

**Клинические и молекулярные аспекты
эффективного и безопасного
лечения анемии**

Москва, 2010

Авторы: проф. д.м.н. Громова О.А., к.х.н.Торшин И.Ю., к.м.н. Хаджидис А.К.

Редактор - засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. Р.Р. Шиляев

Анемия – частое явление у детей, беременных, лиц среднего и пожилого возраста. Хотя легкие формы анемии часто протекают практически бессимптомно, пренебрежение к этому состоянию приводит к тяжелым осложнениям, снижает качество и длительность жизни. В серии пособий для врачей, издающихся по плану обучающих программ РСЦ ЮНЕСКО, приводятся результаты систематических анализов данных из различных дисциплин: эпидемиологии, физиологии, клеточной биологии, биохимии, клинической и молекулярной фармакологии. В настоящем пособии рассмотрены этиология, патофизиология и возможности терапии анемии. Основными причинами анемии являются несбалансированное питание, дефицит железа, фолатов и витамина В12, патология желудочно-кишечного тракта, нарушения эритропоэза, системное воспаление и почечная недостаточность. Значительная часть случаев анемии пожилых обусловлена недостатком железа и/или фолатов в пище, так что сочетанная терапия железо+фолаты зачастую более эффективна, чем назначение монотерапии только препаратами железа. Приводятся новейшие данные о нежелательных эффектах устаревших фармацевтических препаратов на основе сульфата железа. Особое внимание уделяется подробному разбору молекулярных механизмов синергизма воздействия железа и фолатов, посредством которых эффективно осуществляется патогенетическая терапия заболевания.

Содержание

Введение

Анемия у беременных

Анемия у детей

Анемия в среднем и пожилом возрасте

Диагностика анемий

Патофизиология анемий

Фармакокинетика железа и молекулярные механизмы его воздействия

Молекулярные механизмы воздействия фолатов

Гипергомоцистеинемия: бесплодие, невынашивание, осложненная беременность...
анемия пожилых

Анемия, деменция и накопление избытка железа: алкоголь, о котором забывают
Устаревшие фармакологические формы железа
О фармакотерапии анемии
Заключение
Литература

Приложение 1. Анемии обусловленные дефицитом железа в организме

*Приложение 2. Инструкция по применению препарата Ферлатум Фол и
препарата Ферлатум*

Введение

В современном понимании, анемия (от греч. *αναμία, малокровие*) подразумевает снижение концентрации гемоглобина в крови, часто на фоне уменьшения числа эритроцитов. Помимо характерных понижений уровней гемоглобина и эритроцитов, анемии характеризуются широким спектром клинических проявлений. Как правило, анемии различаются по этиологии (см. Приложение 1). С точки зрения нутриентной недостаточности, наиболее распространенными причинами анемий являются алиментарные дефициты железа и фолатов.

«Малокровие» — глобальная проблема, связанная с неадекватным питанием. Железо-дефицитная анемия (ЖДА) наиболее распространена. Более 2 миллиардов людей на Земле потенциально страдают от недостаточности железа и ослабление интеллекта является одним из серьезных проявлений так как дефицит железа вызывает нарушение продукции нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина), синтеза миелина и нарушение энергетического метаболизма ЦНС (Sandstead, 2000).

Анемия представляет собой парадокс, совмещающий (1) широчайшую распространенность с (2) отсутствием своевременной диагностики. В развитых странах, в том числе и в России, выявление детской анемии включено в стандарты диагностической помощи и общий анализ крови выполняется со строгой периодичностью на уровне поликлинического звена. Как результат, анемия диагностируется на ранней стадии и лечение начинается своевременно (Ребров, Громова, 2008). Беременные также регулярно обследуются в женских консультациях на предмет анемии. В странах Африки и Латинской Америки, такого рода службы находятся в начале становления и анемия —

острейшая проблема для различных групп населения этих стран, особенно детей и беременных.

Несмотря на то, что в России проводятся такие государственные мероприятия по лечению анемии у детей и беременных, в стране существует значительная популяция людей с анемией. Например, у лиц среднего и пожилого возраста анемия часто остается незамеченной и соответствующие клинические проявления могут ошибочно приписываться другим причинам.

Преодоление проблемы анемии основано на ранней диагностике и широкомасштабных скрининговых программах. При первичном скрининге на анемию необходимо учитывать не только уровни гемоглобина, но и число эритроцитов. Первый параметр отражает состояние гомеостаза железа у пациента, а второй – интенсивность восстановления эритроцитарного ростка крови. Поэтому, уровни гемоглобина напрямую связаны с обеспеченностью железом, а число эритроцитов – с факторами, такими как витамин А и фолаты. Так как значительная часть случаев анемии обусловлена недостатком железа и/или фолатов в пище, сочетанная терапия органическими препаратами железа и фолатов представляется более эффективной.

В настоящем пособии последовательно рассматриваются диагностика, этиология и патофизиология анемий. В пособии уделяется особое внимание молекулярным механизмам воздействия железа и фолатов - двух важных микронутриентов, дефицит которых чаще всего приводит к анемии. Будут рассмотрены некоторые устойчивые в медицинской среде заблуждения, связанные (1) с употреблением устаревших и потенциально токсических форм железо-содержащих препаратов (сульфат железа и др.) и (2) с часто рекламируемой опасностью применения препаратов железа в пожилом возрасте.

Анемия у беременных

В России около 12% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, при этом латентный дефицит железа в некоторых районах России достигает 50%. В среднем, анемия гораздо чаще возникает у женщин, нежели чем у мужчин. Это обусловлено менструациями и тем, что запасы железа в организме женщин в три раза меньше чем у мужчин. Потребление железа у девушек и фертильных женщин даже в относительно развитых странах таких как США составляет 55—60% от должного. Следует иметь в виду, что молодые девушки могут ограничивать себя в пище по эстетическим и иным соображениям (Lukaski, 2004).

В период беременности и лактации организм женщины требует железо еще в больших количествах и железодефицитная анемия составляет 75—95% от всех анемий беременных (Громова, 2007). Начиная с VII месяца беременности, возникает необходимость в увеличении количества потребляемого железа как для удовлетворения собственных потребностей, так и функционирования фетоплацентарного комплекса и нужд плода (Шехтман, 2000; Серов, 2005).

В третьем триместре беременности увеличиваются затраты железа:

на рост и развитие плода — 300-400 мг;

на плаценту и пуповину — 100-150 мг;

для 20-кратного увеличения размеров матки — 50-100 мг;

для собственных потребностей тела — 200-250 мг;

для увеличения эритроцитарной массы — 450-550 мг,

т.е. всего 1200-1400 мг.

Рекомендованная в РФ суточная потребность в железе составляет 18 мг/сут для женщин, для беременных – 33 мг/сут. В то же время, анализы пищевого рациона показывают, что мужчины обычно получают с пищей 18 мг железа в сутки, **тогда как женщины получают всего 12—15 мг в сутки, из них всасывается только 1—1.3 мг/сут.** При повышенной потребности организма в железе во время беременности, из пищи может всосаться максимум 3.5 мг/сут. За все время беременности, таким образом, может быть усвоено не более $3 \times 280 = 980$ мг железа. Так как расходы железа во время беременности составляют 1200-1400 мг, то расход железа превышает его поступление в среднем на 200-400 мг. У здоровой беременной при нормальном питании эта недостаточность компенсируется выведением запасов железа из депо, что не отражается на общем состоянии и гематологических показателях. При недостатке железа возникает анемия.

Следует отметить, что для восстановления запасов железа и других микроэлементов, потраченных во время беременности, родов и лактации, требуется не менее 2-3 лет. Пациенты с 2 и более родами в анамнезе и с послеродовыми кровотечениями, с обильными менструациями составляют группу риска по анемии не только в репродуктивном периоде, но и в пожилом возрасте.

При скрининге, легкая степень железодефицитной анемии беременных характеризуется снижением гемоглобина до 110—90 г/л, средняя — от 89 до 70 г/л, тяжелая — 69 г/л и менее. Анемия легкой степени диагностируется лишь по

лабораторным показателям и клинические признаки, характерные для железодефицитной анемии, не выражены или отсутствуют вовсе. Следует отметить, что небольшое снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов при беременности **связано с гидремией**: вне беременности, нижняя граница нормы гемоглобина - 120 г/л, *в то время как содержание гемоглобина при беременности порядка 110 г/л считается нормальным* вследствие часто встречающейся при беременности задержки жидкости.

Даже легкие формы анемии могут осложнять течение беременности и родов. Анемия беременных оказывает неблагоприятное влияние на внутриутробное состояние плода, способствует развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной задержке роста плода. На фоне анемии часто проявляется гестоз (40—50%, преимущественно отечно-протеинурической формы) и преждевременные роды (11—42%). Гипотония и слабость родовой деятельности отмечается у 10—15% беременных, кровотечения в родах возникают у 10% рожениц, послеродовой период осложняется гнойно-септическими заболеваниями у 12% и гипогалактией у 38% родильниц (Серов, 2005). Тяжелые формы железодефицитной анемии могут существенно осложнять беременность и существенно увеличивать риск перинатальной заболеваемости и смертности.

Анемия у детей

У новорожденных и детей раннего возраста, анемия является следствием анемии матери во время беременности. У детей дошкольного возраста и у школьников, анемия может развиваться по нутритивным причинам (прежде всего, недостаток железа и глистная инвазия) и, также, как следствие нарушения режима (недостаточное пребывание на свежем воздухе, курение родителей, проживание в экологически неблагоприятных районах и др.).

Во многих странах, дефицит железа и отравление свинцом тесно связаны между собой и нередки среди младенцев и детей. Отмечено, что при свинцовом отравлении анемия у детей протекает более тяжело. И наоборот, **наличие анемии у ребенка способствует более быстрому накоплению свинца в организме**. Проведенные в последнее время исследования показывают, что достаточный запас железа в тканях уменьшает риск свинцового отравления (Kwong, 2004).

Лечение гельминтозов у детей должно обязательно сопровождаться приемом препаратов железа для предотвращения осложнений в виде тяжелых форм анемии. Например, наблюдения за 1500 детьми в сельских школах Филиппин (возраст 7—12 лет) показало эффективность препаратов железа для предотвращения анемии после

антигельминтного лечения. Результаты проведенных испытаний показали, что в группе детей, принимавших препарат железа общим курсом 10 недель уровень гемоглобина крови у детей практически не изменился. В то же время, в группе детей не принимавших препарат, уровни железа снизились, а распространенность анемии была повышена от 14% до 25% (Roschnik, 2004).

Занятия спортом и тяжелая физическая нагрузка резко повышают потребность в железе и других микронутриентах. У детей-спортсменов относительно часто возникает анемия даже в случае непродолжительного дефицита в пище витаминов группы В, цианкобаламина, фолатов, витаминов А и Е. Недостаток микронутриентов существенно снижает работоспособность школьников и студентов.

Анемия в среднем и пожилом возрасте

У лиц среднего и пожилого возраста диагноз «анемия» ставится при профилактических осмотрах или случайно: при обследовании у невролога, психиатра, кардиолога и т.д. Можно сказать, что часто анемию просто «не видят в упор». Это происходит потому, что анемия протекает практически бессимптомно. Однако, даже умеренная анемия, особенно у пожилых, связана с повышенным риском осложнений, которые включают когнитивные, иммунные дисфункции (Penninx, 2003), сердечно-сосудистые заболевания, снижение плотности костной ткани (и, как следствие, переломы) и, в целом, повышенную смертность (Balducci, 2003; Eisenstedt, 2006; Kanadys, 1998). **Наряду с тромбофилией и гиперхолестеринемией, анемия является важным дополнительным фактором риска тромбоза сосудов головного мозга (Stolz, 2007).**

По разным оценкам, анемия встречается у 10%-40% пожилых. В соответствии со стандартом ВОЗ (гемоглобин <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин), после 50 лет распространенность анемии увеличивается с возрастом и превышает 20% в возрасте старше 85 лет (Artz, 2008). Мета-анализ 34 исследований, суммарно включавших более 85000 пациентов показал, что средняя распространенность анемии среди людей в возрасте старше 65 лет составляет 17%. Распространенность анемии гораздо выше в домах престарелых (47%) и при госпитализации пожилых с самыми разными заболеваниями (40%, см. Gaskell, 2008).

Помимо риска осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные дисфункции, даже умеренная анемия приводит к общей слабости повышая, тем самым, чувствительность пациента к стрессу. Потеря веса, быстрая усталость, мышечная слабость, нарушения терморегуляции, значительное снижение работоспособности и ухудшение когнитивных способностей – все это признаки ранней

стадии анемии (Patel, 2008). Поэтому не удивительно, что анемия оказывает значительное влияние на качество жизни в среднем и, тем паче, в пожилом возрасте.

Основными причинами анемии пожилых являются дефицит железа, дефицит фолатов и витамина В12, часто обусловленные нарушениями питания; патология ЖКТ, нарушения эритропоэза, системное воспаление, почечная недостаточность. Дефицит железа на фоне хронических заболеваний почек или сердечной недостаточности может значительно усугубить оба эти состояния (Clark, 2008). Ввиду достаточно широкой этиологической базы анемии у людей среднего возраста и у пожилых, наиболее эффективной будет персонализированная терапия, направленная на патофизиологические причины анемии конкретного пациента.

Клинически, анемия пожилых имеет абсолютно тот же набор симптоматики, что и анемия у лиц молодого и среднего возраста (бледность, головокружение и др). На практике, симптоматика анемии у пожилых может восприниматься и врачом и пациентами как проявления старения и особенностей образа жизни в пожилом возрасте. У пожилых с анемией кожа страдает настолько, что появляются трещины (в углах рта, на пятках, ладонях, вокруг ногтевого ложа, под грудью у женщин, вокруг анального отверстия и т.д.).

Симптомы анемии часто могут быть приняты за симптомы другого заболевания или старения. Например, такой симптом анемии как бледность кожи может интерпретироваться как результат старения кожи; головокружение – как симптом хронических цереброваскулярных заболеваний; возникающие при анемии снижение внимания и когнитивные расстройства – как старение мозга или сосудистая деменция; сердцебиение – как аритмия и т.д.

Диагностика анемий

Пониженный уровень гемоглобина крови, снижение трансферина, ферритина, сывороточного железа – основные лабораторные признаки анемии в любом возрасте. В любом возрасте в случае железодефицитной анемии, определение ферритина сыворотки остается наиболее точным лабораторным тестом. Исследование фармакокинетики метаболитов метилмалоновой кислоты позволяет установить субклинические дефициты витамина В (12) и фолатов (Joosten, 2004). Однако, даже в случае конкретной разновидности анемии (например, железо-дефицитной анемии, ЖДА) необходимо принимать во внимание комплексы симптомов, а не просто ограничиваться титрованием гемоглобина или ферритина в крови.

У пациентов с анемией преобладает гипоксия тканей. Это проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, шумом в ушах, головными болями, головокружением, обмороками, одышкой, сердцебиением. При этом слабость, головокружения, головная боль, сердцебиение, одышка, обмороки, снижение работоспособности, наблюдаются при анемии любой этиологии и не специфичны для ЖДА.

К симптомам, вызванным собственно дефицитом железа, относятся сухость, шелушение и бледность кожи, себорейный дерматит лица, сухость слизистой оболочки полости рта и языка. Не следует, конечно, забывать, что **сухость во рту является и симптомом анемии, и симптомом диабета**. При анемии, волосы становятся тусклыми, ломкими, ногти истончены, с поперечной исчерченностью, крошащиеся, возможно формирование ложковидных ногтевых пластинок. У пациентов отмечается "синева" склеры, глоссит с атрофией сосочков. Часто отмечается диспепсия и нарушение вкусовой чувствительности, снижение Т-клеточного иммунитета и иммунодефицитные состояния, проявляющиеся частыми инфекционными заболеваниями.

При ЖДА в крови выявляются эритропения, уменьшение уровней гемоглобина, ферритина, трансферрина, пониженные уровни железа и витамина В₁₂; микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов. При прогрессировании заболевания появляются ретикулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения.

Наиболее специфичным лабораторным показателем анемии является сывороточный уровень гемоглобина. В зависимости от выраженности снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии:

- *Легкая* — уровень гемоглобина ниже нормы, но выше 90 г/л;
- *Средняя* — гемоглобин в пределах 90-70 г/л;
- *Тяжелая* — уровень гемоглобина менее 70 г/л.

Изменения в сыворотке, обычно используемые для диагностирования дефицита железа, включают не только пониженный уровень гемоглобина, но и снижение ферритина, пониженный процент насыщения трансферрина и другие параметры (Таблица).

Таблица. Показатели лабораторного анализа крови, указывающие на железо-дефицитную анемию

Нормальный обмен железа	Железодефицитная анемия
Ферритин:	ж. < 10 мкг/л

ж. 10-120 мкг/л м. 20-250 мкг/л	м. < 20 мкг/л
Трансферин: 2,0-4,0 г/л	> 4 г/л
% насыщения трансферрина: ж. 15-50% м. 20-55%	< 15% < 20%
Железо: ж. 8,9 30,4 мкмоль/л м. 11,6 30,4 мкмоль/л	< 8 мкмоль/л < 11 мкмоль/л
Латентная железо-связывающая способность: 20-62 ммоль/л	> 62 ммоль/л
Гемоглобин: ж. 117-155 г/л м. 132-173 г/л	100-120 г/л и меньше
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (МСН): 28-33 пкг	< 28 пкг
Средний объём эритроцита (МСV): 80-96 фЛ	< 80 фЛ

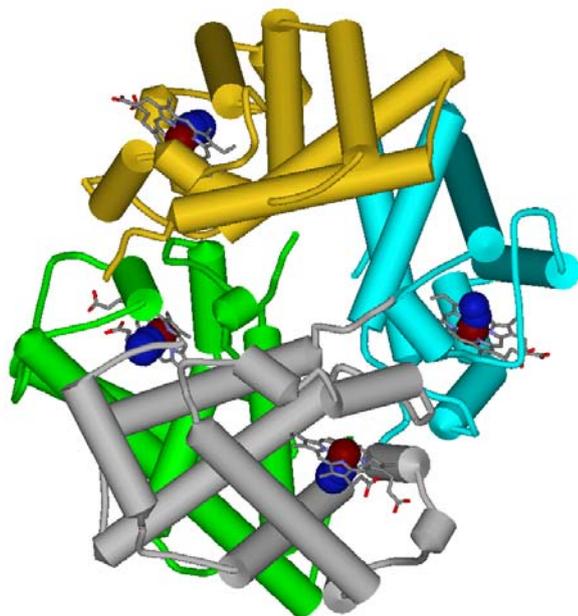
Следует учитывать, что сывороточный ферритин, который в западной литературе часто считается «одним из лучших» маркеров гомеостаза железа, является также белком острой фазы и его уровни несколько увеличиваются при воспалении (WHO, 2001), в т.ч. при ишемических заболеваниях мозга.

Патофизиология анемий

Приведенные выше характерные проявления любой анемии (такие как слабость, головокружение, головная боль, сердцебиение, одышка) обусловлены гипоксией тканей. Обычно, анемию приписывают исключительно дефициту железа (которое непосредственно участвует в транспорте кислорода). Однако, для углубленного понимания патофизиологии гипоксии и анемии следует вспомнить соответствующий физиологический контекст.

Железо входит в состав гемоглобина – основного транспортного белка кислорода (Рис.). Гемоглобин (от др.-греч. от αἷμα — кровь и лат. *globus* — сфера) - основной белок эритроцитов, который обратимо связывается с кислородом в капиллярах лёгких. Током крови эритроциты, содержащие молекулы гемоглобина со связанным кислородом, доставляются ко всем органам и тканям, где кислорода мало. В тканях, необходимый для протекания окислительных процессов кислород освобождается из связи с гемоглобином. Эритроциты также переносят углекислый газ и выделяют его в капиллярах лёгких одновременно с забором кислорода.

Рис. Пространственная структура гемоглобина. На рисунке показаны четыре субъединицы белка, молекулы гема, ионы железа (темно-красные сферы) и молекулы кислорода (синие сдвоенные сферы). Гем представляет собой комплекс протопорфирина IX с ионом железа (II). Связываемая гемоглобином молекула кислорода взаимодействует с ионом железа. Так как гемоглобин является тетрамером (то есть состоит из четырёх субъединиц), всего в гемоглобине четыре участка связывания кислорода.



Физиологический контекст транспорта кислорода в организме указывает на несколько возможных механизмов возникновения анемии (т.е., с физиологической точки зрения, функционального дефицита кислорода):

- дефицит железа,
- нарушения биосинтеза гема,
- нарушения образования эритроцитов (эритропоэза),
- слишком быстрое разрушение эритроцитов (гемолиз),
- кровопотери, которые неизбежно ведут к потере эритроцитов и т.д.

Патофизиология анемии у лиц среднего возраста и пожилых отличается особой сложностью. Как и в случае анемии у детей, наиболее частыми причинами анемии у взрослых также являются дефициты железа, фолатов и кобаламина (В12). Однако, у взрослых и, особенно, у пожилых, в патогенез анемии вносят свой вклад такие хронические заболевания как почечная недостаточность (Merlo, 1994; Eliana, 2005), ангиодисплазия, рак (Nahon, 2008), повреждения ЖКТ и миелодиспластический синдром. Женщины, даже в пожилом возрасте, когда прекращаются кровопотери от менструаций, более часто страдают от анемии чем мужчины (Ramel, 2008).

Хотя считается, что анемия может не иметь очевидной причины по крайней мере у половины пациентов (van Puuyvelde, 2009; Laudicina, 2008), алиментарная анемия представляет собой по меньшей мере одну треть всех анемий у пациентов пожилого возраста. Примерно 2/3 всех алиментарных анемий связано именно с пищевым дефицитом железа. Остальные случаи, как правило, связаны с дефицитом витамина В12 и/или фолатов (Andres, 2008).

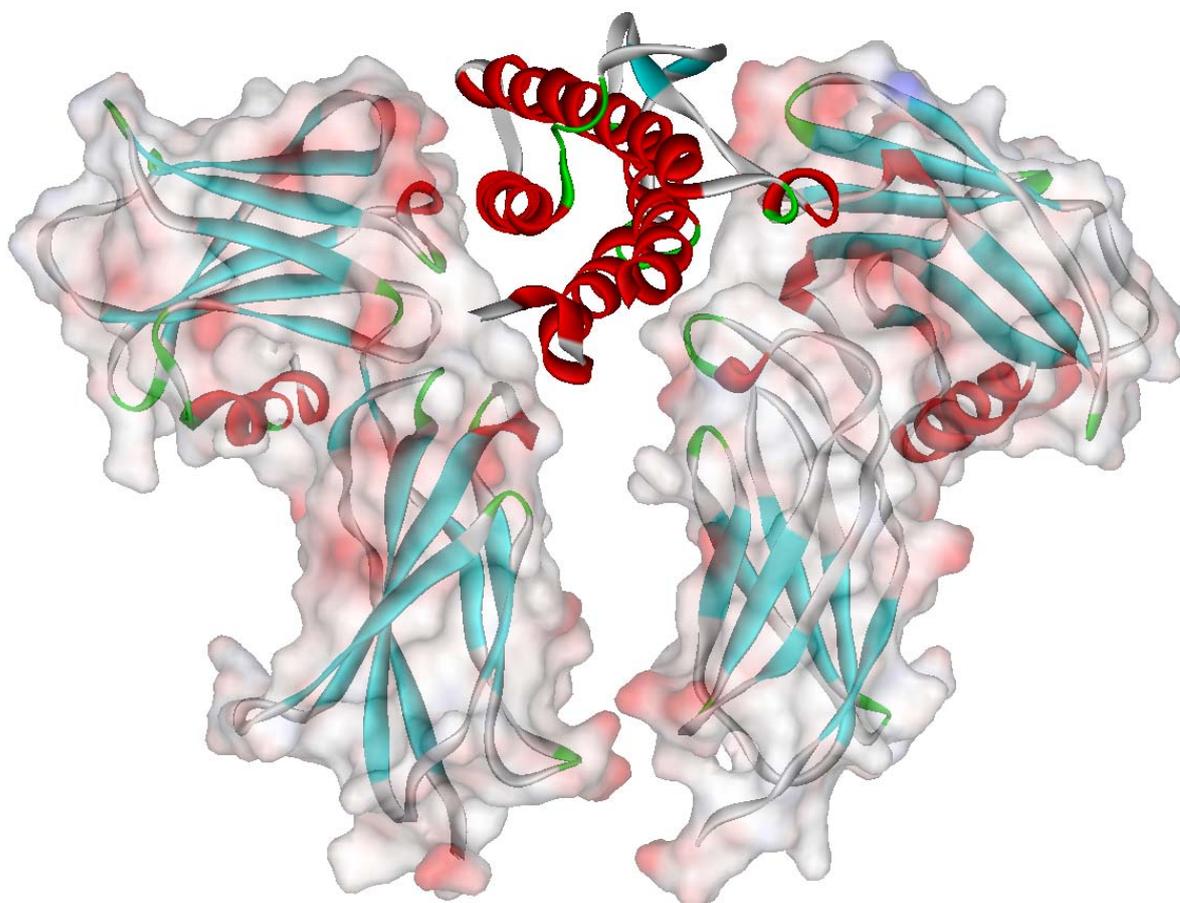
Большинство случаев алиментарной железо-дефицитной анемии являются результатом хронической потери крови вследствие специфических поражений слизистой ЖКТ (Reyes Lopes, 1999). Обследование тонкого кишечника посредством беспроводной эндоскопической капсулы с встроенной видеокамерой показало, что **многочисленные эрозии стенки кишечника, язвы, атрофия слизистой и ангиодисплазии встречаются гораздо чаще у пациентов с железодефицитной анемией**, причем их частота увеличивается с возрастом и пропорциональна встречаемости ЖДА (Muhammad, 2009). Образно говоря, у лиц более старшего возраста с анемией, ЖКТ представляет собой своего рода «сито», через которое постоянно идет утечка микропорций форменных элементов крови. У пациентов с геморроидальными узлами прямой кишки и аденомами кишечника такие кровопотери могут составлять значительный объем.

Помимо потерь железа и многих других нутриентов на уровне ЖКТ (*снижение усвоения* микронутриентов + *микроркровопотери* по ходу всего желудочно-кишечного тракта), наиболее частой и, к сожалению, наименее диагностируемой причиной анемии пожилых является *количественный и/или качественный голод* (Ramel, 2008). В ретроспективном исследовании когорты из 186 пациентов, 44% пациентов имели по крайней мере пограничную анемию (гемоглобин <120 г/л). Пациенты с анемией значительно отличались от пациентов с нормальными уровнями гемоглобина более низкими уровнями сывороточного альбумина, железа, трансферрина, холестерина, холинэстеразы и цинка. Использование многопараметрического анализа клинических данных и данных опросников показало, что присутствие анемии в значительной степени ($P = 0,0001$) коррелировало с выявленным по опроснику недоеданием (Mitrache, 2001).

Эритропоэтин – фактор роста эритроцитов, уровни которого имеют важное значение для эритропоэза. Пониженные уровни эритропоэтина соответствуют пониженной интенсивности образования эритроцитов и, следовательно, анемии. Эритропоэтин крови является чувствительным показателем гипоксии и может быть использован в качестве одного из наиболее важных критериев для оценки эффективности лечения у пациентов с железодефицитной анемией (Никитин с соавт., 2009). Этот гликопротеидный гормон (ген EPO, Рис.) синтезируется фибробластами в

перитубулярном капиллярном эндотелии почек и, помимо регуляции производства эритроцитов, также вовлечен в заживление ран (Nagoon, 2003) и защитный ответ мозга на повреждения нейронов (Siren, 2001). Регуляция уровней эритропоэтина в крови осуществляется посредством белков-сенсоров кислорода – факторов, вызываемых гипоксией (HIF) (Jacobson, 1957; Fisher, 1996). В присутствии кислорода, HIF-белки гидроксилируются и подвергаются быстрому протеолизу. Когда же уровни кислорода недостаточны, HIF-белки непосредственно активируют транскрипцию гена эритропоэтина.

Рис. Пространственная структура эритропоэтина в комплексе с рецептором к эритропоэтину. Рецептор к эритропоэтину расположен на клетках предшественниках эритроцитов в костном мозге. Взаимодействие эритропоэтина (красная спираль) с рецептором приводит к интенсивной дифференциации клеток предшественников и образованию эритроцитов.



Эритропоэтин, секретлируемый в русло крови, достигает клеток костного мозга и

связывается с эритропоэтин-рецепторами (EpoR) на их поверхности. Рецепторы эритропоэтина активируют внутриклеточные сигнальные каскады типа JAK2, что и приводит к усилению производства эритроцитов. Например, у пожилых, по сравнению с лицами моложе 60 лет, на фоне ЖДА снижена секреция эритропоэтина (Nafziger, 1993), поэтому препараты эритропоэтина иногда используются в антианемической терапии.

Анемия также связана с хроническим воспалением. Она часто наблюдается у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями: например, хроническими неспецифическими заболеваниями легких (Portillo, 2007). Старение само по себе связано с регуляцией провоспалительных цитокинов, (интерлейкина-6, в частности), что негативно сказывается на кроветворении. Одним из возможных вариантов воздействия провоспалительных цитокинов является *торможение* синтеза эритропоэтина либо ингибирование его эффектов (Eisenstaedt, 2006). Th2 цитокины, такие как интерлейкин-10, также могут быть вовлечены в патогенез анемии: интерлейкин-10 приводит к анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Tilg, 2002).

Таким образом, **существует ряд параллельных механизмов патогенеза анемии в любом возрасте, которые можно суммировать под двумя рубриками:**

- (1) строительные материалы для эритроцитов и**
- (2) собственно производство эритроцитов.**

Далее, рассматриваются железо, необходимое для синтеза гемоглобина эритроцитов и фолаты – факторы клеточного роста. Рассмотрим последовательно биологию этих важных микронутриентов, уделяя особое внимание молекулярным механизмам их воздействия.

Фармакокинетика железа и молекулярные механизмы его воздействия

Тело человека содержит от 3 до 5 г железа. На гемоглобин приходится 75—80% этого количества. Около 25% всего железа депонировано, преимущественно в печени и мышцах. Ион железа участвует в транспорте электронов (цитохромы, железосеропротеиды), транспорте и депонировании кислорода (гемоглобин), формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов оксидаз, гидроксилаз, супероксиддисмутаза, тиреопероксидазы (синтез гормонов щитовидной железы), миелопероксидазы (фагоцитоз) и множество других.

Всасываемость железа в кишечнике человека молодого и среднего возраста составляет приблизительно 20% от его содержания в обычном рационе; в пожилом возрасте всасывание, как правило, ниже. Аминокислоты гистидин, лизин, цистеин и

другие органические кислоты (фумаровая, яблочная) повышают биосвояемость этого элемента, образуя с ним хелатные комплексы.

Пересоленная пища, пища с избытком простых углеводов, клетчатка и фосфаты (колбасные изделия, консервированные продукты, кока-кола) затрудняют всасывание и усвоение железа. Всасывание железа снижается и при связывании с т.н. «пищевым консервантом» ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) который, несмотря на то, что является общеизвестным химреактивом, также добавляется во многие продукты: газированные напитки, приправы, майонезы, соусы. Продукты с ЭДТА категорически не рекомендуются пациентам с анемией. Усвоение железа также снижается при дефиците меди, никеля и марганца.

При компенсации дефицита следует учитывать, что **при избыточном поступлении железа может возникать гемохроматоз**. Одним из наиболее ярких морфологических признаков гемохроматоза является ржаво-бурая окраска органов и тканей за счет накопления в клетках пигмента, состоящего в основном из гемосидерина. Заболевание начинается постепенно. Нередки боли в животе, диспепсические расстройства, слабость, похудание, гепатомегалия, а также пальмарная эритема, сосудистые звездочки, нередко атрофия яичек и гинекомастия. Характерны сухость кожи, скудность волосяного покрова на лице и туловище. У 30—50% больных наблюдается увеличение селезенки. Страдают гепатоциты, купферовские клетки, печеночные звездообразные клетки и конечным этапом поражения печени может быть цирроз.

Всасывание железа организмом не может быть рассматриваемо в отрыве от других витаминов и микроэлементов. Дефициты витамина А и фолатов уменьшают эритропоэз. В любом возрасте, а в пожилом особенно, железо надо принимать вместе с антиоксидантами — витаминами С и Е. Аскорбиновая кислота повышает биодоступность железа, восстанавливая его в хелатных комплексах. Также, железо необходимо для метаболизма витаминов группы В. И наоборот, необходимо получать адекватное количество витаминов группы В — рибофлавина и пиридоксина в рационе, чтобы нормально усваивать и использовать железо.

Проведенный нами систематический анализ данного вопроса (Горшин с соавт., 2010) позволил установить спектр микронутриентов, непосредственно необходимых для поддержания биологических эффектов железа и сформулировать соответствующие молекулярные механизмы. К микронутриентам, необходимым для поддержания биологических функций железа, относятся:

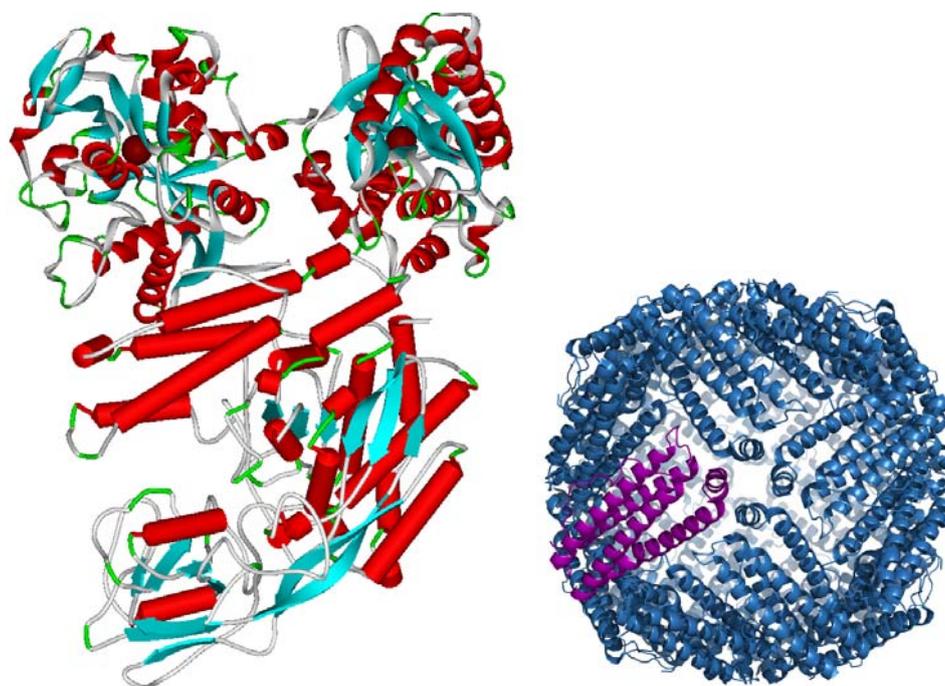
- *Аскорбиновая кислота (витамин С)*
- *Марганец*
- *Медь*

- Молибден
- Пиридоксаль фосфат (производное витамина B6)
- Флавинадениндинуклеотид (ФАД, производное витамина B2)
- Флавиномононуклеотид (ФМН, производное витамина B2)
- Цинк.

Молекулярные механизмы транспорта и гомеостаза железа достаточно сложны. Железо в организме человека находится в двух физиологических состояниях: или в виде запасов в ретикулоэндотелиальной системе (печени, селезенке, костном мозге), или в активном функциональном состоянии (в эритроцитах и в предшественниках эритроцитов), так что для поддержания баланса между этими двумя состояниями необходимы многочисленные белки.

Гомеостаз железа включает десятки различных белков, каждый из которых имеет уникальную функцию, без выполнения которой происходят тяжелые нарушения гомеостаза железа. Так, в геноме человека найдено по крайней мере 27 генов отвечающих за транспорт и гомеостаз ионов железа- сидерофлексины (гены SFXN1, SFXN2, SFXN4, SFXN5), гены переноса растворов (SLC11A1, SLC11A2, SLC40A1), ферритино-подобные гены (FTN1, FTL, FTHL17, FTMT), фратаксин (FXN), церуллоплазмин (СР) и др. В целом, в геноме человека существует не менее 230 генов на основе которых синтезируются белки гомеостаза железа. Наиболее известны из всех белков трансферрин (ТФ) и ферритин (ФТ) - основные транспортные белки железа.

Рис. Основные белки гомеостаза железа: трансферрин и ферритин. а) структура комплекса трансферрин-рецептор; б) Ферритин. Полость, в которой хранятся более 4000 ионов железа при транспорте, показана как размытое белое пятно в центре рисунка.



Трансферрин отличается высоким сродством к иону железа. Хотя количество железа, связанное с трансферрином составляет около 0.1% (4 мг) всего железа в организме, трансферрин доставляет железо тканям, имеющим специфические мембранные рецепторы (например, предшественники эритроцитов в костном мозге). Молекула трансферрина состоит из двух белковых субъединиц, каждая из которых связывает 1 ион железа. Когда молекула трансферрина, нагруженная двумя ионами железа, взаимодействует с трансферриновым рецептором на поверхности клетки (рис.), она транспортируется внутрь клетки в мембранном пузырьке (эндоцитоз). В ходе транспорта, pH пузырька понижается особой разновидностью АТФаз, что приводит к высвобождению ионов железа внутри клетки. Рецептор и молекула трансферрина высвобождаются и возвращаются на поверхность клетки для переноса новой порции ионов железа.

Железо, высвободившееся из трансферрина, связывается специфическим белком **ферритином**, который доставляет железо в митохондрии, где оно включается в состав гема с участием *феррохелатазы*. Ферритин осуществляет внутриклеточное хранение Fe. Этот белок образован из 24 субъединиц образующих полость, в которой может поместиться ~4500 атомов Fe³⁺ (рис.). Максимальная концентрация этого белка-транспортера определена в печени, селезенке, костном мозге, и в эндотелиоцитах.

Трансферрин и ферритин, однако – всего лишь две составные части намного более сложной системы гомеостаза железа. Основные молекулярные компоненты этой системы перечислены в Таблице , а взаимодействия основных компонентов отражены в диаграмме на рис. Вкратце, система гомеостаза железа функционирует следующим образом. Как было сказано выше, молекула трансферрина взаимодействует с трансферриновым

рецептором, транспортируется внутрь клетки, ионы железа высвобождаются. Белок HFE, вариации гена которого считаются одной из причин гемохроматоза, регулирует взаимодействие трансферрина с рецепторами. Часть ионов железа передается в цитоплазму транспортером двухвалентных металлов (DMT1), где железо и оказывает свои биологические функции встраиваясь в активные центры ферментов. Остальное железо хранится в ферритиновых частицах и поступает в митохондрии по мере надобности. Транспорт железа, не связанного с трансферрином осуществляется ионными каналами DMT1 и ZIP14 (Kohgo, 2008; Pietrangelo, 2002). Железо-регуляторные белки (IRP) представляют собой датчики цитоплазматических уровней железа и управляют экспрессией генов, кодирующих основные белки гомеостаза железа: ферритин, ферропортин, DMT1 и др.

Пептид *гепцидин* – один из недавно найденных центральных факторов регуляции железа. Гепцидин связывает гемопортин на мембранах энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов. Комплекс гепцидин-гемопортин всасывается внутрь клетки, что приводит к сокращению экспорта железа и, следовательно, к более низкому уровню железа в плазме. Уровни гепцидина увеличиваются при перегрузке железом и уменьшаются с недостатком железа. Белки печени гемохроматоз (HFE), рецептор трансферрина 2 (TfR2), гемоювелин (HJV) и белки морфогенеза костей (BMP) необходимы как регуляторы синтеза гепцидина (Borch-Johnsen, 2009).

Рис. Основные белки гомеостаза железа (расшифровка в таблице).

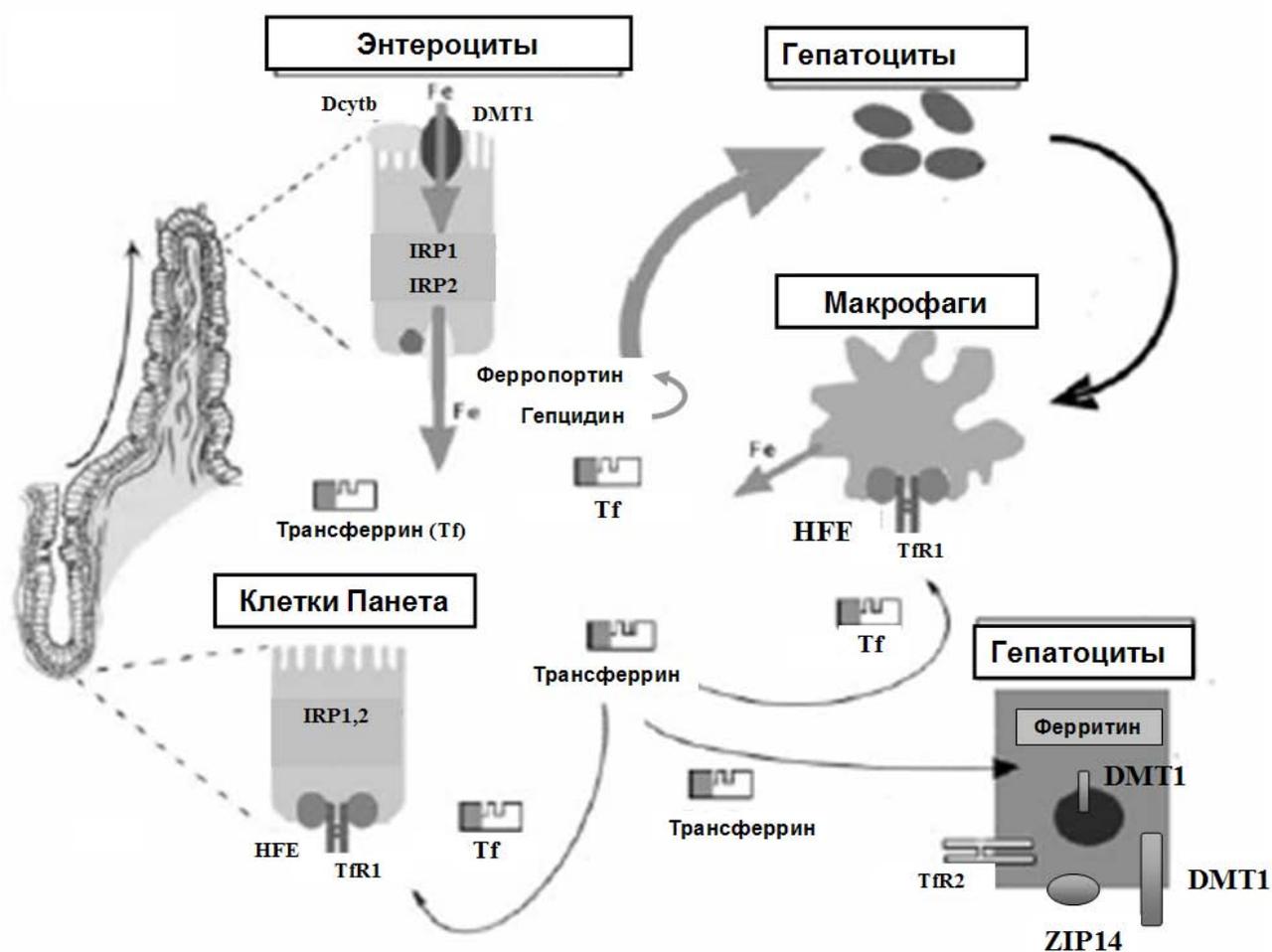


Таблица. Белки, необходимые для поддержания гомеостаза железа.

Белок	Функция	Клетки
Tf Трансферрин	Перенос железа в плазме	Все
Ft , ферритин	Молекулярное депо железа	Все
TfR1 рецептор трансферрина	Эндоцитоз трансферрина, высвобождение железа	Эритроциты, эпителий кишечника, макрофаги
TfR2 рецептор трансферрина	Эндоцитоз трансферрина, высвобождение железа	Гепатоциты, моноциты
DMT1 транспортер двухвалентных металлов	Перенос железа в цитоплазму	эпителий кишечника
FP1 Ферропортин	Переносит избыток железа из цитоплазмы в межклеточное пространство	эпителий кишечника
Dcytb Цитохром <i>b</i>	Восстанавливает Fe ³⁺ в Fe ²⁺ при всасывании железа в 12-перстной кишке	Энтероциты ворсинок
Гепестин	Перенос железа из энтероцитов в кровь	Энтероциты ворсинок
HFE гемохроматоз	Регулирует всасывание железа взаимодействуя с трансферрин-рецептором и β2-микроглобулином	Клетки Панета, макрофаги
Гепцидин	Антибактериальная активность, регуляция гомеостаза железа	Печень, кровь

IRP1, Fe-регулирующий белок 1	Посттранскрипционный контроль мРНК генов Ft, TfR1, DMT1, FP1	Печень, селезенка, почки t
IRP2	Посттранскрипционный контроль мРНК	12-перстная, почки, мозг
HCP1 Гем-переносящий белок	Непосредственно переносит гем и цинк-протопорфирин из тонкого кишечника внутрь клеток	Эритроциты, мозг
HO1 Гемоксигеназа	Деградация гема с образованием биливердина	Печень, костный мозг, селезенка
β 2-микроглобин	Взаимодействует с HFE	Все
ZIP14	Транспорт железа, не связанного с трансферрином, транспорт цинка	Все
HJV Гемоювелин	Взаимодействует с белком морфогенеза костей (BMP) и регулирует экспрессию гепцидина	Печень, кровь

Несмотря на всю сложность системы гомеостаза железа, включающую множество различных белков, во врачебной практике часто ограничиваются измерениями уровней *всего лишь нескольких белков: гемоглобина, трансферрина, ферритина и уровня сывороточного железа* (таб.). На практике, даже столь простое исследование вполне оправдано тем, что позволяет оценить уровни динамичного и депонированного железа. Проблемы начинаются тогда, когда этим сравнительно простым тестам начинают даваться удивительно однобокие интерпретации.

Так, в последнее время, в медицинской общественности часто связывают избыток железа, особенно у пожилых, с повышенным риском инсульта и другой сосудистой патологии. Ситуация на сегодняшний день такова, что в медицинской прессе можно даже встретить радикальные предложения о необходимости «полного истощения железа для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний» (Sullivan, 2007). Удивительно, насколько часто могут забываться фундаментальные положения кардиологии и неврологии о том, что *«ишемия – это недостаток кислорода»*...

Мисконцепции (т.е. научные заблуждения), стоящие за высказываниями вроде «необходимости полного истощения железа для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний» связаны с *неправильной интерпретацией повышенных уровней ферритина*, обнаруженных у пациентов с тяжелой сосудистой патологией. Например, в исследовании 134 пациентов было найдено, что уровни ферритина >79 нг/мл ассоциированы со значительным повышением риска пост-инсультных осложнений (Millan, 2006).

Сразу отметим, что при интерпретации уровней ферритина не следует забывать о множественных причинах, из-за которых уровни этого белка могут изменяться в широких пределах. Так, повышение уровня ферритина может указывать не только на избыток

железа при гемохроматозе, но и патологию печени (в т. ч. алкогольный гепатит), острый лимфобластный или миелобластный лейкоз, острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания (остеомиелит, лёгочные инфекции, ожоги, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), лимфогранулематоз, рак молочной железы, приём оральных контрацептивов и даже голодание.

Однако, авторы исследования (Millan, 2006), как представляется, совершенно забыли о существовании множественных причин повышения ферритина и предоставили весьма однобокую интерпретацию полученных ими данных. Во-первых, не был определен уровень сывороточного железа или гемоглобин крови для подтверждения заключения, представленного авторами. Во-вторых, ферритин – белок острой фазы и его уровни могут повышаться при воспалении, независимо от уровней железа. Воспаление при инсульте – центральный компонент патогенеза. Следовательно, результаты этого и подобных этому исследований не могут быть использованы как аргумент того, что «железо повышает риск инсульта». У пациентов с ишемией мозга сохраняется физиологическая потребность в железе. Более того, потребность конкретного пациента в железе даже может быть повышена вследствие сопутствующей инсульту анемии.

Молекулярные механизмы воздействия фолатов

Фолиевая кислота получила свое название от латинского слова *folium* – «лист», поскольку это соединение впервые было выделено из зеленого листа шпината. Основным производным фолиевой кислоты в организме человека является ее восстановленное производное – тетрагидрофолиевая кислота или ее анион, тетрагидрофолат (ТГФ).

Рис. Химическая структура фолиевой (птероил-глутаминовой) кислоты



Собственно фолиевая кислота (химическое наименование: птероил-глутаминовая кислота) – одно из ряда соединений, совокупно называемых фолатами. Термин «фолаты» используется для обозначения всех членов семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной или более молекул L-глутамата (Рис.). Хорошо известно, что на уровне организма фолаты необходимы для роста клеток и для обезвреживания гомоцистеина. На уровне клеток фолаты принципиально важны для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК (то есть, для поддержки структуры генома).

Традиционно, *фолиевый дефицит* ассоциируется с фолиево-дефицитной анемией, признанной ВОЗ специфической нозологией (код диагноза D52 по МКБ-10). В последующем была замечена связь между дефицитом фолатов в питании и возрастанием риска дефектов развития плода, риска онкогенеза, быстрым течением атеросклероза на фоне гомоцистиемии и т.д. С биохимической точки зрения, фолиевый дефицит сопровождается понижением уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах. Референсные значения совокупности всех форм фолатов в сыворотке крови у лиц старше 18 лет составляют 7,2-15,4 нг/мл (иммуноферментный метод, Табл).

Таблица. Диагностические тесты дефицита фолатов (Клее, 2000)

Тест	Частота применения	Диагностическая значимость	Оценка результатов
Клинический анализ крови с подсчетом формулы	Часто	Средняя	Эритропения
Суммарные фолаты Сыворотки (ИФ)	Часто	Средняя	7,2 - 15,4 нг/мл
Суммарные фолаты эритроцитов	Редко	Средняя	Нет данных
Гомоцистеин плазмы	Иногда	Высокая	М. 6,26-15 μ М* Ж. 4,6-12.44 μ М
Сегментированные макроциты	Часто	Высокая	Появление в мазке

* μ М – мкмоль/л

Начальная симптоматика фолиевого дефицита достаточно сдержанна, неспецифична, и включает бледность кожных покровов, потерю аппетита, раздражительность. Затем, появляются боль в языке, похудание, слабость, аритмия

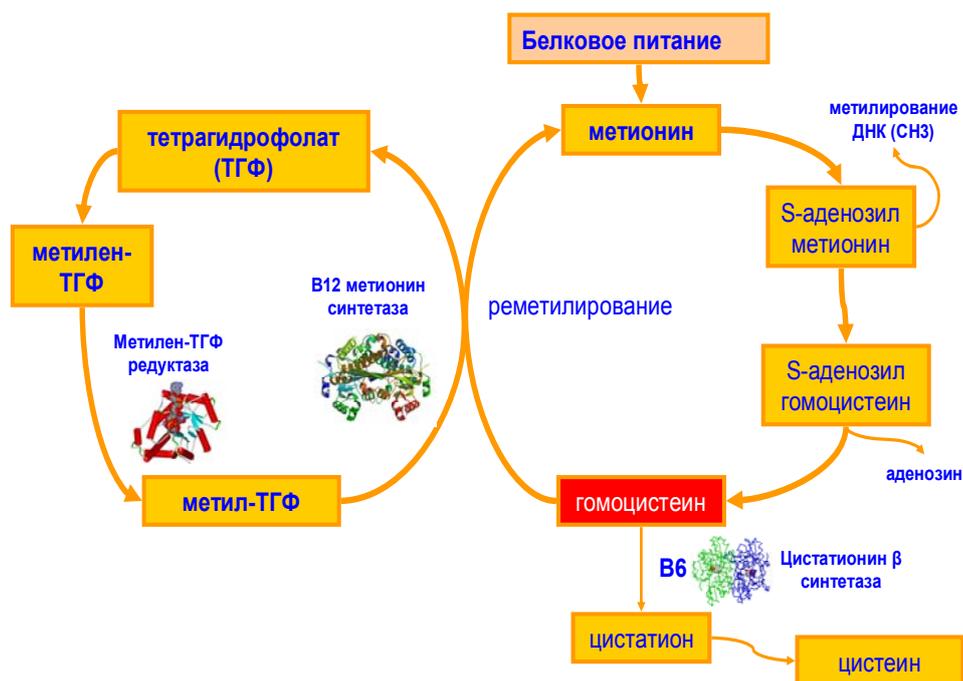
(Haslam, 1998). К неврологическим признакам относятся головокружение, головные боли, синдром беспокойных ног, снижение порога чувствительности к вибрации, тактильная гипостезия ног, уменьшение интенсивности коленного рефлекса (Botez, 1976; Botez, 1977). Клиническая картина острого гиповитаминоза развивается медленно, т.к. запасы фолиевой кислоты в организме исчерпываются через 3–6 мес.

Недостаток фолиевой кислоты тормозит переход мегалобластической фазы кроветворения в нормобластическую и приводит к мегалобластической анемии (увеличение размера эритроцитов), при которой процесс кроветворения затормаживается на фазе гигантских незрелых эритроцитов. Эти эритроциты нестойки, быстро распадаются, следствием чего является повышение в сыворотке крови содержания билирубина. Несколько позже присоединяются лейко- и тромбоцитопения, и еще более повышенная кровоточивость слизистой оболочки пищеварительного тракта, что усугубляет анемию у пожилых пациентов. При остром дефиците (например, после приема антагонистов фолатов) может отмечаться потеря аппетита, боли в брюшной полости, тошнота и диарея, появляться болезненные язвы во рту и глотке, кожные изменения и выпадение волос.

Основными причинами фолиевого дефицита являются низкое потребление витамина с пищей, ятрогенные причины, нарушения адсорбции вследствие атрофии ЖКТ, гастро-интестинальных инфекций (Allen, 2008) и алкоголизма. Ятрогенные причины важны при полипрагмазии и при приеме подавляющих обмен фолатов лекарственных препаратов - сульфаниламидов, антибиотиков, ацетилсалициловой кислоты, эстроген-содержащих препаратов для заместительной гормонотерапии, антацидов, антифолиевых препаратов для химиотерапии. В частности, повсеместное «увлечение» эстрогенами препаратами совершенно упускает из виду то, что эстрогены являются «антивитаминами» для фолатов, витамина В6 и В12 – факт, который освещается в программе для 3 курса студентов медицинских вузов.

Фолаты стимулируют пластические процессы во всех органах, особенно эритро-, лейко- и тромбопоэз. На клиническом уровне физиологические уровни фолатов оказывают антиатеросклеротическое, онкопротекторное и ноотропное действие (Smith, 2008). Фолиевая кислота участвует в метаболизме пуриновых и пиримидиновых оснований (следовательно, ДНК и РНК), белков, аминокислот и холина. Влияя на метилирование ДНК, фолиевая кислота играет важное значение в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей, клетки которых активно делятся и дифференцируются (кровь, эпителий).

Рис. Цикл трансформаций фолатов, метионина и гомоцистеина



Влияние на метилирование ДНК осуществляется через биотрансформации фолиевой кислоты, сопряженные с трансформациями метионина, поступающего с избытком белковой пищи (мясо, творог, яйца). Цикл трансформаций метионина включает гомоцистеин, метионин, S-аденозилметионин и S-аденозилгомоцистеин (Рис.). Именно S-аденозилметионин, получающийся как продукт биотрансформации фолатов, влияет на метилирование ДНК, опосредуя, таким образом, большую часть биологических эффектов фолатов.

Следует отметить, что собственно фолиевая кислота отличается от эндогенных, характерных для организма человека форм фолатов. В организме большинство эндогенных фолатов встречается в восстановленной форме (тетрагидрофолаты) и включает полиглутаминовые цепочки (Konings, 2001). Фолиевая кислота – лишь одна из разновидностей фолатов, которая является окисленной формой и содержит один конъюгированный остаток глутамата.

При поступлении в организм фолиевая кислота преобразуется в два основных этапа. На первом этапе происходит преобразование фолиевой кислоты в дигидрофолиевую через присоединение двух атомов водорода. На втором этапе из дигидрофолата образуется наиболее типичная эндогенная форма фолатов – тетрагидрофолат (Wright, 2007). Дальнейшие преобразования тетрагидрофолата

включают синтез метилтетрагидрофолата (Рис.) посредством фермента серин гидроксиметилтрансферазы (ген SHMT1), коферментом которого является пиридоксальфосфат – одна из форм витамина В₆.

Рис. Последовательность преобразований фолиевой кислоты в организме

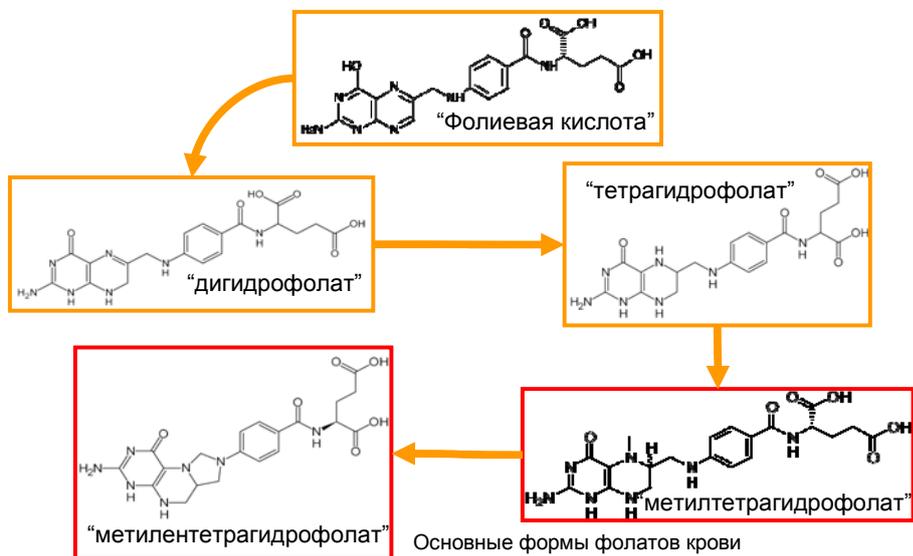
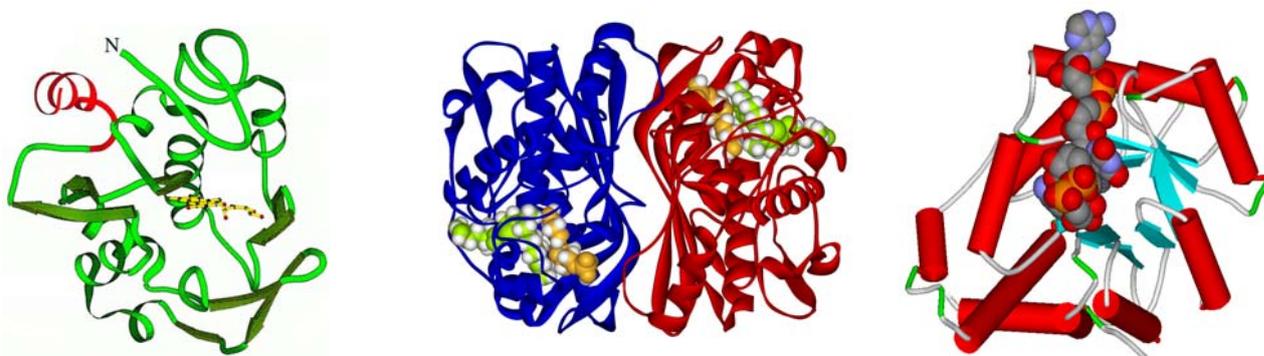


Рис. Пространственные структуры белков, непосредственно вовлеченных в гомеостаз фолатов. а) Транспортёр фолата 1. Молекула ТГФ показана в форме желтой решетчатой модели; б) Тимидилат синтетаза. Показаны молекулы тимидилатмонофосфата (ТМФ, желтые сферы) и дигидрофолата (ДГФ, светло-зеленые сферы); в) Метилтетрагидрофолат редуктаза. Показаны с коферменты ФАД (флавинадениндуклеотид) и НАД (никотинамидинуклеотид) в активном центре фермента.



Рекомендуемая суточная норма потребления фолатов измеряется в микрограммах «пищевого фолатного эквивалента»: 1 мкг потребляемого с

пищей натурального фолата равняется примерно 0.6 мкг фолата (в виде полуглутамата), полученного в виде пероральных лекарственных препаратов или премиксов к пище. По нормам РФ, беременным и кормящим женщинам рекомендуется употреблять 400-800 мкг/сут, а всем остальным — 400 мкг/сут фолатов, верхний предел физиологической потребности – 1000 мкг.

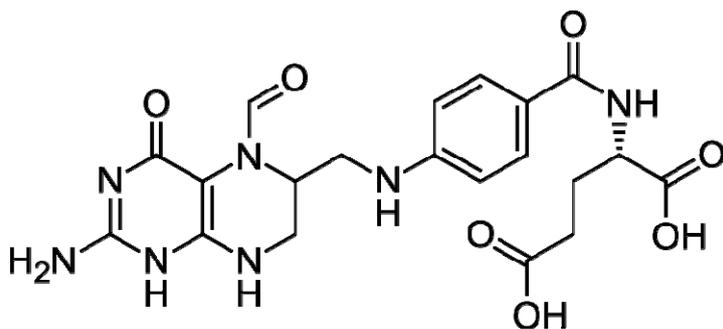
Так как фолиевая кислота не является типичным эндогенным фолатом, это может влиять на метаболизм, транспорт и регуляторные функции природных фолатов вследствие модуляции взаимодействий с определенными белками (Рис.). Как показывает анализ генома человека, в протеоме существует не менее 20 белков, так или иначе взаимодействующих с фолатами.

Избыток привнесенной с фармакологическими препаратами или при фортификации фолиевой кислоты в плазме крови будет взаимодействовать с фолат-транспортером и тем самым ингибировать транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма (Рис.). Помимо блокирования фолат-транспортеров, избыток фолиевой кислоты приводит к ингибированию ферментов метаболизма фолатов. Ингибирование тимидилат синтетазы (производящей тимидилатмонофосфат для использования в синтезе ДНК и РНК) приводит к замедлению синтеза ДНК вследствие недостатка тимидиновых оснований в цитозоле клетки (Komatsu, Tsukamoto, 1998). Ингибирование метилентетрагидрофолат редуктазы (ген MTHFR), опосредующей взаимопревращение двух основных эндогенных фолатов: метил-ТГФ и метилен-ТГФ, ведет к ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов (Matthews, Vaughn, 1980).

В результате, **на фоне избыточного приема синтетической фолиевой кислоты возникает функциональный недостаток эндогенных фолатов**, которые не могут реализовать свои эффекты, так как метаболические маршруты оккупированы избытком введенной в составе препаратов фолиевой кислоты (Nijhout, 2004).

Все вышесказанное указывает на опасность приема высоких доз синтетической фолиевой кислоты (более 1000 мкг/сут) и на необходимость использования в ВМК других форм фолатов, которые более близки к эндогенным (Громова, Торшин, 2009). В пожилом возрасте, компенсация потребности в фолатах требует особого подхода. Наряду с коррекцией диеты в сторону увеличения потребления *зеленолистных растений, содержащих активные витаминеры фолатов, пожилым следует назначать препараты с активной формой фолатов*: например, Ферлатум Фол (Приложение 2), содержащий 5-формил производное тетрагидрофолата (Рис.).

Рис. Химическая структура 5-формил производного тетрагидрофолата, основной активной формы эндогенных фолатов. Это соединение (полное название N-(4-((2-амино-5-формил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-4-оксо-6-птеридинил)метил)амино)бензоил)-глутамовая кислота) известно также как фолиновая кислота, 5-формил-тетрагидрофолат или просто «формилтетрагидрофолат».



Правильное изменение диеты с включением в нее зеленолистных растений, важно для профилактики анемии в любом возрасте. В настоящее время, фармакологических препаратов, содержащих активные формы фолатов, мало. Подавляющее большинство препаратов и ВМК содержат синтетическую фолиевую кислоту, иногда в гипердозах. В то же время, существуют категории пациентов, особо нуждающихся именно в активных формах вследствие абнормального метаболизма фолатов: прежде всего, пациенты с гипергомоцистеинемией.

Поэтому, фармакологическое назначение активных форм фолатов важно не только для антианемической терапии, но и для профилактики нейродегенеративных, нейропсихиатрических заболеваний и сосудистой деменции у пожилых. Даже в относительно обеспеченных европейских странах, многие пожилые не получают рекомендованную суточную дозу фолатов и испытывают хронический дефицит фолатов и витамина В12. Как следствие, повышающиеся уровни гомоцистеина и метилмалоната вносят свой вклад в развитие нейропсихиатрических заболеваний, прежде всего – деменции (Stanger, 2009; Kronenberg, 2009).

Гипергомоцистеинемия: бесплодие, невынашивание, осложненная беременность... анемия пожилых

Гипергомоцистеинемия является широко распространенным биохимическим маркером дефицита фолатов (Табл.). После исследования (McCully, 1975) была предложена гомоцистеиновая теория атеросклероза и избыток гомоцистеина ассоциировался исключительно с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя атеросклероз

скорее связан с нарушениями метилирования ДНК вследствие дефицита фолатов, чем собственно с повышенным уровнем гомоцистеина (Tuunonen, 2009), гипергомоцистеинемия все же является хорошим маркером повышенного риска атеросклероза.

Позднее, высокие уровни гомоцистеина были выявлены у пациентов с цереброваскулярной патологией (Terwieschen, 2009). После проведения сотен эпидемиологических исследований во всем мире, было показано, что гипергомоцистеинемия соответствует повышенному риску тромбофилии (Favaloro, 2009), болезни периферических артерий (Khandanpour, 2009) и многочисленным проблемам беременности (Pabinger, 2009).

Начиная с 2002, ВОЗ позиционирует гипергомоцистеинемия как дополнительный фактор риска васкулярной патологии, особенно до 40 лет. Учитывая, что репродуктивный период совпадает с этим возрастом, женщины с гипергомоцистеинемией должны находится на учете терапевта, и, в случае беременности, акушер-гинеколога. На фоне гипергомоцистеинемии значительно чаще возникает невынашивание, осложнения беременности, нарушения развития плода (пороки сердца, дефекты нервной трубки, замедленное развитие ЦНС). Большой заслугой акушерства в России является введение повсеместного тестирования уровня гомоцистеина у беременных, у пациенток с бесплодием и с варикозами вен разных бассейнов.

Существуют пациенты с хронической гипергомоцистеинемией, которая может быть обусловлена как диетой (избыток метиона в пище – творог; растворимый кофе, нарушающий обмен фолатов и т.д.), так и рядом известных генетических факторов (полиморфизмы генов метилентетрагидрофолат редуктазы и метионин синтетазы-редуктазы). Часто, гипергомоцистеинемия впервые обнаруживается в достаточно молодом возрасте (до 35 лет) именно в связи с беременностью или акушерско-гинекологическими проблемами. Установленная в этот период гипергомоцистеинемия компенсируется коррекцией диеты и фармакотерапией (фолаты, витамины группы В, низкомолекулярные гепарины для профилактики тромбозов). После рождения ребенка, женщина выходит из поля зрения акушера-гинеколога и тот факт, что у пациентки имеются отклонения обмена гомоцистеина, забывается.

У таких пациенток, гипергомоцистеинемия часто заявляет о себе через много лет. В тяжелых случаях, у такой пациентки может развиться инсульт уже в 40-45 лет. Такие пациентки могут оказаться на приеме у терапевта с жалобами на артериальную гипертонию, коронарную недостаточность, у хирурга с жалобами на венозные тромбозы, а у невролога – с ранней цереброваскулярной патологией. К сожалению, часто забываются слова проф. С.П. Боткина о том, что **анамнез – основа тактики врача и что врач**

должен собирать анамнез с рождения, уделяя особое внимание т.н. «острым периодам жизни» (беременность, роды, лактация, оперативные вмешательства, тяжелые заболевания и.т.д.).

Также часто, к сожалению, забывается и о том, что проблема гипергомоцистеинемии уже возникала в жизни конкретной пациентки, заявляя о себе бесплодием, невынашиванием, осложнением в родах, тромбозами синусов, тромбозами глубоких вен и др. Пациентке можно простить понимание гипергомоцистеинемии как, скажем, «некоторой особенности беременности». Профессиональный врач, однако, должен, образно говоря, **осознавать пациента в четырех измерениях**, т.е. принимать во внимание анамнез во временной перспективе.

Анемия, деменция и накопление избытка железа: алкоголь, о котором забывают

Разобранные вкратце молекулярные механизмы гомеостаза железа и фолатов указывают на достаточно сложную систему биохимических соотношений, нарушение тонко настроенного баланса которой может приводить к различным патологиям. Западные медицинские специалисты, к сожалению, почти полностью игнорируют всю эту тонкую биохимию и в, результате, приводят к совершенно неправильным выводам, приносящим непосредственный вред пациентам. Здесь мы рассмотрим одно из последствий такого рода игнорирования: воображаемое повышение риска деменции при избытке железа.

Ряд исследований дают косвенные данные, указывающие на то, что при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, происходит избыточное накопление железа в мозге (Bartzokis, 2010). Косвенные данные МРТ, позволяющие сделать грубые оценки содержания железа в различных зонах головного мозга, указывают на корреляцию между менее благоприятным баллом по шкале деменции и с более высокими оценками содержания железа в хвостатом ядре головного мозга (Sullivan, 2009). Степень атеросклероза возрастает с увеличением ферритина в сыворотке крови у лиц с нормальными уровнями альфа-кислого гликопротеина (AGP) - на каждые +10 мкг/л ферритина в сыворотке крови, риск развития атеросклероза увеличивается на 3% (О.Ш. 1.03, 95% Д.И. 1.01-1.06) в данной популяции пациентов (Ahluwalia, 2010).

Однако, данные этих исследований крайне неоднозначны. Так, худший бал по шкале деменции связан с более высокими оценками содержания железа в хвостатом ядре, но с пониженной оценкой содержания железа в таламусе (Sullivan, 2009). Кроме того, исследования, подобные цитированным выше, практически *полностью игнорируют мульти-параметрический анализ данных и пренебрегают такими широко известными и*

установленными ВОЗ факторами риска как алкоголь и курение. А ведь учет этих факторов имеет непосредственное отношение к *гомеостазу железа*.

Во-первых, будучи ингибитором превращения ретинола (витамин А) в ретиноевую кислоту, *алкоголь нарушает метаболизм ретиноидов – факторов роста и дифференциации клеток*. Активация алкоголем цитохромов приводит к дальнейшему увеличению функционального дефицита витамина А. Ретиноиды – жирорастворимые факторы роста клеток, необходимые для регенерации эритроцитов. При недостатке витамина А, даже на фоне очень умеренного употребления алкоголя, создаются благоприятные условия для анемии, нарушается перераспределение железа в организме и усиленное накопление железа в ЦНС.

Во-вторых, *алкоголь приводит к химической модификации белков, что повышает аутоиммунные реакции* во всем организме.

В-третьих, *алкоголь уменьшает уровни метилентетрагидрофолат редуктазы*, тем самым способствуя и функциональному дефициту фолатов (Torshin, 2009).

В-четвертых, гомеостаз железа взаимосвязан с допаминовыми рецепторами – основным типом рецепторов, с которым взаимодействует алкоголь. *Допамин, уровни которого увеличиваются при попадании алкоголя в головной мозг (Jellen, 2009; Youdim, 2000), способствует выводу железа из клеток*, тем самым создавая локальные избытки железа в головном мозге и потенцируя нейродегенерацию. Таким образом, **обратной стороной «удовольствия» от приема алкоголя, возникающего вследствие стимуляции допаминовых рецепторов, является нарушение баланса железа и нейродегенерации.**

Клинические исследования подтверждают отрицательное влияние алкоголя на гомеостаз железа и избыточное, нефизиологическое накопление железа. Так, в исследовании более 10,000 взрослых пациентов распространенность маркеров избытка железа (повышенное насыщение трансферрина сыворотки, повышенный уровень ферритина сыворотки) была значительно выше среди тех, кто потребляет алкогольные напитки чаще 2 раз в день чем среди непьющих (Ioannou, 2004).

Следует отметить что у людей, ведущих трезвый образ жизни, физиологические дозы железа способствуют улучшению когнитивных функций. Мета-анализ 14 рандомизированных клинических испытаний, длительностью по крайней мере в 1 год и включавших детей, подростков, взрослых и пожилых указал, что препараты железа улучшают концентрацию внимания (О.Ш. 0.59, 95% Д.И. 0.29-0.90), причем независимо от базового статуса железа. В добавок, в группах с анемией повышался коэффициент умственного развития (Falkingham, 2010).

Таким образом, имея отрывочную информацию типа «*при болезни Альцгеймера обнаружен избыток железа в мозге*», нельзя делать далеко идущие выводы вроде «*железо вызывает болезнь Альцгеймера*» или еще более залихватские выводы о необходимости «*полного истощения железа для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний*» (Sullivan, 2007). К сожалению, такого рода «логикой» наполнены многие статьи в неплохих зарубежных журналах по медицине. Некоторые врачи буквально принимают такого рода рекомендации как руководство к действию, а некоторые фармфирмы специально выпускают «витамины для пожилых» с пометкой «без железа»! В результате, многие пациенты пожилого возраста и с дефицитом железа остаются без патогенетического лечения анемии, характерной для пожилого возраста – т.е. без назначения препаратов железа.

Устаревшие фармакологические формы железа

Еще одним достаточно популярным заблуждением касательно препаратов железа является использование устаревших форм железа, таких как неорганические сульфат, хлорид, гидроксид и т.д. Среди различных форм железа сульфат железа отличается максимальной токсичностью (Маркова с соавт, 1999). В 1991 году Академия Токсикологии США сообщила о 3578 случаях отравления сульфатом железа у детей до 6 лет. При этом, летальность составила 25%. Конечно же, в данном случае речь идет о сверхвысоких дозах сульфата железа (граммы). Однако, как показывают цитируемые ниже исследования, токсические эффекты сульфата железа наблюдаются и при гораздо меньших дозах.

В базе данных MEDLINE за период с 1983 по 2010 год указывается более чем 200 исследований сообщающих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях при приеме сульфата железа (железного купороса). Побочные эффекты наблюдались в очень широком диапазоне клинических проявлений: от диареи и тошноты до аллергии и анафилактического шока, при этом диспептические расстройства были самые распространенные. Известно, что при приеме внутрь сульфат железа может вызывать повреждения пищевода (Cerezo, 2008; Areia, 2007; Zhang, 2003; Jaspersen, 2000), включая повреждение сфинктера (Belavic, 2010), выраженную ульцерация ротовой полости (Jones, 2006), провокацию инфекционных заболеваний (Eisenhut, 2007), тяжелые осложнения со стороны кожи - сыпь (Rogkakou, 2007), а в единичных случаях, анафилактический шок (de Baggio, 2008).

Сульфат железа является жестким раздражителем ЖКТ, вызывающим интенсивное слущивание и некроз эпителия кишечника. Изучение 6 здоровых

добровольцев показало, что даже однократный прием сульфата железа в дозе 80 мг приводит к оксидативному повреждению тонкого кишечника (Troost, 2003). При приеме сульфата железа отмечено угнетение выработки защитной слизи желудка (Ji, 2004). Исследование 36 биопсий ЖКТ от пациентов получавших сульфат железа показало, что 89% биопсий показали наличие железистых отложений на эпителии ЖКТ, 83% биопсий показали наличие язвенных повреждений мукозного слоя (Abraham, 1999).

Вследствие того, что сульфат железа вызывает сильное раздражение и, в некоторых случаях, ожог ЖКТ, такая «терапия» может приводить к усилению кровоточивости слизистой ЖКТ и дальнейшим потерям железа через микрокровоизлияния. **Особенно опасны такие кровоизлияния у лиц пожилого возраста, так как провоцируют тяжелую анемию.**

Исследование таких гепатоцитотоксичных веществ, как доксорубин, бутилгидропироксид, сульфат железа и сульфамаксол показало, что все эти агенты ухудшают выживаемость клеток, снижают уровни АТФ, лактатдегидрогеназы, каспазы, аспартаминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы (Gerets, 2008).

Клиническое исследование 150 беременных женщин с сроком 16-20 нед. показало, что **сульфат железа часто вызывает диарею и боли в эпигастрии**. Этот эффект зависит от дозы (Souza, 2009). Тошнота, рвота и запоры при применении витаминно-минеральных комплексов с сульфатом железа приводила к тому, что многие женщины переставали принимать такие препараты. Наблюдение за 453 женщинами принимавшими препараты железа во 2-3 триместре беременности показала, что **сульфат железа обладал наибольшим количеством побочных эффектов**. 83 женщины прекратили прием препарата из-за побочных эффектов, включивших запоры и тошноту (Melamed, 2007).

В свете результатов многочисленных исследований, цитированных выше (и не менее многочисленных исследований, которые не были процитированы) весьма странно выглядят уверенные заявления вроде «железа сульфат представляет собой эталонное по эффективности и безопасности средство, предназначенное для профилактики как латентно протекающей и явной железодефицитной анемии» (Карпов, Зайцев, 2003). Во-первых, профилактика ЖДА отменена достаточно давно даже на уровне ВОЗ, и в настоящее время считается нарушением ведения пациентов. Во-вторых, подобного рода высказывания никогда, как правило, не подтверждаются даже цитированием каких-либо исследовательских публикаций (пусть даже и очень низкого научного качества). В-третьих, конечно же, авторы руководств для практических врачей никогда не должны выдавать свои предрассудки и кабинетную эйфорию за истину справочно-практического свойства.

Советы в подобного рода «руководствах для врачей» можно рассматривать как практическое пособие не только для создания нежелательных эффектов у взрослых, но и для пороков развития плода. Врожденные аномалии развития, пороки сердца, дисморфизм могут являться прямым следствием употребления сульфата железа во время беременности. Данные о тератогенном влиянии сульфата железа на развивающийся плод рассмотрены в работе эксперта ВОЗ по безопасности лекарственных средств, академика РАМН В.К. Лепихина (Астахова, Лепихин, 2008).

При поведении тестов по токсичности сульфата железа по системе GLP, LD50 (доза 50% летальности) для крыс при приеме сульфата железа *per os* составляет ~320 мг/кг (по базе данных CAS, www.cas.org). Для сравнения, такое соединение как белковый сукциниллат железа (см. далее) в 12,5 раз менее токсичен (LD50 у крыс составила 4000 мг/кг при пероральном приеме, по базе данных CAS).

Исследование эффектов сульфата железа на поведение взрослых крыс показало, что даже очень умеренные дозы сульфата железа (3 мг/кг в течение 5 дней) приводили к снижению неврологических показателей в тестах лабиринт, открытое поле и в тестах на обучение. Исследование мозга животных показало значительное накопление неорганического железа в гиппокампе и базальных ганглиях. Таким образом, даже умеренный прием сульфата железа коротким курсом нарушает защиту мозга от интоксикации неорганическим железом, что приводит к нарушениям поведения и изменению эмоционального фона, вследствие развития неврологического дефицита (Maaroufi, 2008).

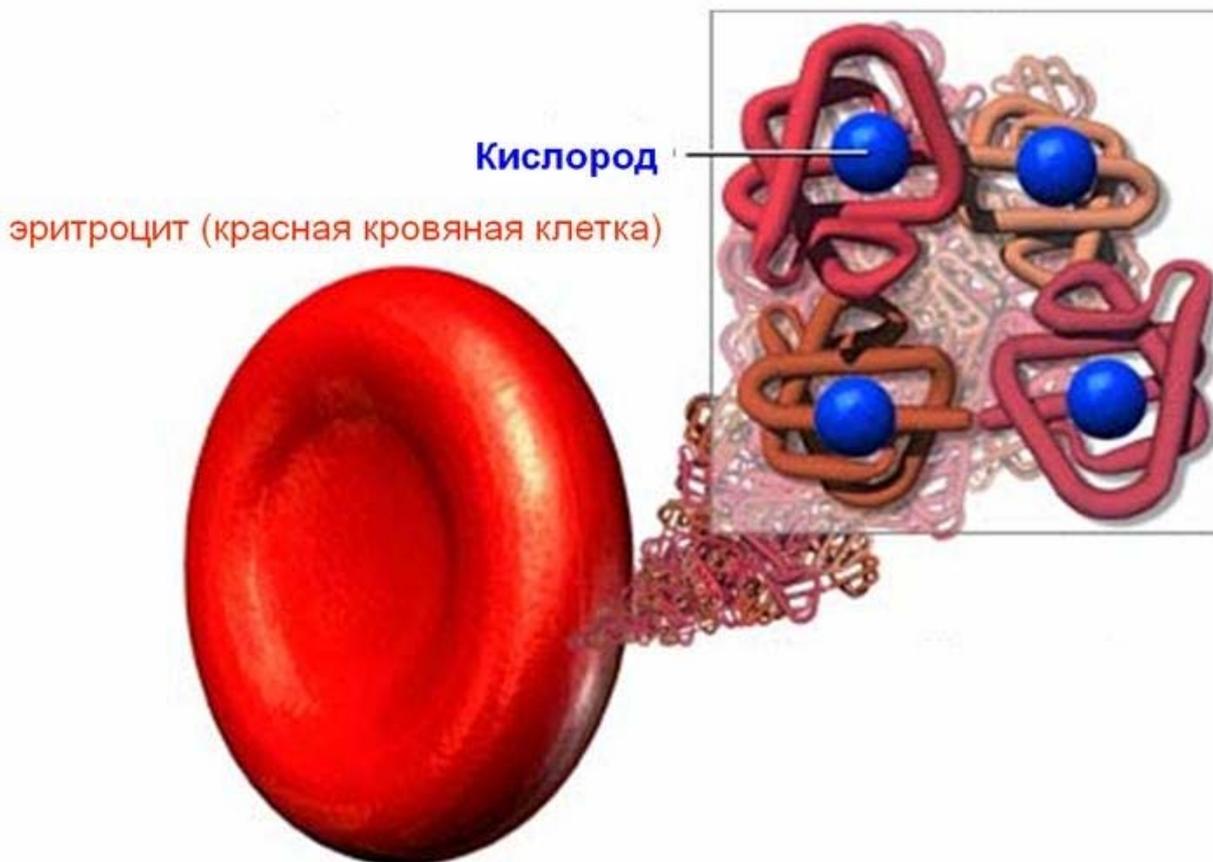
Таким образом, к сульфату железа следует относиться как к потенциальному токсиканту. **Вследствие высокой токсичности, с 2009 года в России более не регистрируются препараты для беременных в которые входит сульфат железа.** Как иллюстрацию токсических эффектов сульфата железа, представим случай отравления сульфатом железа у 22-месячного ребенка, опубликованный д-ром К. Cheney в журнале *Clinical Toxicology* 33(1), 1995. Ребенок был доставлен в отделение неотложной медицины на вертолете, в тяжелом состоянии, без сознания, с кровавой рвотой. Два часа назад его родители обнаружили, что ребенок съел горсть таблеток сульфата железа (около 30 таб). Ребенок находился на искусственной вентиляции легких в течение 10 дней, был выписан через 4 месяца от момента отравления.

О фармакотерапии анемии

Как было отмечено ранее, анемия является сложным патофизиологическим процессом. Анемия проявляется, прежде всего, симптомами гипоксии, обусловленными

недостаточным поступлением кислорода к тканям. Железо необходимо для синтеза гема входящего в состав гемоглобина – белка-переносчика кислорода (Рис.).

Рис. Гемоглобин - переносчик кислорода



Суточная потребность в железе составляет: дети до 3 месяцев — 1,7 мг, от 4 до 6 мес. — 4,3 мг, от 7 до 12 мес. — 7,8 мг, до 3 лет — 6,9 мг, 4—6 лет — 6,1 мг, 7—10 лет — 8,7 мг, девочки от 11 лет — 14,8 мг, мальчики 11—18 лет — 11,3 мг, после 18 — 8,7 мг; взрослые — женщины до 50 лет — 14,8 мг (и больше при наличии кровопотерь), после 50 лет — 8,7 мг.

Фармакотерапия любой анемии должна проводиться на фоне нормализации диеты пациента. Диета должна удовлетворять суточные потребности в железе, фолатах и других микронутриентах, влияющих на гомеостаз железа и кроветворение. Из животной пищи железо усваивается в несколько раз лучше, чем из растительной. У лиц, употребляющих преимущественно вегетарианские продукты, отмечается дефицит в организме железа и цинка (Hunt, 2003). Следует помнить о фармакокинетике железа: всасыванию данного

микроэлемента препятствуют фитин, соевый белок, фосфаты, танин чая. Для оптимального всасывания железа необходима нормальная секреция желудочного сока. Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства могут провоцировать потерю железа, вызывая «немые» внутренние желудочные кровотечения. Усвоение железа усиливается при его недостаточности — при анемиях, гиповитаминозе В₆, гемохроматозе (за счет усиления эритропоэза, истощения запасов железа и гипоксии).

Помимо железа, в биохимических каскадах синтеза гема участвуют многие кофакторы (производные витаминов В₆, РР и В₅, цинк). На уровни гема влияет не только скорость синтеза этого соединения из железа и порфиринового кольца, но и скорость его деградации. Гемоглобин активен только в составе эритроцитов, так что на анемию влияют интенсивность клеточных процессов гемопоэза и гемолиза, которые регулируются эритропоэтином, фолатами, витамином В₁₂, витамином А. Медь и марганец также являются кофакторами ряда белков гомеостаза железа и гомеостаз железа страдает без этих микроэлементов. Поэтому, *рациональная терапия анемии должна иметь персонализированный подход* и учитывать все эти и многие другие факторы, которые в разной мере проявляются у индивидуальных пациентов.

Так, при значительных нарушениях образования эритроцитов применяются *препараты эритропоэтина*. Показаниями к применению препаратов эритропоэтина являются низкие уровни эритропоэтина в крови, в частности при миелодиспластической анемии (Verhoef, 1992). В случае, когда у пациента наблюдается слабый ответ на препарат эритропоэтина, можно рекомендовать дополнительный прием карнитина. Наблюдения за 14 пациентами с отсутствием терапевтического отклика на эритропоэтин показали значительное увеличение общего объема железо-связывающей способности ($P < 0.05$) и значительное снижение ферритина ($P < 0.005$) при курсовом приеме карнитина 500 мг/сут в течении 3 месяцев (Matsumoto, 2001).

Препараты *железа* в современной медицинской практике применяют главным образом, для лечения и профилактики именно железodefицитных анемий. Традиционно, основой патогенетической терапии анемии считаются монопрепараты железа, несмотря на то, что при дефиците ряда микронутриентов (пиридоксина, витамина С, цинка, марганца, молибдена, меди и хрома) всасывание железа гораздо менее эффективно.

В большинстве препаратов железа и пищевых добавок присутствует негемовая форма железа в виде сульфата, который ведет к накоплению окисленного железа, повышающего опасность повреждения сосудов и других тканей. Препараты на основе сульфата железа частично запрещены во Франции, Швеции, Швейцарии, Финляндии. С 2009 года, в России запрещены к регистрации для использования у беременных препараты

с сульфатом железа, так как сульфат железа вызывает врожденные аномалии плода и желудочно-кишечные расстройства у беременной (Астахова, 2009).

Добавки с органическим железом (глюконат, фумарат, железа протеин сукциниллат или цитрат железа) гораздо менее токсичны и соответствуют повышенной биодоступности микроэлемента.

Наиболее легко усваиваемая форма железа — *в виде органической соли в смеси с гидролизированным белком, т.е. органическое железо, отчасти имитирующее гемовую форму* (как известно, железо поступает в организм с продуктами на фоне высокого содержания белка) – железа протеин сукциниллат. Эта форма железа, «железо-белковый сукциниллат» содержит короткие пептиды, способствующие более полному усвоению железа из органической соли (сукциниллат железа), не вызывает запоров и легко переносится при повышенной чувствительности. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция удаления железа из витаминно-минеральных комплексов и применение препаратов железа на основе органических солей в смеси биополимерами, то есть препараты III и IV поколения (Torshin, Gromova, 2009).

Следует отличать препараты, имеющие реальное биологическое обоснование от неумелых подделок под биологию. Так, например, совокупность гидроксида железа с полимальтозой известна в течение длительного времени. Подобная смесь является препаратом первого поколения: так как (1) используются потенциально токсичные неорганические соединения железа (гидроксид или оксиды), которые (2) предназначены к употреблению в смеси с полисахаридами. *Железо на фоне полисахаридов – сочетание, неведомое в биологии*, так как **в естественной пище железо и поступает, и усваивается на фоне высокой концентрации именно белков**, а не на фоне высокой концентрации жиров или углеводов. Неэффективность пероральных препаратов типа смеси полимальтоз с гидроксидом железа была проиллюстрирована в ряде исследований даже в случае железо-дефицитной анемии (когда, казалось бы, усвоение любой формы железа должно повышаться!). Например, в исследовании 75 пациентов с ЖДА, уровни гемоглобина не изменились при приеме неорганического железа с полимальтозой ($p > 0,01$), а после перорального приема фумарата железа в течение 1-14 месяцев, уровень гемоглобина поднялся от 10,0 г/дл до 12,5 г/дл (Ruiz-Arguelles, 2007; Nanivadekar, 2003).

Сукцинил-белковое железо (рег. номер 93615-44-2 по всемирно известной базе данных химических соединений CAS) является производным железа для перорального приема во время железодефицитной анемии (Pujol Fariols, 2002; Scremin, 1988). Соединение отличается низкой токсичностью (LD50 у крыс составила 4000 мг/кг при

пероральном приеме, по базе данных CAS; для сравнения, LD50 сульфата железа составила 319 мг/кг).

Эффективность и переносимость сукцинил белкового железа, входящего в состав препаратов Ферлатум и Ферлатум Фол, пациентами были доказаны в 3 многоцентровых клинических испытаний, суммарно включивших примерно 1800 пациентов разного возраста (Korске, 1995). Фармакокинетические исследования полностью подтверждают результаты клинических исследований. Например, в контролируемом фармакокинетическом исследовании сукцинил-белкового железа и сульфата железа у 40 пациентов с низким уровнем железа, курсовой прием сукцинил-белкового железа в течение 30 дней привел к значительному возрастанию концентрации сывороточного железа по сравнению с неорганическим железом (Landucci, 1987).

В другом фармакокинетическом исследовании, две группы пациентов с ЖДА принимали сукцинил-белковое железо (группа А) и гидроксид железа в смеси с полимальтозой (группа Б). Пациенты обеих групп получили по 4 мг/кг в расчете на элементарное железо (максимально 80 мг/сут) в течение 2 мес. Прием сукцинил-белкового железа приводил к более быстрому увеличению гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа по сравнению с неорганическим железом. Более того, сукцинил-белковое железо, в отличие от неорганического, приводило к долговременному сохранению улучшенных показателей железа крови в течение 2 месяцев после лечения (Haliotis, 1998).

Заключение

Профилактика анемий является важной задачей здравоохранения в течение всей жизни человека. Группами с повышенным риском железо-дефицитной анемии являются *дети, беременные и кормящие, лица пожилого возраста, а также пациенты перенесшие травмы, оперативное вмешательство и кровопотери любой этиологии*. При установленном дефиците железа, пациент нуждается не только в коррекции диеты, но и в лечении с использованием эффективных и безопасных препаратов железа. Нормальная обеспеченность железом таких пациентов улучшает качество и длительность жизни.

Среди различных групп населения, анемия у лиц пожилого возраста часто упускается из виду, из-за того, что анемия считается следствием старения. Однако, как показывают систематизированные в данной работе данные, анемию все же следует принимать как заболевание, а не какое-то «неизбежное следствие возраста». Иными словами, *при нормальном образе жизни анемии быть не должно*. Если принять во внимание, например, что значительное число случаев анемии пожилых так или иначе связано с микрорывоизлияниями в кишечнике, то анемия – неизбежное следствие

патологического состояния слизистой ЖКТ, а вовсе не количества прожитых лет. Если утверждается здоровый образ жизни и отказ от алкоголя, проводится систематическое оздоровление кишечника и рационально подобранная иммуномодуляция (для устранения причин системного воспаления), то риск возникновения анемии в пожилом возрасте минимален.

Железо – жизненно необходимый микронутриент. Обеспеченность железом, равно как и другими жизненно необходимыми микронутриентами, является основой здорового рациона питания в любом возрасте: и у детей, и у взрослых, и у пожилых. Профессионально подготовленные врачи хорошо знают, что адекватная обеспеченность железом не приносит ничего кроме здоровья.

Несмотря на то, что в профессиональную среду врачей время от времени активно внедряются околонуучные заблуждения, они опасны только для тех немногих врачей, которые не занимаются своей профессиональной переподготовкой в течение всей жизни. Околонуучные заблуждения возникают, как правило, вследствие ограниченной информированности, либо же через целенаправленную политику отдельных фармацевтических фирм с недостаточно высоким уровнем этических стандартов. Профессиональный врач имеет самостоятельное клиническое мышление, позволяющее отсеивать подобного рода «сорняки» от рационального зерна.

В настоящее время наблюдается отход от применения устаревших форм неорганического железа, вызывающих многочисленные нежелательные эффекты, прежде всего, диспептические. В педиатрии и в акушерстве, особенно, отмечается активный переход к использованию более безопасных и эффективных препаратов на основе органического железа. Определенный прогресс наблюдается и в сопровождении терапии железо-дефицитной анемии синергидными железу микронутриентами: витамином С, пиридоксином, медью, активными формами фолатов и др.

Литература

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Серия: Профессиональная медицина. М., Эксмо, 2008.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства. Безопасность лекарств и фармаконадзор, № 2, 2009, с. 3-23.
3. Громова О.А. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин. Обучающие программы ЮНЕСКО, М., 2007, 140 С.

4. Громова О.А., Торшин И.Ю. (ред). Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике. М., 2010, 53 С.
5. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. СПб, ДИЛЯ, 2003, 376 С.
6. Маркова И.В, Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. Интермедика, СПб, 1999, 399 С.
7. Серов В.Н. // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 17. С. 1143.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Хаджидис А.К. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. Клини. Фармакология, 2010, № 3.
9. Шехтман М.М. // Гинекология. 2000. № 6. Т. 2. С. 164.
10. Abraham SC, Yardley JH, Wu TT. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(10):1241-1247.
11. Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, Perret B, Carayol M, Drouet L, Ruidavets JB. Iron status is associated with carotid atherosclerotic plaques in middle-aged adults. *J Nutr.* 2010;140(4):812-6 Epub 2010 Feb.
12. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 Suppl):S20-34; discussion S35-7.
13. Andres E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med.* 2008;19(7):488-93 Epub 2008 Ma.
14. Areia M, Gradiz R, Souto P, Camacho E, Silva MR, Almeida N, Rosa A, Xavier da Cunha MF, Leitao MC. Iron-induced esophageal ulceration. *Endoscopy.* 2007;39 Suppl 1:E326.
15. Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol.* 2008;45(4):261-266.
16. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3 Suppl):S2-S9.
17. Bartzokis G, Lu PH, Tishler TA, Peters DG, Kosenko A, Barrall KA, Finn JP, Villablanca P, Laub G, Altshuler LL, Geschwind DH, Mintz J, Neely E, Connor JR. Prevalent Iron Metabolism Gene Variants Associated with Increased Brain Ferritin Iron in Healthy Older Men. *J Alzheimers Dis.* 2010;
18. Belavic JM. A new treatment option for type 2 diabetes. *Nurse Pract.* 2010;35(1):51-52.
19. Borch-Johnsen B, Hagve TA, Hauge A, Thorstensen K. [Regulation of the iron metabolism] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009;129(9):858-862.
20. Botez MI, Lambert B. Folate deficiency and restless-legs syndrome in pregnancy. *N Engl J Med.* 1977;297(12):670.

21. Botez MI. Folate deficiency and neurological disorders in adults. *Med Hypotheses*. 1976;2(4):135-140.
22. Cerezo A, Costan G, Gonzale A, Galvez C, Garcia V, Iglesias E, Reye A, DE Dios JF. [Severe esophagitis due to overdose of iron tablets] *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(8):551-552.
23. Cheney K, Gumbiner C, Benson B, Tenenbein M. Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(1):61-6.
24. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(2):128-141.
25. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sanchez I, Zubeldia J, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):305-308.
26. Eisenhut M. Exacerbation of infectious diseases by iron supplementation. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):95; author reply 95-.
27. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*. 2006;20(4):213-26 Epub 2006 Fe.
28. Eliana F, Soejono CH, Widjanarko A, Albar Z, Bachtiar A. Iron deposit state and risk factors for anemia in the elderly. *Acta Med Indones*. 2005;37(3):118-125.
29. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9:4.
30. Favaloro EJ, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(7):695-710 Epub.
31. Fisher JW, Koury S, Ducey T, Mendel S. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *Br J Haematol*. 1996;95(1):27-32.
32. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1.
33. Gerets HH, Hanon E, Cornet M, Dhalluin S, Depelchin O, Canning M, Atienzar FA. Selection of cytotoxicity markers for the screening of new chemical entities in a pharmaceutical context: a preliminary study using a multiplexing approach. *Toxicol In Vitro*. 2009;23(2):319-32.
34. Haliotis FA, Papanastasiou DA. 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):320-325.
35. Haroon ZA, Amin K, Jiang X, Arcasoy MO. A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response. *Am J Pathol*. 2003;163(3):993-1000.

36. Haslam N, Probert CS. An audit of the investigation and treatment of folic acid deficiency. *J R Soc Med.* 1998;91(2):72-73.
37. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):633S-639S.
38. Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, Heagerty PJ, Kowdley KV. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1293-1301.
39. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature.* 1957;179(4560):633-634.
40. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2000;22(3):237-249.
41. Jellen LC, Beard JL, Jones BC. Systems genetics analysis of iron regulation in the brain. *Biochimie.* 2009;91(10):1255-9 Epub 2009 Ap.
42. Ji H, Yardley JH. Iron medication-associated gastric mucosal injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(7):821-822.
43. Jones TA, Parmar SC. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update.* 2006;33(10):632-633.
44. Joosten E. Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anaemia in elderly patients. *Gerontology.* 2004;50(2):49-56.
45. Kanadys WM. [Postpartum body weight change] *Ginekol Pol.* 1998;69(7):570-574.
46. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):316-22 Epub 2009 Ju.
47. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 2):1277-83.
48. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):7-15 Epub 2008 Jul.
49. Komatsu M, Tsukamoto I. Effect of folic acid on thymidylate synthase and thymidine kinase in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1379(2):289-296.
50. Konings EJ, Roomans HH, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WH, van den Brandt PA. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(4):765-776.

51. Kopcke W, Sauerland MC. Meta-analysis of efficacy and tolerability data on iron proteinsuccinylate in patients with iron deficiency anemia of different severity. *Arzneimittelforschun* 1995;45(11):1211-1216.
52. Kronenberg G, Colla M, Endres M. Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease. *Curr Mol Med*. 2009;9(3):315-323.
53. Landucci G, Frontespezi S. Treatment of iron deficiency conditions in blood donors: controlled study of iron sulphate versus iron protein succinylate. *J Int Med Res*. 1987;15(6):379-382.
54. Laudicina RJ. Anemia in an aging population. *Clin Lab Sci*. 2008;21(4):232-239.
55. Maaroufi K, Ammari M, Jeljeli M, Roy V, Sakly M, Abdelmelek H. Impairment of emotional behavior and spatial learning in adult Wistar rats by ferrous sulfate. *Physiol Behav*. 2009;96(2):343-9 Epub 2008 Nov.
56. Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, Tsuruta Y, Hara S, Murata M, Imai T. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif*. 2001;19(1):24-32.
57. Matthews RG, Baugh CM. Interactions of pig liver methylenetetrahydrofolate reductase with methylenetetrahydropteroylpolyglutamate substrates and with dihydropteroylpolyglutamate inhibitors. *Biochemistry*. 1980;19(10):2040-2045.
58. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Iron supplementation in pregnancy--does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(6):601-4.
59. Merlo ChM, Wuillemin WA. [Prevalence and causes of anemia in a city general practice] *Praxis (Bern 1994)*. 1994;97(13):713-718.
60. Millan M, Sobrino T, Castellanos M, Nombela F, Arenillas JF, Riva E, Cristobo I, Garcia MM, Vivancos J, Serena J, Moro MA, Castillo J, Davalos A. Increased body iron stores are associated with poor outcome after thrombolytic treatment in acute stroke. *Stroke*. 2007;38(1):90-5 Epub 2006 Nov.
61. Mittrache C, Passweg JR, Libura J, Petrikkos L, Seiler WO, Gratwohl A, Stahelin HB, Tichelli A. Anemia: an indicator for malnutrition in the elderly. *Ann Hematol*. 2001;80(5):295-298.
62. Muhammad A, Pitchumoni CS. Evaluation of iron deficiency anemia in older adults: the role of wireless capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(7):627-631.
63. Nafziger J, Pailla K, Luciani L, Andreux JP, Saint-Jean O, Casadevall N. Decreased erythropoietin responsiveness to iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Hematol*. 1993;43(3):172-176.

64. Nahon S, Lahmek P, Barclay F, Macaigne G, Poupardin C, Jounnaud V, Delas N, Lesgourgues B. Long-term follow-up and predictive factors of recurrence of anemia in a cohort of 102 very elderly patients explored for iron-deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(9):984-990.
65. Nanivadekar AS. Ineffectiveness of iron polymaltose in treatment of iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:928-9; author reply.
66. Nijhout HF, Reed MC, Budu P, Ulrich CM. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis. *J Biol Chem*. 2004;279(53):55008-16.
67. Nikitin EN, Krasnoperova OV, Nikitin IuE. [Experience in the treatment of iron deficiency anemia with ferro-folgamma] *Klin Med (Mosk)*. 2009;87(3):64-67.
68. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl :S16-S21.
69. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45(4):210-217.
70. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med*. 2003;115(2):104-110.
71. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(3):G403-G414.
72. Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. [High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital] *Rev Clin Esp*. 2007;207(8):383-387.
73. Pujol Farriols R, Anglada Oriol M, Formiga Perez F, Fernandez-Sabe N, Mitjavila Vilero F, Vidaller Palacin A. [Iron protein-succinylate in the treatment of adult iron-deficiency anemia] *An Med Interna*. 2002;19(12):651-652.
74. Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, Thorsdottir I. Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. *Nutrition*. 2008;24(11-12):1116-22 Epub 2008 A.
75. Reyes Lopez A, Gomez Camacho F, Galvez Calderon C, Mino Fugarolas G. Iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91(5):345-358.
76. Rogkakou A, Guerra L, Scordamaglia A, Canonica GW, Passalacqua G. Severe skin reaction due to excipients of an oral iron treatment. *Allergy*. 2007;62(3):334-335.
77. Ruiz-Arguelles GJ, Diaz-Hernandez A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. 2007;12(3):255-256.
78. Sandstead H.H. (2000) Causes of iron and zinc deficiencies and their effects on brain. *J. Nutr*. 130, 347S-349S.
79. Scremin S, Caprioglio L. [The efficacy and tolerability of ferroproteinsuccinylate in iron deficiency] *Boll Chim Farm*. 1988;127(3):44S-49S.

80. Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, Keenan S, Gleiter C, Pasquali C, Capobianco A, Mennini T, Heumann R, Cerami A, Ehrenreich H, Ghezzi P. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(7):4044-9 Epub 2001 Ma.
81. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):517-533.
82. Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LO, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1225-1233.
83. Stanger O, Fowler B, Piertz K, Huemer M, Haschke-Becher E, Semmler A, Lorenzl S, Linnebank M. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(9):1393-1412.
84. Stolz E, Valdueza JM, Grebe M, Schlachetzki F, Schmitt E, Madlener K, Rahimi A, Kempkes-Matthes B, Blaes F, Gerriets T, Kaps M. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited. Results of a prospective study. *J Neurol*. 2007;254(6):729-34.
85. Sullivan EV, Adalsteinsson E, Rohlfing T, Pfefferbaum A. Relevance of Iron Deposition in Deep Gray Matter Brain Structures to Cognitive and Motor Performance in Healthy Elderly Men and Women: Exploratory Findings. *Brain Imaging Behav*. 2009;3(2):167-175.
86. Sullivan JL, Mascitelli L. [Current status of the iron hypothesis of cardiovascular diseases] *Recenti Prog Med*. 2007;98(7-8):373-377.
87. Terwecoren A, Steen E, Benoit D, Boon P, Hemelsoet D. Ischemic stroke and hyperhomocysteinemia: truth or myth? *Acta Neurol Belg*. 2009;109(3):181-188.
88. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol*. 2002;169(4):2204-2209.
89. Torshin I.Yu. Bioinformatics in post-genomic era: from molecular genetics to personalized medicine. Nova Science, 2009, ISBN10: 1-60692-217-3.
90. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science, 2009, ISBN-10: 1-60741-704-9. 250pp.
91. Troost FJ, Saris WH, Haenen GR, Bast A, Brummer RJ. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(2):G354-9 Epub 2003 Ap.
92. Turunen MP, Aavik E, Yla-Herttuala S. Epigenetics and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(9):886-91 Epub 2009 Fe.

93. Van Puyvelde K, Cytryn E, Mets T, Beyer I. Anaemia in the elderly. *Acta Clin Belg.* 2009;64(4):292-302.
94. Verhoef GE, Zachee P, Ferrant A, Demuynck H, Selleslag D, Van Hove L, Deckers F, Boogaerts MA. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in the myelodysplastic syndromes: a clinical and erythrokinetic assessment. *Ann Hematol.* 1992;64(1):16-21.
95. WHO, 2001. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO, 2001.
96. Wright AJ, Dainty JR, Finglas PM. Folic acid metabolism in human subjects revisited: potential implications for proposed mandatory folic acid fortification in the UK. *Br J Nutr.* 2007;98(4):667-75.
97. Youdim MB, Gassen M, Gross A, Mandel S, Grunblatt E. Iron chelating, antioxidant and cytoprotective properties of dopamine receptor agonist; apomorphine. *J Neural Transm Suppl.* 2000;(58):83-96.
98. Zhang ST, Wong WM, Hu WH, Trendell-Smith NJ, Wong BC. Esophageal injury as a result of ingestion of iron tablets. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(4):466-467.

Приложение 1. Анемии обусловленные дефицитом железа в организме

Железодефицитная анемия - клинико-гематологический синдром, обусловленный недостатком в организме железа и, как следствие этого, нарушением синтеза гемоглобина с развитием анемии и сидеропении.

Этиология. Патогенез. В основе развития железодефицитной анемии лежат разнообразные причины, среди которых основное значение имеют следующие:

- нарушение всасывания поступающего с пищей железа в кишечнике (энтериты, резекция тонкого кишечника, синдром недостаточного всасывания, синдром «слепой петли»);
- повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост и др.);
- алиментарная недостаточность железа (недостаточное питание, анорексии различного происхождения, вегетарианство и др.);
- хронические кровопотери различной локализации (желудочно-кишечные, маточные, носовые, почечные) вследствие различных заболеваний.

Клиническая картина. У больных преобладает гипоксия тканей и снижение активности многих ферментов. Это проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, шумом в ушах, головными болями, головокружением, обмороками, одышкой, сердцебиением. Обращают на себя внимание бледность и трофические нарушения кожи, выпадение волос, усиленное разрушение зубов. Нередки извращения вкуса. В крови выявляются эритропения, уменьшение содержания гемоглобина, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов, дефицит железа и витамина В12. При прогрессировании заболевания появляются ретикулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения. Гипоксия и тканевой дефицит железа приводит к расстройствам деятельности сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем.

Патогенетическая терапия железодефицитных анемий заключается в применении препаратов железа, трансфузий эритроцитной массы. Введение витаминов В12, В6, фолиевой кислоты, как патогенетических средств, считается не оправданным.

Анемия агастрическая (a. gastrica) — железо- и (или) В12-фолиеводефицитная анемия, развивающаяся после тотального или субтотального удаления желудка.

Анемия алиментарная (a. alimentaria; син. А. нутритивная) — железодефицитная анемия, развивающаяся из-за недостаточного поступления железа в организм, например при однообразном молочном питании или при кормлении новорожденных преимущественно коровьим или козьим молоком.

Анемия анэнтеральная (a. anenteralis) — анемия, развивающаяся вследствие мальабсорбции железа, белков, кобаламина, фолиевой кислоты, ряда минеральных веществ; наблюдается при глютеневой энтеропатии, после обширных резекций тонкой кишки, при лучевой болезни и т.п.

Анемия анкилостомная (a. ankylostomatica; син.: горная, шахтеров, хлороз египетский) — хроническая железодефицитная, по своей сути, постгеморрагическая анемия, развивающаяся при анкилостомидозах вследствие постоянных кровотечений из поврежденных анкилостомами участков слизистой оболочки кишечника. Встречается у лиц, занятых на подземных работах (в шахтах), на полевых работах. Распространена в

районах субтропиков и тропиков. Заболевание характеризуется болевыми ощущениями в эпигастрии, кишечной диспепсией, кровопотерей с фекальными массами.

Анемия ахлоргидрическая (*a. achlorhydrica*; *син. хлоранемия ахилическая — устар.*) — анемия, развивающаяся при стойком ощелачивании желудочного содержимого, обусловленного атрофическим процессом в слизистой оболочке желудка.

Анемия ахрестическая (*a. achrestica*; *греч.achrēstos бесполезный, тщетный*) — общее название анемий, развивающихся вследствие неспособности эритробластов костного мозга использовать необходимые ему антианемические факторы, например, железо, витамин В12, фолиевую кислоту и др. при их нормальном поступлении в организм.

Ювенильный хлороз (бледная немочь). В прошлом заболевание встречалось у молодых девушек, характеризовалось своеобразной зеленоватой окраской кожи лица, бледностью слизистых, резким снижением содержания гемоглобина в крови при почти нормальном количестве эритроцитов. Больных беспокоили головокружение, общая слабость, частые обмороки, болевые ощущения в подложечной области, нарушение менструальной функции, ломкость ногтей, сухость кожи, вкусовые и обонятельные аномалии. В настоящее время ювенильный хлороз почти не встречается.

Анемия железорефрактерная. анемия (ахрестическая гипохромная, сидеробластная), не поддающаяся терапии препаратами железа в связи, как предполагается, с нарушением утилизации железа костным мозгом. Клиническая картина заболевания аналогична железodefицитной анемии, однако содержание железа в сыворотке крови, как правило, остается нормальным или повышенным. В крови много сидеробластов и сидероцитов. Этиология болезни неясна, наблюдается накопление железа в паренхиматозных органах, особенно в печени.

Анемия железodefицитная эссенциальная, хлороз поздний (*a. sideropenica essentialis*) — заболевание связано с нарушением метаболизма железа и гемоглобинообразования. Клиническая картина характеризуется появлением выраженной общей слабости, что в прошлом трактовалось как «адинамия вследствие недостатка железа». Помимо этого обращает на себя внимание койлонихия («вогнутые ногти»), чрезмерное выпадение волос, усиленное разрушение зубов и сухость кожи, малиновая окраска языка, потребность в употреблении мела, сухой крупы, зубного порошка и пр. Считается, что вкусовые и

обонятельные нарушения связаны с дефицитом железа. Они усиливаются в период менструаций и беременности. В ряде случаев отмечается снижение секреции желудочного сока и ускорение эвакуации содержимого из желудка.

Анемия инфекционная (a. infectiosa) — общее название анемий, развивающихся при инфекционных болезнях и обусловленных мальабсорбцией железа, витаминной недостаточностью, гемолизом, кровотечениями и т.д.

Анемия недоношенных (a. praematurorum) — анемия, развивающаяся у недоношенного ребенка. Ее развитие в конце первого—начале второго месяца жизни обусловлено недостаточной продукцией эритроцитов, а начиная с третьего—четвертого месяца жизни — недостатком в организме железа из-за неправильного вскармливания.

Анемия пнеумогеморрагическая гипохромная ремиттирующая — гемосидероз легких *идиопатический (haemosiderosis pulmonum idiopathica)*; гемосидероз легких эссенциальный, индурация легких бурая идиопатическая, индурация легких бурая первичная, Целена (Килена) синдром, Целена (Килена)–Геллерстедта синдром (*syndroma Geelen–Gellerstedt*) — хроническая болезнь неясной этиологии, начинающаяся обычно в раннем детстве и проявляющаяся периодическими легочными кровотечениями, гемосидерозом легочной ткани и тяжелой гипохромной анемией. Рентгенологически определяются диффузные плотные пятнистые или сетевидные затенения в нижних или средних отделах легких. Периодически — недомогание, цианоз, одышка, бледность кожных покровов, кашель. В сыворотке крови существенно уменьшено содержание железа.

Анемия постгеморрагическая (a. posthaemorrhagica) — анемия, обусловленная потерей крови, может быть острой и хронической. В острых случаях больные становятся бледными, впадают в обморок, их беспокоит жажда, мелькание мушек перед глазами, тошнота, рвота, понижается температура тела, учащается пульс, снижается артериальное давление, развивается тромбоцитоз, ускоряется время свертывания крови, присоединяется ретикулоцитоз. Количество железа в сыворотке крови уменьшается преимущественно при хронической кровопотере. При подобной анемии может значительно понижаться число эритроцитов и количество гемоглобина в крови.

Анемия постинфекционная (a. postinfectiosa) — нормохромная или гипохромная анемия, наблюдающаяся у реконвалесцентов после инфекционного заболевания в связи с временным угнетением эритропоэза, синтеза гемоглобина и недостатка усвоения железа.

Анемия почечная (a. renalis) — анемия, чаще гипохромная, развивающаяся при почечной недостаточности вследствие дефицита эритропоэтинов или накопления в крови их ингибиторов.

Приложение 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ФЕРЛАТУМ ФОЛ

Регистрационный номер:

ЛСР-004031/07 от 21.11.2007

Торговое название препарата:

Ферлатум Фол.

Лекарственная форма:

Раствор для приема внутрь.

Состав:

1 флакон (15 мл) содержит:

Активное вещество:

железа протеин сукциниллат– 800 мг (эквивалентно 40 мг Fe+3)

Вспомогательные вещества: сорбитол - 1400 мг, пропиленгликоль – 1000 мг, метилпарагидроксибензоат натрия – 45 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия – 15 мг, вишневый ароматизатор (ароматизатор дикой черной вишни концентрированный, ванилин, амилацетат, небольшие количества других эфиров, бензальдегид, гвоздичного дерева бутонов масло, пропиленгликоль, диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, вода) – 60 мг, сахаринат натрия – 15 мг, очищенная вода – до 15 мл.

Каждая крышка-дозатор (колпачок-контейнер) содержит:

Активное вещество:

кальция фолината пентагидрат – 0,235 мг (эквивалентно 0,200 мг кальция фолината или

0,185 мг фолиновой кислоты);

Вспомогательные вещества:

маннитол – 99,8 мг.

Описание:

Во флаконе: прозрачный раствор коричневатого цвета с приятным характерным вишневым запахом.

В крышке-дозаторе (колпачке-контейнере):

порошок белого с желтоватым оттенком цвета, без запаха.

Фармакотерапевтическая группа:

Железа препарат.

Код АТХ: В03АВ09.

Фармакологические свойства:

Ферлатум Фол – препарат железа и кальция фолината, восполняет недостаток железа и фолатов в организме. Главной функцией железа является перенос кислорода к тканям. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов-цитохромов, переносит электроны и работает как катализатор реакций окисления, гидроксирования и других метаболических процессов. Ферлатум Фол содержит железопротеин сукциниллат, представляющий собой комплексное соединение, где атомы трехвалентного железа (Fe^{3+}) окружены полусинтетическим белковым носителем, предотвращающим повреждение слизистой оболочки желудка.

Белковый носитель повторно растворяется в двенадцатиперстной кишке, высвобождая железо в месте его лучшего всасывания. Из кишечника в кровь трехвалентное железо поступает путем активного всасывания, что объясняет невозможность передозировки и отравления.

Кальция фолинат является кальциевой солью фолиновой кислоты, которая восполняет недостаток фолата в организме.

Показания к применению:

- Лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) и фолатов;
- Профилактическая терапия дефицита железа и фолатов в период беременности, лактации, активного роста; после длительных кровотечений, на фоне неполноценного и

несбалансированного питания.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к препарату;
- Перегрузка железом (гемохроматоз);
- Нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия);
- Нежелезодефицитные анемии (гемолитическая анемия; мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина В12);
- Хронический панкреатит;
- Цирроз печени.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность пациентам с:

язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, нарушением всасывания при патологии тонкого кишечника (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника, резекция желудка по Бильрот II с включением двенадцатиперстной кишки).

Беременность и лактация:

Применение препарата Ферлатум Фол особенно рекомендовано для профилактики и лечения дефицита железа и фолатов, развивающегося во время беременности и кормления грудью.

Способ применения и дозы:

Ферлатум Фол принимают внутрь до или после еды. Для приготовления раствора для приема внутрь необходимо нажать с силой на перфоратор крышки-дозатора, чтобы порошок высыпался в раствор, находящийся во флаконе. Энергично взболтать, снять крышку-дозатор и выпить раствор из флакона.

Взрослые: 1-2 флакона в сутки в количестве, эквивалентном 40-80 мг Fe³⁺ и 0,235-0,470 мг кальция фолината пентагидрата или в соответствии с рекомендациями врача, в 2 приема.

Дети (с периода новорожденности): 1.5 мл/кг/сутки (в количестве, эквивалентном 4 мг/кг/сутки Fe³⁺ и 0,0235 мг/кг/сутки кальция фолината пентагидрата) в 2 приема или в соответствии с рекомендациями врача. 1 флакон (15 мл) содержит: железа протеин

сукцинилат– 800 мг (эквивалентно 40 мг Fe+3) и 0,235 мг кальция фолината пентагидрата (эквивалентно 0,185 мг фолиновой кислоты).

Беременные женщины:

Для профилактики железодефицитной анемии – по 1 флакону в сутки. Для лечения латентного или клинически выраженного дефицита железа – по 1-2 флакона в сутки в 2 приема. После достижения нормальных показателей сывороточного железа и гемоглобина лечение продолжают еще в течение не менее 8-12 недель, назначая поддерживающую дозу.

Побочные эффекты:

В редких случаях возможно появление желудочно-кишечных расстройств, которые исчезают при снижении дозы или отмене препарата.

Передозировка:

До настоящего времени не было описано признаков интоксикации и избыточного поступления препарата Ферлатум Фол в организм.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не было отмечено взаимодействия Ферлатум Фола с другими лекарственными средствами при их одновременном применении. Всасываемость железа может быть увеличена при одновременном назначении более 200 мг аскорбиновой кислоты и снижена при применении антацидов. Хлорамфеникол вызывает отсроченную ответную реакцию на терапию железом. Отмечено отсутствие фармакологического взаимодействия при сопутствующем лечении антагонистами H₂-рецепторов. Некоторые противоопухолевые и противолейкемические препараты (аминоптерин, метотрексат и другие птериновые производные) ведут себя как антагонисты фолатов.

Особые указания:

Непрерывный период применения Ферлатум Фола не должен превышать 6 месяцев, за исключением случаев хронических кровопотерь (меноррагии, геморрой и др.) и беременности. Не влияет на занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. вождение автотранспорта). Следует осторожно применять препарат пациентам, страдающим непереносимостью молочного белка, у которых может проявляться аллергическая реакция. Ферлатум Фол содержит сорбит, поэтому пациентам страдающим

наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять препарат.

Форма выпуска:

Раствор для приема внутрь. По 15 мл раствора в полиэтиленовом бесцветном матовом флаконе и по 100 мг порошка в запечатанной крышке-дозаторе (контейнере-колпачке) красного цвета с контролем первого вскрытия. 10 или 20 флаконов с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности:

2 года. Не следует использовать препарат с истекшим сроком годности.

Условия хранения:

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Производитель:

ИТАЛФАРМАКО С..А., Испания 28108, Алькобендас, Мадрид, Сан Рафаель, 3.