© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-47-53
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-47-53

В.В. Лебедев, В.Г. Демихов, М.А. Фомина, Е.В. Демихова, Н.Б. Кравцова, А.В. Дмитриев

МЕТОД КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ДВУХ- И ТРЕХВАЛЕНТНЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ, г. Рязань, РФ

Проблема дефицита железа (ДЖ) в нашей стране остается весьма значимой, несмотря на проводимую профилактическую работу среди населения, развитие и внедрение методов диагностики, выбор большого количества препаратов для пероральной ферротерапии. Вопрос выбора препарата железа для стартовой терапии железодефицитной анемии (ЖДА) является очень важным в педиатрической практике. Цель исследования: оценка сравнительной эффективности и безопасности двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа при лечении ЖДА у детей с использованием метода комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков. Материалы и методы исследования: в исследовании приняли участие 46 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет с диагнозом ЖДА, разделенных на две группы: дети 1-й группы (n=24) получали препарат сульфат железа (II), дети 2-й группы (n=22) – препарат гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) железа (III). Лечение проводили амбулаторно и в условиях дневного стационара НКЦ ГОИ РязГМУ МЗ РФ. Для оценки эффективности лечения в декретируемые сроки проводили определение основных гематологических показателей: гемоглобин (Hb), ретикулоциты (Rt), общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточное железо, насыщение трансферина железом, ферритин сыворотки (ФС). Для оценки сравнительной безопасности проводили определение нежелательных явлений (НЯ) на фоне приема препарата, а также количественную и качественную оценку продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) на фоне пероральной ферротерапии. Повышение концентрации Hb более 10 г/л через 1 месяц лечения пероральными препаратами железа отмечалось и в 1-й, и во 2-й группах пациентов. Целевой уровень Hb через 3 месяца лечения достигнут в обеих группах, однако скорость прироста Hb оказалась достоверно выше (p=0,033) при использовании сульфата железа (II). Концентрация ФС через 3 месяца ферротерапии была статистически достоверно больше при использовании сульфата железа (II). НЯ статистически достоверно чаще наблюдались у пациентов, получавших сульфат железа (II), чем ГПК (III): 45,8 и 13,6% соответственно (p=0,014). Комплексная оценка продуктов ОМБ показала, что препараты железа приводят к развитию окислительного стресса, который при использовании сульфата железа (II) статистически достоверно более выражен (p=0,029). Полученные данные по сравнительной эффективности и безопасности пероральных препаратов железа помогут сформировать единый подход в вопросе выбора стартовой терапии ЖДА у детей.

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

Контактная информация:
Лебедев Вячеслав Вячеславович – асп. каф. детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ, врач педиатр НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
Тел.: (915) 628-11-84,
E-mail: lebedev@hemacenter.org
Статья поступила 4.12.17, принята к печати 6.06.18.

Contact Information:
Lebedev Vyacheslav Vyacheslavovich – post-graduate student of pediatric diseases with the course of hospital pediatrics department, Ryazan State Medical University; pediatrician of Scientific Clinical Center of Hematology, Oncology and Immunology of the Ryazan State Medical University
Address: Russia, 390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9
Tel.: (915) 628-11-84,
E-mail: lebedev@hemacenter.org
Received on Dec. 4, 2017, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

Цит.: *В.В. Лебедев, В.Г. Демихов, М.А. Фомина, Е.В. Демихова, Н.Б. Кравцова, А.В. Дмитриев. Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей. Педиатрия. 2018; 97 (5): 47–53.*

V.V. Lebedev, V.G. Demikhov, M.A. Fomina, E.V. Demikhova, N.B. Kravtsova, A.V. Dmitriev

A METHOD FOR THE COMPLEX EVALUATION OF PROTEINS OXIDATIVE MODIFICATION PRODUCTS FOR DETERMINATION OF BIVALENT AND TRIVALENT ORAL IRON PREPARATIONS AND THEIR EFFICACY IN IRON DEFICIENCY ANEMIA TREATMENT IN CHILDREN

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The problem of iron deficiency in our country remains very significant, despite the ongoing preventive work among the population, the development and implementation of diagnostic methods, the choice of a large number of drugs for oral ferrotherapy. The question of choosing an iron preparation for the initial therapy of iron deficiency anemia (IDA) is very important in pediatric practice. Objective of the research – to evaluate the comparative efficacy and safety of bivalent and trivalent oral iron preparations in treatment of IDA in children using the method of complex evaluation of proteins oxidative modification products. Materials and methods: the study included 46 children aged from 6 months to 17 years with the diagnosis of IDA divided into two groups: children of the 1st group (n=24) received ferrous sulfate (II), children of the 2nd group (n=22) – the preparation of hydroxide polymaltose complex (HPC) of iron (III). The treatment was carried out outpatiently and in day hospital of the Scientific Clinical Center of Hematology, Oncology and Immunology of the Ryazan State Medical University. To assess the treatment efficacy in decreed periods, the main hematological parameters were determined: hemoglobin (Hb), reticulocytes (Rt), OLCF, SI, TS, serum ferritin (SF). For the evaluation of comparative safety, adverse events (AE) of drug administration were detected; also quantitative and qualitative assessment of oxidative modification products of proteins during oral ferrotherapy were assessed. An increase in Hb concentration of more than 10 g/l after 1 month of oral iron therapy was observed in both the 1st and 2nd groups of patients. The target Hb level after 3 months of treatment was achieved in both groups, but the rate of Hb increase was significantly higher (p=0,033) with iron (II) sulfate. SF concentration after 3 months of ferrotherapy was statistically significantly higher for iron (II) sulfate. AE were statistically significantly more frequent in patients receiving iron (II) sulphate than HPC (III): 45,8 and 13,6%, respectively (p=0,014). Complex evaluation of proteins oxidative modification products showed that iron preparations lead to the development of oxidative stress, which is statistically significantly more pronounced for iron (II) sulphate (p=0,029). The obtained data on the comparative efficacy and safety of oral iron preparations will help to form a unified approach in the choice of starting therapy for IDA in children.

Keywords: *iron deficiency anemia, treatment, ferrous sulfate, hydroxide polymaltose complex of iron, efficacy, safety, adverse events, children, oxidative stress, oxidative modification of proteins.*

Quote: *V.V. Lebedev, V.G. Demikhov, M.A. Fomina, E.V. Demikhova, N.B. Kravtsova, A.V. Dmitriev. A method for the complex evaluation of proteins oxidative modification products for determination of bivalent and trivalent oral iron preparations and their efficacy in iron deficiency anemia treatment in children. Pediatria. 2018; 97 (5): 47–53.*

Основным методом патогенетической терапии железодефицитной анемии (ЖДА) у детей является прием пероральных препаратов железа. В настоящее время врач имеет в своем распоряжении большое количество лекарств, обладающих различной биодоступностью, эффективностью, переносимостью и стоимостью. Данный факт затрудняет формирование единого подхода к выбору стартовой терапии ЖДА.

Вопрос выбора препарата для стартовой пероральной ферротерапии (ФТ) в настоящий момент вызывает ряд дискуссий среди врачей разных специальностей. Педиатры и акушеры-гинекологи отдают предпочтение препаратам на основе железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса. Гематологи чаще используют сульфат железа (II). Результаты исследований по сравнительной эффективности и безопасности

препаратов железа при лечении ЖДА противоречивы. Ряд авторов высказывает диаметрально противоположные суждения по эффективности препаратов двух- и трехвалентного железа.

Для оценки эффективности препаратов железа используются единые критерии, введенные ВОЗ [1]. При анализе токсичности пероральной ФТ большинство исследователей оценивали количество нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Учитывая известные факты о способности препаратов железа усиливать процессы окислительного стресса [2–4], важно уделить внимание возможности отсроченных НЯ и их влиянию на организм пациента [5–7].

Оценить интенсивность процессов окислительного стресса стало возможным с помощью метода комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), который позволяет определить потенциальный риск использования препаратов железа и выбрать оптимальный вариант для стартовой терапии ЖДА. Однако исследований, посвященных данной проблеме, до настоящего времени не проводилось. Вместе с тем оценка сравнительной эффективности и безопасности пероральных препаратов железа II и III является одной из научно-практических задач для клинической практики.

Цель исследования: оценка сравнительной эффективности и безопасности двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа при лечении ЖДА у детей с использованием метода комплексной оценки продуктов ОМБ.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 46 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет. Пациентов с установленным диагнозом ЖДА, отвечающих критериям отбора, распределяли случайным образом на две группы: 1-я группа (n=24) – дети и подростки, получавшие в качестве ФТ сульфат железа (II) (Актиферрин, «Меркле ГмбХ», Германия); 2-я группа (n=22) – дети и подростки, получавшие в качестве ФТ гидроксид полимальтозный комплекс (ГПК) железа (III) (Мальтофер, «Вифор (Интернэшнл) Инк.», Швейцария). Дозы препаратов рассчитывали в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [8]. Наблюдение и лечение пациентов проводили в научно-клиническом центре гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ амбулаторно и в условиях дневного стационара.

Сравниваемые группы были сопоставимы по степени тяжести анемии, возрасту и полу.

Критерии включения в исследование были:

1) возраст от 6 мес до 17 лет включительно;

2) диагноз ЖДА, подтвержденный исследованием биохимических показателей обмена железа и ферритина сыворотки (ФС);

3) отсутствие сопутствующих хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний;

4) форма информированного согласия, подписанная родителем или законным представителем ребенка до проведения каких-либо процедур;

5) пациенты, не получавшие лечения до исследования по данному случаю заболевания.

Диагноз верифицировали при соответствии стандартным критериям ЖДА: снижение концентрации сывороточного железа (СЖ) менее 12,5 мкмоль/л, повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС) более 69 мкмоль/л, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 17%, снижение концентрации ФС менее 15 мкг/л.

В исследование не были включены пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из перечисленных критериев:

1) наличие сопутствующих инфекционных заболеваний;

2) синдром мальабсорбции;

3) хронический гастродуоденит, язвенная болезнь и другие воспалительные заболевания ЖКТ;

4) известная гиперчувствительность к препаратам железа, применяемым в данном исследовании.

В рамках данной работы проводили объем обследования, представленный в табл. 1.

Для подсчета гемограммы использовали автоматический гематологический анализатор (Sysmex 2000i, Япония); биохимические показатели (СЖ, ОЖСС) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (ACCENT 300, Польша), ФС – на автоматическом микропланшетном фотометре (StatFAX 3200, США).

В соответствии с критериями ВОЗ, проводимую терапию считали эффективной в случае повышения концентрации гемоглобина (Hb) более 10 г/л через 1 месяц лечения [1].

Количество НЯ оценивали на основании учета непреднамеренного появления неблагоприятных объективных или субъективных симптомов, появления аномальных значений лабораторных анализов, сопутствующих заболеваний или утяжеления их течения.

В настоящее время наиболее изученным вариантом ОМБ является формирование карбонильных производных в результате окисления боковых аминокислотных остатков полипептидной цепи [9]. При этом образуются альдегидные или кетонные производные, которые, по данным литературы, принято считать ранними и поздними маркерами окислительной деструкции белка [10], характеризующими степень окислительной деструкции белковой молекулы. Все это приводит к развитию карбонильного стресса [11, 12]. ОМБ может быть как обратимым, так и необратимым процессом. Необратимое окисление белков приводит к утрате их биологических свойств, а в дальнейшем агрегации или деградации [13]. К этому типу окисления относится образование карбонильных производных белков [14], нитротирозина и битирозина [15].

Степень токсичности препаратов железа определяли по уровню карбонильных производных белков в биологическом материале с использованием способа комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в тканях и биологических жидкостях по авторской

Таблица 1

Объем и сроки проведения лабораторного мониторинга у пациентов с ЖДА

Исследуемые показатели	До начала ФТ	7–10-й день ФТ	14-й день ФТ	Через 1 месяц ФТ	Через 2 месяца ФТ	Через 3 месяца ФТ
Hb, г/л	*	*	*	*	*	*
Эр, $\cdot 10^{12}$/л	*	*	*	*	*	*
Rt, ‰	*	*	—	—	—	—
СЖ, мкмоль/л	*	*	*	*	*	*
ОЖСС, мкмоль/л	*	*	*	*	*	*
НТЖ, %	*	*	*	*	*	*
ФС, мкг/л	*	—	—	*	*	*
СРБ, мг/л	*	—	—	—	—	—
ОМБ, о.п.	*	*	—	*	*	—

*Проведение исследования; — исследование не проводится; ОМБ – окислительная модификация белков.

методике М.А. Фоминой и соавт. [16]. Материалом для исследования является плазма, полученная путем центрифугирования ЭДТА-стабилизированной крови. Забор крови у пациентов производили утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл. Оценку спонтанной и металлзависимой ОМБ осуществляли по методу по R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой [17]. Сущность нового подхода заключается в том, что анализу подлежит площадь под кривой спектра поглощения ДНФГ-дериватов карбонильных производных белков. Карбонильные производные окисленных белков регистрируют на спектрофотометре в ультрафиолетовой части спектра на длинах волн 230, 254, 270, 280, 356 нм (альдегид-динитрофенилгидразоны), 363 и 370 нм (кетон-динитрофенилгидразоны), а в области видимого света – 428 и 430 нм (альдегид-динитрофенилгидразоны – АДНФГ) и 434, 524, 530, 535 нм (кетон-динитрофенилгидразоны – КДНФГ). Предложенный способ позволяет не только оценить общее значение ОМБ, определить количество АДНФГ и КДНФГ основного и нейтрального характера, но и сопоставить первичные и вторичные маркеры ОМБ и в результате этого выявить путь нарушения нативной конформации белков. Выполнение методики возможно с помощью автоматической согласованной работы спектрофотометра СФ-2000 (Санкт-Петербург).

Статистический анализ результатов проведен с помощью стандартных методик и программного обеспечения (ПО) «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0». Данные представлены как M±SD, где M – среднее значение, Me – медиана, SD – среднее квадратичное отклонение. Статистически достоверными считали различия при $p \leq 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение

Средние значения концентрации Hb в 1-й и 2-й группах через 2 недели пероральной ФТ составили 109,18±2,29 и 102,27±3,01 г/л соответственно (p=0,075) (рис. 1).

Через 1 месяц ФТ средние значения концентрации Hb у детей, получавших сульфат железа (II), оказались достоверно выше по сравнению с детьми, принимавшими ГПК железа (III): 117,6±2,83 vs 106,27±3,47 г/л (p=0,0085).

Повышение концентрации Hb через месяц лечения пероральными препаратами железа

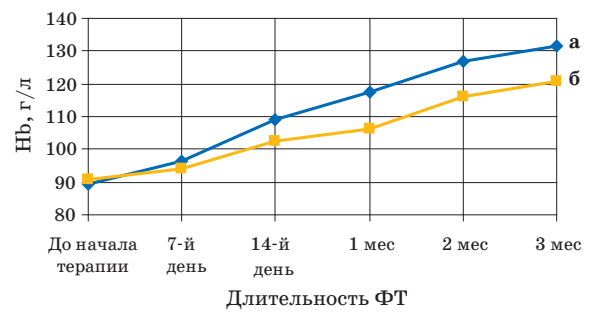

Рис. 1. Динамика концентрации Hb на фоне пероральной ФТ в группах, получавших сульфат железа (II) и ГПК железа (III).
Здесь и на рис. 2: а – пациенты, получавшие сульфат железа (II) (n=24), б – пациенты, получавшие ГПК (III) (n=22).

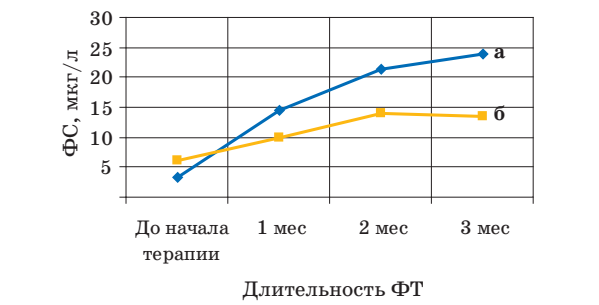

Рис. 2. Динамика концентрации ФС на фоне пероральной ФТ в группах, получавших сульфат железа (II) и ГПК железа (III).

более 10 г/л в обеих группах свидетельствует об эффективности ФТ как двух-, так и трехвалентными препаратами железа.

Достоверно значимые различия в концентрации Hb наблюдались и через 3 месяца лечения: 131,56±2,84 г/л в 1-й группе vs 121±3,94 г/л во 2-й группе (p=0,033).

Через 1 месяц ФТ в исследуемых группах не было выявлено достоверно значимых различий между средними значениями ФС: 14,37±2,9 мкг/л в 1-й группе vs 9,99±4,62 мкг/л во 2-й группе (p=0,47).

Через 3 месяца ФТ отмечено, что средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших ГПК (III): 24,0±2,95 мкг/л vs 13,47±1,6 мкг/л соответственно (p=0,003) (рис. 2).

Таблица 2

Количество НЯ на фоне пероральной ФТ

НЯ	Сульфат железа (II) (n=24)	Полимальтозный комплекс железа (III) (n=22)
Диарея	2 (8,3%)	1 (4,6%)
Запор	1 (4,2%)	1 (4,6%)
Рвота, тошнота	2 (8,3%)	
Боли в животе	1 (4,2%)	
Раздражительность		1 (4,6%)
Окрашивание эмали	5 (21%)	
Итого	11 (45,8%)	3 (13,6%)

НЯ на фоне пероральной ФТ были выявлены у 11 (45,8%) пациентов, принимавших сульфат железа (II), и у 3 (13,6%) пациентов, получивших ГПК железа (III) (p=0,014) (табл. 2).

В нашей работе степень токсичности препаратов железа была впервые определена с помощью метода комплексной оценки продуктов ОМБ с использованием процесса образования карбонильных производных белков.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что через 7–10 дней после приема сульфата железа (II) и ГПК железа (III) ОМБ не изменялась относительно показателей, зафиксированных до лечения. Через 1 месяц после приема ГПК железа (III) уровень модифицированных белков снижался, а после приема сульфата железа (II) повышался относительно показателей, отмеченных до лечения (рис. 3).

При использовании сульфата железа (II) увеличение уровня карбонильных производных белков может объясняться тем фактом, что протеины повреждаются свободными радикалами, образованными по реакции Фентона. Ион металла, ассоциированный с металлосвязывающей поверхностью белка, реагирует с пероксидом водорода, что приводит к генерации реакционноспособных соединений, способных разрушать металлосвязывающую поверхность белка и диссоциировать Fe^{2+}-белковый комплекс. Результатом этих превращений являются окисление аминокислотных остатков и образование карбонильного производного, в данном случае альдегидного.

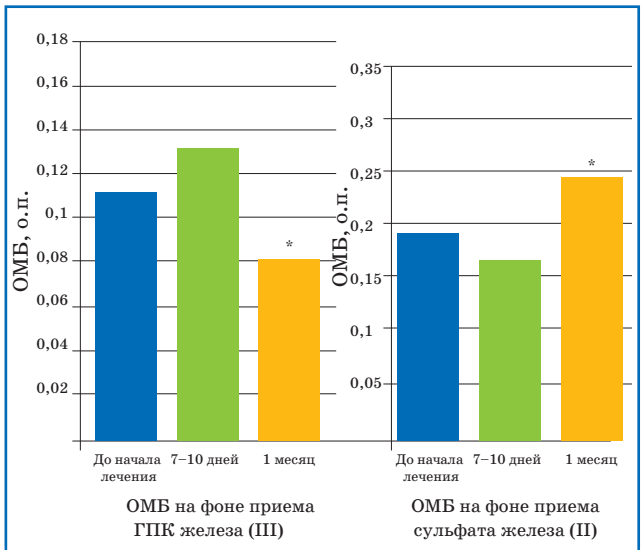

Рис. 3. ОМБ на фоне пероральной ФТ.

С целью оценки тяжести окислительного стресса мы определяли долю первичных (альдегидные формы) и вторичных (кето-формы) маркеров (рис. 4).

Из приведенных результатов следует, что применение ГПК (III) не влияет на соотношение первичных и вторичных маркеров окислительного стресса, в то время как сульфат железа (II), напротив, способствует нарастанию первичных маркеров окислительного стресса, по сравнению с исходными показателями (p=0,01), что отчетливо проявляется через 1 месяц применения препарата на основе двухвалентного железа.

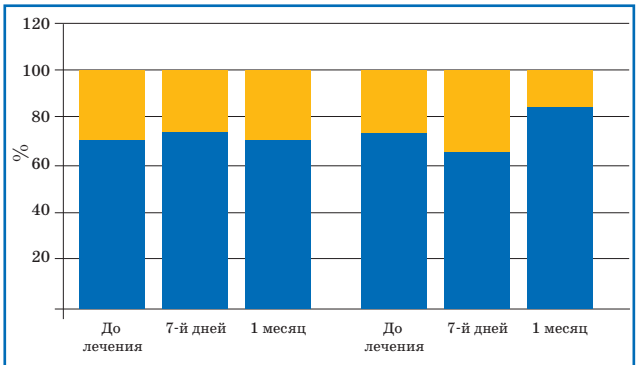

Рис. 4. Анализ доли первичных и вторичных маркеров окислительного стресса у пациентов до и после лечения ГПК (III) (слева) и препаратом сульфата железа (II) (справа).
– первичные маркеры, – вторичные маркеры.

Важно отметить, что количество карбонильных производных белков статистически значимо возрастает через 1 месяц и не изменяется через 7–10 дней после приема сульфата железа (II). Известно, что продолжительность реакции Фентона составляет от нескольких часов до нескольких суток [18]. В связи с этим представленный факт может объясняться тем, что 7–10-е сутки – это латентный период, который характеризуется активацией реакции Фентона, что приводит к снижению пула ионов двухвалентного железа и ингибированию свободно-радикального окисления [19].

В свою очередь, ионы трехвалентного железа, содержащиеся в ГПК, не вызывают генерацию свободных радикалов, тем самым снижая уровень карбонильных производных белков. Известно, что ионы Fe^{3+} обладают восстанавливающей способностью, вследствие чего могут окислять антиоксиданты и восстанавливаться до Fe^{2+} по реакции: $Fe^{3+}+A=Fe^{2+}+A1$, где A – это антиоксидант, A1 – продукт окисления исходного антиоксиданта [20]. Представленная реакция поясняет антиоксидантные свойства ГПК (III), так как образующийся продукт окисления исходного антиоксиданта также обладает антиоксидантными

свойствами. В результате, ион Fe^{2+} не оказывает выраженного токсического действия в условиях возрастающей генерации антиоксидантов.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что в обеих исследуемых группах ФТ была эффективной, поскольку отмечалось повышение концентрации Hb более 10 г/л через 1 месяц лечения, однако на фоне приема сульфата железа (II) зарегистрированы более высокие концентрации Hb, чем при использовании ГПК железа (III). Запасы железа также были статистически достоверно выше в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II). Однако количество НЯ было достоверно меньше в группе пациентов, принимавших ГПК железа (III).

В этой связи следует отметить, что в ряде работ зарубежных авторов была показана приблизительно равная эффективность препаратов двух- и трехвалентного железа. Так, P. Jacobs и соавт. в своих исследованиях с использованием методики двойных изотопов [21, 22] не обнаружили статистически значимого различия величины абсорбции как физиологических, так и терапевтических доз препаратов железа при использовании эквивалентных доз сульфата железа, фумарата железа и ГПК железа (III).

При обследовании групп пациентов, принимавших препараты двух- и трехвалентного железа, R.J. Langstaff и соавт. показали, что целевая концентрация Hb была достигнута к 9-й неделе лечения в обеих группах. При использовании препаратов трехвалентного железа отмечалась значительно меньшая частота НЯ, чем при применении препаратов двухвалентного железа [23].

В аналогичных группах L. Saha и соавт. сравнивали скорость прироста гематологических показателей у беременных, и она была приблизительно одинаковой в обеих группах исследования. Как и в исследовании [23], количество НЯ оказалось значительно больше в группе пациентов, получавших препарат двухвалентного железа [24].

R. Ortiz и соавт. [25], B. Schmidt и соавт. [26], J. Murahovschi и соавт. [27], B. Yasa и соавт. [28] в своих работах также наблюдали схожую динамику гематологических показателей и выраженные НЯ на фоне приема двухвалентного железа.

Полученные нами данные также свидетельствуют о сравнимой эффективности двух- и трехвалентных препаратов железа.

Однако в ряде других зарубежных исследований не обнаружено значительных преимуществ препаратов ГПК железа (III) перед препаратами двухвалентного железа. Так, S. Palacios [29] представил клинический обзор, в котором, проанализировав многочисленные исследования, сделал заключение, что соли железа (II) являются препаратами выбора при лечении ЖДА, учитывая их высокую эффективность, приемлемую переносимость и низкую стоимость, отметив, что препараты железа (III) ГПК имеют меньшую биодоступность, а их клиническая эффективность требует дополнительных исследований.

Обзор Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении указывает на то, что в целом пероральные препараты железа (III) ГПК не имеют преимуществ перед использованием традиционных солевых препаратов железа для лечения ЖДА [30].

J.M. Powers и соавт. [31] опубликовали результаты собственного рандомизированного двойного слепого клинического исследования, которое включало 59 детей в возрасте от 9 до 48 месяцев (55% мальчиков) с подтвержденным диагнозом ЖДА. Пациенты получали сопоставимые дозы перорального препарата сульфата железа (II) и перорального полисахаридного комплекса железа (III). За 12 недель исследования средняя концентрация Hb была выше у детей, получавших сульфат железа (II) (от 7,9 до 11,9 г/дл), по сравнению с детьми, получавшими комплекс полисахарида железа (III) (от 7,7 до 11,1 г/дл). Также в группе сульфата железа (II) полное восстановление запасов железа произошло у большего количества детей (29% против 6%, p=0,04).

Научных публикаций по сравнительной оценке ОМБ на фоне приема препаратов железа у детей в доступной литературе нами не обнаружено.

Заключение

Отмеченное повышение концентрации Hb на 10 г/л и более в обеих группах исследования через 1 месяц ФТ пероральными препаратами железа свидетельствует о сравнительно одинаковой эффективности сульфата железа (II) и ГПК железа (III). Целевой уровень Hb был достигнут в обеих группах через 3 месяца лечения, однако скорость прироста Hb выше при использовании сульфата железа (II). Концентрация ФС через 3 месяца ФТ при использовании сульфата железа (II) оказалась статистически достоверно больше, чем у пациентов, принимавших ГПК железа (III). Вместе с тем НЯ статистически достоверно чаще наблюдались у пациентов, получавших сульфат железа (II), чем ГПК (III): 45,8 и 13,6% соответственно (p=0,014). На основании полученных нами результатов, как двух-, так и трехвалентные препараты железа приводят к развитию окислительного стресса, который достоверно более выражен при использовании сульфата железа (II), поскольку способствует нарастанию первичных маркеров окислительного стресса, по сравнению с исходными показателями (p=0,01). Напротив, препараты на основе ГПК (III) незначительно увеличивают продукцию свободных радикалов, так как ион Fe^{2+} не оказывает выраженного токсического действия в условиях возрастающей генерации антиоксидантов.

Учитывая сравнимую эффективность, но более выраженные токсические свойства суль-

фата железа (II) на основании оценки продуктов ОМБ, применение ГПК (III) является предпочтительным у детей раннего возраста и беременных.

Конфликт интересов: *авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.*

Lebedev V.V. 0000-0002-0213-3304
Demikhov V.G. 0000-0002-6120-4678
Fomina M.A. 0000-0001-5550-0625
Demikhova E.V. 0000-0001-5404-4445
Kravtsova N.B. 0000-0003-3657-4391
Dmitriev A.V. 0000-0002-8202-3876

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm. Report. 1998; 47: 1–29.

2. *Baraibar MA, Ladouce R, Friguet B.* Proteomic quantification and identification of carbonylated proteins upon oxidative stress and during cellular aging. Journal of Proteomics. 2013; 92: 63–70.

3. *Vasil'ev YV, Tzeng SC, Huang L, Maier CS.* Protein modifications by electrophilic lipoxidation products: adduct formation, chemical strategies and tandem mass spectrometry for their detection and identification. Mass Spectrometry reviews. 2014; 33 (3): 157–182.

4. *Feng C, Chen L, Li W, Elmore BO, Fan W, Sun X.* Dissecting regulation mechanism of the FMN to hemeinterdomain electron transfer in nitric oxide synthases. Journal of Inorganic Biochemistry. 2014; 130: 130–140.

5. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Обыночная Е.Г.* Применение антиоксидантов в педиатрической практике. Consilium medicum 2003; 5 (9): 47–52.

6. *Васильева Е.М., Баканов М.И., Поддубная А.Е., Шор Т.А.* Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 200; (2): 8–12.

7. *Поздняков А.А.* Ранняя диагностика гипоксического поражения ЦНС у новорожденных. http//www.vsma.ac.ru/hubl/vest/011/09.doc.

8. http://nodgo.org/sites/default/files/ЖДА%20%28испр.%29.pdf#overlay-context=content/%25D1%2581%25D0%25BF%25D0%25B8%25D1%2581%25D0%25BE%25D0%25BA-%25D0%25B8%25D0%25B7-36-%25D0%25BA%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%2587%25D0%25B5%25D1%2581%25D0%25BA%25D0%25B8%25D1%2585-%25D1%2580%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B0%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25B9-%25D0%25BE%25D1%2582-140416

9. *Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R.* Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clinica Chimica Acta. 2003; 329 (1): 23–38.

10. *Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С.В.* Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы). Современные проблемы токсикологии. 2005; 8 (3): 20–27.

11. *Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Клюев Д.А., Бакенова Р.А., Султанов Б.Ж., Танкибаева Н.А., Омарова Г.А.* Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования. Фундаментальные исследования. 2010; 1: 74–78.

12. *Шумаев К.Б.* Роль динитрозильных комплексов железа в защите биомолекул и клеточных структур от окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 2010: 50.

13. *Лущак В.И.* Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма (обзор). Биохимия. 2007; 72 (8): 995–1017.

14. *Yan LJ.* Analysis of oxidative modification of proteins. Current Protocols in Protein Science. 2009; 14 (4): 1–28.

15. *Radi R.* Protein tyrosine nitration: biochemical mechanisms and structural basis of functional effects. Accounts of Chemical Research. 2012; 46 (2): 550–559.

16. *Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В., Терентьев А.А.* Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИОРязГМУ, 2014: 36–39.

17. *Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г.* Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 41 (1): 24–26.

18. *Аристова Н.А., Иванова И.П., Трофимова С.В., Пискарев И.М., Бурхина О.Е., Сошникова О.О.* Механизмы хемилюминесценции в реакции Фентона. Исследовано в России. 2011; 14: 909–919.

19. *Дубинина Е.Е., Гавровская С.В., Кузьмич Е.В., Леонова Н.В., Морозова М.Г., Ковругина С.В.* Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона. Биохимия. 2002; 67 (3): 413–421.

20. *Анисимович И.П., Дейнека В.И., Дейнека Л.А., Фролов П.А., Мясникова П.А.* Параметры антиоксидантной активности соединений: относительная антиоксидантная активность чая. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2010; 11.9 (80): 104–110.

21. *Jacobs P, Wood L. Bird AR.* Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in thetreatment of anaemia. Hematology. 2000; 5 (1): 77–83.

22. *Jacobs P, Fransman D, Coghlan P.* Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in irondeficient blood donors. Journal of Clinical Apheresis. 1993; 8 (2): 89–95.

23. *Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM.* Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. British Journal of Clinical Research. 1993; 4: 191–198.

24. *Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha P.* Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Med. Gen. Med. 2007; 9 (1): 1.

25. *Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, Breymann C.* Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal. Medicine. 2011; 24 (11): 1347–1352.

26. *Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL.* Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency. A Folha Médica. 1985; 90: 25–29.

27. *Murahovschi J, Stein ML, Caraffa RC, de Andrade VL, de Campos Guerra CC, Falci M.* Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate. Revista Paulista de Pediatria. 1987; 5: 97–104.

28. *Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E.* Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. International Journal of Pediatrics. 2011; 2011: 524520. doi:10.1155/2011/524520.

29. *Santiago P.* Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. The Scientific World Journal. 2012; 2012: 846824. doi: 10.1100/2012/846824.

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

31. *Nicola M. Parry, DVM.* Ferrous Sulfate Effective for Iron-Deficiency Anemia in Kids. JAMA. June 14, 2017. Available at: http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2631530.