об обратимости окислительного стресса. Важно отметить, что нарастание общего уровня карбонильных производных белков за счет альдегидных форм под действием сульфата железа (II) демонстрирует активное повреждение протеинов, при этом усугубления данного процесса не отмечается.

Более высокая эффективность сульфата железа (II), особенно в отношении способности восстанавливать запасы железа в депо, является поводом для предпочтительного использования солевых препаратов железа (II) в стартовой терапии ЖДА. Однако сравнительно более высокая токсичность препаратов сульфата железа (II) по сравнению с ГПК железа (III) – более высокая частота НЯ и большее количество продуктов ОМБ при относительно одинаковой способности повышать концентрацию Hb через

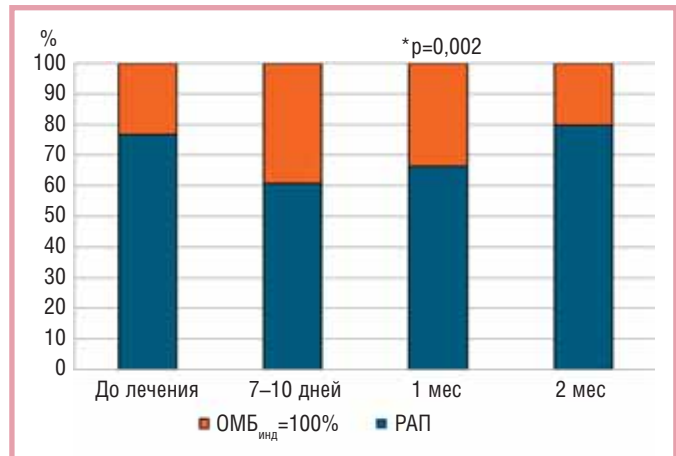


Рис. 9. Состояние РАП ДНФГ при приеме сульфата железа (II)

3 мес терапии – позволяет рекомендовать препараты ГПК железа (III) при ЖДА у детей раннего возраста, поскольку токсичность препаратов железа у этих пациентов представляется нежелательной с этической точки зрения.

Источник финансирования отсутствует.

Конфликт интересов.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

- Pasricha S., Black J., Muthayya S. et al. Determinants of Anemia Among Young Children in Rural India // *Pediatrics*. – 2010; 126 (1): e140–e149.
- Chang S., Wang L., Wang Y. et al. Iron-Deficiency Anemia in Infancy and Social Emotional Development in Preschool-Aged Chinese Children // *Pediatrics*. – 2011; 127 (4): e927–e933.
- Foote E., Sullivan K., Laird J. et al. Determinants of anemia among preschool children in rural, western Kenya // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2013; 88 (4): 757–64.
- Кузник Б.И., В.Г. Стуров Н.Ю. Левшин и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд., перераб. и доп. / Новосибирск: Наука, 2018; 524 с. [Kuznik B.I., V.G. Sturov N.Yu. Levshin et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinical, diagnosis, therapy and prophylaxis. 2-e izd., pererab. i dop. / Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 s. (in Russ.).]
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и средней формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы) // *Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиатр.* – 2013; 12 (4): 31–7 [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial // *Vopr. gematol. onkol. i immunopatol. v pediatr.* – 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.).]
- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Коррекция дефицита железа: исторические и современные аспекты // *Вопросы практической педиатрии*. – 2014; 9 (4): 2–7 [Zakharova I.N., Machneva E.B. Correction of iron deficiency: background and current aspects // *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. – 2014; 9 (4): 2–7 (in Russ.).]
- Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика / М.: Медпрактика-М, 2008; 1–27 [Gorodetskii V.V., Godulyan O.V. Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i zhelezodefitsitnaya anemiya: lechenie i diagnostika / M.: Medpraktika-M, 2008; 1–27 (in Russ.).]

8. Powers J., Buchanan G., Adix L. et al. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia. A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2017; 317 (22): 2297–304.

9. Haliotis F., Papanastasiou D. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998; 36 (6): 320–5.

10. Oral iron for Anemia: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Rapid response report. Summary with critical appraisal. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0084957/pdf/PubMedHealth_PMH0084957.pdf

11. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview // *Scientific World J.* – 2012; 2012: 846824.

12. Мачнева Е.Б. Оптимизация диагностики и контроля эффективности терапии железодефицитных состояний у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016; 25 с. [Machneva E.B. Optimizatsiya diagnostiki i kontrolya effektivnosti terapii zhelezodefitsitnykh sostoyanii u detei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2016; 25 s. (in Russ.).]

13. Jaber L., Rigler S., Taya A. et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2010; 32 (8): 585–8.

14. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia // *Int. J. Pediatr.* – 2011; 2011: Article ID 524520. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/524520>.

15. Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M. et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* – 2010; 2010: 453892. DOI: 10.1155/2010/453892.

16. Rodrigo R., González J., Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension // *Hypertens Res.* – 2011; 34 (4): 431–40. DOI: 10.1038/hr.2010.264.

17. Darvesh A., Carroll R., Bishayee A. et al. Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents // *Expert Rev. Neurother.* – 2010; 10 (5): 729–45. DOI: 10.1586/ern.10.42.

18. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ. Res.* – 2010; 107 (9): 1058–70.

19. Кириленко Е.А., Оношко В.Ф. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2017; 2 (2): 102–8 [Kirilenko E.A., Onopko V.F. Oxidative stress and male fertility: modern view on the problem // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2017; 2 (2): 102–8 (in Russ.).]

20. Kennedy G., Spence V., McLaren M. et al. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2005; 39 (5): 584–9.

21. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Фомина М.А. и др. Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей // *Педиатрия.* – 2018; 97 (5): 47–53 [Lebedev V.V., Demikhov V.G., Fomina M.A. et al. A method for the complex evaluation of proteins oxidative modification products for determination of bivalent and trivalent oral iron preparations and their efficacy in iron deficiency anemia treatment in children // *Pediatrics.* – 2018; 97 (5): 47–53 (in Russ.).]

22. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях / М.: Практическая медицина, 2011; 39 с. [Mamaev A.N., Kudlai D.A. Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh / M.: Prakticheskaya meditsina, 2011; 39 s. (in Russ.).]

23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Национальное общество детских гематологов, онкологов / М., 2014 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostiki i lecheniyu zhelezodefitsitnoi anemii, Natsional'noe obshchestvo detskikh gematologov, onkologov / М., 2014 (in Russ.).] Режим доступа / Available at: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf>

24. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В. и др. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации / Рязань: РИОРязГМУ, 2014; с. 36–9 [Fomina M.A., Abalenikhina Yu.V., Fomina N.V. et al. Sposob kompleksnoi otsenki soderzhaniya produktov oksislitel'noi modifikatsii belkov v tkanyakh i biologicheskikh zhidkostyakh: metodicheskie rekomendatsii / Rязань: RIORyazGMU, 2014; s. 36–9 (in Russ.).]

25. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопросы медицинской химии.* – 1995; 41 (1): 24–6 [Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A. i dr. Oksislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya // *Voprosy meditsinskoi khimii.* – 1995; 41 (1): 24–6 (in Russ.).]

THE FEATURES OF CHOOSING A DRUG FOR THE INITIAL THERAPY OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN

V. Lebedev; Professor **V. Demikhov**, MD; **E. Demikhova**; **Yu. Abalenikhina**, Candidate of Biological Sciences; **A. Dmitriev**, MD
Ryazan State Medical University

The paper evaluates and compares the efficacy and toxicity of drugs based on iron (III)- hydroxide polymaltose complex and iron (II) sulfate given in standard doses for the treatment of iron-deficiency anemia in children.

Key words: *hematology, iron-deficiency anemia, treatment, iron sulfate, iron-hydroxide polymaltose complex, efficacy, safety, undesirable events, children, oxidative stress, protein oxidative modification.*

For citation: *Lebedev V., Demikhov V., Demikhova E. et al. The features of choosing a drug for the initial therapy of iron-deficiency anemia in children // *Vrach.* – 2019; 30 (5): 19–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-04>*