© Коллектив авторов, 2015

И.Н. Захарова[1], И.С. Тарасова[2], Е.Б. Мачнева[1], С.И. Лазарева[3], Т.М. Васильева[3]

ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ

[1]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, [2]Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; [3]ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133» ДЗМ, Москва, РФ

Zakharova I.N.[1], Tarasova I.S.[2], Machneva E.B.[1], Lazareva S.I.[3], Vasilyeva T.M.[3]

RISK FACTORS FOR IRON DEFICIENCY IN ADOLESCENTS AND ITS IMPACT ON TREATMENT OPTIONS

[1]Russian Medical Academy for Postgraduate Education, [2]D. Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, [3]Municipal Pediatric Outpatient Clinic № 133, Moscow, Russia

Диагностика и коррекция железодефицитных состояний (ЖДС), как одного из самых распространенных патологических состояний в человеческой популяции, по-прежнему, являются актуальной проблемой практической педиатрии. В статье отражены современные представления о метаболизме железа в организме, факторах риска и причинах развития ЖДС у подростков и связанных с ними особенностях терапии препаратами железа. Акцентируется внимание на генетически обусловленных особенностях метаболизма железа в организме, связанных с гормоном гепцидином. Также представлены данные о факторах риска развития дефицита железа (ДЖ), характерных для подростков и обусловленных социокультурными особенностями современного общества. Подчеркнута важность учета факторов риска и причин развития ДЖ при выборе препарата железа, его лекарственной формы и способа введения.

Ключевые слова: *подростки, девушки, метаболизм железа, факторы риска, кровотечения, дефицит железа, железодефицитная анемия, гепцидин, лечение, препараты железа, железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс.*

Diagnosis and correction of different states of iron deficiency (IDS) as one of the most common pathological states in human population is still an important problem of practical pediatrics. The article describes modern concepts of iron metabolism in human body, the risk factors and reasons for IDS in adolescents, and related treatment options with iron preparations. The key attention is paid to genetically determined features of iron metabolism in human body associated with the hormone hepcidin. The data on risk factors for iron deficiency (ID) development, which are specific for adolescents and are based on their social and cultural features of life, is also presented in the article. Underlined is the importance to take into consideration the risk factors and the reasons for ID development when choosing for iron preparation, its dosage and administering forms.

Keywords: *adolescents, young females, iron metabolism, risk factors, bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia, hepcidin, treatment, iron preparations, Iron(III)-hydroxide polymaltose complex.*

Контактная информация:
Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. каф. педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, главный педиатр ЦФО РФ
Адрес: Россия, 123480 г. Москва, ул. Героев-панфиловцев, 28
Тел.: (495) 496-52-38,
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Статья поступила 7.04.15, принята к печати 24.06.15.

Contact Information:
Zakharova Irina Nikolaevna – Ph.D., Prof., Head of the Department of Pediatrics of Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Chief Pediatrician of Central Federal District of Russia; Honored Doctor of Russian Federation
Address: Russia, 123480 Moscow, Geroyev-Panfilovtsev street, 28
Tel.: (495) 496-52-38,
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
The article received 7.04.15, accepted for publication 24.06.15.

Final_4_15_new.indd 52 22.07.2015 12:14:45

Дефицит железа (ДЖ) – одно из самых распространенных патологических состояний среди всего населения Земли. Особенно подвержены риску развития ДЖ дети первых 2 лет жизни, девушки-подростки, женщины репродуктивного возраста [1–5]. Высокая распространенность ДЖ связана, в первую очередь, с тонкими механизмами регуляции баланса железа в организме человека. Железо выступает одновременно как незаменимый микроэлемент, участвующий в сотнях важнейших процессов в организме, и как вещество, запускающее в определенных условиях губительные для всех живых клеток окислительные процессы. Баланс между этими двумя процессами поддерживается эволюционно сложившейся системой регуляции обмена железа в организме. Нарушения даже в мельчайших звеньях работы этой системы могут привести либо к избыточному накоплению железа в организме, либо (что случается чаще) к его дефициту. Железо обладает способностью легко принимать и отдавать электроны, что позволяет ему играть главную роль в транспорте кислорода и окислительно-восстановительных реакциях [6, 7].

Баланс железа в организме настолько тонко регулируется, что факторов риска и причин возникновения его дефицита существует множество. Все основные причины развития ДЖ, в т.ч. у подростков, можно объединить в следующие группы:

- алиментарный ДЖ (недостаточное поступление элемента с пищей, обусловленное вегетарианским или мучным рационом, несбалансированной диетой, содержащей недостаточное количество мясных продуктов);
- повышенная потребность организма в железе в связи с быстрым ростом ребенка, чрезмерной прибавкой массы тела (дети с лимфатическим типом конституции, пре- и пубертатного возраста);
- сниженная абсорбция микроэлемента в кишечнике (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические заболевания кишечника, гельминтозы и паразитозы);
- потери железа (обильные и длительные маточные кровотечения у части девушек-подростков в период становления менструального цикла в пубертатном периоде, эрозивные и язвенные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке, гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, частые носовые кровотечения, травмы, хирургические вмешательства) [8–10].

Особый интерес в настоящее время представляют данные о генетических детерминантах возникновения ДЖ. Открытие пептидного гормона гепцидина в 2001 г. показало его ключевую роль в регуляции гомеостаза железа. Было установлено, что дефицит гепцидина приводит к перегрузке железом, а его избыток – к тяжелой железодефицитной анемии (ЖДА). В 2008 г. был открыт новый ген, *TMPRSS6*, который кодирует негативный регулятор экспрессии гепцидина. Это открытие имело большое значение, так как *TMPRSS6* был признан геном регуляции гепцидина, мутации в котором вызывают хроническую ЖДА [11], получившую название железорефрактерной ЖДА (iron-refractory iron deficiency anemia – IRIDA). Десятки исследований подтвердили роль гепцидина как ключевого регулятора метаболизма железа, а печени (в которой гепцидин синтезируется) – как центрального органа системы гомеостаза железа. Клетки печени получают многочисленные сигналы, связанные с балансом железа, в ответ на которые отвечают регуляцией транскрипции гормона гепцидина. Последний является негативным регулятором метаболизма железа, т.е. подавляет высвобождение железа из макрофагов, гепатоцитов и энтероцитов (влияет на интенсивность всасывания железа в кишечнике), при этом снижается насыщение трансферрина (ТФ) железом и доступность железа. ДЖ, гипоксия/анемия приводят к снижению активности гепцидина, в то время как избыток железа и воспаление – к ее увеличению. Механизмы обеспечения системного гомеостаза железа под действием печеночного гормона гепцидина представлены на рис. 1 [12].

Интересное наблюдение было опубликовано в 2010 г. M. Cuijpers и соавт. [13] о 36-летней пациентке, которая с раннего возраста неоднократно получала лечение по поводу ЖДА, при этом эффекта от перорального приема железосодержащих препаратов не было. У нее была выявлена повышенная концентрация гепцидина в сыворотке крови. После исключения других причин ДЖ был сделан вывод о наличии первичного дефекта в регуляции синтеза гепцидина. В результате поиска дефекта в генах, кодирующих регуляцию синтеза гепцидина, у пациентки была выявлена мутация в гене *TMPRSS6*, вследствие которой клетки печени не могут ингибировать продукцию гепцидина при низкой концентрации сывороточного железа (СЖ). Высокое содержание гепцидина при-

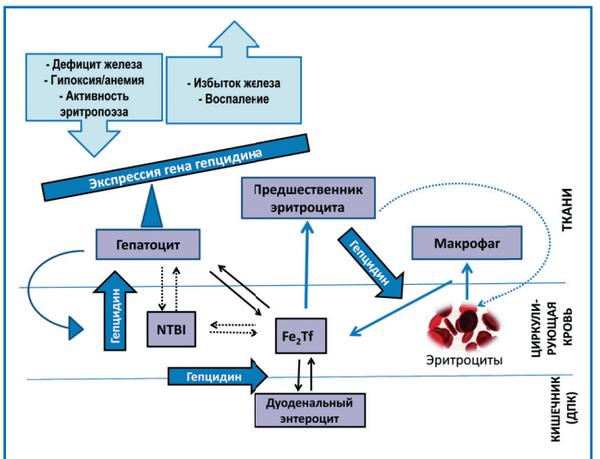

Рис. 1. Механизмы обеспечения системного гомеостаза железа под действием гепцидина (цит. по [12]).

Final_4_15_new.indd 53 22.07.2015 12:14:45

водило у пациентки к нарушению всасывания железа в кишечнике, вследствие чего отмечался плохой ответ на пероральный прием препаратов железа. В подобных случаях необходимо рассматривать вопрос о внутривенном введении препаратов железа [13].

У детей подросткового возраста широкий спектр факторов риска и причин возникновения ДЖ обусловлен физиологическими и психологическими особенностями. Подростковый возраст является уязвимым периодом в отношении риска возникновения нарушений питания в связи с увеличением потребностей организма в процессе роста и развития. Потребность в железе высока из-за интенсивного роста и развития мышц (что приводит к увеличению объема циркулирующей крови). У подростков содержание железа в организме может быть низким в связи с недостаточным потреблением его с пищей или в результате недостаточности железа еще с младенчества. Очень важно обеспечить адекватное содержание железа с достаточной биодоступностью в рационе подростка [14–16].

Важной особенностью подросткового периода является изменение пищевых привычек в результате влияния сверстников, потребности к самоутверждению в семье или в результате поведенческих и социальных изменений, с которыми сталкиваются подростки [17]. Пищевое поведение служит у подростков в качестве средства демонстрации собственного достоинства, особенно в семьях, в которых не налажен диалог между родителями и детьми. В подростковом возрасте расстройства пищевого поведения могут выражаться в виде полного отказа от еды, использования неконтролируемых диет для похудания с пропусками приемов пищи. Данное поведение зачастую бывает связано с недостаточными знаниями подростков о культуре питания, а также с неверным представлением об «идеальном теле» в результате ненадлежащей рекламы в средствах массовой информации и культа крайне худых, часто страдающих от недоедания моделей [14, 15]. Кроме того, в настоящее время среди молодежи увеличилась зависимость от пищи, которая может быть быстро и просто приготовлена. «Фаст-фудом» является потенциально опасным, так как подобная пища высококалорийна, содержит большое количество жира и натрия в сочетании с низким содержанием пищевых волокон, витаминов, кальция и железа. Следовательно, диета подростков формируется часто на основе неадекватных социально-экономических и социально-культурных ценностей, искаженного понимания о красоте тела, в результате низкого материального достатка семьи, питания вне дома, «фаст-фуда», а также влияния сверстников и средств массовой информации. Большинство этих факторов приводит к низкому потреблению железа с пищей [14–16].

Среди подростков-спортсменов распространенность ДЖ составляет от 5 до 7,5%. Они предрасположены к развитию так называемой «спортивной анемии», которая может быть связана с различными факторами, включая псевдоанемию разведения, механический внутрисосудистый гемолиз и потери железа [18–20].

Не менее важную роль в развитии ДЖ у подростков играют потери железа за счет паразитарных заболеваний желудочно-кишечного тракта (*Entamoeba histolytica, Necator americanus, Ascaris lumbricoides, Schistosoma mansoni, Trichuris trichiura*) [21], эрозивных и язвенных процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке, гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, частых носовых кровотечений, травм, хирургических вмешательств [8, 9]. У девушек-подростков очень часто к ЖДА приводят аномальные маточные кровотечения в сочетании с неадекватной диетой (табл. 1).

Таблица 1

Наиболее важные факторы, способствующие развитию ЖДА у подростков (цит. по [14])

Причина	Особенности
«Бедная» железом пища	Неправильные пищевые привычки
Лекарства/еда	Использование лекарств и продуктов питания, препятствующих всасыванию железа
Избыточная масса тела и ожирение	Повышенные потребности в железе
Мальабсорбция	При поражении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки нарушается всасывание железа
ДЖ, связанный со спортивной активностью	«Спортивная анемия» связана с различными факторами, включая псевдоанемию разведения, механический внутрисосудистый гемолиз и потери железа
Острая или хроническая кровопотеря, травмы, донорство	Истощение запасов железа в связи с регулярной потерей крови
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Целиакия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, паразитарные заболевания
Потери железа в связи с заболеваниями мочевой системы	Опухоль почки, гломерулонефрит, пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Нарушения менструальной функции	Обильные менструальные кровотечения
Беременность, роды	Повышенная потребность в железе, потери железа
Хронические и острые заболевания	

Final_4_15_new.indd 54 22.07.2015 12:14:45

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 130 учащихся (возраст 11–17 лет) общеобразовательной школы Москвы с целью выявления распространенности железодефицитных состояний (ЖДС) у подростков, а также уточнения частоты встречаемости факторов риска развития ДЖ у данной возрастной категории.

Всем подросткам, включенным в исследование, был выполнен общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), количества эритроцитов (RBC), эритроцитарных индексов (средний объем эритроцита – MCV), среднее содержание Hb в эритроците – MCH, средняя концентрация Hb в эритроците – MCHC, ширина распределения эритроцитов по объему – RDW, отражающая степень анизоцитоза), количества ретикулоцитов (Ret) и содержания Hb в ретикулоците (CHr). Также был выполнен биохимический анализ крови с определением концентрации СЖ и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Коэффициент насыщения ТФ железом (НТЖ) рассчитывали по формуле: НТЖ=СЖ/ОЖСС · 100%.

За анемию принимали концентрацию Hb 120 г/л и менее, за латентный ДЖ (ЛДЖ) – НТЖ 16% и менее при концентрации Hb более 120 г/л. Проводили физикальный осмотр подростков с целью выявления симптомов анемии и сидеропении, также проводили анкетирование с целью выявление причин и факторов риска развития ДЖ.

Результаты и их обсуждение

ЛДЖ был выявлен у 24,6% учащихся, ЖДА – у 3% (рис. 2). Среди девушек-подростков распространенность ЖДС составила 28,4%, среди юношей – 18,4%.

Среди обследованных учащихся распространенность вегетарианства составила 3%. По данным анкетирования, причинами вегетарианства у подростков стали убежденность в его пользе для здоровья, либо особые жизненные принципы. Кроме того, 10% обследованных подростков употребляли мясо реже 2 раз в неделю в связи с различными причинами, 30% учащихся регулярно употребляли «фаст-фуд». У 3% респондентов были выявлены источники хронической кровопотери – носовые кровотечения, у девушек – обильные маточные кровотечения.

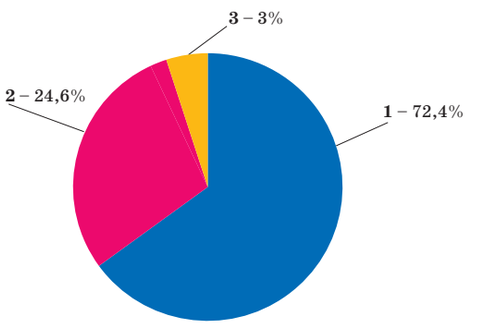

Рис. 2. Частота ЖДС у подростков-учащихся общеобразовательной школы Москвы.
1 – здоровые, 2 – ЛДЖ, 3 – ЖДА.

Таблица 2

Основные особенности лекарственных форм препаратов железа (III)-ГПК [26]

Форма выпуска	Содержание железа	Возрастные ограничения по приему препарата
Мальтофер®, капли	В 1 капле – 2,5 мг, в 1 мл (20 кап.) – 50 мг	Нет ограничений, разрешен в т.ч. у недоношенных новорожденных
Мальтофер®, сироп	В 1 мл – 10 мг	Нет ограничений
Мальтофер®, жевательные таблетки	В 1 таблетке – 100 мг	Дети до 12 лет
Мальтофер® Фол, таблетки жевательные (с фолиевой кислотой)	В 1 таблетке – 100 мг	Дети до 12 лет

Практическому врачу необходимо знать факторы риска и причины развития ДЖ в каждом конкретном возрасте для своевременной диагностики ЖДС, а также для выбора наиболее оптимальных дозы, лекарственной формы и пути введения препарата железа. Терапия ЖДС у подростков должна включать два принципиальных момента: во-первых, устранение причины ДЖ (рациональное питание, выявление и устранение источника кровопотери) и, во-вторых, назначение препарата железа. Как правило, назначение препарата железа проводится одновременно с устранением причины недостаточного поступления железа с пищей, устранением источника кровопотери и других причин ДЖ. При выборе способа введения препарата (перорально, парентерально) следует помнить о вероятности наличия дефекта гена, отвечающего за синтез гепцидина в печени. В случае отсутствия эффекта от правильно проводимой терапии пероральными препаратами железа, свидетельствующего о вероятности подобного дефекта, пациенту необходимо определить концентрацию гепцидина в крови. При повышенной концентрации гепцидина следует рассмотреть вопрос о парентеральном введении препаратов железа. Парентеральный путь введения препаратов железа также показан в случаях после резекции желудка или при синдроме «короткой» кишки, нарушенного всасывания (особенно при целиакии), при воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

В наибольшей степени требованиям безопасности и эффективности отвечают препараты железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса– ГПК (Мальтофер®), что подтверждено в многочисленных исследованиях, проведенных в России и за рубежом [16, 22, 23]. Кроме того, преимуществом препарата является разнообразие его лекарственных форм (табл. 2). K. Erichsen и соавт. [22] сравнили содержание маркеров оксидативного повреждения тканей при применении сульфата железа (ионный солевой препарат) и неионного железа (III)-ГПК. Обнаружено, что железа сульфат увеличивает в плазме содержание малонового диальдегида, являющегося маркером перекисного окисления липидов [22].

Терапевтическая доза пероральных препаратов железа (III)-ГПК например, Мальтофер® составляет 5 мг/кг в сутки при ЖДА. В случае диагностики у подростка ЛДЖ препарат назначают в половинной дозе – 2,5 мг/кг в сутки. В случае парентерального введения препарата до начала терапии должен быть обязательно определен статус транспортного фонда железа (СЖ, ОЖСС, НТЖ) и сывороточный ферритин. Общий ДЖ в организме рассчитывают по формуле Ганзони [24]: общий дефицит железа, мг = масса тела больного, кг • (Hb норма, г/л – Hb больного, г/л) • 0,24 + депо железа, мг, где: коэффициент 0,24=0,0034 • 0,07 • 1000:

- содержание железа в Hb – приблизительно 0,34%;
- объем крови – 7% массы тела;
- 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Hb – 130 г/л;
- более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация Hb – 150 г/л.

У детей до 2 лет суточная доза вводимого парентерально железа составляет 25–50 мг, у детей старше 2 лет – 50–100 мг [25].

Заключение

Таким образом, знание факторов риска развития ЖДС у подростков важно в практике педиатра, поскольку позволяет вовремя выявлять эти патологические состояния, устранять причину их развития, а также подобрать наиболее оптимальные дозу, лекарственную форму и путь введения препарата железа.

Литература

1. Feeding and nutrition of infants young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO RegionalPublications, European Series. WHO, 2000. Updatedreprint, 2003.
2. *Baker RD, Greer FR.* Committee on NutritionAmerican Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). Pediatrics. 2010; 126 (5): 1040–1052.
3. *Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M.* Worldwide prevalence of anaemia, 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO, 2008.
4. *Buchanan GR.* Screening for iron deficiency during early infancy: is it feasible and is it necessary? Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (2): 473–474.
5. *Cotta RM, Oliveira F de C, Magalhaes KA, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF, Priore SE, Franceschini S do C.* Social and biological determinants of iron deficiency anemia. Cad. Saude Publica. 2011; 27 (Suppl. 2): S309–320.
6. *Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г.* Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 304 с.
7. *Heming N, Montravers P, Lasocki S.* Iron deficiency in

Final_4_15_new.indd 56 22.07.2015 12:14:45

critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. Crit. Care. 2011; 15 (2): 210.

8. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарев, ред. 2-е изд. М.: МАКСПресс, 2004: 216 с.

9. *Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чернов В.М. и др.* Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Методическое пособие для врачей. М.: РМАПО, 2004: 45 с.

10. *Захарова И.Н., Мачнева Е.Б.* Дефицит железа у подростков и его коррекция препаратами железа. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2014; 1 (3): 30–36.

11. *Cau M, Melis MA, Congiu R, Galanello R.* Iron-deficiency anemia secondary to mutations in genes controlling hepcidin. Expert. Rev. Hematol. 2010; 3 (2): 205–216.

12. *Tandara L, Salamunic I.* Ironmetabolism: currentfactsandfuturedirections. Biochem. Med. (Zagreb). 2012; 22 (3): 311–328.

13. *Cuijpers ML, Wiegerinck ET, Brouwer R, de Witte TJ, Swinkels DW.* Iron deficiency anaemia due to a matriptase 2 mutation. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2010; 154: A1038.

14. *De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD.* Iron deficiency anemia in adolescents: a literature review. Nutr. Hosp. 2014; 29 (6): 1240–1249.

15. *Mesias M, Seiquer I, Navarro MP.* Iron nutrition in adolescence. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2013; 53 (11): 1226–1237.

16. *Казюкова Т.В.* Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: Автореф. дисс. ... докт. мед. н аук. М., 2009: 52 с.

17. *Nathan GD, Orkin SH.* Appendices – Reference values in infancy and childhood. In: S.H. Orkin, D.G. Nathan, D. Ginsburg, A.T. Look, D.E. Fisher, S.E. Lux, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.

18. *Soekarjo DD, de Pee S, Bloem MW, et al.* Socio-economic status and puberty are the main factors determining anaemia in adolescent girls and boys in East Java, Indonesia. Eur. J. Clin. Nutr. 2001; 55 (11): 932–939.

19. *Olsson KS, Marsell R, Ritter B, et al.* Iron deficiency and iron overload in Swedish male adolescents. J. Intern. Med. 1995; 237 (2): 187–194.

20. *Oski FA.* Iron deficiency in infancy and childhood. N. Engl. J. Med. 1993; 329 (3): 190–193.

21. *Michaca VJS, Galaviz JLG, Pasillas MV, et al.* Consenso Nacional para el diagnostico y tratamiento de la anemia em la infancia y em la adolescencia. Pediatria de Mexico. 2012; 14 (2): 71–85.

22. *Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T.* Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 22 (9): 831–838.

23. *Малова Н.Е.* Клинико-патогенетические основы дифференцированной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003: 25 с.

24. *Ganzoni A.* Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities [German]. Schweiz. Med. Wochenschr. 1970; 100: 301–303.

25. *Папаян А.В., Жукова Л.Ю.* Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001: 384 с.

РЕФЕРАТЫ

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ LUMACAFTOR И IVACAFTOR ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С МУТАЦИЕЙ АКТИВНОСТИ БЕЛКА КИСТОФИБРОЗНОГО РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ PHE508DEL

Муковисцидоз является заболеванием, сокращающим продолжительность жизни, которое вызвано дефектностью или недостаточностью активности белка кистофиброзного регулятора трансмембранной проводимости (CFTR). Phe508del является наиболее распространенной мутацией CFTR.

Авторы провели два рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования (3-я фаза клинических испытаний препаратов), которые были разработаны для оценки последствий применения препарата Lumacaftor (разрабатывался под кодовым наименованием «VX-809», CFTR-корректор) в сочетании с препаратом Ivacaftor («VX-770», CFTR-потенциатор) у пациентов в возрасте от 12 лет и старше, которые имели кистозный фиброз и были гомозиготными по Phe508del-мутации CFTR. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы на прием либо Lumacaftor (600 мг один раз в день или 400 мг каждые 12 ч) в сочетании с Ivacaftor (250 мг каждые 12 ч), либо соответствующих плацебо, в течение 24 недель. Первичная конечная точка показала абсолютное изменение от базовой линии в процентах от прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1) на 24-й неделе.

Всего 1108 пациентов были рандомизированы и получали исследуемый препарат. Средний исходный FEV_1 составил 61% от прогнозируемого значения. В обоих проведенных исследованиях были существенные улучшения в первичной конечной точке в обеих группах доз Lumacaftor–Ivacaftor. Разница между активным лечением и плацебо по отношению к средней абсолютной улучшения в процентах от прогнозируемого FEV_1 колебалась от 2,6 до 4% ($p<0,001$), что соответствовало среднему относительной разности лечения от 4,3 до 6,7% ($p<0,001$). Объединенные анализы показали, что частота легочных обострений была от 30 до 39% ниже в группах Lumacaftor–Ivacaftor, чем в группе плацебо; частота событий, ведущих к госпитализации или использованию внутривенных антибиотиков, была ниже в группах Lumacaftor–Ivacaftor. Частота побочных эффектов в целом одинакова в группах Lumacaftor–Ivacaftor и плацебо. Частота прекращения приема препаратов из-за неблагоприятных событий составила 4,2% среди пациентов, получавших Lumacaftor–Ivacaftor, против 1,6% среди тех, кто получал плацебо.

Полученные исследователями данные показывают, что Lumacaftor в сочетании с Ivacaftor обеспечили улучшение для пациентов с кистозным фиброзом, гомозиготных по мутации CFTR Phe508del.

Claire E., Wainwright M.B., J. Stuart Elborn, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1409547

Final_4_15_new.indd 57 22.07.2015 12:14:45