

# Шляхи підвищення ефективності профілактики анемії при запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку

**Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) – умовно узагальнений термін, що включає хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт, які мають багато загальних патофізіологічних та епідеміологічних характеристик. Етіологія ЗЗК не встановлена, захворювання розвиваються внаслідок поєднання декількох факторів, які включають генетичну схильність, дефекти вродженого і адаптаційного імунітету, порушення функцій епітеліального бар'єра кишечника, зниження різноманітності кишкової мікрофлори та вплив різних факторів навколишнього середовища [1-3].**

Хвороба Крона (ХК) – це хронічне захворювання травного тракту неясної етіології з можливістю незворотного ураження структури та функції будь-якого його відділу (від ротової порожнини до періанальної ділянки з переважним ураженням термінального відділу клубової кишки). Захворювання характеризується сегментарним трансмуральним ураженням слизової, широким спектром кишкових (утворенням запальних інфільтратів та глибоких виразок, які досить часто ускладнюються кровотечею, перфорацією, формуванням нориць, стриктур і періанальних абсцесів) та позакишкових клінічних проявів [4].

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить деструктивно-запальне ураження аутоімунної природи слизової оболонки товстої кишки із розвитком геморагій, ерозій та виразок, формуванням позакишкових проявів хвороби, а також місцевих і системних ускладнень [5].

**Дані аналізу сучасних популяційних спостережень свідчать про тенденцію зростання в світі захворюваності на ЗЗК в усіх вікових групах, включаючи дітей раннього віку.** Причому саме у дітей стали частіше виявляти ХК у порівнянні з НВК [6-8]. За даними В. Khog та співавт. [3], у 15% дітей ЗЗК починаються у віці до 6 років, а у 1% – до 1 року, тобто має місце збільшення кількості пацієнтів із досить раннім розвитком ЗЗК, при яких відзначається висока частота ускладнень, рецидивів, резистентність до лікування [9].

Серед клініко-лабораторних симптомів ЗЗК є як кишкові (діарея, у тому числі з домішками крові та слизу, абдомінальний біль), так і позакишкові прояви, а також прояви, пов'язані з метаболічними порушеннями при цих патологіях (ураження опорно-рухової та гепатолієнальної систем, шкіри, підвищення температури, втрата маси тіла тощо). На сьогодні описано більше 130 форм позакишкових проявів ЗЗК, частота виникнення яких сягає 80% [10, 11].

Позакишкові прояви ЗЗК можуть бути пов'язані із запаленням кишечника, а також бути результатом побічної дії лікарських препаратів, які використовуються в терапії захворювання. Найбільш часто зустрічаються ураження шкіри, суглобів, слизової ротової порожнини, очей, печінки та жовчовивідних шляхів [12]. У разі залучення в патологічний процес товстої кишки різні реактивні стани відмічають майже у 2 рази частіше, ніж при ізольованому термінальному ілеїті [13].

Згідно з С. Su та співавт. [12], до ускладнень з боку кровотворної системи при ЗЗК належать: залізодефіцитна анемія (ЗДА), аутоімунна гемолітична анемія, лейкоцитоз та/або тромбоцитоз, стан гіперкоагуляції, порушення згортання крові. **Найбільш розповсюдженим серед гематологічних ускладнень та позакишкових проявів ЗЗК у дітей та дорослих є анемія, частота якої, за даними різних дослідників, коливається від 8-13 до 60-74%** [14-17]. Наявність анемії обтяжує перебіг і прогноз основного захворювання за рахунок порушення кисневотранспортної системи організму та впливає на різні аспекти життя хворого (когнітивні можливості, фізичну активність, емоційний стан, кількість та тривалість лікування в умовах стаціонару) [18].

Основними видами анемії ЗЗК є: ЗДА, анемія хронічних захворювань (АХЗ), В<sub>12</sub>-дефіцитна, фолієводефіцитна анемія та анемія внаслідок токсичної дії деяких лікувальних препаратів, які застосовуються у комплексній терапії (сульфасалазин, препарати 5-аміносаліцилової кислоти, тіопурини) [14]. **Найчастіше при ЗЗК зустрічається гіпохромна анемія – ЗДА та АХЗ** [19, 20].

В основі механізмів розвитку анемії лежать різноманітні фактори: порушення всмоктування та/або використання заліза, фолатів та вітаміну В<sub>12</sub> у тонкій кишці, втрата заліза з кров'ю з дефектів слизової оболонки, дієтичні обмеження та аутоімунний гемоліз [14, 21].

Найчастіше анемія у хворих на ЗЗК зумовлена мальабсорбцією нутрієнтів у поєднанні з їх недостатнім надходженням та хронічною кишковою кровотечею, ступінь якої може бути дуже значним, особливо при НВК [22]. Це призводить до абсолютного дефіциту заліза (ДЗ), який розвивається внаслідок суттєвого зниження запасів заліза у депо (аж до повної його відсутності) [23], клінічним проявом якого є ЗДА.

При АХЗ має місце функціональний (відносний) ДЗ, зумовлений хронічним запальним процесом, при якому відзначаються високі показники вмісту С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів, гепсидину, висока швидкість осідання еритроцитів [24]. Сьогодні вважається, що гепсидин – амінокислотний пептид, який синтезується в печінці, має ключове значення в процесі регуляції обміну та модуляції біологічної активності заліза в організмі [25-27]. Вважається, що гепсидин – прямий медіатор у патогенезі анемії при хронічних захворюваннях, який безпосередньо знижує абсорбцію заліза в тонкій кишці, блокує його вихід із макрофагів [27, 28], внаслідок чого суттєво зменшується всмоктування заліза у кишечнику, відбувається його депонування у клітинах ретикуло-ендотеліальної системи, що знижує біодоступність заліза, внаслідок чого розвивається гіпохромна мікроцитарна анемія [23].

Слід зазначити, що **у більшості випадків при ЗЗК має місце анемія змішаного генезу, тобто вона є результатом поєднання абсолютного ДЗ або ЗДА та відносного ДЗ або АХЗ** [29], хоча не слід виключати роль інших факторів (повторні епізоди кровотечі, дефіцит вітамінів, нутрієнтів тощо).

Відомо, що залізо є есенціальним мікроелементом для життєдіяльності організму. Основна частина заліза в організмі людини входить до складу гемоглобіну еритроцитів, а ДЗ призводить до порушення синтезу гема, оскільки залізо є одним з основних факторів, що забезпечують процеси ефективного кровотворення кісткового мозку [30]. Тобто ДЗ призводить до формування залізодефіцитних станів, одним із проявів яких є анемія.

Роль заліза в організмі не обмежується лише гематологічною симптоматикою, він також має суттєве значення для багатьох негематологічних функцій. Дослідження останніх років показали, що залізо бере участь в окислювально-відновлювальних процесах, входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, та багатьох ферментів, які забезпечують повноцінне функціонування клітинного та гуморального імунітету [31, 32].



О.Г. Шадрін

**Особливо негативний вплив тривалий ДЗ спричинює у дітей перших років життя.** У численних наукових дослідженнях вказується на роль ДЗ у дітей перших трьох років життя в порушенні мієлінізації нервових волокон мозку, який розвивається, недостатньому формуванні в клітинах мозку D<sub>2</sub>-рецепторів дофаміну, що **у подальшому може призвести до затримки інтелектуального та психомоторного розвитку, когнітивних порушень** [33-35].

У патогенезі залізодефіцитних станів суттєва роль надається аліментарному фактору, а у дітей першого року життя – характеру вигодовування. При природному вигодовуванні у здорових малюків анемія спостерігається рідко у порівнянні з малюками, які з тих чи інших причин позбавлені грудного молока [33].

У нормі баланс заліза в організмі забезпечується співвідношенням між його втратами та надходженням, що регулюється процесом всмоктування заліза у кишечнику (це приблизно 7-10% від кількості заліза, що потрапляє до організму з їжею) [36], який може порушуватися при наявності у дитини синдрому мальабсорбції та/або мальдигестії [37, 38]. Ці синдроми часто супроводжують целиацію, хронічні ЗЗК, одним із частих системних проявів яких є анемія [39-41]. ЗДА виявляється при ЗЗК у 42% випадків, а при ХК – у 90% випадків [42].

Враховуючи виражений негативний вплив ДЗ на стан здоров'я дитини, особливо в ранньому віці, сучасний погляд на проблему залізодефіцитних станів у дітей, згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ (2001) та положенням ЕССО (2015) [14], **одним із пріоритетних завдань є діагностика та раціональна, адекватна і своєчасна профілактика та корекція не тільки анемії, але й латентного ДЗ.** Оскільки засвоєння заліза з їжі є обмеженим, а сам процес може бути порушеним, медикаментозна профілактика анемії є основною.

Для профілактики ЗДА рекомендується застосовувати пероральні препарати заліза (ПЗ) як більш фізіологічні та безпечні. Пероральні ПЗ поділяються на сольові, які містять двовалентне залізо, та ПЗ на основі полімальтозного комплексу гідроксиду заліза, що містять тривалентне залізо. Дані багатьох метааналізів та рандомізованих клінічних досліджень свідчать про практично однакову ефективність цих груп препаратів у лікуванні ЗДА у хворих, у тому числі на ЗЗК [27, 43]. Слід зазначити, що двовалентна форма заліза має вищу біодоступність у порівнянні з тривалентною, бо вільно проходить через канали ДМТ-білків та ферропортин. Завдяки цьому позитивний результат терапії настає швидше [44].

Одним із недоліків сольових ПЗ є ризик локального подразнення слизової оболонки шлунка в місці

розчинення препарату та слизової оболонки дванадцятипалої кишки, де переважно відбувається всмоктування. Можливо, саме цим зумовлена більша частота побічних реакцій (нудота, діарея, запор, біль у животі тощо) під час лікування пацієнтів із ЗЗК, ніж з іншими захворюваннями. Так, за результатами опитування 265 хворих на ЖК 66% були незадоволені лікуванням пероральними ПЗ у зв'язку з їх поганою переносимістю [45]. В іншому опитуванні 87 дорослих амбулаторних пацієнтів із ЗЗК 50% з них повідомили про наявність побічних ефектів, а приблизно третина пацієнтів із анемією не змогли завершити пероральну терапію залізом [46]. Таким чином, **погана переносимість та поява побічних реакцій обмежує, а в деяких випадках потребує навіть повної відмови від застосування пероральних ПЗ** [15, 47, 48].

Незадовільна переносимість та недостатня ефективність стандартних сполук заліза робить необхідним пошук нових підходів до профілактики та корекції ЗДА у дітей із ЗЗК.

**Дослідження останніх років у галузі фармакології дали змогу створити нову форму заліза для перорального застосування – хелат бісгліцинату.** Він складається з однієї молекули двовалентного заліза, зв'язаного з двома молекулами гліцину. Залізо пов'язане з карбоксильною групою і  $\alpha$ -аміногрупою гліцину із ковалентно-координаційними зв'язками, утворюючи два гетероциклічних кільця. Співвідношення металу до ліганду (1:2) нейтралізує валентність двовалентного заліза й обмежує його реакцію з інгібіторами всмоктування заліза, що містяться в їжі.

Хелат бісгліцинату заліза виробляється за допомогою запатентованих процесів з інгредієнтів, дозволених в ЄС для використання в харчових продуктах: відновленого заліза (>96% заліза (II), відповідає специфікації Кодексу харчових продуктів) та гліцину (дозволений в ЄС для застосування в продуктах харчування в якості джерела амінокислот, відповідає специфікаціям ЄС та Фармакопії США). Для виробництва використовують технологію сушіння розпиленням, яка забезпечує точну відповідність продукту специфікаціям щодо розподілу частинок за розмірами, залишкової вологи, насипної густини та морфології.

**Унікальною особливістю хелату бісгліцинату заліза є те, що він не гідролізується в шлунку, а потрапляє в незмінному вигляді в клітини слизової оболонки кишечника і тільки тоді гідролізується до заліза та гліцину.** Після всмоктування в клітини слизової залізо вивільняється з бісгліцинату заліза і розподіляється, зв'язуючись із трансферіном, для використання в білках, включаючи запасні. **Завдяки відсутності вільного заліза в шлунку і кишечнику хелатне залізо не подразнює слизову оболонку і практично не викликає небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту,** що підтверджено численними клінічними дослідженнями [49]. Хелат бісгліцинату заліза визнаний безпечним (у тому числі для дітей) Європейським агентством з безпеки харчової продукції (EFSA) та Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA).

Наявність молекул гліцину у складі хелату бісгліцинату заліза визначає специфіку його метаболізму: транспорт через клітинну мембрану не тільки за допомогою білків DMТ1, які знаходяться на ворсинках дванадцятипалої кишки, але також білків РерТ1, які локалізуються протягом усього травного тракту [50, 51]. Такий подвійний механізм абсорбції забезпечує високу біодоступність хелату бісгліцинату заліза та ефективність його застосування у дітей із захворюваннями кишечника, які супроводжуються ушкодженням ентероцитів та синдромом мальабсорбції.

Численні дослідження показали, що **добавки заліза у формі хелату бісгліцинату, які забезпечують потрапляння до організму приблизно від 15 до 120 мг заліза на добу, добре переносяться дорослими, у тому числі вагітними та дітьми з ДЗ.** В усіх випробуваннях повідомлялося про суттєве покращення показників рівня заліза (рівні гемоглобіну та феритину в сироватці, залізов'язуюча здатність сироватки) у групах, що отримували хелат бісгліцинату заліза, порівняно з контрольною групою [52]. Більше того, не було жодних доказів перевантаження організму залізом.

Все це робить хелат бісгліцинату заліза перспективною сполукою для використання у хворих із ЗЗК, які є найбільш чутливими до небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, характерних для класичних сполук двовалентного заліза.

Для використання у дітей також важливо, що **хелат бісгліцинату заліза не взаємодіє з продуктами харчування і його можна додавати до будь-якої їжі.** Це показали перевірки стійкості хелату бісгліцинату заліза шляхом додавання його до молока, йогурту, кукурудзяного борошна, маргарину протягом різного часу та при різних температурах. В умовах елімінаційної дієти для дітей із ЗЗК це має дуже важливе значення. Біодоступність заліза у формі хелату бісгліцинату залишається високою навіть при наявності таких інгібуючих факторів, як фітінна кислота.

В Україні хелат бісгліцинату заліза доступний у вигляді засобу ТекноФЕР дитячий у формі крапель.

Застосування хелату бісгліцинату заліза у клініці Інституту ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України показало його достатньо високу ефективність у профілактиці ЗДА при багатьох гастроентерологічних захворюваннях, зокрема ЗЗК.

**Висновок.** Анемія є одним із найбільш розповсюджених ускладнень перебігу ЗЗК у дітей. Ефективність

її лікування знижується через часті побічні дії залізовмісних препаратів і не виключає повторного розвитку анемії (50% випадків протягом 10 місяців) [54]. Це робить необхідним обов'язкове дотримання рекомендацій Європейського консенсусу 2015 р. щодо тактики ведення анемії при ЗЗК, а саме: пацієнтам, які знаходяться в стадії ремісії або загострення легкого ступеня, проводити скринінг анемії кожні 6-12 місяців. Пацієнтам із ЗЗК більшої активності аналізи для виявлення анемії повинні виконуватися кожні 3 місяці або частіше [14].

Інноваційна форма заліза для перорального прийому – **хелат бісгліцинату заліза (ТекноФЕР) – є ефективним та безпечним патогенетично обґрунтованим методом профілактики анемії при багатьох захворюваннях і станах, пов'язаних із низьким надходженням заліза до організму як у дорослих, так і у дітей.** Як свідчать дані метааналізів та численних рандомізованих досліджень, хелатна форма заліза при контакті зі слизовою оболонкою травного тракту не подразнює її та покращує всмоктування і біодоступність заліза. Досвід застосування хелату бісгліцинату заліза свідчить про ефективність і безпечність його для профілактики анемії у дітей із ЗЗК.

Список літератури знаходиться в редакції.



ХЕЛАТ БІСГЛІЦИНАТУ ЗАЛІЗА

# ТекноФЕР

ДИТЯЧИЙ

## ЗАЛІЗО НОВОГО ПОКОЛІННЯ<sup>1-4</sup>





### ПІДТРИМКА ІМУНІТЕТУ, ФІЗИЧНОГО ТА РОЗУМОВОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ<sup>5</sup>

**Склад:** хелат бісгліцинату заліза (бісгліцинат заліза), фруктоза, вода, карамелізований цукор, ароматизатор, регулятор кислотності: лимонна кислота.

**Поживна (харчова) цінність на 100 г продукту:** білки – 1,244 г, вуглеводи – 63,011 г, жири – 0 г.

**Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту:** 258,334 ккал (1098,029 кДж).

Не містить пальмової олії та консервантів. Не містить глютену і лактози.

**СЕРЕДНІЙ ВІМСЬ ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТУ НА МАКСИМАЛЬНУ ДОБОВУ ДОЗУ**

Діти віком до 3-х років	30 крапель (1,5 мл)	7,5 мг 53,6% NRV*
Діти віком від 4 до 10 років	40 крапель (2 мл)	10 мг 71,4% NRV*

\* NRV: Довідкова інформація щодо денної потреби в поживних речовинах, Евр. регламент 1169/2011

**Рекомендовано** для застосування у раціонах харчування як додаткове джерело заліза для підтримки належного імунітету, фізичного та розумового розвитку дітей.

**Вживати:** дітям віком від 1 до 3-х років по 2 краплі / кг маси тіла на день, але не більше 30 крапель; дітям віком від 4-х до 10-ти років по 2 мл на день.

**Спосіб вживання:** відгвинтити і змінити ковпачок із скляної пляшки і загвинтити замість нього градуйований ковпачок з крапельницею, що входить до комплекту. Крапельниця градуйована на 0,5 мл (дорівнює 10 краплям) і на 1 мл (дорівнює 20 краплям) для відмірювання точної кількості крапель при різних дозуваннях. Для орального застосування.

**Термін вживання:** протягом 1 місяця. Подальше вживання та можливість повторного курсу необхідно узгоджувати з лікарем.

**Застереження при застосуванні:** Не використовувати, якщо у дитини спостерігалась підвищена чутливість до будь-якого з компонентів добавки. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Продукт не повинен використовуватися в якості заміниці повноцінного харчування.

1. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to: Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements. EFSA Journal, 2006; 299: 1-17

2. Pineda O., Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. Nutrition, 2001 May;17(5):381-4

3. DeWayne Ashmead. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate. Archivos Latinoamericanos de Nutricion, 2001;1(1):13-21.

4. Ashmead SD. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate. Arch Latinoam Nutr. 2001 Mar;51(1 Suppl 1):7-12.

5. Листок-вкладши ТекноФЕР дитячий, добавка дієтична.





