

И.В. Фисюн<sup>1</sup>, Т.А. Кузнецова<sup>1</sup>, Я.А. Ткачева<sup>2</sup>, Е.В. Якубова<sup>2</sup><sup>1</sup> Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Медицинский институт, Орел, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская поликлиника № 1, Орел, Российская Федерация

# Результаты рандомизированного исследования сравнительной эффективности лечения железодефицитной анемии у детей препаратами железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса и железа сульфата

**Автор, ответственный за переписку:**

Фисюн Иван Владимирович, врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии БУЗ Орловской обл.

«Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой», аспирант кафедры хирургических дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Адрес: 302028, Орел, ул. Октябрьская, д. 4, тел.: +7 (910) 260-15-13, e-mail: fisyun@mail.ru

**Актуальность.** Рекомендации оптимального выбора между препаратами железа сульфата (ЖС) и железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) для лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у детей противоречивы. **Цель исследования** — сравнение эффективности и безопасности препаратов железа (III) ГПК и ЖС при лечении ЖДА у детей. **Материалы и методы.** В 2019–2020 гг. на участках поликлиники выполнялась рандомизация детей (1 мес — 18 лет) с ЖДА на 2 терапевтические группы: для лечения ЖС в дозе 3 мг/кг/сут и железа (III) ГПК в дозе 5 мг/кг/сут. Гемограмма оценивалась каждые 14 дней. Сравнение эффективности проводилось по скорости прироста гемоглобина (Hb); значению эритроцитарных индексов и сывороточного ферритина (СФ) в момент нормализации Hb. Сравнение безопасности — по частоте нежелательных явлений. **Результаты.** Включены в исследование и рандомизированы на 2 сопоставимые группы 65 детей с ЖДА, медиана возраста — 2,3 года (1-й; 3-й квартили = 1,1; 4,3). Скорость прироста Hb в группах не отличалась (0,34 (0,23; 0,48) г/л/сут против 0,24 (0,21; 0,30) г/л/сут,  $p = 0,891$ ). ЖС оказался эффективнее железа (III) ГПК по значению среднего объема эритроцита участников в момент нормализации Hb (83,5 (80,0; 86,7) фл против 80,7 (79,0; 82,0) фл,  $p = 0,006$ ) и среднего содержания Hb в эритроците (28,9 (стандартное отклонение/SD = 2,0) пг против 27,4 (SD = 1,8) пг,  $p = 0,004$ ); сроки нормализации СФ не различались. Нежелательные явления при приеме железа (III) ГПК встретились в 5,5 раз чаще по сравнению с ЖС,  $p = 0,0001$ . **Заключение.** Эффективность ЖС и железа (III) ГПК в стандартных дозах сопоставима; преимущество по переносимости и восстановлению эритроцитарных индексов обосновывает целесообразность применения препаратов ЖС в первой линии терапии ЖДА у детей.

**Ключевые слова:** дети, железодефицитная анемия, железа сульфат, железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, эффективность, безопасность, нежелательные явления, скорость прироста уровня гемоглобина

**Для цитирования:** Фисюн И.В., Кузнецова Т.А., Ткачева Я.А., Якубова Е.В. Результаты рандомизированного исследования сравнительной эффективности лечения железодефицитной анемии у детей препаратами железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса и железа сульфата. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(4):313–325. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2441>

## ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из наиболее важных коморбидных состояний, утяжеляющих течение других заболеваний и повышающих риск неблагоприятных исходов. Дети раннего и женшины репродуктивного возраста наиболее подвержены ЖДА. Помимо коррекции диеты и устранения других факторов риска, ключевым моментом, определяющим прогноз, являются своевременная диагностика и назначение терапии пероральными препаратами железа в адекватной дозе [1].

Зарубежными специалистами как у взрослых, так и у детей в качестве первой линии пероральной терапии ЖДА наиболее часто используется железа сульфат, относящийся к препаратам двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ) [2, 3]. Однако при лечении взрослых пациентов и беременных женщин с ЖДА препаратами  $Fe^{2+}$  (солевыми препаратами) некоторые исследователи отмечают высокую частоту нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и относительно лучшую переносимость препаратов железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) [4, 5]. Сведения о сравни-

тельной эффективности и переносимости препаратов  $Fe^{2+}$  и трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ) для пероральной терапии ЖДА у детей противоречивы, число рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу, ограничено, а проведение метаанализа данных исследований затруднено в связи с различиями дизайна [1, 6].

Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР) по диагностике и лечению ЖДА (2020) в педиатрической практике предписывается отдавать предпочтение препаратам  $Fe^{3+}$ , в частности железа (III) ГПК [7]. Данные рекомендации составлены на основании отечественных исследований, проведенных более 10 лет назад, где сравнивались два плана лечения препаратами железа (III) ГПК без ссылок на рандомизированное сравнение с препаратами  $Fe^{2+}$  [8, 9]. За последние 10 лет в отечественной литературе опубликовано единственное рандомизированное исследование Е.Б. Мачневой и соавт. (2016), посвященное данной тематике [10]. Отсутствие в Российской Федерации достаточного количества контролируемых рандомизированных исследований, посвященных проблеме предпочтительного выбора между препаратами  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  при лечении ЖДА у детей, обусловило актуальность данного исследования.

#### Цель исследования

Изучение сравнительной эффективности и безопасности препаратов железа (III) ГПК и железа сульфата при лечении железodefицитной анемии у детей.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

##### Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

##### Условия выполнения работы

Исследование проводилось с 01.10.2019 по 30.09.2021 на четырех педиатрических участках лечебно-профилакти-

ческого учреждения I уровня г. Орла — детской городской поликлиники № 1; общая численность детского населения, наблюдаемого на данных участках, в 2019 г. составила 3573 ребенка, в 2020 г. — 3594. Среди детей в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес 30 дней (1 мес — 18 лет) сплошным методом отбирались пациенты со снижением уровня гемоглобина (Hb), соответствующим критериям диагностики анемии ВОЗ (2008): снижение уровня Hb < 110 г/л в возрасте 6 мес — 4 лет 11 мес; < 115 г/л в возрасте 5 лет — 11 лет 11 мес и < 120 г/л в возрасте старше 12 лет [11].

Причиной для выполнения гемограммы могли быть активные жалобы по поводу любого заболевания или обследования в рамках диспансеризации. В случае выявления анемии обязательные лабораторные методы диагностики включали общий анализ крови, выполняемый на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония) с ручным контролем лейкоцитарной формулы и ретикулоцитов. Для дифференциальной диагностики ЖДА с другими формами анемии на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc. Токуо, Япония) исследовались сывороточные концентрации СФ, сывороточного железа, билирубина и его фракций, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина. При подтверждении ЖДА, наряду с поиском основных факторов риска развития сидеропении, дополнительно назначались общий анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь и гельминтозы. В случае наличия показаний дополнительно выполнялись ультразвуковая и рентгенодиагностика.

Показанием для консультации специалиста-гематолога и/или госпитализации в специализированное отделение стационара являлись трудности дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе, тяжелая степень анемии, подозрение на наследственную фор-

Ivan V. Fisyun<sup>1</sup>, Tatyana A. Kuznetsova<sup>1</sup>, Yana A. Tkacheva<sup>2</sup>, Elena V. Yakubova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Orel State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute, Orel, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Outpatient's Clinic № 1, Orel, Russian Federation

## Results of Randomized Comparative Efficacy Study of Iron Deficiency Anemia Management in Children with Iron III Hydroxide Polymaltose Complex and Iron Sulfate

**Background.** The guidelines on selection between iron preparations, iron sulfate (IS) and iron III hydroxide polymaltose complex (HPC), for iron deficiency anemia (IDA) management in pediatrics are contradictory. **Objective.** The aim of the study is to compare efficacy and safety of iron (III) HPC and IS for IDA treatment in children. **Materials and methods.** Randomization of children (aged from 1 month to 18 years) with IDA into 2 therapeutic groups was implemented in 2019–2020, on pediatric districts of children's city outpatient's clinic: IS dosage of 3 mg/kg/day and iron (III) HPC dosage of 5 mg/kg/day. Hemogram monitoring was performed every 14 days. The efficacy was compared according to the rate of Hb level increase, erythrocytes indices, and serum ferritin (SF) level at the recorded moment of Hb normalization. For the safety — the rate of adverse effects. **Results.** 65 children with IDA were included in the study and randomized into 2 groups, the median age was 2.3 years (1st; 3rd quartile = 1.1; 4.3). Hb level increase was comparable in both groups (0.34 (0.23; 0.48) g/L/day and 0.24 (0.21; 0.30) g/L/day,  $p = 0.891$ ). IS is more effective than iron (III) HPC in terms of average red blood cell volume by the time of Hb normalization (83.5 (80.0; 86.7) fl against 80.7 (79.0; 82.0) fl,  $p = 0.006$ ), and mean cellular hemoglobin content (28.9 (SD = 2.0) pg against 27.4 (SD = 1.8) pg,  $p = 0.004$ ). The timing of SF levels normalization did not differ. Adverse effects to iron III HPC treatment occurred 5.5 times more frequently than to IS ( $p = 0.0001$ ). **Conclusion.** The efficacy of IS and iron III HPC at standard doses is comparable. The advantage in tolerability and recovery of erythrocytic indices justifies the feasibility of using IS preparations in the first line of treatment for children with IDA.

**Keywords:** children, iron deficiency anemia, iron sulfate, iron III hydroxide polymaltose complex, efficacy, safety, adverse effect, hemoglobin increase rate

**For citation:** Fisyun Ivan V., Kuznetsova Tatyana A., Tkacheva Yana A., Yakubova Elena V. Results of Randomized Comparative Efficacy Study of Iron Deficiency Anemia Management in Children with Iron III Hydroxide Polymaltose Complex and Iron Sulfate. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):313–325. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2441>

му анемии, неблагоприятный коморбидный фон и/или неблагополучный социальный статус. Результаты проведенного специализированного обследования регистрировались в амбулаторной карте (форма 112/у).

В соответствии с общепринятой классификацией по уровню Hb случаи анемии с уровнем Hb 109–90 г/л относились к I степени тяжести (легкой); Hb 89–70 г/л — II степени тяжести (средней), Hb < 70 г/л — III степени тяжести (тяжелой) [11]. Критерием установления диагноза ЖДА являлось снижение уровня Hb в сочетании со снижением уровня СФ ниже возрастной нормы в соответствии с протоколами ВОЗ (2020): в возрасте до 5 лет — < 12 нг/мл, старше 5 лет — < 15 нг/мл [12].

Если пациент на момент первичного обращения имел какие-либо воспалительные явления, через 1 нед после реконвалесценции выполнялись повторный общий анализ крови и исследование уровня СФ для подтверждения или исключения ЖДА. Пациентам / законным представителям пациентов с подтвержденной ЖДА предлагалось принять участие в рандомизированном контролируемом исследовании сравнительной эффективности и переносимости терапии ЖДА препаратами железа (III) ГПК или железа сульфата.

#### Участники исследования

Включение пациентов в исследование проводилось проспективно после подписания информированного согласия на участие законным представителем или самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

#### Критерии включения:

- верифицированный случай ЖДА у ребенка в возрасте 1 мес — 18 лет;
- постоянное проживание на территории, относящейся к участку поликлиники;
- информированное согласие на использование результатов обследования и лечения, подписанное законным представителем ребенка или самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

#### Критерии исключения:

- сомнения в достоверности диагноза ЖДА (в том числе подозрение на анемию воспаления, анемию недоношенных или редкую наследственную форму анемии);
- наличие противопоказаний к назначению препаратов железа внутрь, в том числе при синдроме мальабсорбции;
- аллергические реакции на препараты железа в анамнезе;
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые могут имитировать побочные эффекты ферротерапии;
- наличие заболеваний, способных приводить к хроническому воспалению;
- недоношенность до 30 нед гестации;
- применение антацидных препаратов, сорбентов или иных препаратов, снижающих биодоступность препаратов железа при применении внутрь;
- невозможность наблюдения в контрольных точках.

Пациенту и/или законному представителю разъяснялись общий план проведения исследования, а также необходимость строгого соблюдения рекомендаций по терапии препаратами железа, в том числе режима приема препаратов и необходимости исключения из употребления лекарственных препаратов и продуктов, затрудняющих усвоение железа, например цельного молока, листового чая, бездрожжевого хлеба.

#### Описание медицинского вмешательства

После верификации диагноза ЖДА и получения информированного согласия все пациенты распределялись случайным способом на 2 группы в соотношении 1 : 1. Рандомизация проводилась основным исследователем, не участвующим непосредственно в лечении пациентов, с помощью мобильного приложения — рандомайзера «Генератор случайных чисел» (UXApps Ltd.), устанавливаемого на мобильный телефон и позволяющего генерировать число или последовательность случайных чисел из заданного диапазона [13]. При генерации четного числа участник распределялся в группу пациентов, получающих терапию препаратами Fe<sup>2+</sup>, при генерации нечетного — в группу пациентов, получающих терапию препаратами Fe<sup>3+</sup>.

Соответственно группа пациентов, получавших препараты Fe<sup>2+</sup>, далее обозначалась как **группа II**; группа пациентов, получавших препараты Fe<sup>3+</sup>, обозначалась как **группа III**.

**В группе II** в качестве базового действующего вещества выбран железа сульфат.

Лекарственная форма препарата предлагалась на выбор в зависимости от возраста пациента с целью максимальной точности дозирования и удобства применения. Так, у детей с массой тела до 60 кг использовались капли или сироп (единственный доступный в РФ препарат железа сульфата в лекарственной форме — железа сульфат + серин); у детей с массой тела более 60 кг — таблетки в оболочке по 100 мг (выбран наиболее доступный в РФ препарат — железа сульфат + аскорбиновая кислота). В связи с различными подходами к дозированию солевых препаратов железа (3–6 мг/кг/сут) выбран режим терапии, рекомендованный ВОЗ (2001), — 3 мг/кг/сут внутрь, максимум 200 мг/сут [14]. Суточная доза препарата разделялась на 2 приема.

С целью предупреждения снижения биодоступности препарата в присутствии пищи или других лекарств прием препарата осуществляли натощак за 1 ч до еды либо через 2 ч после приема пищи, запивая большим количеством воды; прием любых других медикаментов разрешался не ранее чем через 2 ч после приема препарата железа.

**Группа III** получала препараты Fe<sup>3+</sup>. В качестве базового действующего вещества назначался железа (III) ГПК. Лекарственная форма препарата подбиралась в зависимости от возраста пациента с целью максимальной точности дозирования и удобства применения: у детей с массой тела до 60 кг использовались капли для приема внутрь или сироп; у детей с массой тела более 60 кг — таблетки жевательные по 100 мг. Применялся стандартный режим дозирования препарата, рекомендованный ВОЗ (2001), — 5 мг/кг/сут внутрь, максимум 200 мг/сут [14]. Суточная доза препарата принималась за 1 прием вне зависимости от приема пищи.

Терапевтические схемы в обеих сравниваемых группах соответствовали ФКР по диагностике и лечению ЖДА у детей (2020) с применением терапевтического плана со 100% дозировкой препаратов железа в течение всего периода лечения.

После полного восстановления уровня Hb с целью пополнения депо негемового железа в организме все пациенты продолжали прием препарата железа в 1/2 дозы в течение 1,5–2 мес до окончательного восстановления клинического статуса и уровня СФ.

Пациенты распределялись по возрастным группам в соответствии с социальным принципом классифика-

ции детского возраста, наиболее часто используемым в РФ [15].

Исследование было одобрено этическим комитетом при Медицинском институте Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева.

### Переменные

В ходе проведения исследования, помимо таких некорректируемых факторов риска развития ЖДА, как пол, возраст, территория проживания, регистрировались и независимые переменные, отражающие конкретные изменения статуса пациента с течением времени. Первично и при каждой контрольной явке в процессе лечения оценивались клинический статус, показатели общего анализа крови, выполненного на том же автоматическом анализаторе, что инициальный, а также проводился опрос на предмет появления симптомов непереносимости препаратов железа (тошнота, рвота, боли в животе, запор, диарея и пр.).

С момента начала терапии наблюдение за пациентами в обеих группах осуществлялось каждые 2 нед до окончательной нормализации уровня Hb в соответствии с возрастом. С целью более объективной оценки скорости прироста Hb данный интервал контрольных явок был выбран на основании средней длительности созревания эритроцита от пронормобласта до зрелой формы, которая составляет 14 дней [16]. Помимо общего анализа крови, на 14-й день от начала терапии дополнительно оценивался уровень ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз), а в момент нормализации уровня Hb и в день завершения терапии препаратами железа — уровень СФ.

Таким образом, для каждого случая первой (начальной) точкой исследования была дата включения пациента в исследование. Промежуточными точками были даты явок пациентов каждые 14 дней для оценки показателей гемограммы и регистрации в амбулаторной карте (количество этих точек было разным — в зависимости от индивидуального ответа на лечение препаратом железа). Первой конечной точкой исследования была дата нормализации уровня Hb у пациента. Второй конечной точкой исследования был момент завершения терапии препаратами железа. Завершившими исследование считались пациенты, у которых на фоне терапии произошло полное восстановление уровня Hb до возрастной нормы по критериям ВОЗ (2008) [11].

Для оптимизации сбора данных были разработаны оригинальные анкеты, откуда информация переносилась в электронную таблицу — регистр формата Microsoft Excel. Переменные в начальной и конечных точках фиксировались в таблице-регистре непрерывно по мере возникновения событий (табл. 1).

При развитии тяжелых побочных эффектов у ребенка на фоне лечения проводилась отмена/замена препарата железа на препарат другой группы, а пациент исключался из дальнейшего исследования с пометкой «вынужденная отмена препарата в связи с непереносимостью».

После завершения терапии препаратами железа в соответствии с клиническими рекомендациями дети наблюдались в катамнезе в течение 1 года. При неявке в контрольных точках пациенты исключались из исследования с регистрацией события «потеря для последующего наблюдения».

### Основной и дополнительный исходы исследования

Основным исходом исследования была оценка эффективности сравниваемых препаратов железа,

дополнительным — оценка безопасности их применения для лечения ЖДА у детей.

Эффективной считалась терапия препаратами железа, приводящая к достижению у пациентов совокупности трех целевых показателей в конечных точках, соответствующих возрастным нормам ВОЗ:

- **уровня Hb;**
- **уровня эритроцитов и значения эритроцитарных индексов (ЭИ) в момент нормализации уровня Hb и в момент завершения терапии препаратами железа** (RBC — эритроциты, MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание Hb в эритроците, MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците, RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру);
- **уровня СФ в момент нормализации уровня Hb и в момент завершения терапии препаратами железа (нг/мл) [11, 12].**

В связи с тем что все включенные в исследование пациенты имели разный исходный уровень Hb, а минимальная и максимальная длительность приема препаратов не была фиксирована определенными временными рамками, все пациенты получали терапию различной продолжительности, при этом динамика показателей крови оценивалась каждые 2 нед и вносилась в амбулаторную карту поликлиники. Динамика переменных регистрировалась в учетных формах только в конечных точках исследования.

Для сравнения эффективности терапии в группах участников дополнительно использовался **показатель скорости прироста Hb (г/л/сут)**, который рассчитывался по формуле:

$$V = (Hb_2 - Hb_1) / t,$$

где V — скорость прироста уровня гемоглобина (г/л/сут); Hb<sub>2</sub> — уровень Hb крови на момент нормализации (г/л); Hb<sub>1</sub> — инициальный уровень Hb крови (г/л); t — время от начала терапии до нормализации уровня Hb.

Персональный расчет скорости прироста Hb для каждого пациента позволяет избежать необходимости дополнительного разделения групп по степеням тяжести анемии, а также жесткой фиксации сроков лечения, т.е. позволяет учитывать фактор индивидуального ответа на терапию.

Безопасность терапии оценивалась по **доле пациентов, имеющих нежелательные побочные эффекты** при приеме препаратов, в каждой из изучаемых групп.

### Ошибки смещения

Из окончательного анализа исключены все случаи обнаружения у пациентов в процессе исследования факторов, не выявленных в ходе первичной диагностики, способных повлиять на абсорбцию препаратов железа (заболевания желудочно-кишечного тракта, а также другие состояния, сопровождающиеся мальабсорбцией); случаи неявок на контроль в контрольных точках; случаи нарушения/отклонения от режима приема препаратов; случаи вынужденной/немотивированной смены препарата на препарат железа другой валентности.

Для предотвращения выбывания пациентов для наблюдения при неявке в контрольных точках проводилось оповещение законных представителей о необходимости очередной явки. В случае наличия признаков острого воспаления на момент очередной явки (острые инфекционные заболевания, прорезывание зубов и другие) во избежание искажения показателей гемограммы и уровня СФ контроль откладывался до момента выздоровления.

**Таблица 1.** Регистрируемые переменные и контрольные точки  
**Table 1.** Recorded variables and points of inspection

Переменная	Регистрация переменной в точке исследования			
	Начальная точка (день начала лечения)	Первая промежуточная точка (14-й день терапии)	Конечная точка № 1 (день нормализация уровня гемоглобина)	Конечная точка № 2 (день завершения терапии препаратами железа)
Дата	+	+	+	+
Фамилия, имя, отчество	+	-	-	-
Пол	+	-	-	-
Дата рождения	+	-	-	-
Масса тела, кг	+	-	-	-
Рост, см	+	-	-	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	+	-	-	-
Наличие симптомов анемии	+	-	-	-
Номер группы рандомизации	+	-	-	-
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	+	+	+	+
Гранулоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	+	+	+	+
Гемоглобин, г/л	+	+	+	+
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	+	+	+	+
MCV, фл	+	+	+	+
MCH, пг	+	+	+	+
MCHC, г/л	+	+	+	+
RDW-CV, %	+	+	+	+
Ретикулоциты, ‰	+	+	-	-
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	+	+	+	+
Ферритин, нг/мл	+	-	+	+
Сывороточное железо, ммоль/л	+	-	-	-
Билирубин общий, мкмоль/л	+	-	-	-
Билирубин прямой, мкмоль/л	+	-	-	-
Билирубин не прямой, мкмоль/л	+	-	-	-
СРБ, мг/л	+	-	-	-
ЛДГ, Е/л	+	-	-	-
Общий белок г/л	+	-	-	-
Нежелательные явления	-		+	*
Несоблюдение схемы терапии	-		+	*
Потеря для наблюдения	-		+	*

*Примечание.* <\*> — события регистрировались в любой момент терапии по мере возникновения. ИМТ — индекс массы тела; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

*Note.* <\*> — events were recorded at any time of therapy as occurred. BMI (IMT) — body mass index; MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width; CRP (СРБ) — C-reactive protein; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

### Статистические методы

Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Размер выборки изначально не определялся, т.е. регистрации подлежали все пациенты, удовлетворяющие критериям включения во временном интервале, которым было ограничено исследование. Анализ соответствия вида распределения признаку закона нормального распределения проводился с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением величин описаны в формате  $M(SD)$ , где  $M$  — размер среднего значения,  $SD$  — стандартное отклонение. Количественные величины, не соответствующие нормальному распределению, представлены в формате  $Me(A; B)$ , где  $Me$  — медиана,  $A$  и  $B$  — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили).

Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением критерия Манна – Уитни. В случае если одна из сравниваемых групп переменных соответствовала критериям закона нормального распределения, а другая — нет, сравнение проводилось непараметрическим методом (Манна – Уитни). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

За 2 года в условиях четырех педиатрических участков выявлено 98 случаев ЖДА.

Среди всех пациентов с ЖДА согласие на участие в исследовании сравнительной эффективности терапии

препаратами железа сульфата и железа (III) ГПК не дали 23 законных представителя пациентов. Из исследования исключены: один пациент с врожденным стенозом пищевода (в соответствии с критериями исключения); 3 — по причине неявки на очередной контроль; 5 — в связи с низкой приверженностью терапии; одному ребенку проведена замена препарата железа (III) ГПК на препарат железа сульфата в связи с выраженными побочными эффектами на фоне лечения (стойкая диарея). После замены препарата переносимость терапии была удовлетворительной, ребенок успешно излечен.

Таким образом, рандомизированы и полностью завершили исследование 65 детей (66,3% от всех ЖДА, выявленных за период исследования) (см. рисунок).

В группах больных, завершивших исследование и выбывших из него, выявлены достоверные различия по возрасту с большим количеством детей старше 1 года в группе завершивших исследование; уровню эритроцитов и показателю МСНС. Данные различия не имели значения для оценки результатов исследования. Достоверных различий по полу, а также разницы в степени тяжести анемии и основных биохимических показателях крови не было выявлено (табл. 2).

Из пациентов, рандомизированных и полностью завершивших исследование, 32 ребенка были из группы II, в том числе 16 мальчиков и 16 девочек; 33 — из группы III, в том числе 14 мальчиков и 19 девочек.

Характеристики пациентов по возрасту и полу в обеих сравниваемых группах достоверно не различались ( $p = 0,912$ ), при этом структура распределения пациентов по возрастным группам соответствовала общей возрастной структуре случаев ЖДА, выявленных в поликлинике за период исследования (см. табл. 5–6). Удельный вес пациентов раннего возраста (до 3 лет) в группе II и в группе III составил 65,6% ( $n = 21$ ) и 66,7% ( $n = 22$ ) соответственно (табл. 3).

При анализе исходных показателей общего и биохимического анализа крови между пациентами группы II и группы III имелись минимальные достоверные различия RDW-CV, уровня СФ и общего билирубина сыворотки крови. При этом уровень СФ в обеих группах

соответствовал критериям ЖДА, а уровень билирубина не выходил за рамки референсных возрастных значений (табл. 4). В обеих исследуемых группах были дети с ЖДА легкой и средней степени тяжести. В группе II удельный вес числа пациентов, страдающих ЖДА средней степени тяжести, составил 12,5% ( $n = 4$ ), в группе III — соответственно 9,0% ( $n = 3$ ). Случаи ЖДА тяжелой степени не встретились.

Таким образом, в ходе рандомизации сформированы 2 группы, сопоставимые по возрастным, половым и клинико-лабораторным характеристикам.

### Основной исход исследования

Из завершивших исследование пациентов ( $n = 65$ ) во всех случаях достигнуты нормальные возрастные показатели уровня Hb.

Длительность терапии препаратами  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  до момента нормализации уровня Hb достоверно не различалась. Так, медиана времени, затраченного на нормализацию Hb, в группе II составила 75,5 (64,0; 107,0) дней, в группе III — соответственно 75,0 (68,0; 87,0) дней,  $p = 0,270$  (табл. 5). Также не выявлено достоверных различий между группами по величине и скорости прироста уровня Hb: в группе II медиана величины прироста уровня Hb составила 29,0 (22,5; 34,0) г/л, скорости прироста — 0,34 (0,23; 0,48) г/л/сут; в группе III — 24,0 (21,0; 30,0) г/л и 0,30 (0,26; 0,44) г/л/сут соответственно.

В момент нормализации уровня Hb достоверной разницы по уровню эритроцитов между пациентами терапевтических групп не зарегистрировано. Однако сравнение групп по объемно-цветовым характеристикам красных клеток крови показало достоверное преимущество препаратов  $Fe^{2+}$ , при этом медиана MCV в группе II составила 83,5 (80,0; 86,7) фл, в то время как в группе III — 80,7 (79,0; 82,0) фл,  $p = 0,006$ ; среднее значение МСН в группе II — 28,9 ( $SD = 2,0$ ) пг, в группе III — 27,4 (1,8) пг,  $p = 0,004$ ; медиана RDW-CV в группе II — 13,3 (12,7; 13,8) %, в группе III — 14,0 (13,2; 14,7) %,  $p = 0,004$ .

В момент завершения лечения ЭИ пришли в норму у всех пациентов; значимых различий между тера-

**Рисунок.** Участники исследования и рандомизация  
**Fig.** Study participants and randomization



**Таблица 2.** Сравнение исходных показателей в группах выбывших и завершивших исследование больных ЖДА  
**Table 2.** Comparison of baseline parameters in groups of withdrawn patients and patients who have completed the study

Параметры	Выбывшие из исследования, n = 33*		Завершившие исследование, n = 65		p
	M/Me**	SD / 1-й; 3-й квартили**	M/Me	SD / 1-й; 3-й квартили	
Мальчики, %	14 (42,4%)	–	30 (46,2%)	–	0,359
<b>Возраст, годы</b>	<b>0,76</b>	<b>0,25; 1,41</b>	<b>2,20</b>	<b>1,11; 4,29</b>	<b>0,000002</b>
Доля детей в возрасте до 3 лет	29 (87,9%)	–	43 (66,2%)	–	0,081
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,2	15,5; 18,3	17,3	16,1; 18,8	0,486
Наличие симптомов анемии, сидеропении, %	29 (87,9%)	–	61 (93,8%)	–	0,633
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	7,3	1,7	7,2	1,9	0,745
Гранулоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	2,0	1,6; 2,8	2,1	1,7; 2,6	0,584
Гемоглобин, г/л	98	6,1	98,6	8,1	0,730
<b>Эритроциты, × 10<sup>12</sup>/л</b>	<b>3,7</b>	<b>0,7</b>	<b>4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,022</b>
MCV, фл	78,8	10,3	76,2	9,1	0,200
MCH, пг	26,6	4,5	25,1	3,9	0,094
<b>MCHC, г/л</b>	<b>337,8</b>	<b>15,9</b>	<b>330,8</b>	<b>14,8</b>	<b>0,034</b>
RDW-CV, %	14,7	13,5; 17,9	14,3	13,2; 15,7	0,267
Ретикулоциты, ‰	11,8	3,5	11,2	4,6	0,497
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	335	81	317,6	107,4	0,415
Ферритин, нг/мл	8,1	0,8	8,2	0,7	0,437
Сывороточное железо, ммоль/л	10,5	2,4	10,1	3,2	0,515
Билирубин общий, мкмоль/л	10,0	8,9; 11,4	9,4	8,6; 12,2	0,725
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9	2,0; 4,0	2,5	2,0; 3,5	0,621
Билирубин не прямой, мкмоль/л	7,4	6,1; 9,0	7,5	6,0; 8,4	0,982
СРБ, мг/л	0	0; 0	0	0; 0	0,771
ЛДГ, Е/л	253,3	53,2	267,3	59	0,254
Общий белок, г/л	73,4	6,2	74	6,3	0,675

Примечание. <\*> — исключены из исследования до рандомизации — 24, досрочно прервали исследование 3 + 6. <\*\*\*> — значения переменных с нормальным распределением величин описаны в формате M (SD), где M — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение; не соответствующих нормальному распределению — в формате Me (A; B), где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). ИМТ — индекс массы тела; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. <\*> — excluded from the study before randomization — 24, early withdrawal 3 + 6. <\*\*\*> — variables values with normal distribution are described in the form of M (SD), where M is mean value, SD — standard deviation; not corresponding to the normal distribution in the form of Me (A; B), where Me — median, A and B are 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively (1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles). BMI (ИМТ) — body mass index; MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width; CRP (СРБ) — C-reactive protein; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

пептическими группами не выявлено, за исключением показателя МСНС, который оказался достоверно выше у пациентов из группы III (p = 0,013).

В соответствии с критериями ВОЗ (2020) уровень СФ на момент восстановления уровня Hb и момент завершения терапии препаратами железа оказался в пределах нормальных значений у всех пациентов как в группе II, так и в группе III [12]. В то же время сравнение точного значения величины уровня СФ показало большее значение данного показателя у участников, получавших железа (III) ГПК.

Сравнение показателей крови у участников исследования в возрастных группах до 3 лет и старше продемонстрировало результаты, аналогичные таковым при сравнении в общей когорте.

### Дополнительный исход исследования

Нежелательные побочные эффекты при лечении препаратами железа в ходе проведения исследования встретились у пациентов обеих сравниваемых групп. Из рандомизированных и завершивших исследование пациентов (n = 65) около половины (41,5%) испытывали нежелательные побочные эффекты терапии, в основном тошноту и рвоту, нарушение стула, боли в животе (табл. 6).

Как правило, нежелательные побочные эффекты были временными и не требовали отмены терапии, однако у 1 (2,9%) пациента из 34, первоначально рандомизированных в группу III, проведена вынужденная замена препарата железа (III) ГПК на препарат железа сульфата в связи со стойкой диареей, и, как отмечено выше, данный пациент был исключен из анализа.

**Таблица 3.** Возрастно-половая характеристика пациентов, завершивших исследование

**Table 3.** Age-sex characteristics of patients who have completed the study

Возраст	Суммарное число детей, включенных в рандомизацию М — мальчики, Д — девочки, Терапевтическая группа указана в зависимости от валентности железа в лекарственном препарате											
	Группа II						Группа III					
	М n = 16		Д n = 16		Всего n = 32		М n = 14		Д n = 19		Всего n = 33	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дети грудного возраста (29 дней — 1 год)	1	6,3	–	–	1	3,1	2	14,3	–	–	2	6,1
Раннее детство (1–3 года)	10	62,5	10	62,5	20	62,5	7	50,0	13	68,4	20	60,6
Первый период детства (от 3–7 лет)	3	18,8	3	18,8	6	18,8	4	28,6	2	10,5	6	18,2
Второй период детства (мальчики 7–12 лет, девочки 7–11 лет)	2	12,5	–	–	2	6,3	1	7,1	1	5,3	2	6,1
Старший школьный возраст (мальчики 13–18 лет, девочки 12–18 лет)	–	–	3	18,8	3	9,4	–	–	3	15,8	3	9,1
Медиана возраста, годы*	2,12 (1,08; 5,77)						2,31 (1,15; 3,16)					

Примечание. <\*> — значения величин переменных, не соответствующих нормальному распределению, описаны в формате Me (A; B), где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квантили).

Note. <\*> — variables value not corresponding to the normal distribution in the form of Me (A; B), where Me — median, A and B are 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively (1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles).

**Таблица 4.** Сравнение исходных показателей в терапевтических группах

**Table 4.** Comparison of baseline values in therapeutic groups

Параметры	Группа II, n = 32		Группа III, n = 33		p
	M/Me*	SD / 1-й; 3-й квантили*	M/Me	SD / 1-й; 3-й квантили	
Мальчики, %	16 (50,0%)	–	14 (42,4%)	–	0,604
Возраст, годы	2,12	1,08; 5,77	2,31	1,15; 3,16	0,912
Доля детей в возрасте до 3 лет	21 (65,6%)	–	22 (66,7%)	–	0,948
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,3	15,8; 18,8	17,7	16,6; 18,8	0,519
Наличие симптомов анемии, сидеропении, %	31 (96,9%)	–	29 (87,8%)	–	0,537
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	7,5	1,9	6,8	1,9	0,169
Гранулоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	2,0	1,7; 2,4	2,1	1,7; 2,9	0,485
Гемоглобин, г/л	98,0	7,6	99,2	8,6	0,571
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	3,9	0,6	4,2	0,6	0,075
MCV, фл	77,9	8,3	74,5	9,8	0,140
MCH, пг	26,0	3,6	24,3	4,0	0,080
MCHC, г/л	334,1	16,3	327,6	12,8	0,079
<b>RDW-CV, %</b>	<b>13,8</b>	<b>13,1; 15,1</b>	<b>14,6</b>	<b>13,7; 16,5</b>	<b>0,045</b>
Ретикулоциты %	11,3	4,1	11,2	5,0	0,888
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	333,5	122,7	302,2	89,3	0,243
<b>Ферритин, нг/мл</b>	<b>8,0</b>	<b>0,7</b>	<b>8,4</b>	<b>0,7</b>	<b>0,036</b>
Сывороточное железо, ммоль/л	9,8	3,0	10,4	3,4	0,444
<b>Билирубин общий, мкмоль/л</b>	<b>10,2</b>	<b>9,2; 13,8</b>	<b>9,0</b>	<b>8,4; 10,9</b>	<b>0,013</b>
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,6	2,1; 4,0	2,4	2,0; 2,7	0,103
Билирубин не прямой, мкмоль/л	7,8	6,6; 9,5	6,8	5,8; 8,3	0,073
СРБ, мг/л	0	0; 0	0	0; 0	0,634
ЛДГ, Е/л	244,0	226,0; 325,0	249,0	217,0; 318,0	0,437
Общий белок, г/л	73,2	5,7	74,7	6,8	0,316

Примечание. <\*> — значения переменных с нормальным распределением величин описаны в формате M (SD), где M — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение; не соответствующих нормальному распределению — в формате Me (A; B), где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квантили). ИМТ — индекс массы тела; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. <\*> — variables values with normal distribution are described in the form of M (SD), where M is mean value, SD — standard deviation; not corresponding to the normal distribution in the form of Me (A; B), where Me — median, A and B are 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively (1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles). BMI (ИМТ) — body mass index; MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width; CRP (СРБ) — C-reactive protein; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

**Таблица 5.** Показатели крови участников исследования в конечных точках ( $n = 65$ )  
**Table 5.** Study participants blood values at endpoints ( $n = 65$ )

Параметры*	Группа II, $n = 32$		Группа III, $n = 33$		$p$
	$M/Me$	$SD / 1\text{-й}; 3\text{-й}$ квартили	$M/Me$	$SD / 1\text{-й}; 3\text{-й}$ квартили	
Показатели на момент нормализации уровня гемоглобина (конечная точка № 1)					
Гемоглобин, г/л	127,0	123,5; 131,0	125,0	122,0; 126,0	0,094
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5	4,3; 4,6	4,6	4,3; 4,9	0,137
<b>MCV, фл</b>	<b>83,5</b>	<b>80,0; 86,7</b>	<b>80,7</b>	<b>79,0; 82,0</b>	<b>0,006</b>
<b>MCH, пг</b>	<b>28,9</b>	<b>2,0</b>	<b>27,4</b>	<b>1,8</b>	<b>0,004</b>
MCHC, г/л	340,0	329,5; 351,5	338,0	327,0; 342,0	0,392
<b>RDW-CV, %</b>	<b>13,3</b>	<b>12,7; 13,8</b>	<b>14,0</b>	<b>13,2; 14,7</b>	<b>0,004</b>
<b>Ферритин, нг/мл</b>	<b>36,5</b>	<b>30,7; 39,1</b>	<b>39,4</b>	<b>33,8; 37,6</b>	<b>0,013</b>
Величина прироста гемоглобина, г/л	29,0	22,5; 34,0	24,0	21,0; 30,0	0,176
Длительность терапии, дни	75,5	64,0; 107,0	75,0	68,0; 87,0	0,270
Скорость прироста гемоглобина, г/л/сут	0,34	0,23; 0,48	0,30	0,26; 0,44	0,891
Удельный вес детей с нормальным уровнем ферритина, %	100	–	100	–	–
Показатели на момент завершения наблюдения (конечная точка № 2)					
Гемоглобин, г/л	123,0	118,5; 131,5	122,0	120,0; 127,0	0,943
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5	4,3; 4,6	4,2	3,9; 4,6	0,097
MCV, фл	83,0	80,4; 86,2	84,1	80,2; 85,0	0,871
MCH, пг	28,7	27,2; 30,2	29,1	27,5; 30,9	0,371
<b>MCHC, г/л</b>	<b>335,0</b>	<b>326,0; 347,5</b>	<b>343,0</b>	<b>336,0; 357,0</b>	<b>0,013</b>
RDW-CV, %	13,6	13,1; 14,9	14,0	13,3; 14,9	0,625
<b>Ферритин, нг/мл</b>	<b>32,8</b>	<b>30,4; 37,5</b>	<b>40,0</b>	<b>36,2; 44,8</b>	<b>0,00002</b>
Удельный вес детей с нормальным уровнем ферритина, %	100	–	100	–	–

*Примечание.* <\*> — значения переменных с нормальным распределением величин описаны в формате  $M(SD)$ , где  $M$  — размер среднего значения,  $SD$  — стандартное отклонение; не соответствующих нормальному распределению — в формате  $Me(A; B)$ , где  $Me$  — медиана,  $A$  и  $B$  — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру.  
*Note.* <\*> — variables values with normal distribution are described in the form of  $M(SD)$ , where  $M$  is mean value,  $SD$  — standard deviation; not corresponding to the normal distribution in the form of  $Me(A; B)$ , where  $Me$  — median,  $A$  and  $B$  are 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles respectively (1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles). MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width.

**Таблица 6.** Нежелательные побочные эффекты на фоне терапии препаратами железа  
**Table 6.** Adverse effects of iron preparations treatment

Виды нежелательных побочных эффектов*	Удельный вес числа пациентов с нежелательными побочными эффектами терапии препаратами железа			
	Группа II, $n = 32$		Группа III, $n = 33$	
	$n$	%	$n$	%
Тошнота	4	12,5	7	21,2
Рвота	–	–	3	9,1
Боли в животе	–	–	1	3,0
Диарея	–	–	3	9,1
Запор	–	–	5	15,2
Сочетание симптомов	–	–	4	12,1
• Тошнота + рвота	–	–	1	3,0
• Тошнота + запор	–	–	2	6,1
• Тошнота + рвота + боли в животе + запор	–	–	1	3,0
Всего	4	12,5	23	69,7

*Примечание.* <\*> — указаны только нежелательные побочные эффекты, зарегистрированные у пациентов.  
*Note.* <\*> — only adverse effects reported in patients are indicated.

**Таблица 7.** Удельный вес числа пациентов с нежелательными побочными эффектами при лечении препаратами железа  
**Table 7.** Unit weight of patients with adverse effects of iron preparations treatment

Возрастные группы	Удельный вес числа пациентов с нежелательными побочными эффектами терапии препаратами железа		p
	Группа II, n = 32	Группа III, n = 33	
	n/N (%)	n/N (%)	
Дети до 3 лет	–	15/22 (68,2)	–
Дети старше 3 лет	4/11 (36,4)	8/11 (72,7)	<b>0,0138</b>
Все дети	4/32 (12,5)	23/33 (69,6)	<b>0,0001</b>

Примечание. n — число пациентов, отмечавших нежелательные побочные эффекты, N — общее число детей данного возраста в терапевтической группе.

Note. n — number of patients reporting adverse effects, N — total number of children of this age in the therapeutic group.

При сравнении частоты встречаемости нежелательных побочных эффектов при применении препаратов Fe<sup>2+</sup> или Fe<sup>3+</sup> установлено, что данные побочные эффекты в группе III встречались достоверно чаще, чем в группе II, без значимых возрастных различий ( $p = 0,0001$ ) (табл. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### Ключевые результаты исследования

За 2 года на педиатрических участках подтверждено 98 случаев ЖДА у детей, из которых 65 (66,3%) были рандомизированы на 2 терапевтические группы: группу II для лечения препаратом железа сульфата ( $n = 32$ ) и группу III для лечения препаратом железа (III) ГПК ( $n = 33$ ). Группы оказались сопоставимы по возрастным, половым и клиничко-лабораторным характеристикам. Медиана возраста в группе II составила 2,12 (1,08; 5,77) года, в группе III — 2,31 (1,15; 3,16) года, что соответствует возрастному пику распространенности ЖДА по данным литературы [17].

В результате исследования как в возрастном аспекте, так и в целом не выявлено достоверных различий в эффективности между препаратами железа сульфата и железа (III) ГПК по длительности терапии, величине и скорости прироста Hb, которая при лечении железа сульфатом составила 0,34 (0,23; 0,48) г/л/сут, при лечении железа (III) ГПК — 0,24,0 (21,0; 30,0) г/л/сут,  $p = 0,891$ . Препараты железа сульфата показали преимущество по сравнению с железом (III) ГПК по влиянию на восстановление ЭИ к моменту нормализации Hb, при этом медиана MCV в группе II составила 83,5 (80,0; 86,7) фл, в то время как в группе III — 80,7 (79,0; 82,0) фл,  $p = 0,006$ ; среднее значение MCH в группе II — 28,9 ( $SD = 2,0$ ) пг, в группе III — 27,4 (1,8) пг,  $p = 0,004$ ; медиана RDW-CV в группе II — 13,3 (12,7; 13,8) %, в группе III — 14,0 (13,2; 14,7) пг,  $p = 0,004$ . Показатель СФ на момент восстановления уровня Hb нормализовался у всех участников исследования, при этом медиана уровня СФ у пролеченных препаратами железа (III) ГПК оказалась достоверно выше как в момент нормализации уровня Hb, так и в момент завершения терапии. Так, медиана уровня СФ в момент нормализации Hb в группе III составила 39,4 (33,8; 37,6) нг/мл против 36,5 (30,7; 39,1) нг/мл,  $p = 0,013$ ; в момент завершения терапии — 40,0 (36,2; 44,8) нг/мл против 32,8 (30,4; 37,5) нг/мл соответственно,  $p = 0,00002$ .

У пациентов всех возрастов нежелательные побочные эффекты при лечении препаратами железа (III) ГПК встретились в 5,5 раз чаще по сравнению с исполь-

зованием препаратов железа сульфата ( $p = 0,0001$ ). Практически у всех пациентов симптомы нежелательных явлений протекали в легкой форме, были непостоянными и не требовали отмены терапии.

### Ограничения исследования

Проведенное на четырех педиатрических участках детской поликлиники исследование за двухлетний период охватило более 3500 детей разных возрастов, при этом за данный период диагностировано 98 случаев ЖДА. К сожалению, каждый пятый законный представитель ребенка ( $n = 23$ ) отказался от участия в исследовании по личным, зачастую субъективным причинам. В основном не желали принимать участие в исследовании родители детей первого года жизни, что не позволило сформировать более широкую группу детей данного возраста (см. табл. 3).

### Интерпретация результатов

В настоящее время перечень опубликованных отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности препаратов Fe<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup>, которыми может руководствоваться врач-педиатр при выборе оптимальной тактики лечения ЖДА, ограничен [1]. Исследования ряда зарубежных авторов свидетельствуют о преимуществе препаратов Fe<sup>2+</sup> в детской практике по сравнению с Fe<sup>3+</sup> [6, 18–20]. Так, в одном из наиболее оптимально спланированных исследований последних лет — рандомизированном контролируемом исследовании с двойным ослеплением, проведенном в США J.M. Powers и соавт. в 2013–2016 гг., в котором приняли участие 59 детей в возрасте от 9 до 48 мес с алиментарной ЖДА, — продемонстрирована значительно большая терапевтическая эффективность по приросту уровня Hb железа сульфата в дозе 3 мг/кг/сут по сравнению с железом (III) ГПК в той же дозе ( $p < 0,001$ ), при этом нежелательные побочные эффекты, как и в нашем исследовании, встретились чаще (в 1,7 раза) при лечении препаратами железа (III) ГПК ( $p = 0,04$ ) [20]. Аналогичные результаты, свидетельствующие в пользу большей эффективности железа сульфата по сравнению с железом (III) ГПК у детей 1–12 лет ( $n = 125$ ), показаны и в рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном индийскими авторами в 2019 г., при этом частота нежелательных побочных эффектов в зависимости от типа препарата не различалась [19].

Несмотря на опубликованные исследования последних лет, ФКР по диагностике и лечению ЖДА у детей (РФ,

2020) рекомендуется отдавать предпочтение препаратам железа (III) ГПК как имеющим лучшую переносимость по сравнению с препаратами  $Fe^{2+}$  [7]. Как было показано выше, в отечественной литературе за последние 10 лет опубликовано лишь одно рандомизированное контролируемое исследование — Е.Б. Мачневой и соавт. (2016), — демонстрирующее большую эффективность и безопасность препаратов железа  $Fe^{2+}$  по сравнению с  $Fe^{3+}$  при лечении ЖДА у детей и подростков [10]. В результате данного исследования доля числа участников, достигших к моменту окончания терапии уровня СФ более 30 нг/мл в группе получавших железа (III) ГПК составила 33,3% против 10,0% в группе, где применяли железа сульфат ( $p = 0,028$ ), при этом у получавших железа (III) ГПК нежелательные побочные эффекты встретились в 2,5 раза реже ( $p = 0,228$ ).

В проведенном нами исследовании, как и в работе Е.Б. Мачневой и соавт. (2016), оказалось практически одинаковое число участников (60 и 65 соответственно), применен один и тот же режим дозирования препаратов железа и использован единый критерий оценки безопасности — удельный вес числа участников с нежелательными побочными эффектами на фоне лечения. По нашему мнению, различия результатов исследований обусловлены разницей дизайнов. Так, собственное исследование выполнено в условиях педиатрических участков поликлиники; включение участников проводилось сплошным методом в течение 2 лет; медиана возраста участников составила 2 года; число мальчиков и девочек было одинаковым; продолжительность приема препаратов железа зависела не от степени тяжести анемии, а от эффективности лечения, т.е. длительность терапии была индивидуальна; пороговый уровень СФ определялся по критериям ВОЗ 2020 г. (в возрасте до 5 лет < 12 нг/мл, старше 5 лет — < 15 нг/мл); эффективность препаратов оценивалась по скорости прироста уровня Hb и удельному весу числа пациентов, восстановивших СФ в момент нормализации Hb. В публикации Е.Б. Мачневой и соавт. условия, сроки проведения исследования, а также способ выбора пациентов для включения не указаны; медиана возраста участников составила 15 лет; преобладали девочки (91,7%); продолжительность терапии была жестко фиксирована и зависела от степени тяжести анемии, а не от индивидуального ответа на лечение; для установления диагноза ЖДА по СФ выбран пороговый уровень 30 нг/мл без ссылки на источник рекомендаций; эффективность препаратов оценивалась по ретикулоцитарным индексам, величине прироста Hb в конце 4-й нед терапии и удельному весу числа пациентов, восстановивших СФ в момент прекращения приема препаратов, но не в момент нормализации уровня Hb.

На наш взгляд, основным положительным моментом проведенного нами исследования был сплошной метод отбора участников на определенной территории педиатрических участков без возрастных ограничений, что после рандомизации позволило сформировать сопоставимые по возрастным, половым и клинико-лабораторным параметрам группы, при этом медиана возраста в группах совпала с пиком распространенности ЖДА по данным литературы (преобладали дети раннего возраста) [11]. В качестве основных критериев эффективности пероральных препаратов железа нами использованы изменения ЭИ, СФ и показатель скорости прироста уровня Hb, который рассчитывался для каждого пациента отдельно, исходя из разницы уровня гемоглобина на момент начала лечения и дату

его нормализации, что позволило персонализировать расчеты.

В результате исследования не выявлено достоверных различий в эффективности препаратов железа сульфата по сравнению с препаратами железа (III) ГПК ни по скорости прироста Hb, ни по удельному весу пациентов с нормальным уровнем СФ в момент восстановления Hb и завершения терапии. В то же время, несмотря на отсутствие разницы исходной величины ЭИ у пациентов в сравниваемых группах, к моменту восстановления Hb показатели MCV и MCH оказались достоверно выше у детей, получавших терапию железа сульфатом. Трактовать однозначно различия финальных значений показателей RDW-CV и СФ между группами участников не представляется возможным в связи с тем, что исходные значения данных показателей у детей в группе II были ниже по сравнению с таковыми в группе III. В момент завершения лечения значимых различий по количеству эритроцитов и их объемно-цветовым характеристикам не выявлено, при этом большая MCHC в группе III, на наш взгляд, обусловлена более поздней регенерацией эритроидного ростка. В связи с тем что для контроля лечения ЖДА автоматический общий анализ крови используется чаще, чем исследование уровня СФ, более раннее восстановление ЭИ на терапии железа сульфатом может оказаться причиной субъективного мнения врачей о большей эффективности железа сульфата по сравнению с железа (III) ГПК.

Переносимость препаратов  $Fe^{2+}$  оказалась достоверно лучше во всех возрастных группах, особенно среди детей раннего возраста. Практически у всех пациентов нежелательные эффекты проявлялись в виде легких диспептических явлений и не приводили к снижению приверженности лечению. Однако в настоящее время в Российской Федерации применение солевых препаратов железа ограничено ФКР и трудностью лекарственного обеспечения по программе государственных гарантий. Так, с 2009 г. препараты  $Fe^{2+}$  были окончательно исключены из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), что сделало недоступной их закупку государственными медицинскими учреждениями, а также невозможным назначение специалистами без решения врачебной комиссии, что в условиях рыночной экономики привело к обеднению ассортимента на российском фармацевтическом рынке [21, 22].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные об эффективности и безопасности применения препаратов  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  при лечении ЖДА у детей неоднозначны. В ходе нашего исследования продемонстрирован их одинаковый потенциал для лечения ЖДА при использовании в стандартных дозировках вне зависимости от возраста ребенка. Препараты железа сульфата показали преимущество в более интенсивном восстановлении объемно-цветовых характеристик эритроцитов на ранних сроках лечения по сравнению с железа (III) ГПК, но не продемонстрировали более высокой способности к восполнению запасов железа. При лечении современными препаратами железа выраженные нежелательные явления, требующие отмены терапии, встречаются крайне редко; при лечении препаратами железа сульфата данные явления возникают достоверно реже, чем при назначении железа (III) ГПК,  $p = 0,0001$ .

С учетом достаточной эффективности и безопасности препаратов железа сульфата при лечении ЖДА

у детей, а также наличия в клинической практике категории пациентов, не способных получать препараты железа (III) ГПК из-за индивидуальной непереносимости, следует рассмотреть вопрос о сохранении возможности альтернативного лечения соевыми препаратами железа в рамках программы государственных гарантий Российской Федерации.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Фисюн — планирование и мониторинг исследования, анализ полученных данных, анализ научного материала, написание текста рукописи, подготовка списка литературы.

Т.А. Кузнецова — научное редактирование статьи.

Я.А. Ткачева — предоставление материала исследования.

Е.В. Якубова — предоставление материала исследования.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Ivan V. Fisyun — study planning and monitoring, obtained data analysis, scientific materials analysis, manuscript writing, reference list preparation.

Tatyana A. Kuznetsova — manuscript scientific editing.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 5–12. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-4-5-12> [Lebedev VV, Demikhov VG, Dmitriev AV, et al. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(4):5–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-5-12>]
2. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:846824. doi: <https://doi.org/10.1100/2012/846824>
3. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Türk Pediatri Ars*. 2015;50(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2337>
4. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1347–1352. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.599080>
5. Toblli JE, Brignolli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–438. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296692>
6. Mohd Rosli RR, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021;9:e10527. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.10527>
7. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации РФ. — 2020. [Zhelezodefitsitnaya anemiya: clinical guidelines of the Russian Federation. 2020. (In Russ).]
8. Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М. и др. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2005. — Т. 4. — № 1. — С. 14–19. [Ozhegov EA, Tarasova IS, Ozhegov AM, et al. Randomized, controlled trial of two iron therapy schedules in children and adolescents with iron deficiency anemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2005;4(1):14–19. (In Russ).]
9. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.;

Yana A. Tkacheva — provision of study materials.  
Elena V. Yakubova — provision of study materials.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

И.В. Фисюн

<https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

Т.А. Кузнецова

<https://orcid.org/0000-0002-1438-5103>

Я.А. Ткачева

<https://orcid.org/0000-0001-9097-0382>

Е.В. Якубова

<https://orcid.org/0000-0002-6781-1970>

2005. — 24 с. [Ozhegov EA. *Optimizatsiya lecheniya zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. 24 p. (In Russ).]

10. 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. — Т. 15. — № 2. — С. 47–52. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-2-47-52> [Machneva EB, Zakharova IN, Tarasova IS, Chernov VM. 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. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(2):47–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-2-47-52>]

11. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia*. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, eds. World Health Organization; 2008. 40 p. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>. Accessed on August 07, 2022.

12. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. World Health Organization; 2020. 62 p. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>. Accessed on July 07, 2020.

13. *Генератор случайных чисел: приложение мобильное для Android*. Разработчик: UX Apps. [Random number generator: mobile application for Android. Developer: UX Apps. (In Russ).] Доступно по: <https://apkamp.com/ru/ru.uxapps.random>. Ссылка активна на 07.08.2022.

14. WHO/UNICEF/UNU. *Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control: A guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2001. Available online: <https://www.who.int/SHG/WHO-Anemia%20detection%20guidelines.pdf>. Accessed on August 07, 2022.

15. Ваганов П.Д., Яновская Э.Ю., Манджиева Э.Т. Периоды детского возраста // *Российский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 24. — № 4. — С. 185–190. — doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-185-190> [Vaganov PD, Yanovskaya EYu, Mandzhiyeva ET. Periods of childhood. *Russian Medical Journal*. 2018;24(4):185–190. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-185-190>]

16. Naeim F, Rao PN, Song S, Phan R. *Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches*. 2nd ed. Elsevier Science; 2018. 984 p.

17. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. World Health Organization; 2011. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>. Accessed on August 04, 2017.

18. Yewale VN, Dewan B. Treatment of iron deficiency anemia in children: a comparative study of ferrous ascorbate and colloidal iron. *Indian J Pediatr*. 2013;80(5):385–390. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0906-6>

19. Patil P, Geevarghese P, Khaire P, et al. Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2019;86(12):1112–1117. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03068-2>

20. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, et al. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin

Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(22):2297–2304. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6846>

21. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 марта 2007 г. № 376-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». [Decree of the Government of the Russian Federation dated March 29, 2007 No. 376-p “Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh sredstv”. (In Russ).]

22. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. № 2135-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». Decree of the Government of the Russian Federation dated December 30, 2009 No. 2135-p “Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh sredstv”. (In Russ).]

Статья поступила: 17.03.2022, принята к печати: 26.08.2022

The article was submitted 17.03.2022, accepted for publication 26.08.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Фисюн Иван Владимирович** [Ivan V. Fisyun, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 302028, г. Орел, ул. Октябрьская, д. 4 [address: 4 Oktyabrskaya Str., Orel, Russian Federation, 302028]; **телефон:** +7 (910) 260-15-13; **e-mail:** fisyn@mail.ru; AuthorID: 699062

**Кузнецова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., проф. [Tatyana A. Kuznetsova, MD, PhD]; **e-mail:** vradi@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 6681-7674

**Ткачева Яна Александровна** [Yana A. Tkacheva, MD]; **e-mail:** yana.tkacheva.95@mail.ru

**Якубова Елена Викторовна** [Elena V. Yakubova, MD]; **e-mail:** zscoret@gmail.com

### ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ.

### СОВЕТЫ ДЛЯ ТЕХ, КТО ХОЧЕТ ПОМОЧЬ, КОГДА РЕБЕНКУ ПЛОХО, 2-е изд.

**Авторы:** Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Эфендиева К.Е. и др.  
М.: ПедиатрЪ, 2022. — 112 с.

Издание позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Во втором издании пособия экспертами Союза педиатров России была обновлена информация по алгоритму действий при неотложных состояниях, внесены дополнения согласно отечественным и международным рекомендациям. Издание будет полезно не только родителям, педагогам и медицинским работникам, но и всем читателям с активной жизненной позицией.

Мы надеемся, что, прочитав данную книгу, вы повысите уровень своих знаний и не растеряетесь при оказании первой помощи детям в экстренной ситуации, что позволит спасти жизнь ребенку.



**! СКОРО В ПРОДАЖЕ**



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2022 • [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

РЕКЛАМА