

Лебедев Вячеслав Вячеславович

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЖЕЛЕЗА
(III) ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗАТА И СУЛЬФАТА ЖЕЛЕЗА (II)
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ**

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Демихов Валерий Григорьевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Дмитриев Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Казюкова Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии № 1, профессор.

Балашова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, доцент.

Ведущая организация:

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Защита состоится «13» сентября 2022 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО – <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Железодефицитная анемия (ЖДА) — полиэтиологическое заболевание, возникновение которого связано с нехваткой железа в организме из-за нарушения его поступления, всасываемости или повышенных потерь, сопровождающееся микроцитозом, а также гипохромией эритроцитов [Румянцев А. Г., Масчан А. А., 2015]. Распространённость ЖДА велика — это самый частый вид анемии (более 1 миллиарда пациентов во всём мире) [B. Benoist, E. McLean, I. Egli et al., 2008]. ЖДА ассоциируется с повышенным риском преждевременных родов у беременных, снижением работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам у взрослых [Haas J. D., Brownlie IV T. et al., 2001; Iannotti L. L., Tielsch J. M., Black M. M. et al., 2006; Domellöf M., 2010; Kozuki N., Lee A. C., Katz J., 2012]. У детей — способна приводить к нарушению когнитивных функций [Walter T, 1989; Lozoff B., Beard J., Connor J. et al., 2006; Agaoglu L., Torun O., Unuvar E. et al., 2007], а также может быть причиной частых респираторных инфекций [Iannotti L. L., Tielsch J. M., Black M. M. et al., 2006; Domellöf M., 2010]. Однако, несмотря на хорошую изученность ЖДА, в клинической практике в нашей стране существует ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой дефицита железа (ДЖ), а именно: плохой учет пациентов с ЖДА, медленное внедрение в клиническую практику современных информативных лабораторных тестов для диагностики ДЖ (сывороточный ферритин (ФС), сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР), гепцидин), неудовлетворительные результаты лечения и профилактики ЖДА, о чем и свидетельствует высокая распространённость анемии у детей, женщин репродуктивного возраста и беременных [Stevens G. A., Finucane M. M., De-Regil L. M. et al., 2013]. Пероральные препараты железа составляют основу профилактики и лечения ЖДА. Для лечения ДЖ в настоящее время используют железосодержащие препараты, которые различаются по дозировке, составу, химическому состоянию железа (форма Fe^{2+} или Fe^{3+}), а также биодоступностью, эффективностью, частотой побочных эффектов и стоимостью терапии [Румянцев А. Г., Масчан А. А., 2015]. Количество работ отечественных авторов, посвящённых сравнительной эффективности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у детей, ограничено [Мачнева Е.Б., 2016]. Анализ публикаций по этой тематике свидетельствует о противоречивости данных по сравнительной эффективности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у пациентов с дефицитом железа. Окончательно не решён вопрос и о сравнительной токсичности препаратов на основе Fe^{2+} и Fe^{3+} . Препараты, содержащие ионы металлов переменной валентности, в организме человека вызывают усиленное образование продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), тем самым увеличивая «оксидативный стресс», который может быть причиной или важной составляющей многих серьёзных заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, бесплодие, синдром хронической усталости), а также

составляющей процесса старения [Кириленко Е. А., Онопко В. Ф., 2017; Giacco F., Brownlee M., 2010; Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M. et al., 2010; Romano A. D., Serviddio G., Bellanti F. et al., 2010; Rodrigo R., González J., Paoletto F., 2011; Bonda D. J., Wang X., Perry G. et al., 2010; Kennedy G., Spence V. A., McLaren M. et al., 2005]. С другой стороны, препараты на основе железа (III) гидроксид полимальтозата обладают более длительным временем всасывания в кишечнике человека, а длительное применение препарата у пациентов раннего возраста достоверно чаще вызывает запоры [Jacobs P., Wormald L. A., Gregory M. C., 1979; Jacobs P., Johnson G., Wood L., 1984]. Анализ существующих литературных данных показывает, что количество работ, посвящённых проблеме сравнительной эффективности и безопасности пероральной ферротерапии при железодефицитной анемии невелико. Исследованию сравнительной эффективности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у взрослых посвящено несколько работ зарубежных авторов. Jacobs с соавт. в исследовании 1979 и 1984 года, а также в исследованиях 1993 и 2000 года показал, что биодоступность сульфата железа и железа в форме полимальтозного комплекса сопоставима в стандартных суточных дозировках, абсорбция препарата Fe^{3+} ниже, чем препарата Fe^{2+} , а количество нежелательных явлений (НЯ) больше у лиц, принимавших для лечения препараты двухвалентного железа. Схожие выводы можно сделать, проанализировав работы Langstaff R.J. (1993), Saha L. с соавт. (2007), Ortiz R. с соавт. (2011). Количество работ, посвящённых этой проблеме у детей, весьма ограничено. Часть исследований показали одинаковую эффективность препаратов Fe^{3+} и Fe^{2+} в лечении и профилактике ЖДА [Murahovschi J., Stein M. L., Caraffa R. C. et al., 1987; Jaber L., Rigler S., Taya A. et al., 2010; Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E., 2011]. Schmidt B. J. et al. (1985) отметили одинаковую эффективность и частоту побочных явлений. Исследование Haliotis F.A. (1998) показало, что использование препаратов Fe^{2+} оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект по сравнению с препаратами Fe^{3+} , а частота НЯ приблизительно одинаковая. Мачнева Е. Б. (2016) в своей диссертационной работе показала, что препараты на основе Fe^{3+} восстанавливают концентрацию Нв в общем анализе крови и запасы железа в организме быстрее, оказывая при этом меньшее количество НЯ по сравнению с препаратами на основе Fe^{2+} . При тщательном поиске работ, посвящённых сравнительной оценке токсичности препаратов двух- и трёхвалентного железа с использованием метода комплексного определения продуктов ОМБ, не было найдено. Таким образом, выбор перорального лекарственного препарата для стартовой терапии ЖДА на основе сравнительной эффективности и безопасности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} , является одной из нерешённых проблем в клинической практике.

Цель исследования: оценить и сравнить эффективность и безопасность применения пероральных препаратов Fe^{3+} (железа (III) гидроксид полимальтозат) и Fe^{2+} (железа сульфат (II)) в стандартных дозировках для лечения железодефицитной анемии у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить распространённость железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у детей, проживающих на территории города Рязани и Рязанской области.
2. Сравнить динамику основных эритроцитарных показателей (Hb, MCV) у детей с железодефицитной анемией, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат и сульфат железа (II) в исследуемых группах.
3. Проанализировать динамику восполнения запасов железа по концентрации ферритина сыворотки у пациентов исследуемых групп на фоне приёма препаратов Fe^{3+} (железа (III) гидроксид полимальтозат) и Fe^{2+} (сульфат железа (II)).
4. Сравнить частоту нежелательных явлений при приёме железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфат железа (II).
5. Оценить количественные и качественные показатели окислительно модифицированных белков, а также резервно-адаптационного потенциала на фоне лечения железодефицитной анемии железа (III) гидроксид полимальтозатом и сульфатом железа (II).
6. На основании полученных данных о преимуществах в эффективности и безопасности сравниваемых препаратов обосновать применение препарата железа для стартовой ферротерапии железодефицитной анемии у детей.

Научная новизна исследования:

В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования были получены данные о распространённости ЖДА и ЛДЖ у детей и подростков города Рязани и Рязанской области. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков города Рязани и Рязанской области соответственно. ЖДА выявлена у 7,4% и 10,8% детей соответственно. Впервые токсичность препаратов железа оценивалась методом комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в биологических жидкостях. Определяли количественные и качественные показатели окислительно модифицированных белков, а также резервно-адаптационного потенциала на фоне лечения ЖДА пероральными формами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфатом железа (II). Показана более высокая эффективность и более высокая токсичность сульфата железа (II) по сравнению с железа (III) гидроксид полимальтозатом.

Практическая значимость. В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования было установлено, что железодефицитные состояния широко распространены среди детей города Рязани и Рязанской области. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков по городу Рязани и Рязанской области соответственно. ЖДА выявлена у 7,4% и 10,8% обследованных детей. В результате проведённого исследования получены данные по сравнительной эффективности Fe^{2+} и Fe^{3+} пероральных препаратов железа, которая оценивалась по темпам прироста Hb, MCV, ФС. Препараты из обеих групп оказались эффективными при лечении ЖДА у детей (увеличение Hb на 10 и более г/л по истечении месяца лечения). Однако, препарат сульфата железа

(II) показал более высокую эффективность на основании анализа полученных данных Hb по сравнению с ГПК железа (III): $115,35 \pm 9,47$ г/л против $106,52 \pm 12,30$ г/л ($p=0,008$) через 1 месяц терапии и $124,80 \pm 10,97$ г/л в группе сульфата железа (II) против $116,83 \pm 10,15$ г/л в группе ГПК (III) ($p=0,019$) через 2 месяца терапии. Через 3 месяца достоверно значимых отличий отмечено не было ($130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата, $p=0,092$). В результате приёма препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} были выявлены статистически значимые различия в количестве НЯ (НЯ были выявлены у 48,4% пациентов, принимавших сульфат железа (II) и у 16,13% пациентов, получивших ГПК железа (III) $p=0,0053$). Помимо подсчёта общего количества НЯ, получены данные о степени выраженности «окислительного стресса», а также оценён риск возможных НЯ с помощью комплексной оценки содержания продуктов ОМБ на фоне приёма пероральных препаратов железа. Полученные данные по сравнительной эффективности и токсичности препаратов сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата помогут практикующим врачам оценить степень риска появлений НЯ и окажут помощь в вопросе выбора препарата для стартовой терапии ЖДА у детей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Распространённость латентного дефицита железа составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков по городу Рязани и Рязанской области соответственно. Железодефицитная анемия выявлена у 7,4% и 10,8% обследованных детей.
2. Эффективность лечения железодефицитной анемии (по достигнутой концентрации Hb) препаратами сульфата железа (II) при лечении ЖДА достоверно выше по сравнению с препаратами железа (III): $115,35 \pm 9,47$ г/л против $106,52 \pm 12,30$ г/л ($p=0,008$) через 1 месяц терапии и $124,80 \pm 10,97$ г/л в группе сульфата железа (II) против $116,83 \pm 10,15$ г/л в группе ГПК (III) ($p=0,019$) через 2 месяца терапии. Через 3 месяца достоверно значимых отличий отмечено не было: $130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$).
3. Частота нежелательных явлений на фоне приёма препаратов железа (III) гидроксид полимальтозата статистически достоверно меньше, чем при приёме препаратов сульфата железа (II): у 48,4% и 16,13% соответственно ($p=0,0053$).
4. Продукция продуктов окислительной модификации белков в группе пациентов, получавших сульфат железа (II) оказалась статистически достоверно более высокой в первый месяц терапии по сравнению с пациентами, получавшими железа (III) гидроксид полимальтозат.
5. При выборе стартовой терапии железодефицитной анемии у детей раннего возраста предпочтение следует отдавать препаратам железа (III) гидроксид полимальтозата, вследствие хорошей переносимости, достаточного эффекта от проводимой терапии, а также менее выраженного оксидативного стресса по сравнению с препаратами сульфата железа (II).

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 1-2 декабря 2016 года); Всероссийской образовательно-научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева (Рязань, 3-4 февраля 2017 года); 10th World Pediatric Congress (Dubai, UAE, September 28-29, 2017); IV межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке (Рязань, 5-7 октября 2017 года), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 29-30 ноября 2018 года), X Конгрессе НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (Сочи, 25–27 апреля 2019 г.), V Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 25-летию научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (Рязань, 26-28 сентября 2019 года).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном совещании кафедр детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 20 июня 2019 г., протокол №1.

Внедрение результатов исследования в практику. Данные, полученные в ходе выполнения работы, используются в преподавании и чтении лекций для студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФДПО на кафедрах ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Тактика выбора препарата для стартовой терапии ЖДА у детей на основе данных о сравнительной эффективности и безопасности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} применяется в практике НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и внедряется в практику детских поликлиник города Рязани и Рязанской области. По материалам исследования подготовлено пособие для врачей «Железодефицитная анемия у детей и подростков».

Публикации. По материалам и данным, полученным в ходе диссертационного исследования, опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, а также 1 пособие для врачей.

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы самостоятельно были выполнены: ретроспективный анализ данных распространённости ЖДА и ЛДЖ на территории Рязанской области и города Рязани, разработка протоколов исследования, подбор пациентов, клинико-anamnestическое обследование детей, анализ существующей литературы по данной тематике, сбор материала для проведения лабораторных исследований, самостоятельное проведение некоторых лабораторных исследований,

динамический контроль за лечением пациентов с ЖДА, интерпретация клинико-лабораторных результатов, статистический анализ, подготовка публикаций по теме исследования, подготовка пособия по изучаемой теме, оформление диссертационной работы и автореферата.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.21 – Педиатрия (Медицинские науки) – и областям исследования п. №4 «Обмен веществ у детей. Микронутриентная недостаточность», п. №6 «Внутренние болезни детей».

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающих 162 источника зарубежных и отечественных авторов, двух приложений. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и 30 таблицами.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на базе научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (ректор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – доктор медицинских наук, профессор Р. Е. Калинин; директор НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – доктор медицинских наук, профессор В. Г. Демихов).

С целью изучения распространенности дефицита железа у детей на территории Рязани и Рязанской области был проведен ретроспективный анализ данных лабораторного обследования 260 детей и подростков в возрасте от 1 года до 15 лет. Всего были проанализированы результаты исследования гемограммы и ферритина сыворотки 141 (54,2%) девочки и 119 (45,8%) мальчиков. Из них жителями Рязани были 122 (46,9%), проживали в районах Рязанской области 138 (53,1%)

Для оценки эффективности и безопасности пероральных препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} при лечении детей с ЖДА было проведено рандомизированное, проспективное исследование, в которое были включены 62 ребёнка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с подтверждённым диагнозом ЖДА. Пациенты 1-ой группы (n=31) - дети и подростки, получавшие в качестве стартовой ферротерапии железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер, «Вифор (Интернэшнл) Инк.», Швейцария); 2-я группа (n=31) - дети и подростки, получавшие в качестве стартовой ферротерапии сульфат железа (II) (Актиферрин, «Меркле ГмбХ», Германия). Лекарственная форма препарата железа назначалась в зависимости от возраста и удобства применения (капли для приёма внутрь, сироп, капсулы, таблетки). Суточная доза препарата сульфата железа (II) разделялась на 2 приёма. Железа (III) гидроксид полимальтозат пациенты принимали 2 раза в день во время или сразу же после приёма пищи. Длительность исследования составила 3 месяца от начала приёма препарата железа. Дозы препаратов рассчитывались в

соответствии с современными федеральными клиническими рекомендациями [Румянцев А. Г., Масчан А. А., 2015].

Критерии включения в исследование: возраст от 6 мес. до 17 лет включительно, диагноз ЖДА, подтвержденный исследованием гемограммы, биохимических показателей обмена железа и ФС, отсутствие признаков острого заболевания (по данным объективного обследования, отсутствия лейкоцитоза/лейкопении и сдвигов в лейкоцитарной формуле), отсутствие сопутствующих хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний, форма информированного согласия, подписанная родителем или законным представителем ребёнка до проведения каких-либо процедур, пациенты, не получавшие лечения до исследования по данному случаю заболевания (для второй части исследования).

В исследование не были включены (или были исключены) пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из перечисленных критериев: наличие сопутствующих острых инфекционных заболеваний, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь и другие воспалительные заболевания ЖКТ, известная гиперчувствительность к препаратам железа, применяемым в данном исследовании, талассемия, отказ от дальнейшего исследования родителей или законных представителей пациента на ранней стадии;

В качестве лабораторных критериев исключения использовали положительные результаты тестов: антитела к тканевой трансаминазе, антитела к *H. pylori* (M+G), антитела к лямблиям (M+G).

Результаты 12 пациентов не вошли в исследование по различным причинам. Из 6 детей группы сульфата железа (II) – 1 ребёнок исключён из-за выявленной в ходе работы сопутствующей патологии (выявлена *H. pylori* – инфекция, ребёнок был направлен для дообследования и дальнейшего лечения к гастроэнтерологу), 2 пациента – не явились на повторные осмотры (исключение на ранней стадии исследования, информация о пациентах, а также рекомендации о дальнейшем ведении переданы участковому педиатру по месту жительства), у 3 пациентов было выявлено сочетание ЖДА и малой формы β -талассемии. Из 6 детей группы железа (III) гидроксид полимальтозата – 3 пациента не явились на повторные осмотры (исключение на ранней стадии исследования, информация о пациентах, а также рекомендации о дальнейшем ведении передана участковому педиатру по месту жительства), 2 ребёнка – из-за выявленной в ходе работы сопутствующей патологии (выявлена *H. pylori* – инфекция, ребёнок был направлен для дообследования и дальнейшего лечения к гастроэнтерологу), у 1 пациента было выявлено сочетание ЖДА и малой формы β -талассемии.

Для подсчета гемограммы использовали автоматический гематологический анализатор (Sysmex 2000i, Япония) с определением концентрации Hb и среднего объёма эритроцита (MCV), количество ретикулоцитов (Ret). Помимо эритроцитарных показателей и индексов у пациентов, включённых в исследование, проводили забор крови из локтевой вены натощак для определения показателей обмена железа и в отдельную пробирку для исследования процессов ОМБ. Образцы сыворотки для

исследования процессов ОМБ замораживались и хранились в морозильной камере при температуре -200°C . Биохимические показатели (СЖ – сывороточное железо) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (ACCENT 300, Польша); ФС – на автоматическом микропланшетном фотометре (StatFAX 3200, США).

Диагноз ЖДА был установлен на основании критериев, установленных действующими клиническими рекомендациями (Румянцев А. Г., Масчан А. А., 2015): - снижение концентрации Нб; - снижение MCV менее 80 фл.; - концентрация СЖ менее 12,5 мкмоль/л; - снижение ФС менее 30 мкг/л;

Для оценки сравнительной клинической и лабораторной эффективности лечения препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) в ходе выполненной работы было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование. Проведён физикальный осмотр детей, сбор анамнеза, проанализирована имеющаяся медицинская документация (формы 112/у, 026/у). Учитывались все имеющиеся у пациентов симптомы анемии и сидеропении. Данные обследования детей вносили в разработанную нами статистическую карту.

В зависимости от степени тяжести анемии, пациентов распределяли на 3 группы (лёгкая степень – концентрация Нб 90–110 г/л, средняя степень – концентрация Нб 70–89 г/л, тяжёлая степень – концентрация Нб менее 70 г/л. После стратификации детей на группы в зависимости от степени тяжести анемии пациенты каждой группы были дополнительно разделены на 2 группы с использованием таблицы случайных чисел (рис. 1).

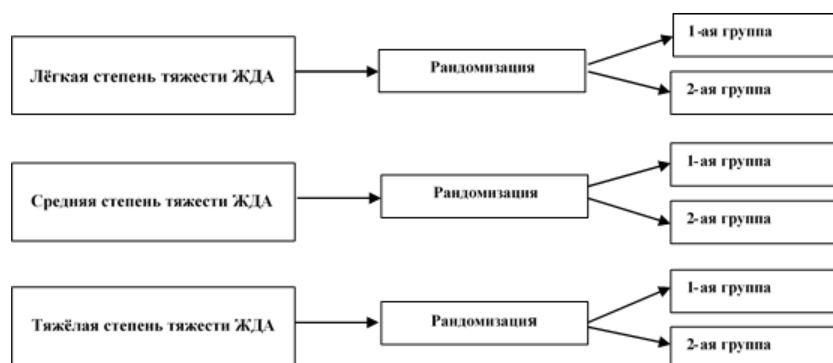


Рисунок 1. Дизайн рандомизированного исследования сравнительной эффективности и безопасности препаратов железа (III) гидроксид полимальтозата (1-я группа) и сульфата железа (II) (2-я группа) у детей с ЖДА

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании критериев ВОЗ, указанных в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЖДА у детей и подростков:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается по сравнению с их количеством до начала лечения;

- повышение концентрации Нб к концу 4 недели лечения препаратами железа на 10 г/л по отношению к исходным значениям до лечения;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3 месяца от начала лечения, что контролируется по нормализации концентрации ФС (более 30 мкг/л).

Токсичность препаратов железа оценивали на основании частоты НЯ на фоне проводимой терапии, а также с учётом данных об изменении продуктов ОМБ на фоне приёма препаратов железа.

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

Уровень карбонильных производных белков в биологическом материале определяли с использованием способа комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в тканях и биологических жидкостях по авторской методике к.м.н. М.А. Фоминой с соавторами.

Принцип метода и нового способа основан на спектрофотометрической регистрации 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в реакции карбонильных производных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином, с последующим анализом площади под кривой спектра поглощения ДНФГ-derivатов карбонильных производных белков благодаря выведенной формуле:

$$S_{\text{омб}} = S_{\text{АДНФГ}uv} + S_{\text{АДНФГ}vs} + S_{\text{КДНФГ}uv} + S_{\text{КДНФГ}vs}$$

Критерии, содержащиеся в предлагаемом способе, дают возможность адекватно осуществить комплексную оценку содержания продуктов ОМБ по следующим направлениям:

1. Вычислить математическим путем общее количество карбонильных производных белков ($S_{\text{омб}} = S_{\text{АДНФГ}uv} + S_{\text{АДНФГ}vs} + S_{\text{КДНФГ}uv} + S_{\text{КДНФГ}vs}$), используя спектр окислительной модификации протеинов. При этом в спектре выделяются участки, которые характеризуют:

а) количество АДНФГ и КДНФГ, регистрируемых как в области УФ-света, так и в области видимого света спектра;

б) источники образовавшихся карбониллов - количество производных нейтрального характера характеризует степень повреждения аминокислотных остатков нейтрального характера ($S_{\text{АДНФГ}uv} + S_{\text{КДНФГ}uv}$) и аналогичным образом основного ($S_{\text{АДНФГ}vs} + S_{\text{КДНФГ}vs}$).

2. Подсчитать долю суммарного количества АДНФГ и/или КДНФГ относительно общего содержания карбонильных производных белков с целью анализа:

а) этапов окислительного стресса: сумма АДНФГ ($S_{\text{АДНФГ}uv} + S_{\text{АДНФГ}vs}$) - первичные маркеры и сумма КДНФГ ($S_{\text{КДНФГ}uv} + S_{\text{КДНФГ}vs}$) - вторичные маркеры;

б) функционального состояние клетки при накоплении окисленных белков - накопление альдегидов (*САДНФГuv.* + *САДНФГvs.*) провоцирует процесс фрагментации, а кетонов - агрегацию белков (*СКДНФГuv.* + *СКДНФГvs.*).

3. Произвести оценку резервно-адаптационного потенциала, используя значения площадей под кривой спонтанной и индуцируемой по реакции Фентона окислительной модификации белков.

Статистическая обработка полученных данных проведена согласно руководству по медицинской статистике с применением современных методик математического анализа, а именно, с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0». Проверку нормальности распределения данных производили с использованием критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Параметрические данные описывали с помощью среднего квадратичного отклонения, непараметрические - при помощи медианы и межквартильного (25% и 75%) распределения. Достоверность различий вариационных рядов с распределением отличным от нормального определялось с помощью критерия Фишера, для нормального распределения – с помощью критерия Стьюдента. Для оценки качественных переменных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространённость ЖДА и ЛДЖ в городе Рязани и Рязанской области

Данные ретроспективного анализа данных лабораторного обследования 122 детей в период с 2013 по 2015 год, проживающих в городе Рязани и Рязанской области, показали высокую распространённость дефицита железа.

Так, ЛДЖ выявлен у 23,9% детей в Рязанской области. ЖДА подтверждена у 10,8% обследованных детей. В городе Рязани показатели ниже: 18,8% - дети с ЛДЖ, 7,4% - дети с диагнозом ЖДА (табл. 1)

Таблица 1

Данные распространённости ЛДЖ и ЖДА среди детей Рязани и Рязанской области.

Обследовано	ЛДЖ	ЖДА
Рязанская область		
Мальчики (n=60)	11 (18,3%)	6 (10%)
Девочки (n=78)	22 (28,2%)	9 (11,5%)
Всего (n=138)	33 (23,9%)	15 (10,8%)
Рязань		
Мальчики (n=54)	7 (12,4%)	4 (7,4%)
Девочки (n=68)	16 (23,5%)	5 (7,4%)
Всего (n=122)	23 (18,8%)	9 (7,4%)
Всего		
Мальчики (n=114)	18 (15,8%)	10 (8,8%)
Девочки (n=146)	38 (26,0%)	14 (9,6%)
Итого (n=260)	56 (21,5%)	24 (9,2%)

**Данные сравнительной эффективности пероральной терапии на фоне применения
сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата.**

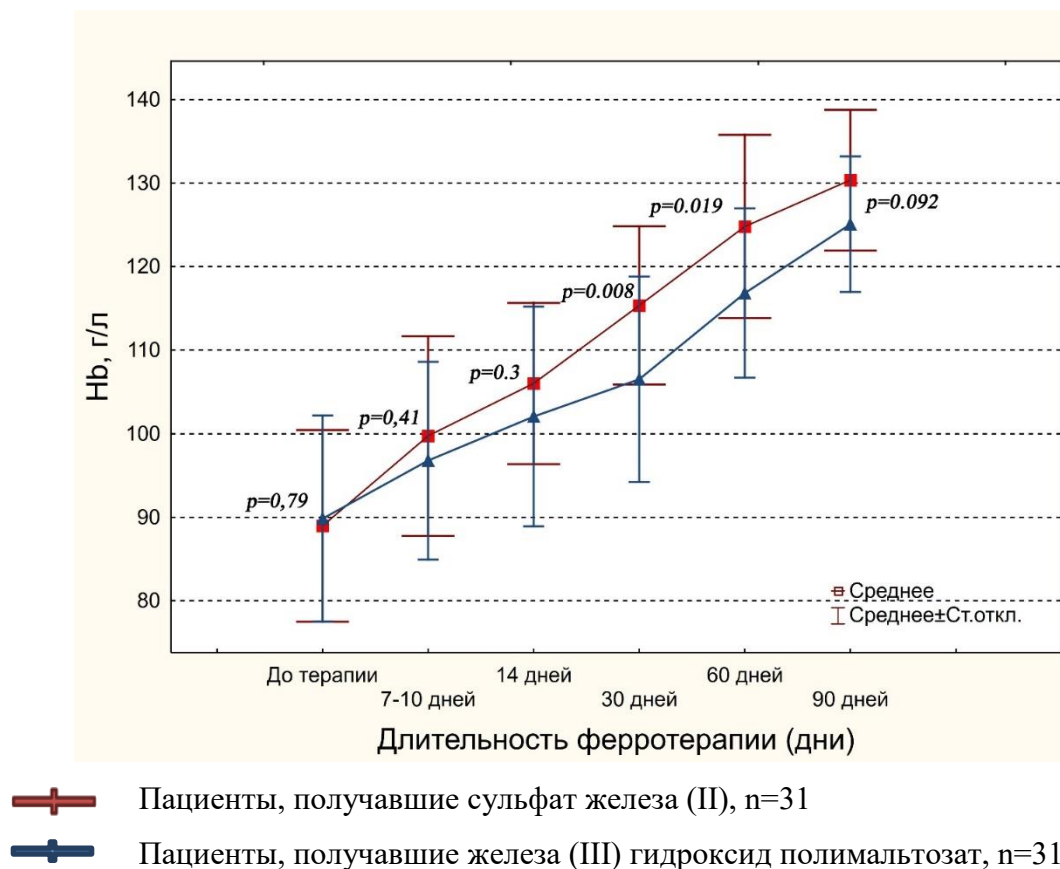


Рисунок 2. Динамика концентрации Hb на фоне пероральной ферротерапии в группах, получавших сульфат железа (II) и ГПК железа (III).

Средние значения концентрации Hb в 1 и 2 группах через 1 месяц пероральной ферротерапии составили $115,35 \pm 9,47$ г/л и $106,52 \pm 12,30$ г/л соответственно ($p=0,008$) (рис.2).

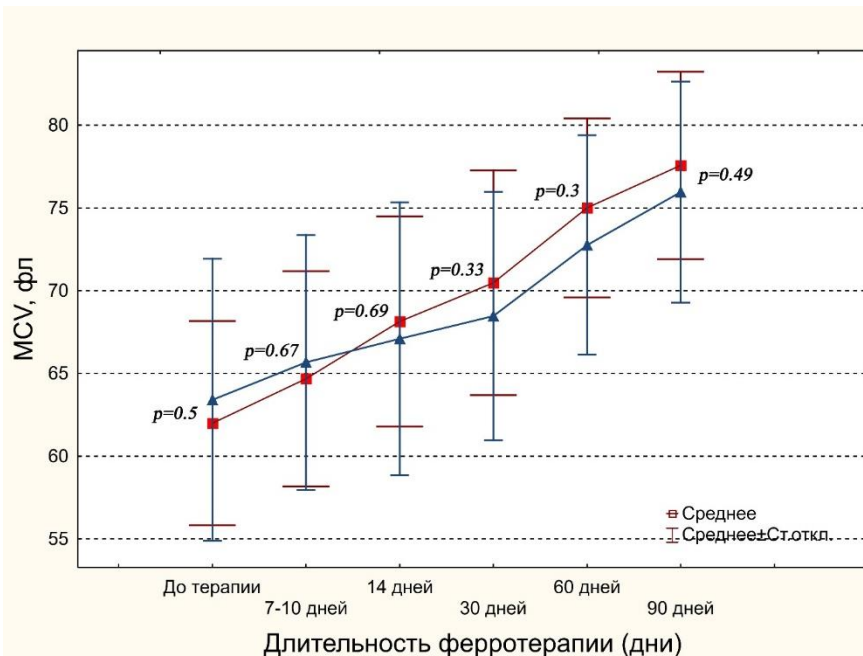
Повышение концентрации Hb через месяц лечения пероральными препаратами железа более 10 г/л в обеих группах свидетельствует об эффективности проводимой ферротерапии.

Через 2 месяца ферротерапии среднее значение концентрации Hb у детей, получавших сульфат железа (II) оказалось статистически значимо выше по сравнению с детьми, принимавшими железа (III) гидроксид полимальтозат ($124,80 \pm 10,97$ г/л против $116,83 \pm 10,15$ г/л) ($p=0,019$).

Статистически значимых различий в концентрации Hb через 3 месяца лечения не наблюдалось ($130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$).

Динамика MCV у детей с ЖДА на фоне терапии препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

Через 3 месяца ферротерапии в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями MCV: $77,58 \pm 5,66$ fl в 1 группе против $75,96 \pm 6,63$ fl во 2 группе ($p=0,49$) (рис. 3).



Пациенты, получавшие сульфат железа (II), n=31



Пациенты, получавшие железа (III) гидроксид полимальтозат, n=31

Рисунок 3. Динамика MCV на фоне пероральной ферротерапии в группах, получавших сульфат железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозат

Динамика ферритина сыворотки крови у детей с ЖДА на фоне терапии препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

Через 1 месяц ферротерапии в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями ФС: $10,8$ [7,85; 20,35] мкг/л в 1 группе против $5,0$ [2,88; 7,95] мкг/л во 2 группе ($p=0,095$).

Через 3 месяца ферротерапии отмечено, что средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат: $22,6$ [14,95; 27,35] мкг/л против $11,65$ [8,25; 15,68] мкг/л соответственно ($p=0,0085$) (рис. 4).

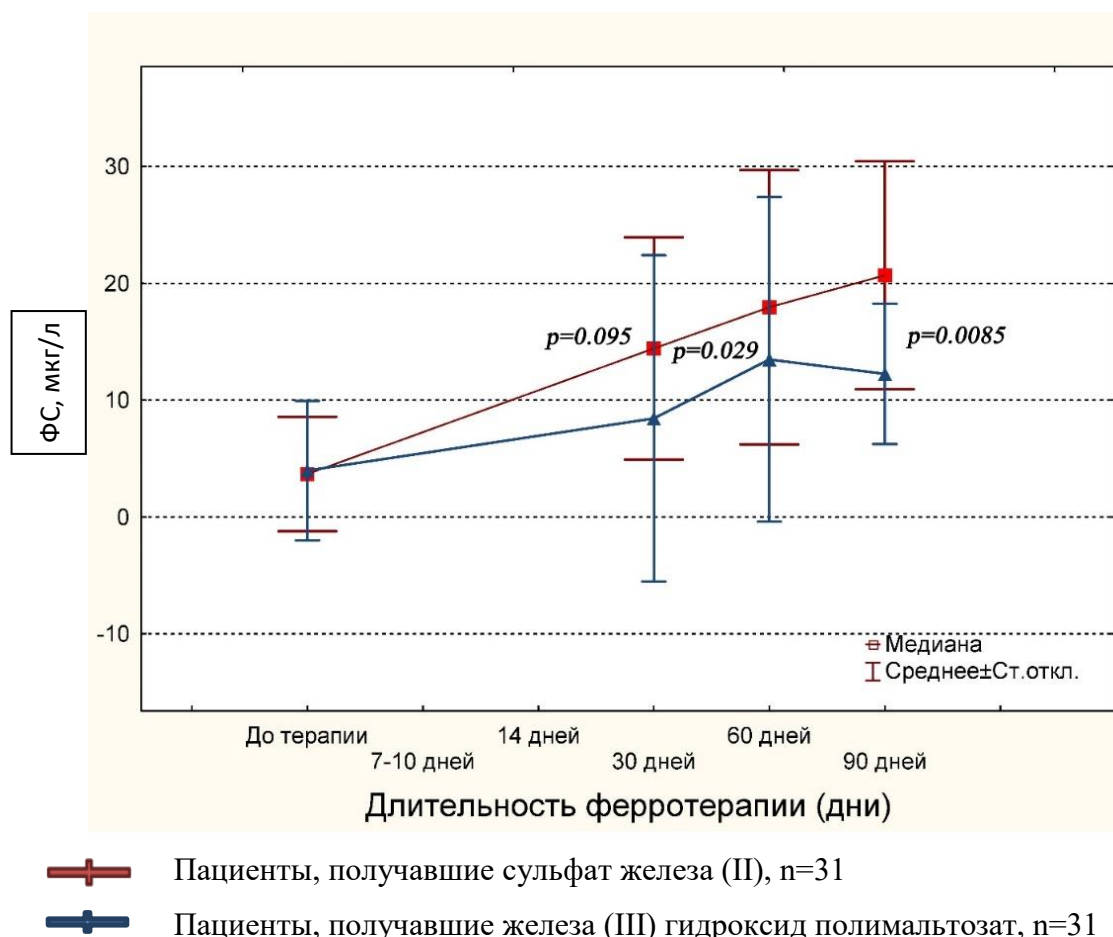


Рисунок 4. Динамика концентрации ферритина сыворотки на фоне пероральной ферротерапии в группах, получавших сульфат железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозат

Клиническая оценка ответа на лечение препаратами железа

Клиническая оценка эффективности лечения препаратами железа у всех пациентов показала, что к концу терапии произошло статистически значимое уменьшение количества таких симптомов анемии, как слабость, вялость, снижение переносимости физических нагрузок и бледность кожных покровов и слизистых оболочек (табл. 2).

Анализ НЯ на фоне лечения препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

НЯ на фоне пероральной ферротерапии были выявлены у 15 (48,4%) из 31 пациента, принимавших сульфат железа (II) и у 5 (16,13%) из 31 пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат. Статистические данные оказались статистически значимыми ($p=0,0054$) (табл. 3).

Таблица 2

Клиническая оценка ответа на лечение препаратами железа.

Симптом анемии	Группа сульфата железа (II), n=31						Группа ГПК железа (III), n=31					
	до начала терапии		через 1 месяц терапии		через 3 месяца терапии		до начала терапии		через 1 месяц терапии		через 3 месяца терапии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабость	9	29	4	12,9	0	0	10	32	6	19,3	1	3,2
Вялость	7	22,6	1	3,2	0	0	8	25,8	1	3,2	0	0
Головокружение	6	19,3	1	3,2	0	0	4	12,9	2	6,5	0	0
Снижение переносимости физических нагрузок	8	25,8	5	16,1	1	3,2	9	29	5	16,1	0	0
Головная боль	2	6,5	1	3,2	1	3,2	4	12,9	1	3,2	0	0
Раздражительность	9	29	6	19,3	2	6,5	7	22,6	5	16,1	4	12,9
Бледность кожных покровов и слизистых оболочек	26	83,9	16	51,6	1	3,2	22	70,1	18	58,1	1	3,2
Тахикардия	5	16,1	3	9,7	0	0	5	16,1	4	12,9	0	0
Систолический шум	30	96,8	11	35,5	0	0	26	83,9	13	41,9	0	0
Снижение аппетита	28	90,3	6	19,3	0	0	25	80,7	16	51,6	3	9,7

Получены статистически значимые различия между жалобами до начала терапии и жалобами на фоне лечения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Количество НЯ в результате приема сульфата железа (II) и ГПК железа (III)

Препарат	Сульфат железа (II) n=31	Железа (III) гидроксид полимальтозат n=31	p
Диарея	3 (9,67 %)	1 (3,23 %)	0,30
Запор	1 (3,23 %)	2 (6,45 %)	0,56
Рвота, тошнота	3 (9,67 %)		0,07
Боли в животе	1 (3,23 %)		0,31
Раздражительность		2 (6,45 %)	0,15
Окрашивание эмали зубов	7 (22,6 %)		0,0038
Всего	15 (48,4 %)	5 (16,13 %)	0,0053

В данной таблице не были указаны пациенты, которые прекратили участие в исследовании в связи с выраженными НЯ при приёме сульфата железа (II):

- 1 пациент был вынужден закончить участие в исследовании из-за выраженного диарейного синдрома;
- 1 пациент – из-за выраженного болевого синдрома в области верхней трети живота;
- 1 пациент – из-за появления выраженного рвотного рефлекса через 3-5 минут после приёма сульфата железа (II).

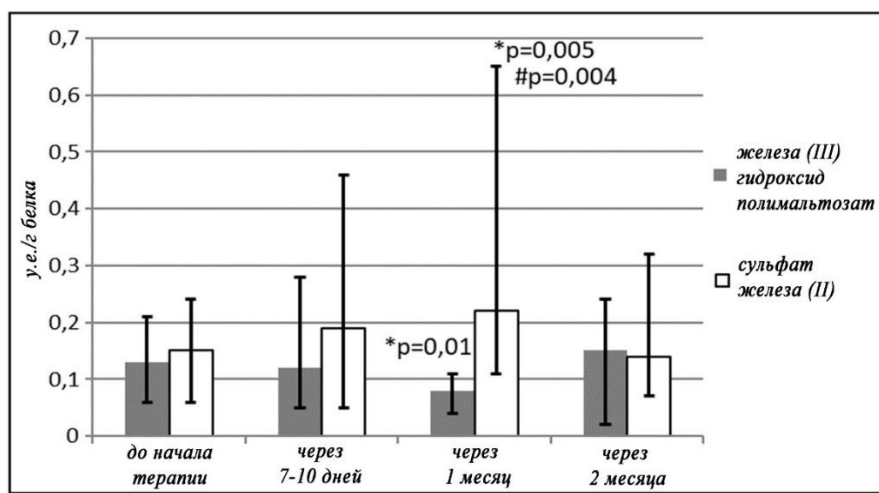
Все вышеизложенные НЯ были купированы в течение 2-х дней после отмены сульфата железа (II). Пациенты продолжили дальнейшее наблюдение и лечение вне клинического исследования в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по лечению ЖДА у детей и подростков.

Пациентов из группы железа (III) гидроксид полимальтозата, прекративших исследований из-за выраженных НЯ на фоне терапии не было.

Анализ токсичности пероральных препаратов железа на основании данных о количественных и качественных изменениях продуктов окислительной модификации белков

В нашей работе степень токсичности препаратов железа была впервые определена с помощью метода комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков.

Первой составляющей данного метода было определение количественные показателей, а именно общего уровня ОМБ. В течении 1-го месяца после приема сульфата железа (II) уровень модифицированных белков повышался, а после приема железа (III) гидроксид полимальтозата снижался относительно показателей до лечения. При более длительном применении препарата сульфата железа (II) происходило восстановление исходного уровня модифицированных белков (рис. 5).



* - статистически значимые отличия от уровня ОМБ до начала терапии ($p \leq 0,05$);
 # - статистически значимые отличия двух групп препаратов железа через 1 месяц терапии ($p \leq 0,05$).

Рисунок 5. Уровень окислительной модификации белков на фоне пероральной ферротерапии

С целью оценки тяжести окислительного стресса мы определяли долю первичных (альдегидные формы) и вторичных (кето-формы) маркеров (рис. 6, 7).

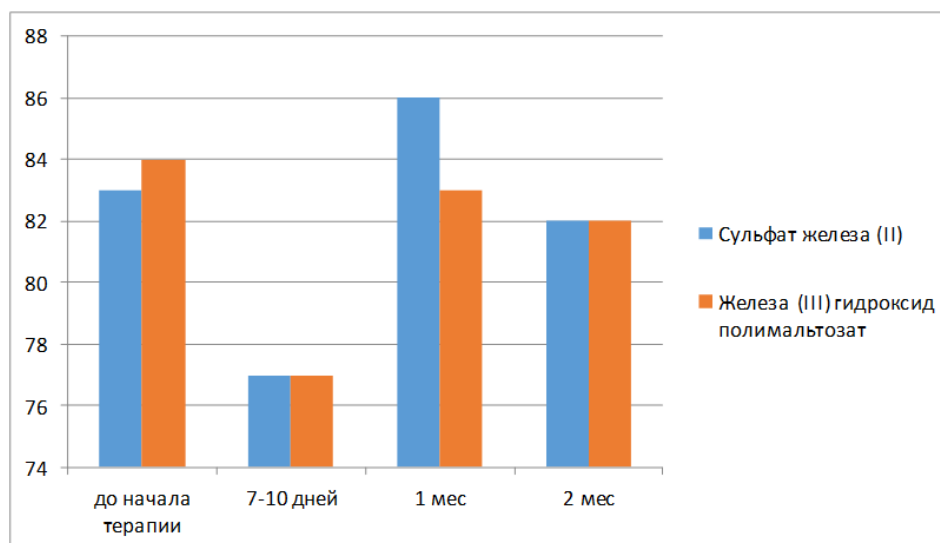


Рисунок 6. Анализ доли первичных маркёров окислительного стресса пациентов до и после лечения препаратами железа

Оценка качественных изменений производилась за счёт определения первичных и вторичных производных в результате окисления боковых аминокислотных остатков полипептидной цепи, которые, по данным литературы, принято считать ранними и поздними маркерами окислительной деструкции белка, характеризующими степень данного процесса. Применение и железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) влияет на соотношение первичных и вторичных маркеров, т.е. окислительный стресс усиливается как при применении одного, так и другого препарата. Однако, через 1 месяц лечения препаратом сульфата железа (II)

происходит резкое увеличение первичных маркёров по сравнению группой железа (III) гидроксид полимальтозата. То есть окислительный стресс более выражен в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II). Важно отметить, что нарастание общего уровня окисленных белков под действием сульфата железа (II) демонстрирует активное, но временное повреждение протеинов, за счёт образования первичных (т.е. ранних) производных.

Учитывая усиление окислительного стресса на фоне приёма пероральных препаратов железа, важен вопрос способности организма противодействовать данным изменениям.

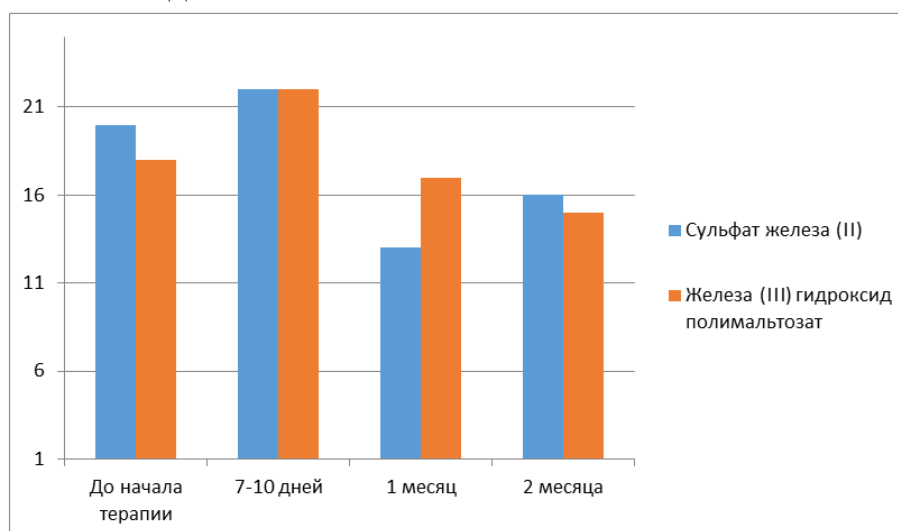


Рисунок 7. Анализ доли вторичных маркёров окислительного стресса пациентов до и после лечения препаратами железа

С этой целью в нашей работе проводилась оценка резервно-адаптационного потенциала. В течении 1 месяца приема препарата железа (III) ГП резервно-адаптационный потенциал увеличивался. А в течении 1 месяц приема препарата сульфата железа (II) резервно-адаптационный потенциал уменьшался. Стоит отметить, что ко второму месяцу лечения отмечалось восстановление исходных показателей (табл. 4).

Таблица 4

Оценка резервно-адаптационного потенциала белков плазмы пациентов до и после лечения двух- и трёхвалентными препаратами железа.

	Железа (III) гидроксид полимальтозат, %	Сульфат железа (II), %
До начала терапии	71,51[55,72;83,29]	76,84[73,45;83,78]
7-10 дней	75,01 [69,82;78,38]	60,80[50,32;77,89]* p=0,001
1 месяц	89,68[87,82;90,66]* p=0,01	66,60[49,14;73,70]* p=0,002
2 месяца	74,96 [54,96;83,73]	79,98[60,40;85,58]* p=0,015

* - статистически значимые отличия от группы контроля ($p \leq 0,05$)

Препараты сульфата железа (II) содержат ионы двухвалентного железа. В связи с этим увеличение уровня карбонильных производных белков может объясняться тем фактом, что протеины повреждаются свободными радикалами, образованными по реакции Фентона. Реактив Фентона, определенный как смесь пероксида водорода и ионов железа, в настоящее время является одним из самых эффективных методов для окисления органических веществ. Генерация реакционноспособных соединений после применения препарата, содержащего Fe^{2+} происходит в результате реакции иона металла с пероксидом водорода: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot$.

Образование $\text{OH}\cdot$ *in vivo* возможно в результате металл-зависимого разрушения перекиси водорода, при этом в качестве металла переменной валентности выступает железо. Кроме этого $\text{OH}\cdot$ является короткоживущим радикалом, поэтому в физиологических условиях повреждение локализовано в местах его образования.

Таким образом, металл переменной валентности Fe^{2+} можно рассматривать в качестве индуктора окислительного стресса по доказанному механизму взаимодействия остатка лизина с ионом Fe^{2+} , при котором образуется Fe^{2+} - белковый координационный комплекс. Ион металла, ассоциированный с металлсвязывающей поверхностью белка, реагирует с пероксидом водорода, что приводит к генерации реакционноспособных соединений, способных разрушать металлсвязывающую поверхность белка и диссоциировать Fe^{2+} - белковый комплекс. Результатом этих превращений является окисление аминокислотных остатков и образование карбонильного производного, в данном случае альдегидного.

Важно отметить, что количество карбонильных производных белков статистически значимо возрастает через 1 месяц и не изменяется через 7-10 дней после приема сульфата железа (II). Известно, что продолжительность реакции Фентона составляет от часов до нескольких суток. В связи с этим, представленный факт может объясняться тем, что 7-10 суток – это латентный период, который характеризуется активацией реакции Фентона, что приводит к снижению пула ионов двухвалентного железа и ингибированию свободно-радикального окисления. Интенсивность окислительного стресса на фоне истощения резервно-адаптационного потенциала характеризуется приростом первичных маркеров, что свидетельствуют о том, что окислительный стресс не переходит в позднюю стадию.

В свою очередь, ионы трехвалентного железа, содержащиеся в препарате ГПК железа (III), не вызывают генерацию свободных радикалов, тем самым снижают уровень карбонильных производных белков. Известно, что Fe^{3+} обладают восстанавливающей способностью, вследствие чего могут окислять антиоксиданты и восстанавливаться до Fe^{2+} по реакции: $\text{Fe}^{3+} + \text{A} = \text{Fe}^{2+} + \text{A1}$, где А – это антиоксидант, А1 – продукт окисления исходного антиоксиданта. Представленная реакция поясняет антиоксидантные свойства железа (III) гидроксид полимальтозата, так как образующийся продукт окисления исходного антиоксиданта также обладает антиоксидантными свойствами. В данном случае, продукт реакции Fe^{2+} не оказывает

токсического действия, так как эффективность реакции Фентона зависит, главным образом, от соотношения $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ и концентрации H_2O_2 , которая не возрастает в условиях генерации антиоксидантов.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что в обеих исследуемых группах ферротерапия была эффективной, поскольку отмечалось повышение концентрации Нб более 10 г/л через 1 месяц лечения, однако на фоне приема сульфата железа (II) концентрации Нб достоверно выше через 1 и 2 месяца терапии, чем при использовании железа (III) гидроксид полимальтозата. Запасы железа так же были статистически достоверно выше в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II). Количество НЯ достоверно меньше в группе пациентов, принимавших ГПК железа (III). Уровень ОМБ достоверно значимо выше при применении препаратов двухвалентного железа, особенно в первый месяц проводимой терапии, что подтверждает их более высокую токсичность по сравнению с препаратами трёхвалентного железа.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ лабораторного обследования 260 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, включавшего гемограмму, комплекс биохимических тестов и ферритин сыворотки установил высокую распространенность ЖДА и ЛДЖ на территории города Рязани (7,4% и 18,8%) и Рязанской области (10,8% и 23,9%).
2. Отмеченное повышение концентрации Нб на 10 г/л и более в обеих группах исследования через 1 месяц терапии пероральными препаратами железа свидетельствует об эффективности и сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата при лечении ЖДА у детей. Целевой уровень Нб был достигнут в обеих группах через 3 месяца лечения, однако был выше при использовании сульфата железа (II) (через 1 месяц пероральной ферротерапии $115,35 \pm 9,47$ г/л и $106,52 \pm 12,30$ г/л соответственно ($p=0,008$), через 2 месяца $124,80 \pm 10,97$ г/л против $116,83 \pm 10,15$ г/л ($p=0,019$), через 3 месяца лечения $130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$)). Статистически значимых различий MCV через 3 месяца терапии в исследуемых группах найдено не было ($77,58 \pm 5,66$ г/л в группе сульфата железа (II) против $75,96 \pm 6,68$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата, $p=0,49$).
3. Концентрация ферритина сыворотки через 3 месяца терапии у пациентов, получавших сульфата железа (II), оказалась статистически более значимой, чем у детей, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат: $22,6$ [14,95; 27,35] мкг/л против $11,65$ [8,25; 15,68] мкг/л соответственно, $p=0,0085$.
4. Неблагоприятные явления чаще наблюдались у пациентов, получавших сульфат железа (II), чем железа (III) гидроксид полимальтозат: 48,4% и 16,13% соответственно, $p=0,0053$.

5. На основании полученных нами результатов, и сульфат железа (II), и железа (III) гидроксид полимальтозат приводят к развитию окислительного стресса, который достоверно более выражен при использовании сульфата железа (II). Препараты на основе железа (III) гидроксид полимальтозата, незначительно увеличивают продукцию свободных радикалов, не оказывая выраженного токсического действия за счёт увеличения резервно-адаптационного потенциала в условиях возрастающей генерации антиоксидантов.

6. Учитывая сравнимую эффективность, но более выраженные токсические свойства сульфата железа (II) по данным количества НЯ и данным оценки продуктов окислительной модификации белков, применение железа (III) гидроксид полимальтозата является предпочтительным для стартовой терапии ЖДА у детей, поскольку сравнительно более высокая токсичность сульфата железа (II) у них представляется нежелательной с этической точки зрения.

Практические рекомендации

1. Учитывая высокую распространённость ДЖ у детей целесообразно усилить работу участковых педиатров по проведению скрининга на ферритин сыворотки у детей групп риска с обязательным включением часто и длительно болеющих детей и девочек-подростков в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЖДА. Своевременная диагностика ДЖ и необходимая ферропрофилактика в группах риска способствуют снижению риска развития анемии.

2. Учитывая сравнимую эффективность, но более выраженные токсические свойства сульфата железа (II) на основании оценки продуктов окислительной модификации белков и количества НЯ, применение железа (III) гидроксид полимальтозата является предпочтительным для стартовой терапии у детей с ЖДА.

3. После нормализации концентрации Нб на фоне пероральной ферротерапии необходимо продолжать лечение препаратами железа (в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями до 3 месяцев при легкой, 4,5 мес. при среднетяжелой и 6 мес. при тяжелой ЖДА), поскольку насыщение запасов железа в депо происходит гораздо медленнее, чем повышение Нб.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лебедев В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии (обзор литературы) / Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Аиари М., Фомина М. А. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15. – №. 4. – С. 5-12; 8/1,6 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,271.

2. **Лебедев В.В.** Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов Fe^{3+} (гидроксид полимальтозат) и Fe^{2+} (железа сульфат) в стандартных дозировках для лечения железодефицитной анемии у детей / **Лебедев В.В.**, Демихов В.Г. // Сборник материалов III Межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемии в XXI веке 15-17 октября 2015 года». Рязань. ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.; 5/2,5 с.
3. **Лебедев В.В.** Влияние пероральной ферротерапии на процесс окислительной модификации белков у детей с железодефицитной анемией / **Лебедев В.В.**, Абаленихина Ю.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Фомина М.А. // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. – 2016. – С. 180-186; 7/1,4 с.
4. **Лебедев В.В.** Сравнительная эффективность и безопасность применения двух- и трёхвалентных препаратов железа у детей с ЖДА с использованием метода оценки продуктов окислительной модификации белков / **Лебедев В.В.**, Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Фомина М.А., Кравцова И.Б. // VI Всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты гематологии и гепатологии», Москва, 2016 – С. 5; 5/1 с.
5. **Лебедев В.В.** Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков как способ оценки эффективности и безопасности пероральной ферротерапии железодефицитной анемии у детей / **Лебедев В.В.**, Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., Кравцова Н.Б. // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова / редкол.: Р.Е. Калинин, В.А. Кирюшин, И.А. Сучков; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ, 2016. – 508 с.; 4/0,67 с.
6. **Lebedev V. V.** Comparative efficacy and safety of the iron hydroxide (III) hydroxide complex and iron (II) sulphate treatment for children with iron deficiency anemia / **Lebedev V.V.**, Demikhov V.G., Zhurina O.N., Fomina M.A., Dmitriev A.V. // 10 world pediatric congress. 28-29 September 2017, Dubai, UAE. Oral presentation + theses.; 1/0,2 p.
7. **Лебедев В.В.** Выбор стартовой терапии ЖДА у детей на основе данных о сравнительной эффективности и безопасности пероральных препаратов железа / **Лебедев В.В.**, Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Абаленихина Ю.В., Кравцова Н.Б. // IV межрегиональная научно-практическая конференция «Диагностика и лечение анемий в XXI веке (5-7.10.17, Рязань)
8. **Лебедев В.В.** Количественные и качественные изменение продуктов окислительной модификации белков на фоне пероральной ферротерапии ЖДА у детей / **Лебедев В.В.**, Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Фомина М.А., Кравцова Н.Б. VII Всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты гематологии и гепатологии». Москва, 2017 – С. 6; 6/1,2 с.
9. **Лебедев В.В.** Сравнительная эффективность внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии при анемиях у беременных / Аиари М., Демихов В.Г., Мирон И.М,

Лебедев В.В., Инякова Н.В., Головицина О.А., Румянцев А.Г. // Репродуктивное здоровье детей и подростков / 2017, Москва, №2, С. 48-55; 8/1,14 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,485.

10. Лебедев В.В. Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух- и трёхвалентных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей / Лебедев В.В., Демихов В.Г., Фомина М.А., Демихова Е.В., Кравцова Н.Б., Дмитриев А.В. // Педиатрия. 2018; 97 (5): 47–53; 7/1,17 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,541.

11. Лебедев В.В. Выбор стартовой терапии ЖДА у детей на основе данных об эффективности и токсичности препаратов железа / Лебедев В.В., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Журина О.Н. // 10 конгресс НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» г. Сочи 25-27 апреля 2019. Тезисы + постерный доклад.

12. Лебедев В.В. Особенности выбора препарата для стартовой терапии железодефицитной анемии у детей / Лебедев В.В., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Абаленихина Ю.В. Дмитриев А.В. // Врач. №5., 2019, Т. 30, С. 19-26.; 8/1,6 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,486.

13. Лебедев В.В. Железодефицитные синдромы как основа персонифицированного подхода к лечению анемий в педиатрической практике / Демихов В.Г., Лебедев В.В., Демихова Е.В., Абаленихина Ю.В., Дмитриев А.В. // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – № 2. – С. 80-84; 5/1 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,407.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

MCV – средний объём эритроцита

Ret – ретикулоциты

ДЖ – дефицита железа

ЖДА – железодефицитная анемия

НЯ – нежелательные явления

ОМБ – окислительная модификация белков

СЖ – сывороточное железо

сТФР – сывороточный трансферриновый рецептор

ФС – ферритин сыворотки