

Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость

Е.Б.Мачнева¹, И.Н.Захарова¹, И.С.Тарасова^{2,3}, В.М.Чернов^{2,3}

¹Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В лечении железодефицитной анемии (ЖДА) важную роль играет контроль эффективности терапии, так как он позволяет пересмотреть диагноз на ранних этапах и в случае необходимости провести коррекцию лечения.

Цель исследования: сравнить эффективность железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) с сульфатом железа, используя ранние и поздние критерии ответа на лечение. Проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование, в которое были включены 60 детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет с ЖДА различной степени тяжести. Сначала пациенты были распределены (стратифицированы) на 3 группы в зависимости от степени тяжести анемии, затем в каждой из групп была проведена рандомизация: пациенты 1-й группы ($n = 30$) получали препарат железа (III) на основе ГПК, пациенты 2-й группы ($n = 30$) – сульфат железа. В качестве ранних критериев ответа на лечение препаратами железа использовали ретикулоцитарную реакцию и ретикулоцитарные индексы, которые определяли на 7–10-й день от начала лечения, и прирост концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрита к концу 4-й недели лечения, в качестве поздних критериев – нормализацию концентрации сывороточного ферритина (СФ) в конце лечения (через 3, 4, 5 или 6 мес от начала лечения в зависимости от степени тяжести ЖДА). Также регистрировали все нежелательные явления, возникавшие в течение всего курса лечения. Исследование подтвердило, что количество ретикулоцитов (Ret), среднее содержание Hb в Ret (reticulocyte hemoglobin content – CHr) и разница между CHr и средним содержанием Hb в эритроците являются наиболее ранними критериями ответа на лечение препаратами железа. Оценка эффективности лечения препаратами железа на ранних сроках (на 7–10-й день лечения и к концу 4-й недели лечения) показала, что оба препарата железа (железа (III) ГПК и сульфат железа) одинаково эффективны в лечении ЖДА: между группами пациентов не получено статистически значимых различий ни по одному из гематологических показателей. Оценка эффективности лечения с помощью поздних критериев выявила преимущество препарата железа (III) на основе ГПК: при использовании препарата нормализация концентрации СФ (более 30 нг/мл), свидетельствующая о преодолении тканевой сидеропении и о пополнении запасов железа в организме, произошла у статистически значимо большего количества пациентов (33,3 против 10%; $p = 0,028$). Можно предположить, что это связано с большей приверженностью к лечению пациентов, принимавших препарат железа (III) на основе ГПК, за счет удобства его приема (однократно в день, независимо от приема пищи) и меньшего количества нежелательных явлений: при использовании препарата железа (III) на основе ГПК количество нежелательных явлений было в 2,5 раза меньше, чем при использовании сульфата железа (6,6 против 16,5%; $p = 0,228$).

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, лечение, нежелательные явления, подростки, препарат железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, ранние и поздние критерии ответа на препарат железа, сульфат железа, эффективность

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М. Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(2): 47–52. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-47-52

Для корреспонденции:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования, Заслуженный врач РФ

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28

Телефон: (495) 496-5238

E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила 15.02.2015 г., принята к печати 24.06.2016 г.

For correspondence:

Irina N. Zakharova, DSc in medicine, professor, head of the chair of paediatrics, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Honoured Doctor of the Russian Federation

Address: 28, ul. Geroev Panfilovtsev, Moscow, 123480, Russian Federation

Phone: (495) 496-5238

E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

The article was received 15.02.2015, accepted for publication 24.06.2016

Results of a randomized study of management of iron deficiency anaemia in children and adolescents using an iron (III) hydroxide polymaltose complex and iron sulfate: criteria of efficacy and tolerance

E.B.Machneva¹, I.N.Zakharova¹, I.S.Tarasova^{2,3}, V.M.Chernov^{2,3}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

³Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russian Federation

Control over the efficacy of therapy plays an important role in management of iron deficiency anaemia (IDA), since it permits to reconsider the diagnosis at early stages and, if necessary, to correct treatment.

The objective of the study: to compare the efficacy of an iron (III) hydroxide polymaltose complex (IPC) and iron sulfate, using early and late criteria of response to treatment. A randomized prospective clinical trial was conducted, which included 60 children and adolescents aged 1 to 17 years with IDA of varied severity. At first, patients were distributed (stratified) into 3 groups depending on the severity of anaemia, then each group was randomized: patients of group 1 ($n = 30$) received an iron (III) drug based on IPC, patients of group 2 ($n = 30$) – iron sulfate. By way of early criteria of response to iron medication we used reticulocyte response and reticulocyte indices, which were determined on the 7–10th day from the beginning of treatment, and also increment in hemoglobin (Hb) and hematocrit levels by the end of the 4th week of treatment, by way of late criteria we accepted normalisation of serum ferritin (SF) concentrations at the end of therapy (3, 4.5 or 6 months from the beginning of treatment depending on the severity of IDA). We also recorded all adverse events that appeared during the whole course of therapy. The study has confirmed that the number of reticulocytes (Ret), mean amount of Hb in Ret (reticulocyte hemoglobin content – CHr) and the difference between CHr and mean amount of Hb in red blood cells are the earliest criteria of response to iron medication. Assessment of the efficacy of iron medication at early stages (on the 7–10th day of therapy and by the end of the 4th week of therapy) has shown that both iron preparations (iron (III) IPC and iron sulfate) are equally effective in treatment of IDA: no statistically significant differences have been obtained among groups in any of hematological parameters. Assessment of the efficacy of therapy by late criteria has shown the priority of an iron (III) IPC-based drug: the use of the drug resulted in normalisation of SF levels (more than 30 ng/ml), indicative of the overcoming of tissue sideropenia and replenishment of iron deposits in the body, was noted in a significantly greater number of patients (33.3 vs 10%; $p = 0.028$). We might suppose that this is related to greater adherence to therapy in patients, who took an iron (III) drug based on IPC, due to its more convenient intake (once daily, regardless of food intake) and a smaller number of adverse events: in using an iron (III) drug based on IPC the number of adverse events was by 2.5 times less than in using iron sulfate (6.6 vs 16.5%; $p = 0.228$).

Key words: children, iron deficiency anaemia, therapy, adverse events, adolescents, iron (III) hydroxide polymaltose complex, early and late criteria of iron drug response, iron sulfate, efficacy

For citation: Machneva E.B., Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M. Results of a randomized study of management of iron deficiency anaemia in children and adolescents using an iron (III) hydroxide polymaltose complex and iron sulfate: criteria of efficacy and tolerance. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatri.* (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(2): 47–52. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-47-52

Лечение железодефицитной анемии (ЖДА) занимает длительное время, при этом чрезвычайно важным является контроль эффективности терапии препаратами железа. Клинический и лабораторный контроль эффективности лечения позволяет своевременно проводить коррекцию терапии, а в некоторых случаях указывает на необходимость дополнительного обследования и пересмотра диагноза. Существуют ранние и поздние критерии эффективности лечения препаратами железа.

Ранними критериями эффективности лечения препаратами железа являются [1–3]:

- повышение среднего содержания гемоглобина (Hb) в ретикулоците – Ret (reticulocyte hemoglobin content – CHr) [2];
- увеличение разницы между CHr и средним содержанием Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin – MCH) – D-Hb [2];
- появление фракции незрелых Ret (immature reticulocyte fraction – IRF), представляющей собой сумму количества Ret с высокой флуоресценцией (high fluorescence reticulocyte

fractions – HFR) и количества Ret со средней флуоресценцией (medium fluorescence reticulocyte fractions – MFR) [2];

- повышение количества Ret по отношению к изначальному на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа (ретикулоцитарная реакция);

- повышение концентрации Hb на 10 г/л и гематокрита (Ht) на 3% к концу 4-й недели лечения [3];

К поздним критериям эффективности лечения препаратами железа относят [1]:

- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–3 мес от начала лечения;

- преодоление тканевой сидеропении через 3–6 мес от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), определяемое по нормализации концентрации сывороточного ферритина (СФ).

Считается, что на лечение препаратами железа реагируют прежде всего Ret как коротко живущие клетки (Ret требуется от 1,5 до 3 дней в костном мозге и от 1 до 2 дней в периферической крови до созревания). IRF наиболее точ-

но отражает костномозговую активность, чем общее количество Ret [2]. Исследования показали, что СнГ является чувствительным методом, позволяющим оценить ответ на терапию препаратами железа на ранних этапах лечения [4, 5].

Цель исследования: сравнить эффективность железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) с сульфатом железа, используя ранние и поздние критерии ответа на лечение.

Пациенты и методы

В исследование были включены 60 детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет с ЖДА различной степени тяжести. Проводили физикальный осмотр детей и подростков, собирали анамнез и анализировали имеющуюся медицинскую документацию (формы 026/у и 012/у). При этом обращали внимание на наличие симптомов анемии и сидеропении. Проводили лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови) до начала лечения и в процессе лечения. Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex corporation, Япония), позволяющем определить ретикулоцитарные индексы. Диагноз ЖДА устанавливали на основании снижения концентрации Hb в сочетании с гематологическими [средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV) менее 80 фл, цветовой показатель (ЦП) менее 0,85, MCH менее 26 пг] и биохимическими (концентрация сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки более 69 мкмоль/л, СФ менее 30 нг/мл, коэффициент насыщения трансферрина железом менее 16%) признаками дефицита железа. В исследование не включали детей и подростков с хроническими или острыми воспалительными заболеваниями (количество лейкоцитов более $10,0 \times 10^9/\text{л}$, наличие хронического заболевания по данным сбора анамнеза и анализа медицинской документации), а также детей и подростков с невыявленным и/или неустранимым источником хронической кровопотери.

Дизайн исследования: рандомизированное проспективное клиническое исследование. После распределения (стратификации) детей на группы в зависимости от степени тяжести анемии (I степень тяжести анемии – концентрация Hb 90–110 г/л, II степень тяжести анемии – концентрация Hb 70–90 г/л, III степень тяжести анемии – концентрация Hb

менее 70 г/л) пациенты каждой группы были разделены на 2 группы с использованием таблицы случайных чисел (рандомизация, см. рисунок).

Пациенты 1-й группы ($n = 30$) получали препарат железа (III) на основе ГПК (Мальтофер®, «Вифор С.А.», Швейцария), пациенты 2-й группы ($n = 30$) – солевой препарат железа (сульфат железа + D,L-серин, Актиферрин®, «Меркле ГмбХ», Германия).

Дозы препаратов железа рассчитывали в соответствии с рекомендациями и на основании инструкций по медицинскому применению препаратов (табл. 1) [6, 7].

Препараты железа назначали в форме, удобной для применения у детей разного возраста и подростков (капли для приема внутрь, сироп, капсулы, таблетки). Суточную дозу сульфата железа делили на 3 приема, препарат железа (III) на основе ГПК назначали однократно в сутки, независимо от приема пищи. Длительность лечения при легкой анемии составляла 3 мес, при среднетяжелой анемии – 4,5 мес, при тяжелой анемии – 6 мес.

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Для оценки эффективности лечения препаратами железа использовали ранние и поздние критерии. Для этого выполняли общий анализ крови на 7–10-й день лечения и в конце 4-й недели лечения, определяли концентрацию СФ через 3–6 мес от начала лечения. Также в ходе лечения оценивали клинические симптомы заболевания. Длительность наблюдения за включенными в исследование детьми и подростками составляла от 3 до 6 мес в зависимости от степени тяжести анемии.

В ходе исследования регистрировали все нежелательные явления и оценивали их связь с приемом препаратов железа.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Российской медицинской академии последипломного образова-

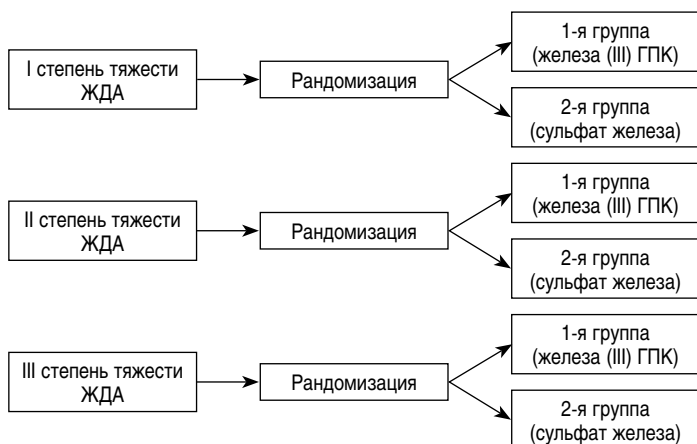


Рисунок. Дизайн исследования.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы пероральных препаратов железа для лечения ЖДА у детей разного возраста и подростков (цит. по [6, 7])

Возраст ребенка	Суточная доза элементарного железа
Солевые препараты железа	
дети в возрасте до 3 лет	3 мг/кг
дети старше 3 лет	45–60 мг
подростки	До 120 мг
Препараты железа (III) на основе ГПК	
любой возраст	5 мг/кг

Таблица 2. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа пациентов			
	1-я (железа (III) ГПК), $n = 30$		2-я (сульфат железа), $n = 30$	
	абс.	%	абс.	%
Степень тяжести ЖДА ($p = 0,700$)				
I	24	80	25	83,3
II	5	16,7	5	16,7
III	1	3,3	0	0
Пол ($p = 0,088$)				
мужской	1	3,3	4	13,3
женский	29	96,7%	26	86,7
Возраст ($p = 0,519$)				
разброс	1–17		1–17	
медиана	15		14,5	
средний ($M \pm SD$)	13,9 \pm 3,7		12,9 \pm 5,0	

Таблица 3. Лабораторная оценка ответа на лечение препаратами железа (ранние критерии)

Группа пациентов	Показатель						MCH, пг	MCHC, г/л	ЦП	D-Hb, пг	RDW-CV, %	IRF, %
	Ret, × 10 ⁹ /л	CHr, пг	Hb, г/л	Ht, %	MCV, фл							
До начала лечения												
1-я (железа (III) ГПК), n = 30	29,5 ± 11,3	24,9 ± 3,9	97,8 ± 11,9	30,8 ± 3,5	73,9 ± 7,9	23,3 ± 3	313,2 ± 10,9	0,69 ± 0,09	1,4 ± 1,9	17,4 ± 5,3	15,2 ± 4,9	
2-я (сульфат железа), n = 30	32,5 ± 10,8	25,3 ± 4,8	100,2 ± 10,4	31,9 ± 2,9	73,6 ± 10,5	23,1 ± 4,1	308,2 ± 13,3	0,69 ± 0,1	2,0 ± 1,6	17,9 ± 2,2	13,9 ± 5,3	
<i>p</i> ₁₋₂	0,574	0,620	0,162	0,848	0,882	0,900	0,515	0,722	0,131	0,617	0,195	
На 7–10-й день от начала лечения												
1-я (железа (III) ГПК), n = 30	47,6 ± 22,8*	30,3 ± 5,5*	101,5 ± 14,1	32,2 ± 3,5	75,9 ± 7,2	23,9 ± 3,2	313,6 ± 13,5	0,7 ± 0,09	6,1 ± 3,9*	18,6 ± 5,6	13,8 ± 3,5	
2-я (сульфат железа), n = 30	44,5 ± 19,1*	29,9 ± 5,4*	104,5 ± 11,0	33,5 ± 3,9	75,7 ± 9,7	23,9 ± 3,7	311,0 ± 15,9	0,7 ± 0,1	5,5 ± 3,9*	18,8 ± 5,4	13,7 ± 6,5	
<i>p</i> ₁₋₂	0,848	0,620	0,671	0,210	0,879	0,767	0,587	0,743	0,554	0,701	0,193	
К концу 4-й недели лечения												
1-я (железа (III) ГПК), n = 30	30,2 ± 9,3	29,5 ± 4,9*	119,9 ± 14,5*	36,3 ± 3,9*	79,6 ± 9,9*	25,1 ± 3,2*	316,3 ± 18,9	0,75 ± 0,9*	4,2 ± 2,8*	18,5 ± 3,5	10,6 ± 4,9*	
2-я (сульфат железа), n = 30	29,2 ± 8,1	30,5 ± 3,4*	115,9 ± 16,1*	37,5 ± 4,4*	77,4 ± 7,9	25,5 ± 4,0	322,0 ± 9,9*	0,74 ± 0,09*	4,1 ± 3,4*	14,9 ± 5,8	9,5 ± 3,2*	
<i>p</i> ₁₋₂	0,805	0,963	0,156	0,276	0,431	0,927	0,527	0,819	0,818	0,068	0,181	

RDW-CV (red cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов по объему (коэффициент вариации).

*Получены статистически значимые различия по сравнению со значением показателя до начала лечения (*p* < 0,05).

ния Минздрава России (Москва), информированное согласие было подписано детьми (подростками) или их официальными представителями.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS, версия 21.0. Рассчитывали средние величины (*M*), стандартное отклонение (*SD*) и медиану (*Me*). Для сравнения качественных переменных использовали χ^2 -тест, количественных переменных – непараметрический *U*-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при *p* ≤ 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения группы пациентов были сопоставимы по всем гематологическим показателям. В ранние сроки от начала лечения (на 7–10-й день) у пациентов обеих групп произошло статистически значимое повышение количества Ret, CHr и D-Hb, что свидетельствует о том, что ретикулоцитарные индексы являются наиболее ранними критериями ответа на терапию препаратами железа [2]. К концу 4-й недели лечения в 1-й группе пациентов произошло статистически значимое повышение CHr, Hb, Ht, MCV, MCH, ЦП и D-Hb, во 2-й группе пациентов – статистически значимое повышение CHr, Hb, Ht, средней концентрации Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC), ЦП и D-Hb. Повышение у пациентов обеих групп средней концентрации Hb более чем на 10 г/л и Ht более чем на 3% к концу 4-й недели лечения свидетельствовало о правильно установленном диагнозе ЖДА и об эффективности проводимого лечения [3]. Оценка изменений D-Hb в динамике показала, что наиболее отчетливое повышение этого показателя происходит именно на ранних сроках лечения, когда уже наблюдаются изменения в Ret (о чем свидетельствует резкое повышение CHr на 7–10-й день лечения), но еще нет изменений в эритроцитах (отсутствует повышение MCH на 7–10-й день лечения). Нам не удалось выявить повышения IRF на 7–10-й день лечения; дальнейшее снижение этого показателя может свидетельствовать о том, что этот показатель

является самым ранним маркером начала эффективно-го эритропоэза и его изменения могут наблюдаться в более ранние сроки от начала терапии (до 7–10-го дня лечения; табл. 3) [2].

Отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов по всем гематологическим показателям на ранних этапах лечения (на 7–10-й день лечения и к концу 4-й недели лечения) свидетельствует о том, что оба препарата железа (железа (III) на основе ГПК и сульфат железа) одинаково эффективны в лечении ЖДА.

Клиническая оценка эффективности лечения препаратами железа у всех пациентов показала, что к концу терапии

Таблица 4. Клиническая оценка ответа на лечение препаратами железа (симптомы анемии, n = 60)

Симптом анемии	Количество пациентов с наличием симптома					
	до начала лечения		через 1 мес от начала лечения		через 3–6 мес от начала лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабость	28	46,7	25	41,7	15	25,0*
Вялость	19	11,4	17	28,3	8	13,3*
Головокружение	11	18,3	9	15,0	5	8,3
Снижение работоспособности	37	61,7	35	58,0	30	50,0
Снижение переносимости физических нагрузок	25	41,7	19	11,4	5	8,3*
Головная боль	17	28,3	17	28,3	15	25,0
Раздражительность	12	20	12	20,0	12	20,0
Одышка	0	0	0	0	0	0
Обмороки	0	0	0	0	0	0
Шум в ушах	0	0	0	0	0	0
Бледность кожных покровов и слизистых оболочек	40	66,7	38	63,3	15	25,0*
Тахикардия	8	13,3	7	11,7	7	11,7
Артериальная гипотония	10	16,7	10	16,7	10	16,7
Расширение границ сердца	0	0	0	0	0	0
Приглушенность тонов сердца	0	0	0	0	0	0
Систолический шум	7	11,7	7	11,7	2	3,3
Снижение аппетита	2	3,3	2	3,3	0	0

*Получены статистически значимые различия по сравнению с жалобами и обследованием до начала лечения (*p* < 0,05).

произошло статистически значимое уменьшение количества пациентов с наличием таких симптомов анемии, как слабость, вялость, снижение переносимости физических нагрузок и бледность кожных покровов и слизистых оболочек (табл. 4). К концу лечения препаратами железа произошло некоторое уменьшение количества пациентов с наличием таких симптомов сидеропении, как сонливость, изменения волос и ногтей, но различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$; табл. 5).

К концу лечения (через 3–6 мес от начала терапии) у пациентов обеих групп независимо от степени тяжести ЖДА произошло статистически значимое повышение концентрации СФ. Концентрация СФ на момент окончания лечения, независимо от степени тяжести ЖДА, оказалась несколько выше в группе пациентов, получавших препарат железа (III) на основе ГПК, однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$; табл. 6). Несмотря на значительное повышение концентрации СФ в результате терапии препаратами железа, преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов железа в депо произошло далеко не у всех пациентов. Количество детей и подростков, у которых к моменту окончания лечения произошла нормализация концентрации СФ (более 30 нг/мл), оказалось статистически значимо больше в 1-й группе пациентов, которые получали препарат железа (III) на основе ГПК (33,3 против 10%; $p = 0,028$; табл. 7).

Нежелательные явления в процессе лечения препаратами железа были зарегистрированы у 2 (6,6%) пациентов, получавших препарат железа (III) на основе ГПК, и у 5 (16,5%) пациентов, получавших сульфат железа. Все нежелатель-

ные явления были со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несмотря на то, что нежелательные явления в 2,5 раза чаще отмечались на солевой препарат железа, различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,228$; табл. 8).

Для оценки эффективности препаратов железа в лечении ЖДА использовали ранние и поздние критерии. В качестве ранних критериев ответа на лечение препаратами железа использовали ретикулоцитарные индексы, редко применяемые в России в связи с малой доступностью автоматических гематологических анализаторов, позволяющих определить эти показатели. Исследование подтвердило, что Ret, CHr и D-Hb являются наиболее ранними критериями ответа на лечение препаратами железа [2]. Лабораторная оценка эффективности терапии препаратами железа на ранних сроках лечения (на 7–10-й день лечения и к концу 4-й недели лечения) показала, что оба препарата железа (железа (III) на основе ГПК и сульфат железа) одинаково эффективны в лечении ЖДА. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [8].

Оценка эффективности лечения с помощью поздних критериев показала, что пополнение запасов железа в организме и преодоление тканевой сидеропении произошло не у всех пациентов, что согласуется с данными ранее проведенных исследований и может свидетельствовать о недостаточной длительности терапии ЖДА или о невыполнимости курса терапии [9, 10]. Оценка эффективности препаратов железа в отдаленные сроки терапии выявила преимущество препарата железа (III) на основе ГПК: при использовании препарата нормализация концентрации СФ произошла у статистически значимо большего количества пациентов (33,3 против 10%; $p = 0,028$; см. табл. 7). Можно предположить, что это связано с большей приверженностью к терапии пациентов, принимавших препарат железа (III) на основе ГПК, за счет удобства его приема (однократно в день, неза-

Таблица 5. Клиническая оценка ответа на лечение препаратами железа (симптомы сидеропении, $n = 60$)

Симптом сидеропении	Количество пациентов с наличием симптома до начала лечения		через 1 мес от начала лечения		через 3 мес от начала лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Извращение вкуса	2	3,3	2	3,3	0	0
Извращение обоняния	0	0	0	0	0	0
Извращение аппетита	0	0	0	0	0	0
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Сонливость	45	75,0	40	66,7	35	58,3
Сухость кожи	18	30,0	18	30,0	17	28,3
Ангулярный стоматит, «заеды» в углах рта	2	3,3	0	0	0	0
Хейлоз	0	0	0	0	0	0
Сухость, ломкость, выпадение волос	19	31,7	19	31,7	15	25,0
Ломкость, мягкость, истончение, поперечная исчерченность ногтей	6	10,0	6	10,0	1	1,7
Глоссит	0	0	0	0	0	0
Атрофический эзофагит	0	0	0	0	0	0
Атрофический гастрит	0	0	0	0	0	0
Дисфункция ЖКТ (изжога, отрыжка, чувство давления или распирания в животе, урчание, понос)	0	0	0	0	0	0
Склонность к запорам	15	25,0	15	25,0	13	21,7
Субфебрилитет	0	0	0	0	0	0
Нарушение менструального цикла	7	11,7	7	11,7	7	11,7
Боли в икрожных мышцах	0	0	0	0	0	0

Таблица 6. Концентрация СФ у пациентов с ЖДА до и после окончания лечения препаратами железа

Группа пациентов	Концентрация СФ ($M \pm SD$), нг/мл	
	до начала лечения	в конце лечения (через 3–6 мес от начала лечения)
ЖДА I степени		
1-я (железа (III) ГПК), $n = 24$	$4,2 \pm 3,1$	$26,7 \pm 18,7^*$
2-я (сульфат железа), $n = 25$	$5,6 \pm 3,3$	$19,5 \pm 8,4^*$
p_{1-2}	0,145	0,538
ЖДА II/III степени		
1-я (железа (III) ГПК), $n = 6$	$2,9 \pm 1,5$	$31,0 \pm 1,4^*$
2-я (сульфат железа), $n = 5$	$2,6 \pm 1,3$	$26,5 \pm 2,1^*$
p_{1-2}	0,881	0,121

*Получены статистически значимые различия по сравнению со значением показателя до начала терапии ($p < 0,05$).

Таблица 7. Количество пациентов, у которых нормализовалась концентрация СФ (более 30 нг/мл) на момент окончания лечения

Группа пациентов	абс.	%
1-я (железа (III) ГПК), $n = 30$	10	33,3
ЖДА I степени, $n = 24$	8	33,3
ЖДА II степени, $n = 5$	2	40,0
ЖДА III степени, $n = 1$	0	0
2-я (сульфат железа), $n = 30$	3	10,0
ЖДА I степени, $n = 25$	3	12,0
ЖДА II степени, $n = 5$	0	0

Таблица 8. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с ЖДА в процессе лечения препаратами железа

Нежелательные явления	Группа пациентов			
	1-я (железа (III) на ГПК), n = 30		2-я (сульфат железа), n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Тошнота	1	3,3	2	6,6
Запор	1	3,3	2	6,6
Диарея	0	0	1	3,3
Общее количество нежелательных явлений	2	6,6	5	16,5

висимо от приема пищи) и меньшего количества нежелательных явлений: при использовании препарата железа (III) на основе ГПК количество нежелательных явлений оказалось в 2,5 раза меньше, чем при использовании сульфата железа (6,6 против 16,5%; $p = 0,228$).

Таким образом, с помощью использования ранних и поздних критериев удалось еще раз подтвердить, что препарат железа (III) на основе ГПК и сульфат железа обладают равной эффективностью в лечении ЖДА у детей и подростков, но переносимость препарата железа (III) на основе ГПК лучше.

Литература

1. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей). Под ред. Румянцев АГ, Захаровой ИН. М.: КонтинПринт, 2015.
2. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-3):1-29.
3. Стуклов НИ, Альпидовский ВК, Огурцов ПП. Анемии. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
4. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHR): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood.* 1994;83(10):3100-1.
5. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingert S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA.* 2005;294(8):924-30.
6. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO, 1998.
7. Монография по препарату Мальтофер. 3-е изд. М.: МегПро, 2001.
8. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr.* 2011;2011:524520.
9. Ожегов ЕА, Тарасова ИС, Ожегов АМ, Чернов ВМ. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2005;4(1):14-9.
10. Ожегов ЕА. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.

References

1. Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov (posobie dlya vrachei). Pod red. Rummyantseva AG, Zakharovoi IN. Moscow: "KontiPrint" Publ., 2015. (In Russian).
2. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-3):1-29.

3. Stuklov NI, Al'pidovskii VK, Ogurtsov PP. Anemii. Klinika, diagnostika i lechenie: Uchebnoe posobie dlya vrachei. Moscow: "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo", 2013. (In Russian).
4. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHR): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood.* 1994;83(10):3100-1.
5. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingert S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA.* 2005;294(8):924-30.
6. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO, 1998.
7. Монография по препарату Мальтофер. 3-е изд. Moscow: "MegaPro" Publ., 2001. (In Russian).
8. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr.* 2011;2011:524520.
9. Ozhegov EA, Tarasova IS, Ozhegov AM, Chernov VM, Rummyantzev AG. Randomized, controlled trial of two iron therapy schedules in children and adolescents with iron deficiency anemia. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology).* 2005;4(1):14-9. (In Russian).
10. Ozhegov EA. Optimizatsiya lecheniya zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow, 2005. (In Russian).

Информация о соавторах:

Мачнева Елена Борисовна, ассистент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-5238
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

Тарасова Ирина Станиславовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России, ученый секретарь Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5522
E-mail: IrTarasova@mail.ru

Чернов Вениамин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий научно-аналитическим отделом Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6591

Information about co-authors:

Elena B. Machneva, assistant at the chair of paediatrics, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 28, ul. Geroev Panfilovtsev, Moscow, 123480, Russian Federation
Phone: (495) 496-5238
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

Irina S. Tarasova, DSc in medicine, associate professor at the chair of oncology, haematology and radiation therapy of the paediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, scientific secretary of the Institute of paediatric haematology, immunology and cell technologies at the Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, professor
Address: 1, ul. Samory Mashela, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, доб. 5522
E-mail: IrTarasova@mail.ru

Veniamin M. Chernov, DSc in medicine, professor, head of the scientific-analytical department of the Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, professor at the chair of oncology, haematology and radiation therapy of the paediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 1, ul. Samory Mashela, GSP-7, Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6591