

Анемический синдром у женщин репродуктивного возраста в современных клинических реалиях и оценка эффективности fumarата железа в сочетании с фолатами

В.Г. Стуров[✉], Н.И. Мельченко, А.С. Балышева

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Аннотация

Железодефицитная анемия (ЖДА) и латентный дефицит железа – крайне распространенные заболевания в современной популяции. В статье описаны механизмы развития, диагностические критерии заболевания, клиническая картина ЖДА. Освещены современные возможности лечения анемии с помощью пероральных препаратов железа, показания к их назначению, критерии эффективности и безопасности.

Цель. Проанализировать и доказать эффективность fumarата железа в сочетании с фолатами для лечения и профилактики железодефицита у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 60 женщин 18–47 лет, страдающие ЖДА/латентным дефицитом железа легкой и средней степени. Все пациентки принимали fumarат железа (эквивалентно 150 мг элементарного железа) в сочетании с 1500 мкг фолиевой кислоты курсом 21–42 дня. Исследованы показатели гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, оценены эритроцитарные индексы.

Результаты. У большинства пациенток отмечено купирование анемии (повышение уровня гемоглобина на 27–32%, ферритина – в среднем на 35%, т.е. в 1,67 раза по сравнению с альтернативной ферротерапией (сульфатом и глюконатом железа). Частота побочных эффектов была минимальной, составив менее 4%.

Заключение. Доказано, что совместное использование fumarата железа с фолиевой кислотой у пациенток с ЖДА (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии и имеет высокий профиль безопасности.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, латентный железодефицит, диагностика, перегрузка железом, лечение, железа fumarат, фолиевая кислота

Для цитирования: Стуров В.Г., Мельченко Н.И., Балышева А.С. Анемический синдром у женщин репродуктивного возраста в современных клинических реалиях и оценка эффективности fumarата железа в сочетании с фолатами. Гинекология. 2023;25(1):72–76. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202119

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Anemia in women of reproductive age in current clinical practice and effectiveness of iron fumarate combined with folate

Viktor G. Sturov[✉], Nikolay I. Melchenko, Anastasya S. Balysheva

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) and latent iron deficiency are common. The article describes the mechanisms of development, diagnostic criteria, the clinical presentation of the IDA. The current options for treating anemia with oral iron supplements and their indications, effectiveness and safety criteria.

Aim. To analyze and prove the effectiveness of iron fumarate combined with folate for treating and preventing iron deficiency in women of reproductive age.

Materials and methods. Sixty women aged 18–47 with mild to moderate iron deficiency were examined. All patients received of iron fumarate (equivalent to 150 mg of elemental iron) combined with 1500 mcg of folic acid for 21–42 days. Hemoglobin, ferritin, serum iron, and erythrocyte indices were measured.

Results. In most patients, recovery from anemia was observed: an increase in hemoglobin by 27–32% and ferritin by a mean of 35%, i.e., 1.67 times compared with alternative iron therapy (iron sulfate and gluconate). The rate of side effects was less than 4%.

Conclusion. Co-administration of iron fumarate with folic acid has been shown to increase the therapeutic efficacy and has a high safety profile in patients with IDA (especially in pregnant women requiring additional folate supplements).

Keywords: iron deficiency anemia, latent iron deficiency, diagnosis, iron overload, treatment, iron fumarate, folic acid

For citation: Sturov VG, Melchenko NI, Balysheva AS. Anemia in women of reproductive age in current clinical practice and effectiveness of iron fumarate combined with folate. Gynecology. 2023;25(1):72–76. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202119

Information about the authors / Информация об авторах

[✉]Стуров Виктор Геннадьевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической биохимии Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: sturov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8243-247X

Мельченко Николай Иванович – студент 6-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: n.melchenko@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-7547-998X

Балышева Анастасия Сергеевна – студентка 6-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: a.balysheva@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-2895-6261

[✉]Viktor G. Sturov – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State University. E-mail: sturov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8243-247X

Nikolay I. Melchenko – Student, Novosibirsk State University. E-mail: n.melchenko@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-7547-998X

Anastasya S. Balysheva – Student, Novosibirsk State University. E-mail: a.balysheva@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-2895-6261

Введение

Анемия – глобальная мировая проблема: примерно 25–30% людей страдают этим заболеванием, при этом 1/2 всех анемий обусловлена дефицитом железа [1, 2]. Недаром Всемирная организация здравоохранения еще в 2015 г. (задолго до объявления пандемии COVID-19) признала анемию «тихой пандемией XXI века» [3].

Общепризнанными диагностическими критериями анемии, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются показатели гемоглобина (Hb) ниже 130 г/л у мужчин всех возрастов и женщин в постменопаузе, менее 120 г/л у небеременных женщин репродуктивного возраста, менее 110 г/л у беременных во II и III триместрах. Эти стандарты используют врачи большинства стран в целях профессиональной согласованности [3, 4]. По степени тяжести в соответствии с уровнем Hb выделяют легкую (Hb ≥ 90 г/л), среднюю (Hb – 90–70 г/л), тяжелую (Hb – 69–50 г/л) и крайне тяжелую (Hb < 50 г/л) анемию [5, 6].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – приобретенное заболевание, которое характеризуется сниженным содержанием железа в сыворотке крови, тканевых депо, костном мозге, в результате чего развиваются гипохромия и микроцитоз эритроцитов и трофические расстройства в тканях [7–9].

В свою очередь латентный дефицит железа (ЛДЖ) диагностируют на основании снижения содержания ферритина в сыворотке менее 30 мкг/л (норма составляет 30–120 мкг/л) при сохраненном уровне Hb в крови. Частота развития ЛДЖ в мире окончательно не определена, но согласно данным мультицентровых исследований составляет около 70% в популяции [10–13].

Цель исследования – подтверждение эффективности фумарата железа в сочетании с фолатами для лечения и профилактики железодефицита у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Обследованы 60 женщин репродуктивного возраста 18–47 лет (средний возраст – 31,4±4,67 года), проходивших обследование и лечение в Центре новых медицинских технологий (г. Новосибирск) в период с февраля по декабрь 2022 г. Все пациентки подписали добровольное медицинское согласие. На проведение исследования получено согласие локального этического комитета ЦНМТ (протокол №29 от 26.01.2022).

Сформированы 2 группы: 1-я – основная (n=30) и 2-я (n=30) – контрольная.

Критерии включения в основную группу:

- участники исследования – взрослые пациентки репродуктивного возраста (18–47 лет);

- использование комбинированного препарата, в состав которого входят фумарат железа (эквивалентно 50 мг элементарного железа) и 500 мкг фолиевой кислоты, для терапии ЖДА;
- доза элементарного железа не менее 50 мг/сут, продолжительность курса не менее 3 нед;
- различие между группами «случай» и «контроль» заключалось только в использовании/неиспользовании препарата Ферретаб® комп.

Критерии исключения:

- возраст пациенток моложе 18 и старше 47 лет;
- продолжительность курса менее 3 нед;
- наличие тяжелых онкологических и аутоиммунных заболеваний, декомпенсированной формы почечной и печеночной недостаточности;
- применение препаратов спортивного питания в виде белково-витаминных комплексов;
- применение рекомбинантного эритропоэтина или метотрексата и иных цитостатиков.

Группу контроля формировали из пациенток с диагнозом ЖДА легкой и средней степени тяжести (уровень Hb – 119–81 г/л), которые получали альтернативную ферротерапию (глюконат или сульфат) в дозировке, эквивалентной 200 мг элементарного железа, без использования фумарата железа и добавления фолиевой кислоты.

Результаты

В ходе исследования произведена оценка показателей феррокинеки на 3 и 6-ю недели от начала приема ферропрепаратов. Доза фумарата железа составила 150 мг/сут (3 капсулы) в пересчете на элементарное железо. Средние показатели феррокинеки после курсового приема фумарата железа в эффективной и безопасной терапии ЖДА приведены в табл. 1. Интересно отметить, что средние суммарные дозы железа в составе препарата, необходимых для достижения достоверных клинических результатов, различались для разных целей. Так, средняя доза для достижения уровня сывороточного железа больше 20 мкмоль/л и частичной компенсации ЖДА (Hb > 110 г/л) составила 1,85±0,67 г. В то же время средняя доза для достижения уровня ферритина больше 20 мкг/л и снижения проявлений микроцитоза эритроцитов была 2,65±2,41 г (табл. 1).

По результатам, представленным в табл. 1, видно, что динамика повышения уровня сывороточного железа и ферритина, а также купирование микроцитоза и гипохромии статистически значимы в сравнении с исходной степенью выраженности ЖДА ($p < 0,05$).

Таблица 1. Достоверные результаты показателей феррокинеки при терапии ЖДА на 3 и 6-й неделях у пациенток основной и контрольной групп

Table 1. Valid results of ferrokinetic parameters during iron deficiency anemia (IDA) therapy at 3 and 6 weeks in patients in the main and control groups

Показатель	Исходное значение (n=60)	На 3-й неделе приема ферропрепарата		На 6-й неделе приема ферропрепарата		p	
		Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)	Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)	Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)
Hb, г/л	102,46±12,5	116,5±14,2	111,4±16,4	123,4±15,9	118,2±14,1	0,001	0,251
Средний объем эритроцита, фл	74,3±4,51	79,6±6,8	75,4±4,2	84,9±12,5	82,9±11,4	0,006	0,166
Среднее содержание Hb в эритроците, пг/мл	23,1±1,54	25,2±2,5	23,81±2,1	27,6±4,7	25,2±3,7	0,0047	0,241
Ферритин, мкг/л	13,5±8,1	19,4±11,2	16,9±11,8	29,8±7,15	19,4±6,18	0,005	0,155
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,7±4,1	18,3±5,1	16,1±5,1	23,8±4,45	19,6±4,15	0,0053	0,053

Средний курс терапии от 21 до 42 дней позволял обеспечить достаточные степень насыщения депо железа (ферритин) и среднее содержание Hb в эритроците.

Уровень ферритина сыворотки является показателем состояния депо железа при ЖДА, не осложненной другими патологиями. Например, повышенный уровень встречается в условиях острого воспаления. Если у пациента действительно есть дефицит железа, ферритин, как правило, понижается. В норме у женщин репродуктивного возраста уровень ферритина составляет 30–120 мкг/л, уровень менее 20 мкг/л является одним из биомаркеров ЖДА [10, 12]. Тем не менее даже уровень ферритина более 100 мкг/мл не исключает ЖДА. Как показало настоящее исследование, при приеме fumarата железа в комбинации с фолиевой кислотой уровень ферритина достоверно повышается к середине диапазона нормы ($p=0,005$).

Для сравнения эффективности fumarата железа и альтернативной ферротерапии (сульфатом и глюконатом железа) проведена оценка показателей феррокинеки 2-й группы обследованных в равных условиях (табл. 1).

Таким образом, в группе сравнения у пациенток на альтернативной ферротерапии уровень ферритина, Hb и сывороточного железа повышался незначительно и статистически недостоверно в сравнении с основной группой ($p>0,05$). Это позволило судить о более низкой эффективности глюконата и сульфата железа в дозировках, эквивалентных 200 мг элементарного железа.

При сопоставлении динамики изменений показателей обмена железа в группах обследованных достоверно видно, что при использовании fumarата железа в дозе 150 мг/сут в пересчете на элементарное железо с фолиевой кислотой степень повышения уровня Hb, ферритина и сывороточного железа в 1,67 раза выше, чем при использовании альтернативной ферротерапии (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что fumarат железа, комбинированный с фолиевой кислотой, в сравнении с альтернативной ферротерапией (глюконатом или сульфатом железа) существенно эффективнее купирует анемию, в среднем на 42,7%, что является достоверно значимым различием ($p<0,05$).

Важным аспектом ферротерапии является оценка нежелательных эффектов. Так, fumarат железа с фолиевой кислотой (Ферретаб® комп.) крайне редко вызывал нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и тошноту в силу хорошей переносимости пациентками репродуктивного возраста. Из 30 случаев, вошедших в исследование, отмечено всего 4 (13,3%) эпизода побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, 2 (6,7%) случая тошноты и изжоги, которые прошли самостоятельно и не потребовали дополнительной медикаментозной коррекции. Не отмечено симптомов обстипации (запоров), а также нежелательного действия препарата на эмаль зубов. В группе сравнения частота побочных эффектов составляла почти 40% ($n=12$). Основными жалобами были запоры – у 12 (40%) пациенток, преимущественно при использовании сульфата железа, и у 23 (23%) имелись признаки диарейного синдрома, преимущественно при использовании глюконата железа.

Важно отметить, что в метаанализе И.Ю. Торшина, О.А. Громовой и соавт. [11] представлены данные по эффективности и безопасности fumarата железа, обогащенного фолиевой кислотой. Причем отмечено, что в 11 из 12 ис-

следований (за исключением работы N. Milman, 2017 [14]) использовали один препарат на основе fumarата железа и фолиевой кислоты – Ферретаб® комп. Это согласуется с результатами настоящего исследования, в том числе подтверждено преимущество fumarата железа с фолиевой кислотой перед сульфатом железа в отношении клинической эффективности и безопасности.

В 1 капсуле препарата Ферретаб® комп. содержится 3 мини-таблетки fumarата железа, суммарно включающие 50 мг элементарного железа (152 мг fumarата железа) и 1 мини-таблетку фолиевой кислоты (500 мкг фолиевой кислоты). Высвобождение фолиевой кислоты из мини-таблетки в составе капсулы Ферретаб® комп. происходит в течение 1–2 ч, а fumarата железа из таблеток пролонгированного действия – 4–6 ч, по мере прохождения мини-таблеток с кишечным транзитом* [15, 16]. Совместное применение fumarата железа с фолиевой кислотой у пациенток с ЖДА (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии.

Заключение

Дефицит железа и ЖДА являются глобальными проблемами мирового здравоохранения, приводящими к снижению качества жизни и ухудшению прогноза хронических заболеваний. ЖДА можно легко диагностировать и излечить, но врачи часто упускают ее из виду. При назначении терапии важен индивидуальный выбор лекарственного препарата железа, учитывающий возраст больного, причину развития железодефицита, дозировку препарата и удобство применения. Важно проводить мониторинг эффективности лечения по восстановлению показателей гемограммы (в аспекте купирования микроцитоза и гипохромии эритроцитов) и динамике сывороточных показателей обмена железа (ферритина, уровня железа сыворотки крови). Применение fumarата железа в комплексе с фолатами (Ферретаб® комп.) – весьма эффективный способ коррекции железодефицитного состояния, особенно у женщин репродуктивного возраста, включая беременных. Препарат Ферретаб® комп. достоверно купирует симптомы ЖДА и имеет значительно более высокий профиль безопасности в сравнении с другими препаратами по частоте развития побочных эффектов. Влияние ЖДА на здоровье человека значительно, поэтому своевременная диагностика и лечение, а также профилактика развития железодефицита – вполне выполнимые задачи, позволяющие повысить уровень здоровья и качество жизни женщин.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

*Регистр лекарственных средств, 2000–2023. Инструкция к препарату Ферретаб® комп. (Ferretab® comp.). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferretab-komp-572>. Ссылка активна на 3.02.2023.

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ЦНМТ (протокол №129 от 30.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Center for New Medical Technologies (protocol №129, 30.09.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

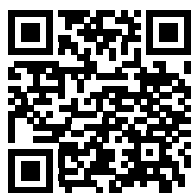
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Kumari R, Bharti RK, Singh K, et al. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in adolescent girls in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):BC04-6. DOI:10.7860/JCDR/2017/26163.10325
2. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15-31. DOI:10.1111/nyas.14092
3. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2015.
4. World Health Organization. United Nations Children's Fund, United Nations University. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers, 2001.
5. Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буланов А.Ю., и др. Железодефицитные анемии. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005 [Andreev YuN, Barkagan ZS, Bulanov AYU, et al. Zhelezodeficitnye anemii. Rukovodstvo po gematologii. Pod red. AI Vorob'eva. T. 3. Moscow: N'yudiamed, 2005 (in Russian)].
6. Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е., и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009 [Vorob'ev AI, Al'-Radi LS, Andreeva NE, et al. Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij sistemy krovi. Pod red. AI Vorob'eva. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian)].
7. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
8. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):152-9. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.152
9. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70. DOI:10.1111/joim.13004
10. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. *Справочник поликлинического врача.* 2002;6:5-10 [Dvoreckij LI. Anemii: strategiya i taktika diagnosticheskogo poiska. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2002;6:5-10 (in Russian)].
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология.* 2015;17(5):24-31 [Torshin IY, Gromova OA, Limanova OA, et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology.* 2015;17(5):24-31 (in Russian)].
12. Соловьева А.В., Стуров В.Г. Анемия и репродуктивное здоровье. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019 [Solov'eva AV, Sturov VG. Anemiya i reproduktivnoe zdorov'e. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. *Земский Врач.* 2010;2:1-8 [Gromova OA, Torshin IY, Hadzhidis AK. Adverse effects of iron sulfate in obstetrics, pediatrics and therapeutics. *Zemskij Vrach.* 2010;2:1-8 (in Russian)].
14. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl. 6):1655S-62S. DOI:10.3945/ajcn.117.156000
15. Крапошина Т.П., Минкина Г.Н., Левченко Р.Г. Оценка эффективности Ферретаба у больных с железодефицитной анемией. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет. 2007;24;37 [Kraposhina TP, Minkina GN, Levchenko RG. Ocenka effektivnosti Ferretaba u bol'nyh s zhelezodeficitnoj anemiej. Moscow: Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet. 2007;24;37 (in Russian)].
16. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819-30. DOI:10.1111/bjh.16221

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCOR.RU