

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская медицинская академия последипломного образования
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Научный центр здоровья детей
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Пособие для врачей

Под редакцией
академика РАН, проф. А.Г. Румянцева
проф. И.Н. Захаровой

Москва – 2015

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская медицинская академия последипломного образования
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Научный центр здоровья детей
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова

«УТВЕРЖДАЮ»
Председатель
Ученого совета
РМАПО
академик РАН Л.К. Мошетова
Протокол № 5 от «26» мая 2015 г.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Пособие для врачей

Под редакцией
академика РАН, проф. А.Г. Румянцева
и проф. И.Н. Захаровой

Москва – 2015

УДК 616.155.194.8–053.2–07–08
ББК 57.3
П836

П836 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (пособие для врачей) / Под ред. акад. РАН, проф. А.Г. Румянцева и проф. И.Н. Захаровой. – М., 2015. – 76 с.

Пособие посвящено одной из актуальных проблем педиатрии – диагностике и лечению железодефицитной анемии у детей и подростков. В пособии приводятся определения форм дефицита железа, изложены причины развития и критерии лабораторной диагностики дефицита железа, дифференциально-диагностические критерии разных видов анемии, особенности клинической картины железодефицитной анемии у детей раннего и старшего возраста, современные требования к лечению и наблюдению больных железодефицитной анемией, данные о препаратах железа, меры общественной и индивидуальной профилактики дефицита железа.

Пособие для врачей подготовлено коллективами сотрудников четырех учреждений – Государственного бюджетного образовательного учреждения (ГБОУ) дополнительного профессионального образования (ДПО) «Российская медицинская академия последиplomного образования» (РМАПО) Минздрава России, Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД) и ГБОУ высшего профессионального образования (ВПО) «Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Пособие предназначено для врачей-педиатров, детских гематологов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, детских гинекологов, ординаторов и студентов.

Пособие изложено на 76 стр., содержит 30 таблиц, 6 рисунков.

Авторы:

Румянцев А.Г. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Захарова И.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, заслуженный врач РФ, главный педиатр Центрального федерального округа РФ;

Чернов В.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом детской гематологии и редких заболеваний ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Тарасова И.С. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделом наследственных и редких болезней ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Заплатников А.Л. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России;

Коровина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, заслуженный врач РФ;

Боровик Т.Э. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГБНУ «НЦЗД», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Звонкова Н.Г. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка ФГБНУ «НЦЗД», ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Пудриков К.А. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Мачнева Е.Б. – врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России.

Рецензенты:

Шумилов П.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Семикина Е.Л. – доктор медицинских наук, заведующая клинико-гематологической лабораторией ФГБНУ «НЦЗД».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN

- © ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, 2015.
- © ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2015.
- © ФГБНУ «НЦЗД», 2015.
- © ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 2015.
- © Авторы, 2015.

Уважаемые коллеги!

Пособие для врачей «Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков» подготовлено на основании многолетнего опыта научной и практической работы нескольких коллективов – сотрудников ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ФГБНУ «НЦЗД», ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Первое издание пособия было подготовлено коллективами первых двух указанных выше учреждений и опубликовано в 2004 г. Оно было издано большим тиражом и восполнило имевшийся в то время недостаток литературы по проблемам дефицита железа.

Значительным шагом в унификации требований к диагностике и лечению железодефицитной анемии в нашей стране явились разработка, утверждение Минздравом России в 2004 г. и издание «Протокола ведения больных. Железодефицитная анемия».

С момента выхода в свет предыдущих изданий прошло много времени. Изменилось наше понимание многих проблем, появились новые научные данные, пересмотрены критерии диагностики дефицита железа, разработаны эффективные и нетоксичные препараты железа для лечения железодефицитной анемии, выпускаемые в лекарственных формах, удобных для применения у детей разного возраста. Это послужило основанием для написания новой версии пособия для врачей по данной проблеме. Пособие для врачей – традиционный для нашей страны тип издания, являющийся одновременно учебным, информационным и справочным. Не заменяя научных и практических статей и монографий, пособие систематизирует знания и дает возможность ученым и преподавателям поделиться ими с практическими врачами.

Авторы надеются, что данное пособие займет достойное место в личных библиотеках врачей-педиатров.

Мы с благодарностью примем все замечания и пожелания, направленные на улучшение качества пособия.

Генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, академик РАН, профессор,
главный внештатный эксперт по детской гематологии
Минздрава России

А.Г. Румянцев

Заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО»
Минздрава России, профессор, заслуженный врач РФ,
главный педиатр Центрального федерального округа РФ

И.Н. Захарова

Оглавление

Список сокращений	6
1. Введение	8
2. Определение железодефицитных состояний	9
3. Частотные характеристики железодефицитных состояний	10
4. Метаболизм железа в организме человека	11
5. Причины развития железодефицитных состояний у детей и подростков ...	18
6. Последствия и риски дефицита железа.....	20
7. Клинические проявления дефицита железа у детей и подростков.....	24
8. Лабораторная диагностика железодефицитных состояний.....	29
8.1. Показатели общего анализа крови, характеризующие состояние эритропоза при железодефицитной анемии	29
8.2. Биохимические показатели, характеризующие состояние обмена железа в организме при железодефицитных состояниях.....	34
9. Классификации анемий, основанные на некоторых лабораторных показателях	40
10. Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии	42
11. Лечение железодефицитной анемии	44
11.1. Диета при железодефицитных состояниях	45
11.2. Медикаментозная терапия железодефицитных состояний	50
11.3. Лечение анемии у недоношенных детей.....	56
11.4. Гемотрансфузии при железодефицитной анемии	58
11.5. Контроль эффективности лечения железодефицитной анемии препаратами железа	60
12. Современные препараты для лечения железодефицитной анемии	61
13. Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых в лечении железодефицитной анемии	66
14. Прогноз при железодефицитной анемии.....	70
15. Общественная и индивидуальная профилактика железодефицитных состояний.....	70
16. Реабилитация	74
17. Диспансерное наблюдение больных железодефицитной анемией	74

Список сокращений

АХБ	– анемия хронических болезней
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПО	– высшее профессиональное образование
ГБОУ	– Государственное бюджетное образовательное учреждение
ГПК	– гидроксид полимальтозный комплекс
ДЖ	– дефицит железа
ДПО	– дополнительное профессиональное образование
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖДС	– железодефицитное состояние
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ЛДЖ	– латентный дефицит железа
ЛЖСС	– латентная железосвязывающая способность сыворотки
МГМУ	– Московский государственный медицинский университет
МКБ-10	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра
НТЖ	– коэффициент насыщения трансферрина железом
НЦЗД	– Научный центр здоровья детей
ОЖСС	– общая железосвязывающая способность сыворотки
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
РИ	– ретикулоцитарный индекс
РМАПО	– Российская медицинская академия последипломного образования
рТФР	– растворимый трансферриновый рецептор
рч-ЭПО	– рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СЖ	– сывороточное железо
СФ	– сывороточный ферритин
ТФ	– трансферрин
ТФР	– трансферриновый рецептор
ФГБУ	– Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФГБНУ	– Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФНКЦ ДГОИ	– Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
ФЗА	– фармакоэкономический анализ
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– цветовой показатель
ЦПП	– протопорфирин цинка
ЭП	– эритроцитарный порфирин
ЭПО	– эритропоэтин
DMT1	– divalent metal transporter 1 (транспортер двухвалентных металлов 1)
Hb	– гемоглобин
Ht	– гематокрит
IL	– интерлейкин
IRE	– iron response element (железоотвечающий элемент)

IRIDA	– iron-refractory iron deficiency anemia (железорефрактерная желездефицитная анемия)
MCH	– mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците)
MCHC	– mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)
MCV	– mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)
RBC	– red blood cells (количество эритроцитов)
RDW	– red cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему)
Ret	– ретикулоциты

1. Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дефицит железа (ДЖ) занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека – им страдают более 3 млрд человек на Земле [1]. Наиболее высок риск развития ДЖ, как латентного (ЛДЖ), так и манифестного (железодефицитная анемия – ЖДА) у детей (особенно первых двух лет жизни) и женщин репродуктивного возраста. Согласно данным S. Osendarp и соавт. [2], в мире около 50% детей дошкольного возраста и беременных женщин имеют анемию. Установлено, что при частоте анемии 20% ДЖ существует у 50% населения в популяции. При частоте анемии 40% и выше вся популяция имеет различные виды ДЖ. В России, по данным разных авторов, ЖДА регистрируется у 6–40% детского населения [3]. Согласно исследованиям D. Subramanian и соавт. [4], 9% детей первых двух лет жизни имеют ЖДА.

Уменьшение содержания железа в организме (в тканевых депо, в сыворотке крови и костном мозге) приводит к нарушению образования гемоглобина (Hb) и снижению темпов его синтеза, накоплению свободных протопорфиринов в эритроцитах, развитию гипохромной анемии и трофических расстройств в различных органах и тканях. Клинически ДЖ сопровождается задержкой умственного и моторного развития, снижением активности иммунной системы за счет нарушения синтеза интерлейкина-2 (IL-2), Т-киллеров.

В связи с этим систематизация методов диагностики, лечения и профилактики железодефицитных состояний (ЖДС) является чрезвычайно актуальной задачей.

Литература

1. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, #87. WHO 2000, updated reprint 2003.
2. Osendarp S.J., Murray-Kolb L.E., Black M.M. Case study on iron mental development – in memory of John Beard (1947–2009). *Nutr Rev.* 2010; 68 (Suppl. 1): S48–52.
3. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Под ред. А.Г. Румянцев и Ю.Н. Токарева. 2-е изд. доп. и перераб. М.: МАКС Пресс; 2004. – 216 с.
4. Subramanian D.N., Kitson S., Bhaniani A. Microcytosis and possible early iron deficiency in pediatric inpatients: a retrospective audit. *BMC Pediatr.* 2009; 9: 36.

2. Определение железодефицитных состояний

ЖДА – полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с ДЖ в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.

ЛДЖ – приобретенное состояние, при котором имеются латентный (скрытый) ДЖ, уменьшение запасов железа в организме и недостаточное его содержание в тканях (сидеропения, гипосидероз), но еще нет анемии.

Рубрики, присвоенные различным ЖДС в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), представлены в табл. 1.

Таблица 1. Рубрики в МКБ-10, присвоенные ЖДС (цит. по [1])

ЖДС	Рубрика по МКБ-10
ЛДЖ	E61.1
ЖДА	D50
Хроническая постгеморрагическая анемия	D50.0
Сидеропеническая дисфагия	D50.1
Другие ЖДА	D50.8
ЖДА неуточненная	D50.9
Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период	O99.0

Литература

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Том 1 (часть 1). Всемирная организация здравоохранения, Женева; 1995. – 698 с.

3. Частотные характеристики железодефицитных состояний

Анемия часто встречается в практике врача, но ее распространенность зависит от многих причин: социально-экономических условий, питания, поражения гельминтозами, кровопотери из-за кровотечений различной локализации и т.д. Эксперты ВОЗ проделали большую работу, в результате которой было показано, что анемия чаще встречается в развивающихся странах, наиболее подвержены анемии две группы населения – дети раннего возраста и беременные женщины [1] (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность анемии в мире в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий (цит. по [1])

Группа населения	Распространенность анемии, %		
	развитые страны	развивающиеся страны	весь мир
Дети в возрасте 0–4 лет	12	51	43
Дети в возрасте 5–12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные женщины	14	59	51
Все женщины	11	47	35

Известно, что ЖДА составляет 90% от всех анемий в детском возрасте [2] и 80% от всех анемий у взрослых [3]. Ранее считалось, что все анемии у беременных женщин железодефицитные, однако в дальнейшем было показано, что ЖДА составляет 60–70% от всех анемий у данной категории населения, а остальные анемии имеют другое происхождение [4–6].

По мнению экспертов ВОЗ, распространенность ЖДА в популяции может быть умеренной – от 5 до 19,9%, средней – от 20 до 39,9% и значительной – 40% и более [1]. При распространенности анемии более 40% проблема перестает быть только медицинской и требует принятия мер на государственном уровне [1].

Литература

1. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/01.3). – 114 p. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en.

2. Хертл М. Дифференциальная диагностика в педиатрии. Пер. с нем. Том 2. М.: Медицина; 1990. – 510 с.
3. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева, издание 3-е, том 3. М.: Ньюдиамед; 2005. – 409 с.
4. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. Пер. с англ. Тверь: Триада; 2007. – 73 с.
5. Демихов В.Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Рязань; 2003. – 45 с.
6. Tuermen T. Maternal mortality and morbidity due to anaemia and postpartum haemorrhage. In: Prevention and management of anaemia in pregnancy and postpartum haemorrhage. Huch A., Huch R., Breyman C., eds. Zurich: Schellenberg Verlag; 1998: 10–15.

4. Метаболизм железа в организме человека

Железо является эссенциальным (незаменимым) микроэлементом, так как служит структурным компонентом белков, участвует в работе ферментативных систем, обеспечивающих системный и клеточный аэробный метаболизм, а также окислительно-восстановительный гомеостаз организма. С участием железа в организме осуществляется транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды) и кислорода (Hb, миоглобин), происходит формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы) [1] (табл. 3).

Таблица 3. Железосодержащие белки организма и их функции (цит. по [1])

Белок, фермент	Локализация	Функция
Hb	Эритроциты	Перенос кислорода к тканям
Миоглобин	Мышцы	Накопление кислорода
Железосодержащие белки митохондрий (цитохромы и др.)	Большинство клеток	Производство энергии в клетках (АТФ)
Трансферрин (ТФ)	Кровь	Транспорт железа
Ферритин/гемосидерин	Печень, селезенка, костный мозг	Депо железа
Железосодержащие ферменты (каталазы, пероксидазы, ксантиноксидазы)	Везде	Разнообразные функции в метаболизме

Важна роль железа в функционировании факторов неспецифической защиты, клеточного и местного иммунитета. Нормальное содержание железа в организме необходимо для полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных клеток-киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также для достаточного синтеза пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, IgA [2]. ДЖ у детей может приводить к росту заболеваемости инфекциями органов дыхания и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Известна роль железа в гидроксिलировании ксенобиотиков (лекарства, пестициды, гербициды, терпены, алкалоиды), которые катализируются ферментами семейства цитохрома P450 печени.

Все ткани животных и человека содержат два основных железосодержащих фермента – супероксиддисмутазу и каталазу, осуществляющих защиту тканей организма от свободных радикалов. Эффективным антиоксидантом является также билирубин – продукт расщепления гема гемоксигеназой [1]. С другой стороны, доказано, что ионы Fe^{2+} являются индукторами перекисного окисления липидов, приводящего к образованию активных форм кислорода и оксида азота, обладающих цитотоксическим действием и вызывающих апоптоз клеток, в которых повышается содержание свободного железа. Имеются данные об участии железа в индукции разрывов ДНК, мутагенезе и канцерогенезе [1, 3]. В организме человека поддержание жизненно важных клеточных функций и устранение возможных повреждений клеток осуществляются за счет тонкой регуляции метаболизма железа, обеспечивающей его всасывание, транспорт и депонирование в нетоксичной форме.

Как у взрослых, так и у детей старше 2–3 лет в норме около μ Железа (около 2–2,5 г) сосредоточено в Hb эритроцитов, циркулирующих в крови [4]. У новорожденных и детей младшего возраста доля железа в эритроцитах достигает 80% и более [3, 5]. Общее количество железа в организме примерно в 1,5 раза больше, чем в Hb, т.е. составляет у взрослых и детей старшего возраста 40–50 мг/кг массы тела, что приблизительно соответствует 3–4 г. Железо, не включенное в эритроциты, распределено между плазмой, костным мозгом, клетками ретикулоэндотелиальной системы, ферментами, некоторыми органами и мышцами. В кишечнике всасывается приблизительно 1–2 мг железа в день, что компенсирует его потерю вследствие слущивания клеток эпителия (около 0,4 мг в день) и незначительной кровопотери (около 1 мл ежедневно). Только тонкое регулирование абсорбции (всасывания) железа в кишечнике позволяет, с одной стороны, обеспечить организм микроэлементом в соответствии с меняющимися потребностями, а с другой, – предотвратить его избыточное поступление [6].

Первоначальные запасы железа у ребенка создаются благодаря его антенатальному поступлению через плаценту от матери. Этот процесс происходит наиболее активно, начиная с 28–32 нед. беременности, и его интенсивность нарастает параллельно сроку гестации и увеличению массы плода. Железо

матери доставляется к плаценте током крови в составе ТФ. Установлено, что плацента является барьером для ТФ матери, поэтому последний в кровотоке плода не поступает. Железо, доставленное к плаценте, взаимодействует со специфическими рецепторами микроворсинок с последующим трансмембранным переносом в плаценту. Часть железа депонируется в составе плацентарного ферритина, а другая часть связывается с фетальным ТФ и поступает в кровотоке плода. ТФ плода доставляет железо в эритроидный костный мозг, где синтезируется Hb, и в ткани, где железо входит в состав различных ферментных систем. Избыток железа депонируется в системе моноцитов–макрофагов, особенно в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах в форме ферритина или гемосидерина. Общее содержание железа в организме прямо пропорционально массе тела при рождении, и недоношенные дети аккумулируют недостаточное количество железа для того, чтобы обеспечить потребности в процессе постнатального роста. Почти у всех недоношенных детей, не получавших дополнительное железо с пищей, к 6-месячному возрасту развивается анемия [6].

Снижение концентрации Hb в первые несколько недель жизни, особенно выраженное у недоношенных детей, связано с перераспределением железа, которое включается в миоглобин и депонируется в тканях. Процесс депонирования железа отражается на концентрации сывороточного ферритина (СФ), которая повышается через несколько дней после рождения, достигая максимума в возрасте 1 мес., и затем снижается до минимальной к 6–12 мес. жизни. Это явилось основанием для дополнительного назначения препаратов железа в адекватных формах (капли, сироп) в этом возрасте у доношенных и недоношенных детей, не получающих молочные смеси, обогащенные железом. Затем потребность в железе снижается вплоть до пубертатного периода и составляет 1 мг в сутки как у взрослого человека [6] (рис. 1).

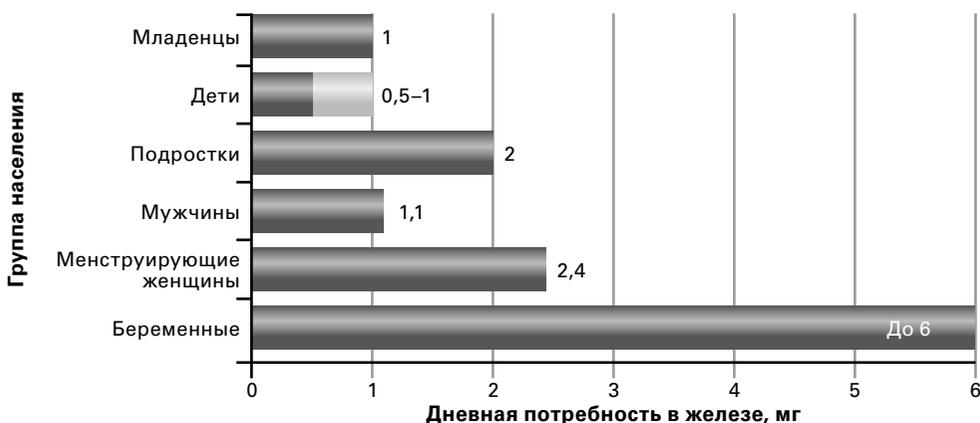


Рис. 1. Дневная потребность в железе в различных возрастных группах. Рисунок построен по данным, представленным в работах [7–9].

Основным источником железа являются продукты питания. Железо поступает в организм в двух формах:

- гемовое железо, источниками которого являются Hb и миоглобин в составе продуктов животного происхождения, таких как мясо, рыба, птица, печень;
- негемовое железо, находящееся в продуктах растительного происхождения, таких как овощи, фрукты, злаки, а также молоко.

Основное количество железа (примерно 90%) всасывается в двенадцатиперстной кишке, остальное – в проксимальном отделе тощей кишки. Известно, что всасывание железа в кишечнике возможно лишь тогда, когда микроэлемент находится в двухвалентной форме, которая способна проходить через клеточную мембрану слизистой оболочки кишки. Низкое значение pH желудочного содержимого способствует растворению алиментарного железа и переходу трехвалентного железа (окисное) в двухвалентное (закисное). Дальнейший метаболизм железа, находящегося в микроворсинках щеточной каймы энтероцитов, зависит от содержания железа в организме. Если запасы железа в организме избыточны, то железо задерживается в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки в соединении с ферритином. Затем железо вместе со слущивающимся эпителием удаляется из организма. Если же имеется сидеропения, то скорость всасывания железа увеличивается, при этом большая часть железа поступает в кровоток. Следует отметить, что у детей раннего возраста с ЖДС усвоение железа не повышается, так как не происходит компенсаторного увеличения абсорбционной поверхности кишечника.

Количество абсорбируемого железа – контролируемый процесс, механизм которого очень сложен и до конца не изучен. Такой механизм необходим для защиты организма от чрезмерных отложений железа в тканях.

Известно, что наиболее важным звеном в поддержании гомеостаза железа является состояние эпителия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в частности крипт кишечного эпителия. Внутри крипт находятся полипотентные клетки-предшественники, часть которых мигрирует на ворсинки и дифференцируется в абсорбтивные энтероциты. Клетки-предшественники крипт воспринимают потребность организма в железе и программируются в соответствии с этой информацией по мере дифференцировки и созревания [6].

Всасывание железа в организме осуществляется через две поверхности кишечного эпителия – апикальную и базолатеральную. Апикальная мембрана дифференцированного энтероцита обращена в просвет кишечника и «специализируется» на транспорте гема и Fe^{2+} в клетку. Наиболее распространенный механизм транспорта осуществляется с участием белка DMT1 (divalent metal transporter 1 – транспортер двухвалентных металлов 1) [10]. Белок DMT1 осуществляет транспорт Fe^{2+} и других двухвалентных микроэлементов через мембрану энтероцита, при этом его экспрессия регулируется запасами микроэлемента в организме, а также алиментарным железом. Транспорт железа через базолатеральную мембрану происходит с помощью базолатерального транспортного

белка – ферропортина (metal transporter protein 1 – МТР1). Связывание железа с ТФ плазмы требует его предварительного окисления до Fe^{3+} , что обеспечивается посредством трансмембранного белка гепестина (рис. 2). Избыточное количество железа, не поступившее во внутреннюю среду организма, может быть депонировано внутри энтероцитов в составе ферритина. Впоследствии оно удаляется в просвет кишки вместе со старыми клетками в процессе их слущивания [6].

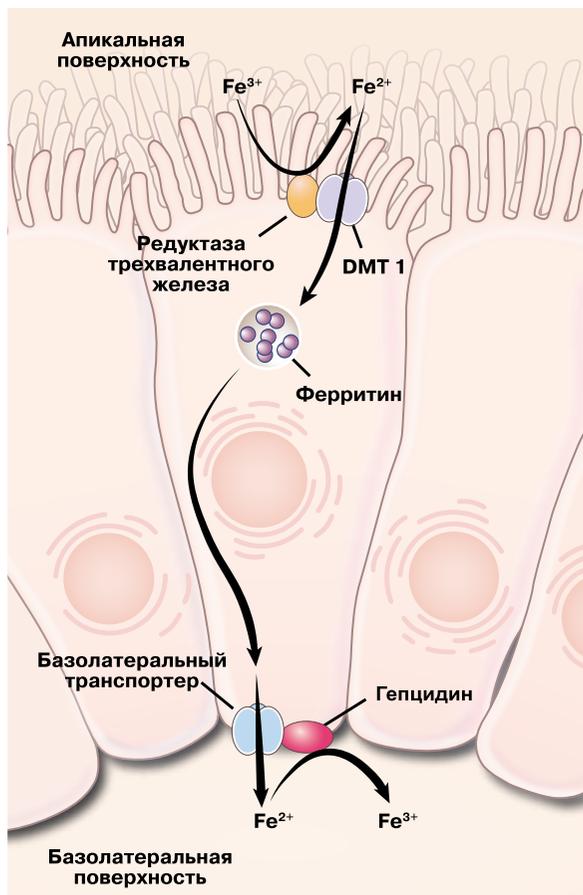


Рис. 2. Транспорт железа через энтероцит (цит. по [10]).

По имеющимся данным, железо может всасываться в виде соединения гем-железо [11]. Механизм абсорбции гема изучен недостаточно, но вероятно, она осуществляется посредством недавно идентифицированного переносчика гема HCP-1 (heme carrier protein 1). После того, как гем подвергается катаболизму с помощью гемоксигеназы-1, железо, вероятно, вливается в пул, импортированный DMT1 [6].

Всасывание железа регулируется несколькими механизмами и зависит от общего содержания железа в организме, количества поступающего алиментарного железа и активности эритропоэза в костном мозге [6].

Энтероциты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки «получают информацию» от различных тканей организма – печени, мышц, эритроцитов – о состоянии запасов железа в них. При истощении запасов железа в тканях включаются механизмы, усиливающие процесс абсорбции железа; в случае избытка микроэлемента в организме процесс всасывания железа через кишечный эпителий уменьшается (механизм обратной связи) [12].

Другой механизм регуляции процесса всасывания железа в организме осуществляется посредством сигнальной системы: костный мозг (эритроидный росток) \longleftrightarrow энтероциты двенадцатиперстной кишки. Данная связь осуществляется с помощью белков-регуляторов эритропоэза, находящихся в плазме крови. Сигналы в эритроидный росток костного мозга поступают от тканей, находящихся в условиях гипоксии, или непосредственно от самих эритроцитов (обратная связь конечным продуктом), в результате чего абсорбция железа в кишечнике усиливается. Роль молекулярного посредника между клетками – потребителями кислорода – и клетками костного мозга – продуцентами содержащих Hb клеток эритрона – играет эритропоэтин (ЭПО), вырабатываемый в почках [13].

Регуляторные механизмы, поддерживающие гомеостаз железа, находятся в каждой клетке. В настоящее время идентифицированы железоотвечающие элементы (iron response elements – IRE), которым отводится ведущая роль в регуляции метаболизма железа как в норме, так и при патологии. Особое значение имеет открытие IRE-опосредованного механизма в понимании патогенеза ряда ЖДС, при которых имеется адекватное или даже повышенное внеклеточное содержание железа, но снижено внутриклеточное его содержание [12, 14].

Транспорт и депонирование железа в организме осуществляются группой белков – ТФ, трансферриновым рецептором (ТФР) и ферритином. Наиболее изученным из этой группы является ТФ, относящийся к α -глобулинам. Белок синтезируется в печени в соответствии с наличием железа в организме. В ответ на недостаток микроэлемента повышается транскрипция трансферриновой мРНК. Напротив, при исчезновении недостатка железа, синтез белка прекращается. Главная функция ТФ – транспорт всосавшегося железа в костный мозг или тканевые депо (печень, селезенка). ТФ получает большую часть железа от Hb, разрушающегося в макрофагах, при этом в обычных условиях белок насыщен железом лишь на у.. ТФ связывается специфическими рецепторами на мембранах ретикулоцитов, отдает клетке железо и возвращается в циркуляцию в виде лишенного железа апотрансферрина. Другим важным свойством ТФ является способность к хелатированию железа. Связывая железо, ТФ предохраняет клетки от токсического действия перекисей, супероксидных и гидроксильных радикалов, а также инфекции, лишая некоторые микроорганизмы возможности использовать железо для метаболических целей [6].

Имеются данные о том, что ТФ может быть аутокринным активатором лимфоцитов. Синтез ТФ лимфоцитами происходит под влиянием цитокинов. Установлено, что избыточное количество IL-2 в сыворотке крови при хронических воспалительных заболеваниях, опухолевых процессах ингибирует синтез ферритина в макрофагах, но стимулирует синтез ТФ, что увеличивает содержание железа в крови, но не в тканях (тканевой ДЖ).

Поступление комплекса железо–ТФ в клетку происходит при участии особого трансмембранного белка – ТФР, экспрессия которого зависит непосредственно от потребности клетки в поглощении железа. В отличие от других белковых транспортных систем ТФР не деградирует во время утилизации железа, хотя вся молекула погружается внутрь клетки перед тем, как освобождается железо. Как ТФ, так и его рецептор не подвергается разрушению в лизосомах. Комплекс ТФ–ТФР подвергается эндоцитозу, и железо освобождается от ТФ при низком значении рН. Железо затем транспортируется через эндосомальную мембрану во внутриклеточный лабильный пул железа, а комплекс апотрансферрин–рецептор во внутриклеточных везикулах впоследствии возвращается на наружную поверхность клетки. Рециклированный ТФР остается включенным в клеточную мембрану, а апотрансферрин освобождается в окружающую среду.

Подобно другим мембранным белкам ТФР определяется в сыворотке крови в виде фрагмента рецептора, при этом существует прямая зависимость между количеством мембранных рецепторов и количеством рецепторов в циркулирующей плазме [6].

«Запасной пул» железа представлен белками – ферритином и его агрегированной формой гемосидерином, содержащими до 25% железа, присутствующего в организме [2]. Большая часть резерва железа локализуется в клетках макрофагально-моноцитарной системы, особенно в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах. Железо, депонированное в этих органах, может быть мобилизовано и распределено с помощью плазменного ТФ повсюду, где это необходимо. Имеется прямая корреляция между небольшим количеством ферритина, находящегося в циркуляции, и общим резервом железа в организме [6]. Однако не следует забывать, что СФ является белком острой фазы воспаления, его концентрация повышается при инфекционных и неопластических процессах, заболеваниях печени, что ограничивает его диагностическое значение в выявлении ДЖ в этих случаях.

Литература

1. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. М.: Издательство НИИ биомедицинской химии РАМН; 2000. – 372 с.
2. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК; 2000. – 537 с.
3. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. Воронеж; 2000. – 121 с.
4. Jacobs P., Wormald L. The bioavailability of an iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency. J Med. 1979; 10 (4): 279–285.

5. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина; 1981. – 192 с.
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. – 304 с.
7. Beard J.L. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr.* 2000; 130 (2S, Suppl.): 440S–442S.
8. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Rome; 2002. Available at: <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e00.htm>.
9. Fairweather-Tait S. Iron requirements and prevalence of iron deficiency in adolescents. An overview. In: Iron nutrition in health and disease. Hallberg L., Asp N.G., eds. London: Libbey and Co; 1996: 137–148.
10. Andrews N.C. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999; 31 (10): 991–994.
11. Roy C.N., Enns C.A. 2000. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood.* 2000; 96 (13): 4020–4027.
12. Theil E.C., Eisenstein R.S. Combinatorial mRNA regulation: iron regulatory proteins and iso-iron-responsive elements (Iso-IREs). *J Biol Chem.* 2000; 275 (52): 40659–40662.
13. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Анемии у детей: диагностика и лечение: Практическое пособие для врачей. М.: МАКС Пресс; 2000. – 128 с.
14. Oria R., Sánchez L., Houston T., Hentze M.W., Liew F.Y., Brock J.H. Effect of nitric oxide on expression of transferrin receptor and ferritin and on cellular iron metabolism in K562 human erythroleukemia cells. *Blood.* 1995; 85 (10): 2962–2966.

5. Причины развития железодефицитных состояний у детей и подростков

Причины развития ЖДС у детей разнообразны. Среди основных причин ДЖ у детей выделяют следующие:

- недостаточное поступление микроэлемента с пищей (алиментарный ДЖ);
- повышенная потребность организма в железе в связи с быстрыми темпами роста ребенка, чрезмерной прибавкой массы тела;
- сниженная абсорбция микроэлемента;
- потери железа из организма, превышающие физиологические.

Значимость каждой из перечисленных причин ЖДС меняется в зависимости от возрастного периода. С учетом возможных факторов риска и основных патогенетических механизмов причинами развития ЖДС у детей и подростков являются состояния, приведенные в табл. 4.

Таблица 4. **Причины развития ЖДС у детей и подростков** (таблица построена по данным [1])

Причины	Факторы
Аntenатальные	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, плацентарная недостаточность (токсикозы, угроза прерывания и перенашивание беременности, острые или обострение соматических и инфекционных заболеваний) • Фетоплацентарные и фетоматеринские кровотечения • Синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности • Внутриутробная мелена • Недоношенность, многоплодие • Глубокий и длительный ДЖ в организме беременной
Интранатальные	<ul style="list-style-type: none"> • Фетоплацентарная трансфузия • Преждевременная или поздняя перевязка пуповины • Интранатальные кровотечения из-за травматичных акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины
Постнатальные	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточное поступление железа с пищей (использование неадаптированных молочных смесей, вскармливание коровьим или козьем молоком, вегетарианский или мучной рацион, несбалансированная диета, содержащая недостаточное количество мясных продуктов) • Повышенные потребности в железе у детей с ускоренными темпами роста (недоношенные, дети с большой массой тела при рождении, дети с лимфатическим типом конституции, дети второго полугодия и второго года жизни, дети пре- и пубертатного возраста) • Повышенные потери железа из-за кровотечений различной этиологии, нарушение кишечного всасывания (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические воспалительные заболевания кишечника, гельминтозы), а также обильные и длительные маточные кровотечения у девушек в период становления менструальной функции в пубертатном периоде • Нарушение обмена железа в организме из-за гормональных изменений (пре- и пубертатный гормональный дисбаланс), нарушение транспорта железа из-за недостаточной активности и/или снижения содержания ТФ в организме

Литература

1. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1 (1): 60–62.

6. Последствия и риски дефицита железа

Уже более 3 десятилетий усилия ученых, занимающихся изучением роли железа в организме ребенка, сфокусированы на понимании связи между ДЖ и развитием или поведением детей раннего возраста [1–4]. Первые 2 года жизни следует считать наиболее важным периодом в развитии головного мозга ребенка, когда ДЖ может привести к необратимым изменениям [1, 5].

ДЖ в первые годы жизни способен оказать негативное влияние на процессы постнатального формирования центральной нервной системы (ЦНС), что может иметь отдаленные последствия для развития ребенка [6, 7]. Железо, являясь кофактором ряда ферментов (триптофан-гидроксилазы, тирозин-гидроксилазы), участвует в синтезе нейротрансмиттеров, таких как серотонин, норадреналин и допамин [8]. Содержание железа в головном мозге самое высокое при рождении, затем оно начинает снижаться и повышается параллельно с началом миелинизации. Депозиты железа распределяются в головном мозге неравномерно в зависимости от возраста: у детей раннего возраста зона распределения железа более обширна, чем у подростков. Наиболее богатыми железом клетками ЦНС животных и человека являются олигодендроциты [9, 10], которые синтезируют жирные кислоты и холестерол для последующего образования миелина, причем нормальное течение этого процесса возможно только в условиях достаточного содержания железа в клетках. При развитии сидеропении в раннем возрасте снижается продукция миелина, нарушаются процессы допаминового обмена в полосатом теле головного мозга, следствием чего могут явиться замедление становления моторных функций и поведенческие нарушения у ребенка [11–13]. В условиях ДЖ дети первых лет жизни имеют более низкие индексы психомоторного развития в соответствии со шкалой Bayley, чем их здоровые сверстники [14]. ДЖ способствует снижению памяти, способности к обучению и концентрации внимания, приводит к задержке речевого развития и снижению физической активности [15, 16].

Изменения в ЦНС могут происходить уже на стадии ЛДЖ и сохраняться в течение длительного времени, даже при проведении адекватной терапии. Наиболее убедительные исследования, подтвердившие существование отсроченных неблагоприятных эффектов ДЖ в раннем возрасте, были выполнены В. Lozoff и ее коллегами. Результаты впервые были опубликованы в 1987 г. и представляли данные наблюдений за группой детей с ЖДА из Коста-Рики [17]. Для оценки развития детей применяли шкалу Bayley, при этом определенные индексы фиксировали до начала исследования, через 1 нед. и 3 мес. от начала назначения препаратов железа. У детей с ЖДА исходно сумма баллов по шкале Bayley была меньше, чем у детей контрольной группы, даже с учетом других факторов, способных влиять на психомоторное развитие. Спустя 3 мес. ни у одного

ребенка, у которого анемия была излечена, не получено низкой оценки при тестировании. Однако у тех детей, у которых до лечения был выраженный ДЖ, сохранившийся на фоне лечения, несмотря на нормализацию концентрации Hb, индексы развития в соответствии со шкалой Bayley остались сниженными, что могло свидетельствовать о длительных последствиях дефицита микроэлемента. При дальнейшем катамнестическом наблюдении за этой группой детей в течение 10 лет авторами было продемонстрировано, что тяжелый хронический ДЖ в раннем возрасте проявляется в виде задержки развития и изменения поведенческих реакций, даже спустя продолжительное время после лечения препаратами железа. Дети с тяжелым ДЖ в первые годы жизни испытывали определенные трудности обучения в школе и нуждались в дополнительной помощи для повышения успеваемости [18]. Несмотря на отсутствие явных доказательств влияния ДЖ на линейный рост ребенка по данным литературы [19], у детей с ЖДА в возрасте 6–12 мес. жизни отмечается задержка роста и увеличения окружности головы [20, 21].

Общее содержание железа у новорожденного, родившегося в III триместре беременности, по данным R. Rao и соавт. [22, 23], достигает 75 мг/кг, при этом 60% микроэлемента накапливаются в течение последнего триместра беременности, 75–80% железа находятся в эритроцитах в структуре Hb, 10% железа – в тканях в виде железосодержащих протеинов (миоглобина и цитохромов), 10–15% железа – в депо (ферритин и гемосидерин). Доказано, что при снижении концентрации ферритина в пуповинной крови до 35 мкг/л и менее содержание железа в печени и головном мозге снижается более чем на 70%.

T. Riggins и соавт. [24] установили, что у здоровых новорожденных средняя концентрация ферритина в пуповинной крови равна 134,8 мкг/л, а при ЖДС – 97 мкг/л. Снижение концентрации ферритина пуповинной крови менее 76 мкг/л выявляется у 12,5% здоровых новорожденных и у 45% новорожденных с ЖДС ($p < 0,05$). Анализ последующего развития детей этих двух групп демонстрирует снижение вербального интеллекта (IQ) и способности к обучению у детей, родившихся с низкой концентрацией ферритина в пуповинной крови.

У недоношенных новорожденных концентрация ферритина в пуповинной крови меньше, чем у доношенных. По данным K. Mukhopadhyay и соавт. [25], концентрация ферритина в пуповинной крови у недоношенных новорожденных, соответствующих гестационному возрасту (медиана [межквартильный размах] 120 [73–127] мкг/л), была меньше, чем у доношенных новорожденных, соответствующих гестационному возрасту (141 [63–259] мкг/л; $p = 0,006$), а у недоношенных новорожденных, малых для гестационного возраста, была еще меньше (68 [30–113] мкг/л; $p = 0,002$ при сравнении с недоношенными новорожденными, соответствующими гестационному возрасту). В возрасте 4 мес. концентрация СФ была меньше у детей, родившихся недоношенными и малыми для гестационного возраста, чем у детей, родившихся недоношенными, но соответствующих гестационному возрасту (143,5 ± 101 против 235,1 ± 160 мкг/мл; $p = 0,004$).

Потребности в железе после рождения зависят от становления постнатального эритропоэза и скорости роста ребенка. Особое внимание следует обращать на детей, родившихся с очень низкой массой тела. ЖДС и ЖДА в этой группе новорожденных являются результатом очень многих факторов, среди которых ведущую роль играют неадекватная продукция ЭПО, ятрогенные воздействия (частые заборы крови), укорочение жизни эритроцитов, быстрый рост ребенка, существовавший ранее ДЖ [26].

Период после рождения характеризуется снижением концентрации Hb на 30–50% (что связано с временной остановкой эритропоэза, лизисом эритроцитов, содержащих фетальный Hb, и увеличением объема циркулирующей крови). В период между 6 и 8 нед. жизни концентрация Hb может снижаться до 100–110 г/л, что рассценивается как физиологическая анемия. У недоношенных новорожденных концентрация Hb может снижаться до 60–80 г/л и это происходит на 1–4 нед. раньше, чем у доношенных. В таком случае следует говорить о ранней анемии недоношенных детей. В результате лизиса эритроцитов, содержащих фетальный Hb, освобождается примерно 3,47 мг железа на 1 г Hb и отмечается транзитное повышение концентрации СФ в течение первого месяца жизни. У доношенных новорожденных накопленные внутриутробно запасы железа обеспечивают потребности во время становления эритропоэза и роста ребенка в первые 4–6 мес. жизни. Недоношенным детям показано раннее назначение препаратов железа [22].

Ниже приведены факторы, отрицательно влияющие на запасы железа в перинатальном периоде и в первом полугодии жизни ребенка [22]:

- ДЖ у матери;
- сахарный диабет у матери;
- курение будущей матери;
- задержка внутриутробного развития (ЗВУР);
- многоплодная беременность;
- недоношенность;
- острые или хронические фетальные кровопотери;
- очень быстрая перевязка пуповины;
- заменное переливание крови;
- некомпенсированные потери при флеботомии;
- использование рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО);
- задержка назначения или неадекватное назначение препаратов железа;
- исключительно грудное вскармливание на 4–6 мес. жизни;
- раннее использование в питании ребенка коровьего и козьего молока.

Согласно исследованиям R. Rao и соавт. [22] около 10% беременностей осложняются рождением детей с ЗВУР. У 50% новорожденных с ЗВУР развивается ДЖ, при этом содержание железа в головном мозге может снижаться более чем на 30%. От 25 до 85% недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г представляют группу риска по развитию ЖДС и анемии в течение первых 2 лет жизни.

Показано, что вскармливание только грудным молоком с 4 по 6 мес. жизни резко повышает риск развития ЖДС [27].

Литература

1. Beard J.L. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr.* 2008; 138 (12): 2534–2536.
2. Carter R.C., Jacobson J.L., Burden M.J., Armony-Sivan R., Dodge N.C., Angelilli M.L., et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics.* 2010; 126 (2): e427–434.
3. Chang S., Wang L., Wang Y., Brouwer I.D., Kok F.J., Lozoff B., et al. Iron-deficiency anemia in infancy and social emotional development in preschool-aged Chinese children. *Pediatrics.* 2011; 127 (4): e927–933.
4. Cotta R.M., Oliveira F.de C., Magalhães K.A., Ribeiro A.O., Sant’Ana L.F., Priore S.E., et al. Social and biological determinants of iron deficiency anemia. *Cad Saude Publica.* 2011; 27 (Suppl. 2): S309–320.
5. Osendarp S.J., Murray-Kolb L.E., Black M.M. Case study on iron mental development – in memory of John Beard (1947–2009). *Nutr Rev.* 2010; 68 (Suppl. 1): S48–52.
6. Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160 (11): 1108–1113.
7. McCann J.C., Ames B.N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (4): 931–945.
8. Youdim M.B., Green A.R. Iron deficiency and neurotransmitter synthesis and function. *Proc Nutr Soc.* 1978; 37 (2): 173–179.
9. Hill J.M., Switzer R.C. 3rd. The regional distribution and cellular localization of iron in the rat brain. *Neuroscience.* 1984; 11 (3): 595–603.
10. Youdim M.B. ed. *Brain iron: neurochemistry and behavioural aspects.* London: Taylor and Francis London; 1988: 1–24.
11. Beard J.L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001; 131 (2S-2): 568S–579S.
12. McKay R.H., Higuchi D.A., Winder W.W., Fell R.D., Brown E.B. Tissue effects of iron deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1983; 757 (3): 352–358.
13. Erikson K.M., Pinero D.J., Connor J.R., Beard J.L. Regional brain iron, ferritin and transferrin concentrations during iron deficiency and iron repletion in developing rats. *J Nutr.* 1997; 127 (10): 2030–2038.
14. Oski F.A., Honig A.S. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr.* 1978; 92 (1): 21–25.
15. Lozoff B., Jimenez E., Wolf A.W. Long-term development outcome of infants with iron deficiency. *N Eng J Med.* 1991; 325 (10): 687–694.
16. Roncagliolo M., Garrido M., Walter T., Peirano P., Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68 (3): 683–690.
17. Lozoff B., Brittenham G.M., Wolf A.W., McClish D.K., Kuhnert P.M., Jimenez E., et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics.* 1987; 79 (6): 981–995.
18. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J., Mollen E., Wolf A.W. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics.* 2000; 105 (4): E51.
19. Sichieri R., Fonseca V.M., Hoffman D., Trugo N.M., Moura A.S. Lack of association between iron status at birth and growth of preterm infants. *Rev Saude Publica.* 2006; 40 (4): 641–647.
20. Carter R.C., Jacobson S.W., Molteno C.D., Jacobson J.L. Fetal alcohol exposure, iron-deficiency anemia, and infant growth. *Pediatrics.* 2007; 120 (3): 559–567.
21. Carter R.C., Jacobson J.L., Molteno C.D., Jiang H., Meintjes E.M., Jacobson S.W., et al. Effects of heavy prenatal alcohol exposure and iron deficiency anemia on child growth and body composition through age 9 years. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36 (11): 1973–1982.
22. Rao R., Georgieff M.K. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12 (1): 54–63.
23. Rao R., Georgieff M.K. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009; 36 (1): 27–42.
24. Riggins T., Miller N.C., Bauer P.J., Georgieff M.K., Nelson C.A. Consequences of low neonatal iron status due to maternal diabetes mellitus on explicit memory performance in childhood. *Dev Neuropsychol.* 2009; 34 (6): 762–779.
25. Mukhopadhyay K., Yadav R.K., Kishore S.S., Garewal G., Jain V., Narang A. Iron status at birth and at 4 weeks in preterm-SGA infants in comparison with preterm and term-AGA infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (8): 1474–1478.
26. Kasper D.C., Widness J.A., Haiden N., Berger A., Hayde M., Pollak A., et al. Characterization and differentiation of iron status in anemic very low birth weight infants using a diagnostic nomogram. *Neonatology.* 2009; 95 (2): 164–171.
27. Monterrosa E.C., Frongillo E.A., Vásquez-Garibay E.M., Romero-Velarde E., Casey L.M., et al. Predominant breast-feeding from birth to six months is associated with fewer gastrointestinal infections and increased risk for iron deficiency among infants. *J Nutr.* 2008; 138 (8): 1499–1504.

7. Клинические проявления дефицита железа у детей и подростков

Развитие ДЖ в организме имеет четкую стадийность. Выделяют последовательно развивающиеся стадии ЖДС:

- ЛДЖ характеризуется снижением запасов железа в депо и начинающимся железodefицитным эритропозом;
- ЖДА характеризуется сочетанием сидеропенического и анемического синдромов (табл. 5).

Клиническая картина ЖДС зависит от степени и стадии развития ДЖ, а также от длительности его существования. Клинические проявления ЛДЖ – сидеропенический синдром – обусловлены снижением активности ферментов, содержащих железо. При истощении тканевых запасов железа и механизмов компенсации его дефицита нарушаются процессы образования Hb и развивается ЖДА. Нарушение синтеза Hb при незначительном уменьшении количества эритроцитов (red blood cells – RBC) приводит к снижению насыщения эритроцитов Hb. При этом к сидеропеническому синдрому присоединяются симптомы анемии (табл. 6).

Клинические проявления ЖДС у детей раннего возраста отличаются от таковых у детей более старшего возраста и у взрослых (табл. 7). Получить информацию о своих ощущениях от самого ребенка раннего возраста не представляется возможным. Жалобы исходят от родителей, объективность которых зависит от внимательности, образования, социального статуса, интеллекта.

Таблица 5. Стадии ЖДС и их основные характеристики (цит. по [1])

Стадия ЖДС	Основные характеристики
<p>ЛДЖ</p> <p>Снижение запасов железа в организме</p> <p>Первая стадия развития ЖДС</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение тканевых запасов железа • Показатели транспортного фонда железа (сывороточное железо – СЖ, общая железосвязывающая способность сыворотки – ОЖСС, латентная железосвязывающая способность сыворотки – ЛЖСС, коэффициент насыщения ТФ железом – НТЖ) в пределах возрастных норм • Концентрация Hb в норме • У взрослых отмечается компенсаторное увеличение всасывания железа в кишечнике [2] • У детей усвоение железа из пищи снижается в связи со снижением активности ферментов, участвующих в абсорбции железа в кишечнике [3] • Клинических проявлений нет • Лабораторные критерии: снижение концентрации СФ, повышение концентрации растворимых ТФР (рТФР)
<p>ЛДЖ</p> <p>Железодефицитный эритропоэз</p> <p>Вторая стадия развития ЖДС</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение тканевых запасов железа • Снижение содержания депонированного железа и транспортного фонда железа • Постепенное уменьшение активности ферментов, содержащих железо • Скорость синтеза Hb, его концентрация, общее количество и насыщение эритроцитов Hb не изменены, поэтому нет анемии • Имеются клинические проявления, обусловленные снижением активности ферментов, содержащих железо (сидеропенический синдром) • Лабораторные критерии: снижение концентрации СФ, повышение концентрации рТФР, повышение ОЖСС; концентрация СЖ может быть в норме
<p>ЖДА</p> <p>Заключительная стадия ДЖ в организме</p> <p>Клинически манифестное состояние</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Запасы железа в организме истощены • Снижаются синтез Hb и его концентрация • Повышается протопорфирин цинка (ЦПП) • Имеются морфологические изменения эритроцитов: микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз • Уменьшается насыщение эритроцитов Hb, в связи с этим возникает их гипохромия • Развивается анемическая гипоксия • Появляются дистрофические изменения в тканях и органах

Таблица 6. Клинические проявления ЖДС у детей (цит. по [1])

Синдром	Клинические проявления
Сидеропенический синдром (обусловлен снижением активности ферментов, содержащих железо)	<ul style="list-style-type: none"> • Дистрофические изменения кожи, ее придатков (сухость кожи, ломкость, слоистость и поперечная исчерченность ногтей, ложкообразная форма ногтей – койлонихии, выпадение волос, атрофия слизистых оболочек носа, желудка, пищевода, сопровождающаяся нарушением всасывания и диспепсическими расстройствами, глоссит, гингивит, стоматит, дисфагия) • Извращение вкуса и обоняния • Мышечные боли вследствие дефицита миоглобина • Мышечная гипотония (дизурия и недержание мочи при кашле, смехе, энурез)
Анемический синдром (обусловлен развитием анемической гипоксии)	<ul style="list-style-type: none"> • Бледность кожи и слизистых оболочек • Снижение аппетита • Физическая и умственная утомляемость, снижение работоспособности. Сердечно-сосудистые нарушения (головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов сердца, систолический шум при аускультации сердца)

Таблица 7. Клинические проявления ЖДС у детей раннего и старшего возраста (цит. по [1])

Признак	Возраст детей	
	ранний	старший
Половые различия	Чаще ДЖ встречается у мальчиков [4]	Чаще ДЖ встречается у девушек (менструальная кровопотеря)
Бледность кожи и видимых слизистых оболочек	Выражены у 90% детей с ЖДА и у 50% детей с ЛДЖ	Выражены у большинства больных
Эпителиальный синдром (сухость кожи, нарушение целостности эпидермиса, глоссит, стоматит, ломкость, слоистость ногтей, их поперечная исчерченность, койлонихии)	Практически не встречается, зависит от длительности сидеропении. Наиболее часто выявляются сухость кожи и трофические нарушения волос (у ¼ детей). Не встречаются койлонихии	Выраженность зависит от длительности сидеропении. Трофические нарушения волос и ногтей наблюдаются у РК детей, ангулярный стоматит («заеды») – у ¼ пациентов. Глоссит часто встречается при тяжелом течении

Таблица 7 (продолжение)

Признак	Возраст детей	
	ранний	старший
Извращение вкуса (<i>pica chlorotica</i>)	Оценка затруднена	Влечение к употреблению несъедобных веществ – мела, зубного порошка, глины, песка, льда (погофагия); часто больные едят сырые продукты – крупы, тесто, фарш. Чаще наблюдается у девочек
Извращение обоняния	Оценка затруднена	Пристрастие к необычным запахам – керосина, бензина, ацетона, лака, красок, гуталина, выхлопных газов автомобиля и др.
Аппетит	Снижен	Чаще снижен
Астено-вегетативные нарушения	Родители обращают внимание на вялость ребенка, быструю утомляемость	Выражены
Мышечная гипотония	Выражена. Часто сочетается с гепатоспленомегалией (относительной), которая является следствием снижения активности ферментов, содержащих железо. Слабость связочного аппарата мышечных органов	Выражена у большинства больных. Первый симптом, на который обращают внимание больной или родители, – невозможность выполнять привычную работу
Нарушение мочеиспускания	Сложно определить в связи с частым мочеиспусканием и отсутствием жалоб больного	Императивные позывы на мочеиспускание, ночное недержание мочи, чаще у девочек, недержание мочи днем при смехе, кашле. Мочеиспускание безболезненное, изменения в анализах мочи отсутствуют
Нарушение процессов кишечного всасывания	Наиболее выражены нарушения всасывания жиров, углеводов	Встречается редко

Таблица 7 (продолжение)

Признак	Возраст детей	
	ранний	старший
Дисфагия, диспепсия	Практически не встречается	Встречается редко, у 5% больных [5]
Синева склер (через истонченную склеру просвечивает сосудистая оболочка)	Встречается редко	Выражена у 80% больных
Снижение местного иммунитета	Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), кишечные инфекции (до 5–6 раз в год)	Заболеваемость ОРВИ, возможно с кишечным синдромом, в 2–3 раза чаще, чем у здоровых сверстников
Сердечно-сосудистые нарушения	При длительном существовании ЖДС выявляются тахикардия, приглушенность тонов сердца, анемический систолический шум, гипоксические и дистрофические изменения на электрокардиограмме, повышение ударного и минутного объема сердца, реже одышка	При тяжелой анемии выявляются диастолическая дисфункция левого и правого желудочков сердца, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, тенденция к гипотонии, реже одышка
Задержка психомоторного развития	Нарастает с длительностью существования ДЖ	Снижена способность к обучаемости, познавательной деятельности у детей, у которых ДЖ отмечался в раннем детском возрасте

Разнообразие клинических проявлений ЖДС и отсутствие патогномичных признаков заболевания вносят некоторые сложности в его клиническую диагностику. Поэтому решающее значение в диагностике ЖДС у детей, особенно раннего возраста, приобретают лабораторные исследования.

Литература

1. Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Чернов В.М., Захарова И.Н., Финогенова Н.А., Заплатников А.Л. и др. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей. Методическое пособие для врачей. М.; 2004. – 45 с.

2. Heinrich H.C. Gastric intrinsic factor and iron absorption. Lancet. 1970; 2 (7685): 1256.
3. Kimber C., Weintraub L.R. Malabsorption of iron secondary to iron deficiency. N Engl J Med. 1968; 279 (9): 453–459.
4. Domellöf M., Cohen R.J., Dewey K.G., Hernell O., Rivera L.L., Lönnnerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. J Pediatr. 2001; 138 (5): 679–687.
5. Oski F.A. The nonhematologic manifestation of iron deficiency. Am J Dis Child. 1979; 133 (3): 315–322.

8. Лабораторная диагностика железодефицитных состояний

8.1. Показатели общего анализа крови, характеризующие состояние эритропоэза при железодефицитной анемии

В общем анализе крови для характеристики эритропоэза используют следующие показатели:

- RBC;
- концентрация Hb;
- цветовой показатель (ЦП);
- количество ретикулоцитов (Ret);
- гематокрит (Ht);
- среднее содержание Hb в эритроците (mean cell hemoglobin – MCH);
- средняя концентрация Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC);
- средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV);
- ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width – RDW);
- морфологические особенности эритроцитов.

RBC можно посчитать двумя унифицированными методами – под микроскопом в счетной камере Горяева или с помощью автоматического гематологического анализатора. Нормальные пределы колебаний RBC представлены в табл. 8.

Таблица 8. **RBC у детей** (цит. по [1, 2])

Пол/возраст	RBC, $\times 10^{12}/л$
Младше 6 лет	3,66–5,08
Мальчики в возрасте 7 лет и старше	4,00–5,12
Девочки в возрасте 7 лет и старше	3,99–4,41

RBC в начальной стадии заболевания чаще нормальное, при прогрессии ДЖ и снижении эффективности эритропоэза RBC, а также количество Ret снижается, а в дальнейшем, после назначения препаратов железа, повышается.

Концентрация Hb определяется унифицированным гемиглобинцианидным методом как «ручным» методом, так и с помощью автоматических гематологических анализаторов. Согласно рекомендациям ВОЗ [3], нижней границей нормы концентрации Hb следует считать 110 г/л у детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет, 115 г/л у детей в возрасте 6–11 лет и 120 г/л у детей старше 12 лет (табл. 9).

Таблица 9. **Возрастные нормы концентрации Hb** (цит. по [3])

Возрастная группа	Концентрация Hb, г/л
Дети в возрасте от 6 мес. до 6 лет	Не менее 110
Дети в возрасте 6–11 лет	Не менее 115
Дети в возрасте 12 лет и старше	Не менее 120
Женщины	Не менее 120
Мужчины	Не менее 130

В табл. 10 представлены значения концентрации Hb, которые являются критериями лабораторной диагностики анемии.

Таблица 10. **Концентрация Hb в качестве лабораторного критерия анемии у детей разного возраста** (цит. по [3–5])

Возраст	Концентрация Hb (в г/л), менее которой диагностируется анемия
0–14 дней	145
15–28 дней	120
1 мес. – 5 лет	110
6–11 лет	115
12–14 лет	120

ЦП отражает относительное содержание Hb в эритроцитах и рассчитывается по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Hb (г/л)} \times 3}{\text{RBC (3 первые цифры без запятой)}} \quad (1)$$

Пример: концентрация Hb – 112 г/л, RBC – $4,07 \times 10^{12}$ /л:

$$\text{ЦП} = \frac{112 \times 3}{407} = 0,83$$

Ht является соотношением между объемом плазмы и объемом форменных элементов крови, выраженном в процентах. Определение Ht возможно в специальных градуированных капиллярных трубках с последующим центрифугированием или с помощью автоматических гематологических анализаторов. В норме Ht у мужчин равен 40–48%, у женщин – 36–42%. Увеличение Ht наблюдается при полицитемии, уменьшение – при анемиях.

Ret. В костном мозге из нормобластов выталкивается ядро и в периферическую кровь поступают Ret, имеющие зернисто-сетчатую субстанцию на месте, где было ядро. Принцип определения Ret основан на выявлении зернисто-сетчатой субстанции после длительной окраски щелочными красителями (бриллиантовый синий, азур) клеток на стекле или в пробирке с последующим подсчетом на мазке или в камере Горяева. В настоящее время возможно определение количества Ret с помощью автоматических гематологических анализаторов.

Точным показателем оценки эритропоза является ретикулоцитарный индекс (РИ), который вычисляют по формуле:

$$\text{РИ} = \frac{\text{Ret (\%)} \times \text{Ht больного (\%)}}{\text{Ht в норме (\%)}} \quad (2)$$

В норме РИ равен 1. При острой постгеморрагической анемии данный показатель повышается обычно в 2–3 раза, а при гемолизе – в 5–6 раз.

МСН – показатель, отражающий абсолютное содержание Hb в одном эритроците. МСН определяется автоматическими гематологическими анализаторами или с помощью номограммы Мазона. Можно также рассчитать показатель по формуле:

$$\text{МСН} = \frac{\text{Hb (г/л)}}{\text{RBC (3 первые цифры с запятой)}} \quad (3)$$

Пример: концентрация Hb – 112 г/л, RBC – $4,07 \times 10^{12}$ /л:

$$\text{МСН} = \frac{112}{4,07} = 27,5 \text{ пг}$$

МСНС – показатель, отражающий степень насыщения эритроцита Hb. Входит в перечень обязательных показателей автоматических гематологических анализаторов. Данный показатель можно также рассчитать по формуле:

$$\text{МСНС} = (\text{Hb в г/л} : \text{Ht в \%}) \times 100 \quad (4)$$

Пример: концентрация Hb – 112 г/л, Ht – 41%:

$$\text{МСНС} = (112 : 41) \times 100 = 273 \text{ г/л}$$

MCV определяется по номограмме, автоматическими гематологическими анализаторами или рассчитывается по формуле:

$$\text{MCV} = \frac{\text{Ht} (\%) }{\text{RBC (3 первые цифры без запятой)}} \times 1000 \quad (5)$$

Пример: Ht – 41%, RBC – $4,07 \times 10^{12}/\text{л}$:

$$\text{MCV} = \frac{41}{407} \times 1000 = 100,7 \text{ фл или мкм}^3$$

RDW – показатель степени выраженности анизоцитоза эритроцитов, определяется автоматическими гематологическими анализаторами. Считается, что изменения показателя (повышение RDW более 14,5%) выявляются на ранней стадии ЖДС.

Морфологические особенности эритроцитов при ЖДА. Морфологическими особенностями эритроцитов при ЖДА являются: наличие микроцитов – эритроцитов маленького размера, анизоцитоз эритроцитов (встречаются эритроциты разного размера) и пойкилоцитоз эритроцитов (эритроциты имеют разную форму). Это хорошо видно при изучении эритроцитов больного тяжелой ЖДА в сканирующем электронном микроскопе (рис. 3).

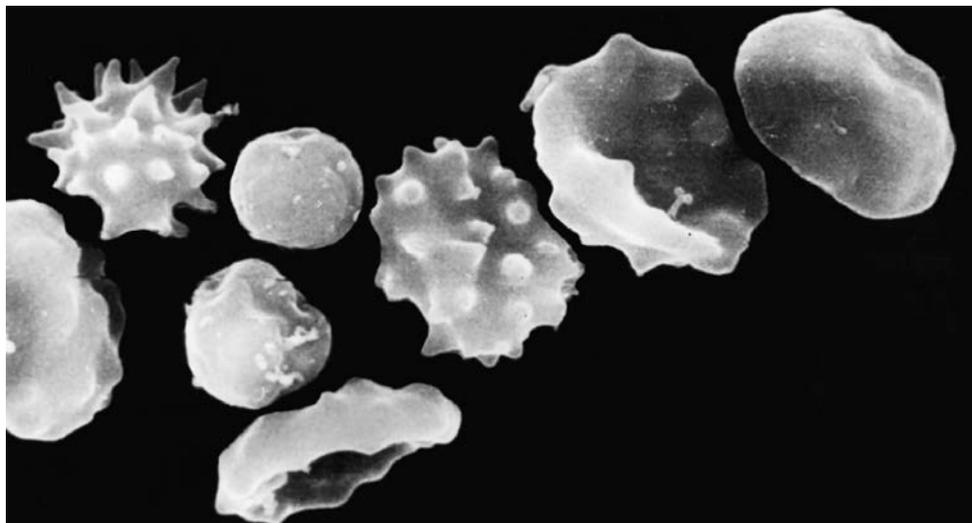


Рис. 3. Эритроциты больного тяжелой ЖДА. Сканирующая электронная микроскопия, ув. 5000. Препарат предоставлен В.М. Черновым.

Важную информацию можно получить при изучении мазка периферической крови в обычном световом микроскопе. Выявляются гипохромия эритроцитов (эритроциты становятся бледными, просвечивающимися) и анизоцитоз (встречаются эритроциты разного размера с наличием микроцитов; рис. 4).

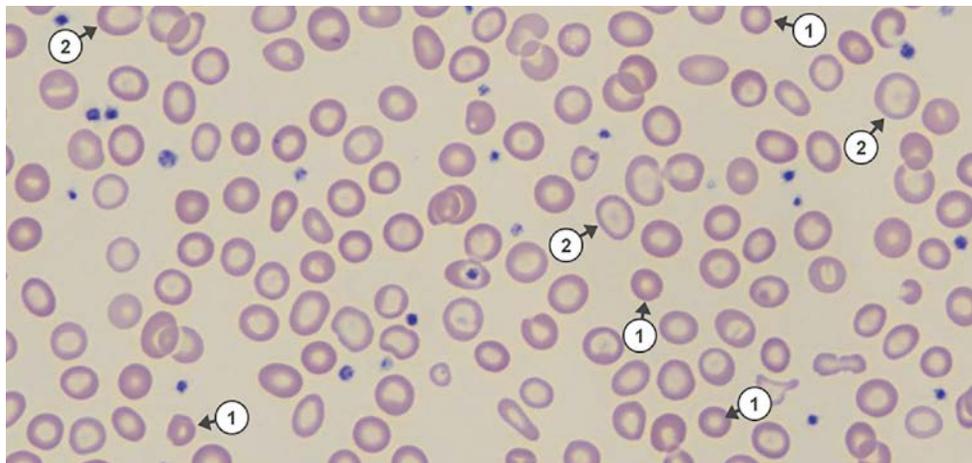


Рис. 4. Эритроциты в мазке периферической крови больного ЖДА (окраска гематоксилином и эозином, ув. 1500). Препарат предоставлен С.А. Плясуновой. Видны выраженный анизоцитоз эритроцитов, большое количество микроцитов (обозначены цифрой 1), гипохромия эритроцитов (гипохромные эритроциты обозначены цифрой 2).

Для сравнения представлен мазок периферической крови здорового ребенка без ЖДА (рис. 5).

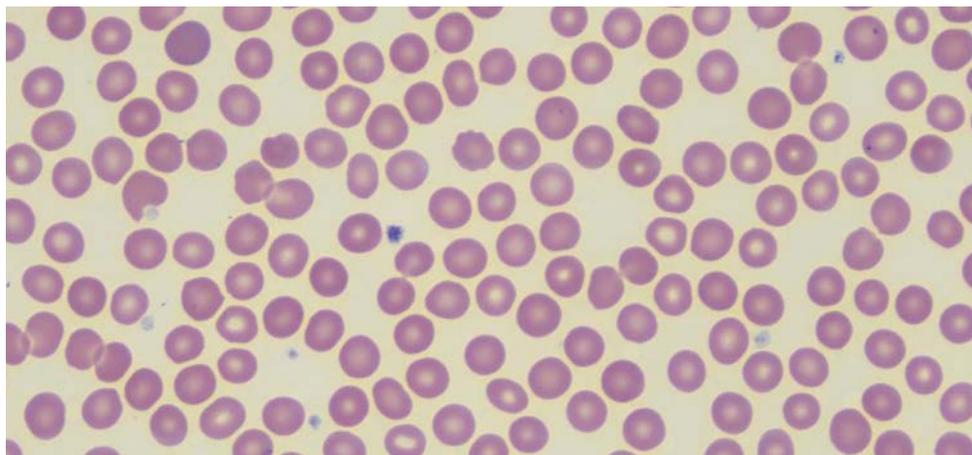


Рис. 5. Эритроциты в мазке периферической крови здорового ребенка (окраска гематоксилином и эозином, ув. 1500). Препарат предоставлен С.А. Плясуновой. Большинство эритроцитов обычной формы и размера и не имеют признаков гипохромии.

Нормальные значения эритроцитарных индексов представлены в табл. 11.

Таблица 11. Показатели, характеризующие состояние эритроцитов

Показатель	Значение показателя в норме	Физиологическое значение
ЦП	0,85–1,05	Характеризует степень насыщения эритроцита Hb
MCH, пг	27–31	Характеризует содержание Hb в эритроците
MCHC, г/л	320–360	Характеризует степень насыщения эритроцита Hb
MCV, фл	6–18 мес. – 72–77. Дети старшего возраста – 80–94	Характеризует средний объем эритроцита
RDW, %	Не более 14,5	Является количественной оценкой распределения эритроцитов по объему

Поскольку анизоцитоз считается ранним лабораторным признаком ДЖ, RDW повышается при ЖДС. MCV – характерный показатель ДЖ, но темпы его снижения более медленные по сравнению со скоростью изменения MCH. Для ЖДС также характерно снижение MCHC.

8.2. Биохимические показатели, характеризующие состояние обмена железа в организме при железодефицитных состояниях

Обмен железа в организме характеризуют показатели транспортного фонда железа и показатели запасов железа.

Транспортный фонд железа определяют на основании значений следующих показателей:

- СЖ;
- ОЖСС;
- ЛЖСС;
- НТЖ.

Основным показателем запасов железа в организме является СФ.

СЖ – биохимический лабораторный показатель, отражающий количество негемового железа, находящегося в сыворотке крови. Негемовое СЖ – железо, входящее в состав ТФ и СФ. Условно можно считать, что СЖ соответствует количеству железа, связанного с ТФ. СЖ определяют унифицированным методом с бетафенантролином. В основе метода лежит свойство комплекса железо–ТФ

распадается при pH 4,8–5 с освобождением двухвалентного железа. При добавлении бетафенантролина двухвалентное железо образует с ним окрашенный комплекс. По содержанию последнего судят о количестве железа, входившего в состав ТФ. При определении СЖ следует учитывать, что данный показатель является нестабильным, меняется в течение суток (биологические ритмы) и зависит от диеты ребенка.

ОЖСС – биохимический лабораторный показатель, характеризующий общее количество железа, которое может связаться с имеющимся в плазме ТФ. Косвенно отражает количество ТФ в плазме.

ЛЖСС – производный показатель, отражающий математическую разность между значениями ОЖСС и СЖ:

$$\text{ЛЖСС} = \text{ОЖСС} - \text{СЖ} \quad (6)$$

ЛЖСС также косвенно отражает количество свободного ТФ.

НТЖ – производный показатель, отражающий удельный вес СЖ от ОЖСС:

$$\text{НТЖ} = (\text{СЖ} : \text{ОЖСС}) \times 100\% \quad (7)$$

При снижении значения показателя ниже нормы эффективный эритропоэз невозможен, что сопровождается эритроцито- и ретикулоцитопенией.

СФ используется для характеристики состояния запасов железа в организме, так как между ними установлена прямая взаимосвязь. Определение концентрации СФ признано «золотым стандартом» оценки запасов железа в депо организма и метод широко внедрен в повседневную лабораторную практику. Поскольку СФ является белком острой фазы воспаления, имеются ограничения его диагностической значимости при воспалительных процессах в организме, инфекциях, заболеваниях печени, неопластических процессах и беременности.

Связанный с железом ТФ проникает в клетку, связываясь с ТФР, расположенными на мембране клеток. Наибольшая экспрессия рецепторов отмечается на клетках-предшественниках эритроцитов. По мере созревания клетки теряют свои рецепторы и концентрация ТФ возрастает при усилении эритропоэза. Концентрация рТФР возрастает при ДЖ. Недавно определение концентрации рТФР было предложено в качестве диагностического теста для определения ДЖ и состояния эритропоэза. Преимуществом данного показателя перед СФ является отсутствие изменений концентрации рТФР на фоне инфекции или воспаления. Концентрация рТФР у здоровых людей составляет 2,5–2,9 мкг/мл или мг/л. При снижении концентрации СФ концентрация рТФР становится выше нормальных значений в прямом соответствии с ДЖ, достигая 18 мг/л при ЖДА [6].

Нормальные значения показателей, характеризующих состояние обмена железа в организме в норме, а также лабораторные критерии ЖДА и ЛДЖ представлены в табл. 12 и 13.

Таблица 12. Показатели, характеризующие обмен железа в организме в норме (цит. по [6–10])

Показатель	Значение показателя в норме	Физиологическое значение
СЖ, мкмоль/л	Новорожденные – 5,0–19,3 Дети старше 1 мес. – 10,6–33,6 ВОЗ: более 12,5	Характеризует количество негемового железа, содержащегося в сыворотке крови
ОЖСС, мкмоль/л	40,6–62,5 ВОЗ: более 69	Косвенно отражает количество ТФ в плазме
ЛЖСС, мкмоль/л	Не менее 47	Косвенно отражает количество ТФ в плазме
НТЖ, %	Не менее 16 ВОЗ: более 17	Характеризует транспортный пул железа, косвенно отражает содержание железа в сыворотке крови
СФ, мкг/л	0–14 дней – 200–400 14–28 дней – 175 3 мес. – 146 6 мес. – 51 9 мес. – 37 1 год – 30–32 10 лет – 34 14 лет – 36 ВОЗ: более 30	Характеризует запасы железа в организме
рТФР, мг/л	2,5–2,9	Отражает состояние эритропоэза в организме

Критерием диагностики ЛДЖ является изменение показателей транспортного фонда железа (снижение СЖ и НТЖ и повышение ОЖСС и ЛЖСС) при отсутствии лабораторных признаков анемии – концентрация Hb не менее 110 г/л у детей до 6 лет и не менее 120 г/л у более старших детей.

Иногда используемое на практике в поликлинических условиях определение 3 показателей (Hb, лейкоциты, СОЭ) не позволяет уточнить характер выявленной анемии. Для правильной диагностики анемии, уточнения причин снижения концентрации Hb, корректной трактовки изменений необходимо выполнять полный общий анализ крови. Обязательно нужно определять эритроцитарные индексы, количество Ret и тромбоцитов. Различные варианты анемий ха-

рактируются изменениями этих показателей и уже при первичном анализе гемограммы пациента можно с довольно большой точностью предположить возможный характер анемии и наметить план дальнейшего диагностического поиска с целью установления этиологии анемического состояния.

Таблица 13. **Лабораторные критерии ЖДС у детей** (цит. по [3, 7–13])

Показатель	Норма	ЛДЖ	ЖДА
Hb, г/л:			
6 мес. – 6 лет	Более 110	Более 110	Менее 110
6–11 лет	Более 115	Более 115	Менее 115
старше 11 лет	Более 120	Более 120	Менее 120
ЦП	0,85–1,05	0,85–1,05	Менее 0,85
МСН, пг	27–31	27–31	Менее 27
МСНС, г/л	320–360	320–360	Менее 320
RDW, %	14,5	Более 14,5	Более 14,5
MCV, фл	80–94	80–94	Менее 80
СЖ, мкмоль/л	10,6–33,6	Менее 14	Менее 14
ОЖСС, мкмоль/л	40,6–62,5	Более 63	Более 63
ЛЖСС, мкмоль/л	Менее 47	Более 47	Более 47
НТЖ, %	Более 17	17	Менее 15–16
СФ, мкг/л	Более 12	Менее 12	Менее 12

Новым и относительно мало изученным в России показателем является **ЦПП** или эритроцитарный порфирин (ЭП). Считается, что ЦПП является первым биохимическим признаком, отражающим изменения эритроцитов при снижении запасов железа в организме [14, 15]. ЦПП образуется в результате замещения цинком иона железа в протопорфирине на последнем этапе биосинтеза гема. В норме такие изменения в синтезе гема происходят в 1 из 30 тыс. молекул гема, однако при ДЖ такие нарушения синтеза гема встречаются чаще [14, 16–18]. В 1974 г. А. Lamola и Т. Yamate [19] при изучении флюорисценции протопорфина в цельной крови впервые установили, что большинство молекул ЭП является ЦПП. В 1980 г. R. Smith и соавт. [20] подтвердили, что ЭП обычно существует в форме ЦПП (примерно 90% ЭП являются ЦПП). Измеряют ЦПП в капле цельной капиллярной крови с помощью небольшого портативного прибора – гематофлюорометра (в России прибор не зарегистрирован), который относительно прост в использовании [15, 21, 22]. Результат готов через 1 мин. Стоимость одного определения составляет примерно 5 долларов США [18, 22]. Хотя измеренный с помощью гематофлюорометра ЦПП отражает содержание фракции

протопорфирина в крови, которая существует в виде хелатного соединения с цинком, а измерение ЭП отражает содержание общего протопорфирина, результаты ЭП и ЦПП должны быть очень сходными, если гематофлюорометр правильно откалиброван и процедура стандартизирована [23].

Достоинствами ЭП/ЦПП являются быстрота и простота выполнения, низкая стоимость и высокая чувствительность [15, 18, 21, 22, 24–27]. Полагают, что определение ЦПП может помочь в преодолении недостатков скрининга, основанного на определении концентрации Hb, поскольку повышение ЦПП происходит на более ранних стадиях ДЖ, еще до развития анемии [18, 28–30].

ЦПП широко используется за рубежом в качестве скринингового теста для выявления лиц с ДЖ. Исследование Z. Mei и соавт. [24] показало, что ЦПП по крайней мере так же чувствителен и специфичен как и Hb в выявлении ДЖ у небеременных женщин и более чувствителен и специфичен, чем Hb, у детей раннего возраста.

Первый опыт применения ЦПП в качестве скринингового теста в России показал, что ЦПП по крайней мере по своей чувствительности не уступает Hb в выявлении ДЖ у подростков [31].

К недостаткам ЦПП следует отнести его повышение при отравлении свинцом, инфекции [32], воспалении и беременности, а также более низкую по сравнению с СФ специфичность [25].

По данным зарубежных исследований, нормальные значения ЦПП/ЭП находятся в пределах 30–80 мкмоль/моль гема [22]. Повышение показателя выше указанных значений свидетельствует о ДЖ.

В сложных случаях в качестве дифференциально-диагностического критерия истинной ЖДА и анемии хронических болезней (АХБ) можно определять концентрацию гепцидина в сыворотке крови или моче. Гепцидин – белок, синтезируемый гепатоцитами, является ключевым регулятором гомеостаза железа. Гепцидин ингибирует абсорбцию железа в тонком кишечнике и высвобождение железа из макрофагов и гепатоцитов [6, 33–36]. При воспалении/инфекции концентрация гепцидина повышается за счет выработки провоспалительного цитокина – IL-6, а при гипоксии и ЖДА, наоборот, снижается [6, 33, 37, 38], что способствует быстрой мобилизации железа из депо, повышению всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и насыщению эритронов необходимым количеством железа.

Литература

1. Гольберг Е.Д., Тарлова Р.М. Показатели красной крови, СОЭ и содержание тромбоцитов в крови здоровых детей (1984). Медицинская энциклопедия. Справочник педиатра. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://mail.argonet.ru/pediatr/%E033.html>.

2. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М: Медицина; 1986. – 432 с.
3. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. – Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/01.3). – 114 p. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Том 2. С-Пб.: Специальная литература; 1996. – 505 с.
5. Oski F.A., Naiman J.L. Hematologic problems in the newborn. Third edition. Major Probl Clin Pediatr. 1982; 4: 1–360.
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. – 304 с.
7. Cook J.D., Hershko C., Finch C.A. Storage iron kinetics. IV. Cellular distribution of ferritin iron stores in rat liver. Proc Soc Exp Biol Med. 1974; 145 (4): 1378–1381.
8. Siimes M.A., Addiego J.E. Jr, Dallman P.R. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. Blood. 1974; 43 (4): 581–590.
9. Saarinen U.M., Siimes M.A. Serum ferritin in assessment of iron nutrition in healthy infants. Acta Paediatr Scand. 1978; 67 (6): 745–751.
10. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO; 1998.
11. Domellöf M., Cohen R.J., Dewey K.G., Hernell O., Rivera L.L., Lönnerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. J Pediatr. 2001; 138 (5): 679–687.
12. Finch C.A., Deubelbeiss K., Cook J.D., Eschbach J.W., Harker L.A., Funk D.D., et al. Ferrokinetics in man. Medicine (Baltimore). 1970; 49 (1): 17–53.
13. Lahey M.E. Iron deficiency anemia. Pediatr Clin North Am. 1957; 481–496.
14. Labbé R.F., Rettmer R.L. Zinc protoporphyrin: a product of iron-deficient erythropoiesis. Semin Hematol. 1989; 26 (1): 40–46.
15. Labbé R.F., Vreman H.J., Stevenson D.K. Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. Clin Chem. 1999; 45 (12): 2060–2072.
16. Labbé R.F., Rettmer R.L., Shah A.G., Turnlund J.R. Zinc protoporphyrin. Past, present, and future. Ann N Y Acad Sci. 1987; 514: 7–14.
17. McLaren G.D., Carpenter J.T. Jr., Nino H.V. Erythrocyte protoporphyrin in the detection of iron deficiency. Clin Chem. 1975; 21 (8): 1121–1127.
18. Rettmer R.L., Carlson T.H., Origenes M.L., Jack R.M., Labbé R.F. Zinc protoporphyrin/heme ratio for diagnosis of preanemic iron deficiency. Pediatrics. 1999; 104 (3): e37.
19. Lamola A.A., Yamane T. Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia. Science. 1974; 186 (4167): 936–938.
20. Smith R.M., Doran D., Mazur M., Bush B. High-performance liquid chromatographic determination of protoporphyrin and zinc protoporphyrin in blood. J Chromatogr. 1980; 181 (3–4): 319–327.
21. Blumberg W.E., Eisinger J., Lamola A.A., Zuckerman D.M. The hematofluorometer. Clin Chem. 1977; 23 (2, Pt. 1): 270–274.
22. Myers B., Walker A., Davies J.M. The utility of the zinc-protoporphyrin assay as an initial screen for iron-deficient erythropoiesis. Hematol J. 2002; 3 (2): 116–117.
23. Piomelli S. The diagnostic utility of measurements of erythrocyte porphyrins. Hematol Oncol Clin North Am. 1987; 1 (3): 419–430.
24. Mei Z., Parvanta I., Cogswell M.E., Gunter E.W., Grummer-Strawn L.M. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women? Am J Clin Nutr. 2003; 77 (5): 1229–1233.
25. Serdar M.A., Sarici S.U., Kurt I., Alpay F., Okutan V, Kurnaz L., et al. The role of erythrocyte protoporphyrin in the diagnosis of iron deficiency anemia of children. J Trop Pediatr. 2000; 46 (6): 323–326.
26. Siegel R.M., LaGrone D.H. The use of zinc protoporphyrin in screening young children for iron deficiency. Clin Pediatr (Phila). 1994; 33 (8): 473–479.
27. Yip R., Schwartz S., Deinard A.S. Screening for iron deficiency with the erythrocyte protoporphyrin test. Pediatrics. 1983; 72 (2): 214–219.
28. Hastka J., Lasserre J.J., Schwarzbeck A., Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. Clin Chem. 1994; 40 (5): 768–773.
29. Hastka J., Lasserre J.J., Schwarzbeck A., Reiter A., Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? Clin Chem. 1996; 42 (5): 718–724.
30. Labbé R., Dewanji A., McLaughlin K. Observations on the zinc protoporphyrin/heme ratio in whole blood. Clin Chem. 1999; 45 (1): 146–148.

31. Тарасова И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2013. – 67 с.
32. Crowell R., Ferris A.M., Wood R.J., Joyce P., Slivka H. Comparative effectiveness of zinc protoporphyrin and hemoglobin concentrations in identifying iron deficiency in a group of low-income, preschool-aged children: practical implications of recent illness. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): 224–232.
33. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (1): 18–23.
34. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113 (9): 1271–1276.
35. Wish J.B. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1 (Suppl. 1): S4–8.
36. Young B., Zaritsky J. Hcpidin for clinicians. *Clin J Am Soc. Nephrol*. 2009; 4 (8): 1384–1387.
37. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И., Мамукова Ю.И., Романова Е.А. и др. Гепцидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008; 87 (1): 67–74.
38. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102 (3): 783–788.

9. Классификации анемий, основанные на некоторых лабораторных показателях

В зависимости от ЦП, который обычно коррелирует с величиной МСН, анемии могут быть разделены на гипо-, нормо- и гиперхромные (табл. 14).

Таблица 14. Классификация анемий в зависимости от величины МСН и ЦП

Анемия	ЦП	МСН, пг	Нозологические формы
Гипохромная	Менее 0,85	Менее 27	<ul style="list-style-type: none"> • ЖДА • Талассемии
Нормохромная	0,85–1,05	27–31	<ul style="list-style-type: none"> • Острая постгеморрагическая анемия • Гемолитические анемии • Апластическая анемия • Анемия при злокачественных новообразованиях • Анемия вследствие снижения выработки ЭПО
Гиперхромная	Более 1,05	Более 31	<ul style="list-style-type: none"> • Витамин В₁₂-дефицитная анемия • Фолиеводефицитная анемия

MCV свидетельствует о размерах эритроцитов и позволяет разделить анемии на микро-, нормо- и макроцитарные (табл. 15).

Таблица 15. **Классификация анемий в зависимости от величины MCV**

Анемия	MCV, фл	Нозологические формы
Микроцитарная (гипохромная)	Менее 80	<ul style="list-style-type: none"> • ЖДА • Талассемии • Сидеробластная анемия • Анемия при хронических инфекционных заболеваниях • Анемия при выраженных нарушениях питания
Нормоцитарная	80–94	<ul style="list-style-type: none"> • Острая постгеморрагическая анемия • Анемия при патологии печени и почек • Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани • Апластическая анемия • Анемия при диссеминированных злокачественных новообразованиях • Дизэритропоэтическая анемия • Ранние стадии ДЖ
Макроцитарная	Более 100	<ul style="list-style-type: none"> • Витамин В₁₂-дефицитная анемия • Фолиеводифицитная анемия • Апластическая анемия • Гипотиреоз • Состояние после спленэктомии

Еще одним информативным лабораторным показателем для диагностики и дифференциальной диагностики анемических состояний является количество Ret. В норме в периферической крови присутствует 0,5–2% (5–20‰) этих предшественников эритроцитов. Для **арегенераторных** состояний (апластическая анемия) характерно полное отсутствие Ret в мазке периферической крови. При **гипорегенераторных** анемиях (гипопластическая, железодефицитная, витамин В₁₂-дефицитная, сидеробластная анемии) количество Ret обычно составляет менее 0,5%, хотя может оставаться и в пределах нормы. **Норморегенераторный** характер анемии (количество Ret 0,5–2%) свидетельствует о нормальной способности костного мозга к усилению эритропоэза, что характерно для острых постгеморрагических анемий. К **гиперрегенераторным** анемиям относятся практически все гемолитические анемии, при которых количество Ret в периферической крови обычно превышает 2–5%.

Таким образом, ЖДА можно с большой вероятностью предполагать, если лабораторные показатели указывают на гипохромный, микроцитарный, гипорегенераторный характер анемии.

10. Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии

ЖДА необходимо прежде всего дифференцировать с другими видами анемий, такими как:

- другие анемии из группы дефицитных анемий – витамин В₁₂-дефицитная анемия (D51) и фолиеводефицитная анемия (D52);
- другие микроцитарные анемии (талассемия и др.);
- АХБ (D63.8).

Особенностями мегалобластных анемий, к которым относятся витамин В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемии, являются следующие лабораторные признаки:

- макроцитарная анемия (MCV более 100 фл);
- вовлечение в процесс 2–3 ростков кроветворения, следствием чего является наличие, кроме анемии, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении;
- гиперсегментация ядер нейтрофилов (5- и 6-дольчатые, многолопастные ядра);
- мегалобластный тип кроветворения, наличие в костном мозге крупных эритроидных клеток;
- снижение концентрации в сыворотке крови витамина В₁₂ (норма 100–700 пг/мл) при витамин В₁₂-дефицитной анемии;
- снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови (норма 3–20 нг/мл) и в эритроцитах (норма 166–640 нг/мл) при фолиеводефицитной анемии.

Поскольку ЖДА является микроцитарной анемией, правомочна дифференциальная диагностика с другими микроцитарными анемиями – талассемическими синдромами, сидеробластными анемиями, нарушениями реутилизации железа (как это бывает при АХБ), анемиями при дефекте ТФ (табл. 16) [1].

Причины развития АХБ

Основными причинами развития АХБ являются:

1. Инфекции, протекающие хронически (туберкулез, сепсис, абсцесс легкого, бактериальные эндокардиты и др.).
2. Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит).
3. Хронические заболевания печени (гепатит, цирроз).
4. Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).
5. Злокачественные новообразования (солидные опухоли, множественная миелома, лимфомы).

Таблица 16. Дифференциальная диагностика микроцитарных анемий

Показатель	ЖДА	Трансферриновый дефект	Нарушение утилизации железа (талассемии, сидеробластные анемии)	Нарушение реутилизации железа (АХБ)
RDW	Повышена	Повышена	Повышена	Нормальная
Полихроматофилия	Нет	Нет	Есть	Нет
Мишеневидные клетки	Нет	Нет	Есть	Нет
СЖ	Снижено	Снижено	Повышено	Снижено
ОЖСС	Повышена	Снижена	Снижена	Снижена
НТЖ, %	Менее 17	0	Более 50	Более 17
СФ, мкг/л	Менее 30	Нет данных	Более 400	30–700
Непрямой билирубин	Нормальный	Нормальный	Повышен	Нормальный
Костный мозг: эритро/лейко (N = 1 : 3–1 : 5)	1 : 1–1 : 2	1 : 1–1 : 2	1 : 1–5 : 1	1 : 1–1 : 2
Кольцевые сидеробласты	Отсутствуют	Отсутствуют	Есть	Отсутствуют

Патогенез АХБ

Основными звеньями патогенеза АХБ являются:

1. Нарушения метаболизма железа (реутилизации железа из макрофагов).
2. Супрессия эритропоэза (ингибиторы эритропоэза, цитокины, подавляющие действие ЭПО).
3. Неадекватная продукция ЭПО (выработка ЭПО повышена, но концентрация ЭПО не соответствует степени тяжести анемии).
4. Гемолиз эритроцитов (из-за повреждения мембраны микротромбами или продуктами перекисного окисления липидов).

Несмотря на то, что лечащий врач, как правило, знает о наличии у больного хронического заболевания, проведение дифференциальной диагностики между ЖДА и АХБ правомочно (табл. 17) [2].

Таблица 17. Дифференциальная диагностика ЖДА и АХБ

Показатель	Нормальное значение	ЖДА	АХБ
Наличие хронического заболевания	Нет	Нет	Есть
СЖ, мкмоль/л	12,5	Снижено	Снижено
ОЖСС, мкмоль/л	69	Повышена	Нормальная или снижена
НТЖ, %	Более 17	Снижен	Нормальный
СФ, мкг/л	30	Снижен	Нормальный или повышен
рТФР, мг/л	2,9	Повышен	Нормальный

Литература

1. Анемии у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, М.: МАКС ПРЕСС; 2004. – 216 с.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. – 304 с.

11. Лечение железодефицитной анемии

Целью терапии ЖДА является устранение ДЖ и восстановление запасов железа в организме. Добиться этого можно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА, и одновременном возмещении ДЖ в организме.

Как ДЖ, так и избыток железа в фетальном и неонатальном периодах одинаково плохо сказывается на развитии органов и систем ребенка [1], включая головной мозг, сердце и скелетную мускулатуру. Лечение матери, имеющей ЖДС, и особенно ЖДА, – лучший способ профилактики ЖДС у новорожденного. Количество железа в питании будущей матери во время беременности должно составлять не менее 40 мг в сутки, начиная с 18 нед. гестации [1].

Основные принципы лечения ЖДА в нашей стране были сформулированы Л.И. Идельсоном еще в 1981 г. [2]:

- возместить ДЖ без лекарственных препаратов, содержащих железо, невозможно;
- терапия ЖДС должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема;
- терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации концентрации Hb;
- гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только строго по жизненным показаниям.

11.1. Диета при железодефицитных состояниях

Как правило, полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь восполнить физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит.

Ранее существовало мнение, что ДЖ можно устранить назначением большого количества яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо. В дальнейшем было показано, что железо, содержащееся в продуктах в виде гема (мясо, печень, рыба), лучше усваивается в организме, чем железо, содержащееся в продуктах растительного происхождения. Гемовое железо составляет 17–22% от общего содержания железа в рационе. Согласно данным исследований, проведенных в конце XX века, биодоступность железа из обычного рациона взрослого человека составляет не более 10%, а в развивающихся странах данный показатель ниже 5% [3]. Именно поэтому в существующих рекомендациях по потреблению железа указаны цифры, превышающие физиологическую потребность (табл. 18).

Таблица 18. Физиологическая потребность и рекомендуемые нормы потребления железа детьми 1–2-го года жизни и беременными женщинами (цит. по [4])

Возраст	Физиологическая потребность в железе, мг в сутки	Нормы потребления железа, мг в сутки	
		Россия	США
0–3 мес.	0,96	4	6
4–6 мес.	0,96	7	6
7–12 мес.	0,96	10	10
1–2 года	0,61	10	10
Беременные женщины	1,31	33	30

С точки зрения современных представлений о всасывании железа из пищи

нельзя считать оправданным рекомендации по коррекции ДЖ с помощью диеты [5]. Количество железа, поступающее в течение суток с пищей, составляет примерно 10–12 мг (гемовое + негемовое), но только 1–1,2 мг микроэлемента из этого количества абсорбируется. Большая часть поступающего с пищей железа представлена негемовой его формой. Установлено, что биодоступность гемового железа в пищевых продуктах более высокая, чем негемовых соединений, и составляет 25–30%. В табл. 19 и 20 представлено содержание железа в продуктах животного и растительного происхождения.

Таблица 19. **Содержание железа в продуктах животного происхождения** (цит. по [6])

Продукт	Содержание железа, мг в 100 г продукта	Основные железосодержащие соединения
Печень говяжья	6,9	Ферритин, гемосидерин
Язык говяжий	4,1	Гем
Мясо кролика	3,3	Гем
Мясо индейки	1,4	Гем
Мясо курицы	1,6	Гем
Говядина	2,7	Гем
Конина	3,1	Гем
Скумбрия	1,7	Ферритин, гемосидерин
Сазан	0,6	Ферритин, гемосидерин
Судак	0,5	Ферритин, гемосидерин
Хек/треска	0,5	Ферритин, гемосидерин

Таблица 20. **Содержание железа в продуктах растительного происхождения** (цит. по [6])

Продукт	Содержание железа, мг на 100 г продукта
Морская капуста	16
Шиповник свежий	1,3
Гречка ядрица	6,7
Геркулес	3,6
Толокно	3
Пшено крупа	2,7

Таблица 20 (продолжение)

Продукт	Содержание железа, мг на 100 г продукта
Кукуруза крупа	2,7
Орехи	2,3–5
Хлеб бородинский	3,9
Хлеб формовой	3,9
Хлеб рижский	3,1
Батон нарезной (мука высшего сорта, мука 1-го сорта)	1,2
Чечевица:	
зерно	1,2–2
проростки	6,9–7
Соя зерно	11,8
Горох зерно	9,7
Шпинат	6,8
Щавель	3,5
Петрушка зелень	1,9
Укроп	1,6
Капуста цветная	1,4
Капуста брюссельская	1,3
Свекла	1,4
Курага	3,2
Инжир свежий	3,2
Чернослив	3
Хурма	2,5
Груша свежая	2,3
Яблоко свежее	2,2
Алыча	1,9
Облепиха	1,4
Смородина черная	1,3
Земляника	1,2
Малина	1,2
Гранаты	1,2

Биодоступность железа из злаковых, бобовых, клубневых, овощей и фруктов значительно ниже, чем из гемовых соединений и во многом зависит от преобладания в рационе факторов, ингибирующих либо потенцирующих всасывание железа в кишечнике [7].

К веществам, способствующим всасыванию негемового железа в кишечнике, относят [7]:

- аскорбиновую кислоту;
- животный белок (красное мясо, мясо птицы, рыбы);
- молочную кислоту.

Аскорбиновая кислота значительно увеличивает биодоступность железа, переводя его из трехвалентного в двухвалентное состояние, что обеспечивает его растворимость [8]. Механизм влияния животного белка на всасываемость железа до настоящего времени не ясен и называется "meat factor" (фактор мяса). Кисломолочные продукты также оказывают положительное влияние на абсорбцию железа за счет окисления элемента и уменьшения формирования нерастворимых комплексов с фитатами [9].

К веществам, снижающим всасывание негемового железа в кишечнике, относят [7]:

- соевый протеин;
- фитаты;
- кальций;
- пищевые волокна (образуется соединение инозитола с фосфатами, снижающее абсорбцию железа);
- полифенолы, содержащиеся в бобах, орехах, чае, кофе и некоторых овощах.

Фитаты и полифенолы относят к основным ингибиторам абсорбции железа в ЖКТ. Фитаты представляют собой депо фосфатов и минералов, содержащихся в зерновых, овощах, орехах. Присутствуя в рационе даже в небольшом количестве, они способны значительно угнетать абсорбцию негемового железа в кишечнике, образуя с ним нерастворимые соединения. Кулинарная обработка пищи (измельчение и подогревание) способствует уменьшению содержания фитатов в продуктах растительного происхождения, что позволяет улучшить усвояемость железа. Снизить содержание фитатов в бобовых и злаковых продуктах можно при их вымачивании или проращивании [10].

Полифенолы содержатся практически во всех продуктах растительного происхождения. Их содержание довольно высоко в чае, кофе, какао, некоторых овощах, бобовых. В частности, в чае содержится танин, который способен снижать всасывание железа на 62% [11].

Влияние различных нутриентов на всасывание негемового железа максимально при совместном употреблении различных продуктов, что определяет необходимость правильного планирования рациона питания детей первых 3 лет жизни. Для удовлетворения потребности ребенка раннего возраста в железе в рацион

питания ежедневно следует включать мясные продукты, как источники хорошо усвояемого гемового железа. С целью улучшения всасывания негемового железа из продуктов питания растительного происхождения необходимо соблюдать определенные правила их обработки и особое внимание уделять комбинации различных продуктов в составе блюд ежедневного рациона. Однако при домашнем приготовлении пищи часто бывает трудно соблюсти все условия, обеспечивающие оптимальное сохранение железа. Возможной альтернативой в этом отношении может быть использование в питании детей раннего возраста продуктов прикорма промышленного производства, обогащенных микроэлементами, но они относительно дороги.

Коровье и козье молоко в питании детей первого года жизни

Концентрация железа в коровьем молоке составляет 0,3 мг/л, а его биодоступность – около 10%.

Исследования показали, что использование неадаптированных продуктов (коровьего молока и кефира) в питании детей раннего возраста приводит к возникновению микродиapedезных желудочно-кишечных кровотечений, что является фактором риска развития ЖДС у детей первого года жизни, находящихся на таком вскармливании [12]. Кроме того, широкое использование цельного коровьего молока в питании детей первого года жизни может приводить к развитию метаболических нарушений, пищевой аллергии и избыточной массы тела.

По данным зарубежных исследователей, цельное коровье молоко можно вводить в рацион питания детей старше 12 мес. Согласно современным рекомендациям отечественных и зарубежных нутрициологов цельное коровье молоко в питании детей грудного возраста можно использовать только для приготовления каш. Оптимальным сроком введения неадаптированных молочных продуктов, в первую очередь коровьего молока, в рацион питания детей раннего возраста, является 12 мес. [13, 14].

Козье молоко, применяемое в питании детей с непереносимостью белков коровьего молока, имеет более высокую биодоступность, в нем содержится больше железа (100 мкг в 100 мл), чем в коровьем молоке (67 мкг в 100 мл), но в 5 раз меньше фолиевой кислоты. Длительное применение козьего молока может стать причиной ЖДА и фолиеводефицитной (мегалобластной) анемии. С учетом низкого содержания витаминов E, C, B₁₂, фолиевой кислоты и недостаточного содержания железа в состав смесей, приготовленных на основе козьего молока, включены эти важные нутриенты [15].

Литература

1. Rao R., Georgieff M.K. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12 (1): 54–63.
2. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина; 1981. – 192 с.

3. Bothwell T.H. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr Rev.* 1995; 53 (9): 237–245.
4. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 от 18 декабря 2008 г. утверждены главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко. Режим доступа: <http://narod.ru/disk/37395018001/Normy2008.pdf.html>.
5. Rosado J.L., López P., García O.P., Alatorre J., Alvarado C. Effectiveness of the nutritional supplement used in the Mexican Oportunidades programme on growth, anaemia, morbidity and cognitive development in children aged 12–24 months. *Public Health Nutr.* 2011; 14 (5): 931–937.
6. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских пищевых продуктов питания: Справочник. М.: ДеЛи принт; 2007. – 276 с.
7. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO; 1998.
8. Rossander-Hulthen L., Hallberg L. Dietary factors influencing iron absorption – an overview. In: Iron nutrition in health and disease. Hallberg L., Asp N.G., eds. London: John Libbey & Company Ltd; 1996: 105–115.
9. Fleischer Michaelsen K., Weaver L., Branca F., Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children: Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, No 87. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/98302/WS_115_2000FE.pdf.
10. Gibson R.S. Technological approaches to combatting iron deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51 (Suppl. 4): S25–27.
11. Hallberg L., Rossander L. Effect of different drinks on the absorption of non-heme iron from composite meals. *Hum Nutr Appl Nutr.* 1982; 36 (2): 116–123.
12. Малова Н.Е. Клинико-патогенетические основы дифференцированной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2003. – 25 с.
13. Национальная программа оптимизация вскармливания детей первого полугодия жизни в Российской Федерации. Утверждена на XVI Съезде педиатров России, февраль 2009 г. М.; 2011. – 68 с. Режим доступа: http://polped.ucoz.ru/nacprogramma_2011.pdf.
14. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 (1): 99–110.
15. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Захарова И.Н., Степанова Т.Н. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 8–16.

11.2. Медикаментозная терапия железодефицитных состояний

Прежде всего, должна быть выявлена и устранена причина развития ЖДС (неправильное питание, кровотечения, гельминтозы, нарушения всасывания и др.), иначе терапия может оказаться неэффективной. Непосредственно лечение представляет собой восполнение ДЖ лекарственными препаратами, содержащими железо. При этом предпочтение следует отдавать препаратам железа для перорального приема, в связи с тем, что:

- пероральный прием препаратов железа прост в выполнении и достаточно эффективен в лечении ЖДА, даже тяжелой;
- пероральный прием препаратов железа в отличие от парентерального крайне редко приводит к серьезным нежелательным явлениям;
- пероральный прием препаратов железа, даже в случае неправильно поставленного диагноза и ошибочной трактовки характера анемии как железодефицитного, не приводит к развитию гемосидероза [1].

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения ЖДС, а тем более ЖДА, составляет несколько

месяцев. При этом следует обращать внимание не только на эффективность препарата железа, но и на отсутствие нежелательных явлений, хорошую переносимость препарата, которая определяет приверженность к проводимой терапии, что особенно важно в педиатрической практике.

Выбор препарата железа для лечения ЖДА является прерогативой врача, который выбирает и назначает препарат железа больному с учетом его эффективности, переносимости, стоимости, личного опыта применения, информации, полученной в медицинской литературе и на выставках [2].

Основными требованиями к пероральным препаратам железа, применяемым в детской практике, являются:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность;
- хорошие органолептические свойства;
- наличие лекарственных форм, удобных для пациентов всех возрастов.

В наибольшей степени этим требованиям отвечают препараты железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК).

В течение многих лет в специальной медицинской литературе публиковали данные сравнительного анализа эффективности применения солевых препаратов железа и не ионных соединений, к которым относятся препараты, содержащие ГПК трехвалентного железа [3]. Конец этой полемики был положен в 2011 г. после того, как В. Yasa и соавт. [4] опубликовали результаты проспективного рандомизированного открытого исследования, в котором сравнивались эффективность и переносимость сульфата железа и препарата железа (III) на основе ГПК. В исследование были включены 103 ребенка и подростка с ЖДА в возрасте от 7 мес. до 17 лет (средний возраст $6,4 \pm 5,1$ года). Оба препарата назначали в дозе 5 мг/кг в сутки. Согласно рандомизации 51 пациент получал сульфат железа, а 52 пациента – препарат железа (III) на основе ГПК. С целью оценки эффективности проводимой терапии на 7-е сутки определяли количество Ret в процентах, в конце 1-го и 4-го месяца – эритроцитарные показатели (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RBC), в конце 4-го месяца – показатели обмена железа (СЖ, ОЖСС, НТЖ, СФ). Как показало исследование, оба препарата обладали одинаковой эффективностью. Однако нежелательные явления статистически значимо чаще регистрировались у пациентов, принимавших сульфат железа. Так, нежелательные явления со стороны ЖКТ отмечались у 14 (26,8%) из 52 пациентов, получавших препарат железа (III) на основе ГПК, и у 26 (50,8%) из 51 пациента, получавшего сульфат железа ($p = 0,012$; табл. 21) [4].

Таблица 21. **Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с ЖДА в ходе терапии препаратами железа** (цит. по [4])

Нежелательные явления	Препарат железа (III) на основе ГПК (n = 52)		Сульфат железа (n = 51)	
	Количество пациентов, у которых были зарегистрированы нежелательные явления			
	абс.	%	абс.	%
Тошнота или боли в животе	9	17,3	9	17,6
Запоры	4	7,6	4	7,8
Тошнота или боли в животе в сочетании с запорами	1	1,9	13	25,4
Всего...	14	26,8	26	50,8

После выбора препарата железа необходимо определить суточную дозу лекарственного средства и кратность его приема. Суточные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа при лечении ЖДА у детей предложены экспертами ВОЗ [5] и представлены в табл. 22.

Таблица 22. **Возрастные дозы пероральных солевых препаратов железа для лечения ЖДА** (цит. по [5])

Возраст	Суточная доза элементарного железа
До 3 лет	3 мг/кг
Старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	До 120 мг

Рекомендуемые дозы препаратов двухвалентного железа рассчитаны на основе данных, свидетельствующих о том, что лишь 10–15% поступающего в организм железа всасывается; назначение более высоких доз солей железа приводит к повышению частоты и выраженности нежелательных явлений.

Суточная терапевтическая доза препаратов железа (III) на основе ГПК независимо от возраста составляет 5 мг/кг.

Основные пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, и содержание в них элементарного железа представлены в табл. 23.

Современные препараты железа выпускаются в различных лекарственных формах, что позволяет их использовать у детей разных возрастных групп (см. табл. 23).

Таблица 23. Основные пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Актиферрин	Сульфат железа 113,85 мг, D, L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы, в блистере 10 капсул, по 2 и 5 блистеров упаковке	Fe ²⁺ : 34,5 мг в 1 капсуле
Актиферрин	Сульфат железа 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутри, 30 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Актиферрин	Сульфат железа 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, по 30 и 50 таблеток во флаконе	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Капли, 10 или 30 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 50 мг в 1 мл раствора (20 капель, 1 капля – 2,5 мг железа)
Мальтофер Фол	ГПК, фолиевая кислота 0,35 мг в 1 таблетке	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 1 или 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Жевательные таблетки, в блистере 10 таблеток, по 1 или 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке

Таблица 23 (продолжение)

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Мальтофер	ГПК	Сироп, 75 или 150 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл
Тардиферон	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг
Тотема	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутри, ампулы по 10 мл, по 20 штук в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл
Ферретаб комп.	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Ферроплекс	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Драже, в упаковке 100 штук	Fe ²⁺ : 10 мг в 1 драже
Ферронал	Глюконат железа 300 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, в блистере 10 таблеток, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 30 мг в таблетке
Ферлатум	Протеин сукциниллат железа 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутри, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл

Таблица 23 (продолжение)

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл каплей или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Фенюльс	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
Феррум Лек	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл
Хеферол	Фумарат железа 350 мг в 1 капсуле	Капсулы, во флаконе 30 штук	Fe ²⁺ : 115 мг в капсуле

В соответствии с имеющимися в нашей стране рекомендациями в лечении ЛДЖ все препараты железа используют в половинной терапевтической дозе в течение 2 мес.

Продолжительность лечения ЖДА составляет:

- при анемии легкой степени – 3 мес.;
- при анемии средней степени – 4,5 мес.;
- при анемии тяжелой степени – 6 мес.

Парентеральное введение препаратов железа рекомендуется по специальным показаниям (см. раздел 12).

Литература

1. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMW Recomm Rep. 1998; 47 (RR-3): 1–29.
2. Чернов В.М., Тарасова И.С. Какой препарат следует выбрать при лечении железодефицитной анемии у детей – солевой или на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012; 91 (5): 90–96.
3. Монография по препарату Мальтофер. 3-е изд. М.: МераПро; 2001. – 96 с.
4. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int J Pediatr. 2011; 2011: 524520.
5. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO; 1998.

11.3. Лечение анемии у недоношенных детей

У недоношенных детей могут встречаться так называемые вторичные анемии, различные по механизмам возникновения. Значение этих анемий объясняется частотой их встречаемости и тем, что некоторые из них резистентны к проводимой терапии. В табл. 24 представлены возможные анемии у недоношенных детей [1].

Таблица 24. Анемии у недоношенных детей (цит. по [1])

Анемия	Механизм	Время максимального выявления, нед.
Ранняя	Задержка эритропоэза на фоне увеличивающегося объема (массы) крови	4–8
Промежуточная	Эритропоэз не соответствует тому, который необходим для увеличивающегося объема крови	8–16
Поздняя	Истощение запасов железа, необходимого для насыщения увеличивающейся массы эритроцитов	16 и позже
Мегалобластная	Дефицит фолиевой кислоты в связи с ее неустойчивым балансом + инфекция	6–8
Гемолитическая	Дефицит витамина E во время особой чувствительности эритроцитов к окислению	6–10

Ранняя анемия недоношенных детей (P61.2 по МКБ-10) [2] – состояние, характеризующееся на лабораторном уровне снижением концентрации Hb, RBC и Ht у недоношенных детей в первые 3 мес. жизни, с развитием нормоцитарной, нормохромной анемии со сниженным количеством Ret и сниженной концентрацией ЭПО в сыворотке крови.

Частота ранней анемии недоношенных, по данным разных авторов, колеблется от 16,5 до 91,3% и обратно пропорционально зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении [3].

Ранняя анемия недоношенных имеет полиэтиологический характер. Основными причинами развития ранней анемии недоношенных являются: неадекватно низкая продукция ЭПО; быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с доношенными; укорочен-

ченное время жизни эритроцитов; замедленное переключение синтеза с фетального Hb (HbF) на HbA; увеличение 2,3-дифосфоглицерата; быстрое пережатие пуповины; потери крови при лабораторных исследованиях; неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода; перинатальные кровопотери [3].

У детей с низкой и экстремально низкой массой тела с отягощенным течением перинатального периода ранняя анемия недоношенных может быть тяжелой. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.

Лечение ранней анемии недоношенных зависит от причины ее развития, степени тяжести анемии и ее переносимости больным. Течение и прогноз ранней анемии недоношенных у большинства детей благоприятные. Легкие формы этого заболевания проходят самостоятельно без лечения. При среднетяжелой и тяжелой анемии можно применять трансфузии эритроцитов, рч-ЭПО и препараты железа.

Гемотрансфузии. Концентрация Hb, при которой следует перелить эритроцитную массу, варьирует в различных клинических рекомендациях. Чаще гемотрансфузии проводят при концентрации Hb менее 70 г/л и Ht менее 30% или сопутствующих заболеваниях. При наличии у ребенка с анемией тахикардии более 170 ударов в 1 мин., тахипноэ более 60 в 1 мин. или кардиомегалии на рентгенограмме (при отсутствии других причин), гемотрансфузии показаны и при более высоких (более чем 70 г/л) концентрациях Hb (но не более чем 90 г/л). Эритроцитную массу переливают из расчета 15 мл/кг массы тела больного со скоростью 5 мл/кг в час. Объем трансфузируемой эритроцитной массы должен обеспечить повышение концентрации Hb до не менее 90 г/л. Более массивные гемотрансфузии могут затян timer процесс спонтанного выздоровления за счет угнетения собственного эритропоэза больного [3].

ЭПО. Патогенетически обоснованным современным методом лечения и профилактики ранней анемии недоношенных является применение рч-ЭПО в сочетании с препаратами железа. Используют позднюю (позже 8-го дня жизни) стратегию введения рч-ЭПО. Раннее введение рч-ЭПО не показано в связи с имеющимися данными об увеличении случаев ретинопатии недоношенных при раннем назначении ЭПО. Применение препаратов рч-ЭПО подкожно в дозе 500–1000 МЕ на 1 кг массы тела больного 1 раз в неделю приводит к статистически значимому снижению частоты развития тяжелой ранней анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Более физиологично введение рч-ЭПО в дозе 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Введение препарата в дозе 500 МЕ/кг в неделю снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях на 75%, а в дозе 1000 МЕ/кг в неделю позволяет полностью их исключить [3].

Препараты железа. Назначение препаратов железа с профилактической целью не предотвращает развитие анемии у недоношенных детей. Назначение пре-

паратов железа недоношенным новорожденным в течение 1-го месяца жизни не обосновано, за исключением тех случаев, когда назначается рч-ЭПО. У детей, получающих препараты рч-ЭПО, отмечаются низкая концентрация СФ и гипохромия эритроцитов, поэтому препараты железа должны назначаться в лечебных дозах [3].

Профилактика ранней анемии недоношенных детей основывается на: позднем пережати пуповины (не ранее чем через 30 с и максимум ко 2-й или 3-й минуте после рождения), сокращении потерь крови из-за лабораторных обследований (применение микрометодов), адекватном ведении недоношенного ребенка.

С целью профилактики поздней анемии недоношенных (но не для лечения ранней анемии!) все недоношенные дети, начиная с 28-го дня жизни, до 12-месячного возраста должны получать препараты железа в дозе 2–4 мг/кг в сутки в расчете на элементарное железо [3]:

- при массе тела при рождении менее 1000 г – 4 мг/кг в сутки;
- при массе тела при рождении 1000–1500 г – 3 мг/кг в сутки;
- при массе тела при рождении 1500–3000 г – 2 мг/кг в сутки.

При развитии поздней анемии недоношенных препараты железа должны назначаться в лечебных дозах (3–5 мг/кг массы тела в сутки) с соблюдением всех принципов лечения ЖДА (см. раздел 11.2).

Литература

1. Уиллоуби М. Детская гематология. Пер. с англ. М.: Медицина; 1981. – 672 с.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Том 1 (часть 2). Всемирная организация здравоохранения, Женева; 1995. – 633 с.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.fnkc.ru>.

11.4. Гемотрансфузии при железодефицитной анемии

У большинства больных ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитной массы. Даже пациенты с тяжелой ЖДА могут успешно лечиться с помощью пероральных или парентеральных препаратов железа. Переливания эритроцитной массы при ЖДА проводят крайне редко и строго по витальным показаниям. Критерием для гемотрансфузии является не только снижение концентрации Hb ниже критических значений (табл. 25), но его сочетание с клинико-инструментальными признаками нарушения центральной гемодинамики, геморрагического шока, анемической прекомы, гипоксического синдрома. Трансфузии эритроцитной массы можно проводить и при значениях концентрации Hb и Ht выше критических, если у больного имеется массивная острая кровопотеря.

Таблица 25. **Критическая концентрация Hb, при которой пациент нуждается в проведении гемотрансфузии по жизненным показаниям** (цит. по [1–2])

Возраст ребенка, клинические проявления	Концентрация Hb, г/л
1-е сутки жизни	Менее 130
2–6-е сутки жизни:	
тяжелые дыхательные нарушения	Менее 130
тяжелые нарушения гемодинамики	Менее 110–120
без нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы	Менее 100
7–28-е сутки жизни:	
при нарушениях функции дыхания и сердечно-сосудистой системы	Менее 100
без нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы	Менее 80
Старше 1 мес.	Менее 60

Эффект от трансфузий эритроцитной массы при ЖДА быстрый, но кратковременный. Отмечено отрицательное влияние гемотрансфузий на эритропоэз в виде его супрессии. До сих пор сохраняется риск трансфузионного инфицирования реципиента вирусными агентами, как известными, так и не известными. Риск применения трансфузий эритроцитной массы в лечении ЖДА зачастую превышает пользу от них.

При наличии витальных показаний для заместительной гемотрансфузии предпочтение отдается эритроцитной массе, которую назначают из расчета 10–15 мл на 1 кг массы тела больного на одну трансфузию. Детям старшего возраста обычно переливают от 150 до 250 мл эритроцитной массы. Количество трансфузий эритроцитной массы и их кратность определяет лечащий врач. В связи с переходом на компонентную гемотерапию переливания цельной крови запрещены. Переливание эритроцитной массы в настоящее время рассматривается как вариант клеточной терапии и требует получения письменного информированного согласия больного или его родителей (опекунов) на ее проведение.

Литература

1. Шабалов Н.П. Неонатология. Том 2. С-Пб: Специальная литература; 1996. – 505 с.
2. Oski F.A., Naiman J.L. Hematologic problems in the newborn. Third edition. Major Probl Clin Pediatr. 1982; 4: 1–360.

11.5. Контроль эффективности лечения железодефицитной анемии препаратами железа

Критериями эффективности лечения препаратами железа являются:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество Ret повышается (обычно на 2–3%) по сравнению с таковым до начала лечения;
- повышение к концу 4-й недели лечения препаратами железа концентрации Hb на 10 г/л и Ht на 3% [1];
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ.

Если указанные выше критерии эффективности лечения не выполняются и лечение оказывается unsuccessful, следует еще раз пересмотреть следующие позиции:

- правильность постановки диагноза ЖДА;
- адекватность дозировки препарата железа;
- длительность лечения ЖДА;
- выполняемость курса лечения ЖДА родителями пациента;
- выяснить, нет ли у больного проблем с всасываемостью;
- переносимость пациентом назначенного препарата железа.

Если диагноз ЖДА поставлен правильно, то ответ на солевые препараты железа или препараты железа (III) на основе ГПК будет обязательно. Если отсутствует ретикулоцитарная реакция, являющаяся ранним ответом на лечение, и не наблюдается повышения концентрации Hb на 10 г/л и Ht на 3% к концу 4-й недели лечения, то следует прекратить лечение и пересмотреть диагноз, так как анемия, скорее всего, не является железодефицитной [1]. Следует уточнить правильность дозировки препарата железа, не является ли доза заниженной. Одной из ошибок родителей, а иногда и врачей, является отмена препарата железа после достижения у пациента нормальной концентрации Hb. Излечением от ЖДА считается восполнение запасов железа в депо и устранение тканевой сидеропении, о чем свидетельствует нормализация концентрации СФ, а не нормализация концентрации Hb, которая наступает значительно раньше. Важным моментом является выполнимость курса лечения ЖДА у больного. Лечение ЖДА родителями пациента в домашних условиях не позволяет быть уверенным в выполнении всех рекомендаций врача, вместе с тем выполнимость курса лечения (комплаенс) имеет принципиальное значение. Следует уточнить переносимость пациентом назначенного препарата железа и наличие таких нежелательных явлений, как боли в желудке, тошнота, рвота, запоры, поносы, в связи с которыми больной может самостоятельно прекратить прием препарата железа. У части больных могут быть проблемы с всасываемостью препаратов железа. В таких случаях иногда приходится проводить смену препарата железа.

Так называемая рефрактерность ЖДА к лечению препаратами железа чаще всего обусловлена неадекватностью назначенной терапии или анемией, не связанной с ДЖ.

Наконец, если все указанные моменты учтены и выяснены, то при отсутствии эффекта от терапии препаратами железа следует подумать о недавно описанной в литературе железорефрактерной ЖДА (iron-refractory iron deficiency anemia – IRIDA) [2, 3]. IRIDA – это заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, описаны семейные случаи. Известно, что лечение этой разновидности ЖДА пероральными препаратами железа неэффективно, частичный эффект может быть получен в результате лечения парентеральными препаратами железа. Причиной IRIDA является мутация в гене *RSS6*. В результате повышается концентрация гепцидина, который ингибирует всасывание железа в кишечнике и высвобождение железа из макрофагов. Частотные характеристики IRIDA пока не известны, методы эффективной терапии не разработаны.

Литература

1. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMW Recomm Rep.* 1998; 47 (RR-3): 1–29.
2. Finberg K.E. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol.* 2009; 46 (4): 378–386.
3. Tchoul I., Diepold M., Pilotto P.A., Swinkels D., Neerman-Arbez M., Beris P. Haematologic data, iron parameters and molecular findings in two new cases of iron-refractory iron deficiency anaemia. *Eur J Haematol.* 2009; 83 (6): 595–602.

12. Современные препараты для лечения железодефицитной анемии

В настоящее время разработано и выпускается достаточно большое количество препаратов железа для лечения ЖДС. Возникла даже попытка их классифицировать. На рис. 6 представлена рабочая группировка препаратов железа.

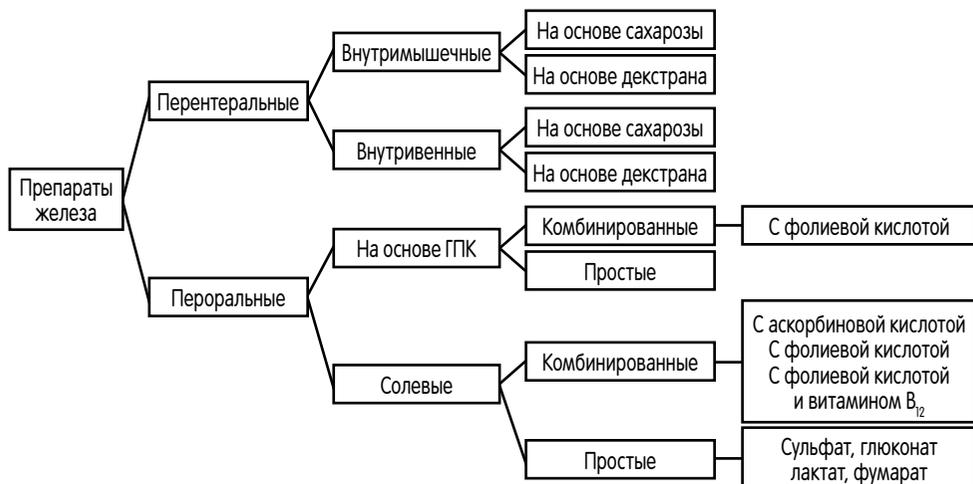


Рис. 6. Рабочая группировка препаратов железа для лечения ЖДА.

Основные пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, представлены в табл. 23 (см. Раздел 11.2).

При выборе препарата необходимо учитывать основные характеристики солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК (табл. 26).

Таблица 26. Основные характеристики солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК

Характеристика	Солевые препараты железа	Препараты железа на основе ГПК
Валентность железа	Двухвалентные	Трехвалентные
Механизм всасывания	Пассивная диффузия	Активная абсорбция
Влияние пищи и других лекарственных средств на всасывание	Влияет	Не влияет
Скорость всасывания	Быстрая	Медленная
Оксидативный стресс ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$)	Присутствует	Отсутствует
Переход из сыворотки крови в депо	Медленный	Быстрый
Длительность лечения, после которой регистрируется прирост концентрации Hb, нед.	4	4
Нежелательные явления со стороны ЖКТ	Часто	Редко

Парентеральные (внутривенные, внутримышечные) препараты железа показаны:

- при тяжелых формах ЖДА (менее 3% больных);
- при неэффективности или непереносимости пероральных препаратов железа;
- при наличии язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки и операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
- после резекции желудка, тонкой кишки;
- при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона;
- при синдроме нарушенного всасывания;
- при необходимости быстрого насыщения организма железом.

Лечение парентеральными препаратами железа должно быть безопасным. Для этого следует:

- применять парентеральные препараты железа только при наличии показаний;
- обязательно применять тест-дозу, если это указано в инструкции к препарату;
- использовать современные препараты железа (табл. 27), выбирая из них препараты с меньшей токсичностью, без анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- не превышать общий ДЖ в организме, рассчитанный по формуле;
- не превышать НТЖ;
- прекратить терапию после восполнения общего ДЖ во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательнее проводить терапию парентеральными препаратами железа под контролем НТЖ;
- соблюдать технику проведения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- проводить лечение в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Таблица 27. Некоторые современные препараты железа для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для внутримышечного введения:		
Жектофер	Железа (III) сорбитол-цитрат	100 мг в 2 мл
КосмоФер	Железа (III) гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Мальтофер – раствор для инъекций	Гидроксид железа (III) с полимальтозой	100 мг в 2 мл
Спейсферрон	Водный раствор низкомолекулярного декстрана с микроэлементами – железом и кобальтом	100 мг в 5 мл

Таблица 27 (продолжение)

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Фербитол	Железа (III) сорбитол	100 мг в 2 мл
Феркайл	Железа (III) декстран	100 мг в 2 мл
Ферростат	Железа (III) гидроксид сорбитоловый комплекс	100 мг в 2 мл
Феррум Лек – раствор для инъекций	Гидроксид железа (III) с полиизомальтозой в водном изотоническом растворе	100 мг в 2 мл
Для внутривенного введения:		
Аргеферр*	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Венофер†	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл 40 мг в 2 мл
КосмоФер*	Железа (III) гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Ликферр 100*	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Феринжект‡	Железа (III) карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл 100 мг в 2 мл

* Противопоказан или назначается с осторожностью детям до 18 лет в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности.

† У детей с 3-летнего возраста не более 3 мг/кг массы тела.

‡ Противопоказан детям до 14 лет.

ДЖ рассчитывают по формуле:

$$\text{Общий ДЖ, мг} = \frac{\text{Масса тела больного, кг}}{\text{кг}} \times \left(\frac{\text{Нб (норма)}}{\text{г/л}} - \frac{\text{Нб больного}}{\text{г/л}} \right) \times 0,24 + \text{Депо железа, мг} \quad (8)$$

где:

коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000:

- содержание железа в Нб – приблизительно 0,34%;
- объем крови – 7% массы тела;
- 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Нб – 130 г/л;
- более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация Нб – 150 г/л.

Особенностью данной формулы является учет железа в депо, составляющего значимую (более 30%) часть общего количества железа. Снижение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ.

Зная общий ДЖ в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле:

$$\text{Количество ампул для введения} = \frac{\text{Общий ДЖ, мг}}{100 \text{ мг}} \quad (9)$$

Возможны нежелательные явления при использовании парентеральных препаратов железа. Оба способа введения (внутривенный и внутримышечный) могут вызвать различные нежелательные явления – местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактические реакции). Последние характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран. Для сведения к минимуму вероятности развития нежелательных явлений необходимо тщательно наблюдать за больным, применять тест-дозу перед началом лечения, точно рассчитывать количество железа, которое следует ввести, во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркуляции. Необходимо иметь в виду возможность возникновения нежелательных явлений, обусловленных гиперчувствительностью пациента к препаратам железа, вводимым даже в очень низких дозах.

До начала терапии следует обязательно определить статус транспортного фонда железа (СЖ, ОЖСС, ЛЖСС, НТЖ) и СФ.

Парентеральные препараты лучше вводить с интервалом 1–2 дня.

Нежелательные явления при использовании пероральных препаратов железа в лечении ЖДА в основном связаны с превышением рекомендуемых доз и чаще проявляются нетяжелыми диспепсическими явлениями. Нежелательные явления, которые могут развиваться при лечении препаратами железа, суммированы в табл. 28.

Таблица 28. **Возможные нежелательные явления, возникающие при разных способах введения препаратов железа**

Нежелательное явление	Способ введения препарата	
	парентеральный	пероральный
Лихорадка	+	–
Кожный зуд	+	–
Гиперемия кожи	+	–
Аритмия	+	–

Таблица 28 (продолжение)

Нежелательное явление	Способ введения препарата	
	парентеральный	пероральный
Гематурия	+	-
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	+	-
Абсцесс в месте введения	+	-
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	-	+
Диарея	+	+
Боли в поясничной области	+	-
Гемосидероз	+	-

Существующий риск развития серьезных местных и системных нежелательных явлений при использовании парентеральных препаратов железа заставляет еще раз подчеркнуть, что их следует применять только строго по специальным показаниям.

13. Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых в лечении железодефицитной анемии

Главная задача фармакоэкономического анализа (ФЭА) сравнить стоимость терапии и ее эффективность. Результаты ФЭА лечения ЖДА препаратами железа могут быть использованы практическими врачами для выбора препарата, оптимизации лечения, а органами здравоохранения – для рационального расходования имеющихся ресурсов.

В табл. 29 приведены цены 1 упаковки, 1 таблетки или 1 мл препарата, 100 мг препарата железа 7 наиболее употребляемых врачами в лечении ЖДА препаратов железа.

Таблица 29. Цена 1 упаковки, 1 таблетки или 1 мл препарата, 100 мг препарата железа 7 наиболее употребляемых врачами в лечении ЖДА препаратов железа (данные IMS Health на октябрь 2013 г.)

Препарат	Количество таблеток в 1 упаковке	Цена 1 упаковки, руб.	Цена 1 таблетки или 1 мл	Количество железа в 1 таблетке (капсуле), 1 мл, мг	Цена 100 мг железа, руб.
Мальтофер:					
жевательные таблетки	30	287	10	100	10
капли	–	237	8	50	16
раствор для приема внутрь	–	459	46	1 флакон – 100	46
сироп	–	262	2	10	17
Мальтофер Фол (жевательные таблетки)	30	428	14	100	14
Сорбифер Дурулес (жевательные таблетки)	30	204	7	100	7
	50	223	4	100	4
Феррум Лек:					
сироп	–	148	1	10	15
жевательные таблетки	30	264	9	100	9
	50	432	9	100	9
Актиферрин:					
капли	–	92	3	9,48	32
капсулы	20	75	4	34,5	11
	50	148	3	34,5	9
сироп	–	123	1	6,87	18
капсулы композитум	30	118	4	34,5	11
Фенюльс (капсулы)	10	47	5	36,8	13
	30	83	3	36,8	7
Ферро-фольгамма (капсулы)	20	140	7	37	19
	50	280	6	37	15
Тотема (ампулы)	20	270	14	1 ампула – 50	27

На первый взгляд солевые препараты двухвалентного железа, такие как Актиферрин или Фенюльс, значительно дешевле препаратов железа (III) на основе ГПК. Однако после оценки количества действующего вещества, содержащегося в этих препаратах, отношение к ним меняется. При пересчете на элементарное железо в препаратах двухвалентного железа его содержится в несколько раз меньше. Сравнение препаратов железа Мальтофер и Актиферрин в виде капель – лекарственной формы, специально разработанной для детей первых месяцев жизни, – показывает, что 1 мл каплей препарата Мальтофер равняется 6 мл каплей препарата Актиферрин. Если после этого пересчитать стоимость препаратов, то получится, что препарат Мальтофер дешевле. Подобные расчеты для препаратов железа в таблетках (или капсулах) показали, что 1 таблетка препарата Мальтофер равняется 3 таблеткам препарата Фенюльс или 3 капсулам препарата Ферро-фольгамма. Кроме того что стоимость указанных солевых препаратов железа получается дороже, вместо двух таблеток в сутки при лечении препаратом Мальтофер придется применять значительно большее количество таблеток (до 6 таблеток) и следить за их приемом, что может создавать некоторые неудобства для больного.

Проведен ФЭА лечения ЖДА препаратами железа с помощью общепринятой формулы расчета коэффициента «затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis) [1], в которой стоимость лечения исчисляются в деньгах, а результаты лечения оценивают как выполнение определенных задач:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \quad (10)$$

где CEA – коэффициент «затраты–эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (руб.); IC – непрямые затраты (руб.); Ef – эффективность лечения (в выбранных единицах).

В результате ФЭА установлено, что наиболее выгодным в лечении ЖДА оказалось использование препарата железа (III) на основе ГПК (табл. 30).

Таблица 30. ФЭА наиболее употребляемых в лечении ЖДА препаратов железа

Препарат	Стоимость лечения (руб. в сутки)	CEA
Мальтофер	20	282
Сорбифер Дурулес	14	477
Феррум Лек	18	254
Актиферрин	18	614
Фенюльс	14	477
Ферро-фольгамма	30	1023
Тотема	50	1705

Более высокая стоимость лечения препаратами двухвалентного железа определяется необходимостью повторного лечения, увеличением количества посещений врача вследствие отказа от лечения или из-за возникновения нежелательных явлений.

Минимизацию затрат при использовании препарата железа (III) на основе ГПК можно объяснить тем, что излечение в этом случае происходит в стандартные сроки (через 3–6 мес. в зависимости от тяжести анемии). При использовании в лечении ЖДА солевых препаратов двухвалентного железа этот срок может удлиняться в связи с периодическим прекращением приема препаратов вследствие большого количества нежелательных явлений и плохой переносимости.

На основании результатов ФЭА лечения ЖДА [2] можно сделать вывод, что стоимость лечения значительно увеличивается из-за последствий, к которым приводит отказ от терапии препаратами двухвалентного железа. Более того, при проведении анализа не учтено, что ДЖ приводит к возникновению проблем в дальнейшей жизни ребенка в виде снижения интеллекта (IQ), к увеличению частоты простудных заболеваний, а также усугубляет течение различных хронических заболеваний. Понятно, что стоимость лечения в таких случаях в дальнейшем возрастет, хотя этого могло бы и не произойти при своевременной ликвидации проблемы. Необходимо разъяснять врачам преимущества препарата железа не только с материальной точки зрения, но и с точки зрения качества лечения, быстрой нормализации качества жизни ребенка, отсутствия осложнений.

В лечении ЖДА солевые препараты железа и препараты железа (III) на основе ГПК одинаково эффективны и скорость восстановления запасов железа в организме сопоставима, но количество нежелательных явлений различается значительно (см. Раздел 11.2).

Исследование случаев отказа детей от приема солевых препаратов двухвалентного железа показывает, что половина детей могла бы быть своевременно вылечена при назначении препарата железа (III) на основе ГПК. Это обосновывает необходимость использования в лечении ЖДА наиболее безопасных препаратов. Уменьшить количество случаев отказа, особенно маленьких детей, от приема препаратов железа позволяет известный способ маскировки препаратов в пище. И в этом случае выгоднее применять препараты железа (III) на основе ГПК, так как они при смешивании с пищей не взаимодействуют с ней, что позволяет снизить количество нежелательных явлений и избежать необходимости родителям уговаривать ребенка принять лекарственное средство.

Результаты ФЭА свидетельствуют в пользу использования в лечении ЖДА тех препаратов железа, которые позволят ребенку получить оптимальную терапию. Анализ «затраты–эффективность» показал, что, несмотря на высокую стоимость 1 упаковки препарата железа (III) на основе ГПК, стоимость 100 мг

железа у всех препаратов сопоставима. Стоимость возможных последствий, которые могут возникнуть при отказе от терапии, может быть в несколько раз больше, чем стоимость используемого препарата для лечения ЖДА у детей.

Литература

1. Воробьев А.И., Вялков А.И., Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Воробьева П.А., Борисенко О.В. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед; 2008. – 778 с.
2. Тарасова И.С., Пудриков К.А., Чернов В.М. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Поликлиника. 2014; 2 (1): 56–60.

14. Прогноз при железодефицитной анемии

Прогноз при ЖДА в подавляющем большинстве случаев благоприятный, если она возникла в связи с устранимыми причинами (дефекты питания, кровотечения, гельминтозы). По меткому определению академика А.И. Воробьева: «Железодефицитная анемия – самое благодарное гематологическое заболевание и должно вылечиваться сразу и навсегда».

15. Общественная и индивидуальная профилактика железодефицитных состояний

Меры общественной профилактики

Если распространенность ЖДА в стране или регионе превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют проведение **фортификации**, которая предусматривает обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов питания. Обычно в качестве таких продуктов выбирают хлеб или макаронные изделия. Важно, чтобы доля населения, употребляющего продукт, обогащенный железом, составляла не менее 65–95%. Фортификация затруднена из-за отсутствия

идеального пищевого продукта, хорошо переносимого соединения железа, а также проблем с его всасываемостью. Эффективность фортификации составляет около 50% среди охваченного населения.

Меры индивидуальной профилактики

Более эффективной считается профилактика ЖДА у населения, представляющего группы риска развития анемии. Этот вид профилактики получил название **саплиментации** (supplementation) и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне [1]. Наиболее показательным примером саплиментации является применение препаратов железа у беременных женщин для профилактики ЖДА. Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг в сутки применяют во II и III триместрах беременности и в течение 3 мес. лактации. Национальные рекомендации США предусматривают применение препарата железа в дозе 30 мг в сутки в течение всего периода беременности. Однако даже при охвате саплиментацией до 95% беременных женщин эффективную дозу железа получают только 67% женщин.

Первичная профилактика ДЖ

Проблема ДЖ – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте.

В настоящее время для профилактики ДЖ в большинстве стран мира приняты соответствующие рекомендации. В основном они касаются детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, а также женщин репродуктивного возраста. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 2010 г. пересмотрела рекомендации по профилактике ЖДА у детей первого года жизни и детей раннего возраста (1–3 года). Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему [2]:

- доношенные здоровые дети имеют достаточные запасы железа в организме в первые 4 мес. жизни. В связи с небольшим содержанием железа в грудном молоке детям, находящимся на грудном вскармливании, показано дополнительное назначение железа (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки), начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (например, каши, обогащенной железом);
- доношенные дети, находящиеся на смешанном вскармливании (грудное молоко составляет более половины рациона), должны дополнительно получать 1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма;
- дети, находящиеся на искусственном вскармливании и получающие молочные смеси, обогащенные железом, получают достаточное количество железа из молочных смесей или прикорма. Цельное коровье молоко не следует назначать детям до 12 мес.;

- дети в возрасте 6–12 мес. должны получать 11 мг железа в сутки. В качестве блюд прикорма следует назначать красное мясо и овощи с высоким содержанием железа. В случае недостаточного поступления железа с молочными смесями или прикормом следует дополнительно назначить железо в виде капель или сиропа;
- дети в возрасте 1–3 лет должны получать 7 мг железа в сутки, лучше в виде пищи, содержащей достаточное количество красного мяса, овощей с высоким содержанием железа и фруктов с большим содержанием витамина С, который усиливает всасывание железа. Также возможно дополнительное назначение жидких форм препаратов железа или поливитаминов;
- все дети, родившиеся недоношенными, должны получать, по крайней мере, 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки до 12-месячного возраста, что соответствует содержанию железа в обогащенных им молочных смесях. Дети, родившиеся недоношенными, находящиеся на грудном вскармливании, должны получать 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными железом, или до введения прикорма, обеспечивающего поступление 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки.

Вторичная профилактика ДЖ

Вторичную профилактику ДЖ (ранняя диагностика ЖДА) рекомендуется проводить при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров и т.д. При этом врачи должны опираться на жалобы больного, данные анамнеза, клинические проявления и изменения лабораторных показателей.

В США в качестве меры вторичной профилактики ЖДА у детей грудного и дошкольного возраста предусмотрен универсальный и селективный скрининг [2, 3]. Универсальный (всеобщий) скрининг проводится среди детей в возрасте 12 мес. и включает определение концентрации Hb и оценку факторов риска развития ЖДА. К таким факторам риска относят [2, 3]:

- низкий социально-экономический статус семьи (социально неблагополучные семьи, беженцы или эмигранты);
- недоношенность или низкая масса тела при рождении;
- отравление свинцом;
- исключительно грудное вскармливание после 4-месячного возраста без дополнительного назначения железа;
- употребление цельного коровьего молока или диета с низким содержанием железа.

К дополнительным факторам риска относят:

- недостаточное питание, отставание в развитии;
- особые потребности, обусловленные состоянием здоровья.

В случае выявления факторов риска развития ЖДА у детей раннего возраста рекомендуют проводить селективный (избирательный) скрининг в любое время [2].

У детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно. Среди детей школьного возраста и мальчиков подросткового возраста скрининговому обследованию для выявления анемии подлежат дети, имеющие ЖДА в анамнезе или особые потребности, обусловленные состоянием здоровья или низким поступлением железа с пищей.

Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструациях или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА). Проведенное у девушек-подростков исследование показало, что обильная менструальная кровопотеря является дополнительным фактором риска развития анемии у данной категории населения [4].

При проведении скрининга в популяции с низкой распространенностью ЖДС и отсутствием тяжелых форм ЖДА следует ориентироваться не на данные анамнеза и клинические проявления (признаки анемии и сидеропении), а на изменения лабораторных показателей [5]. Наибольшей общей точностью/эффективностью в выявлении ДЖ и ЖДА при проведении скрининга у подростков обладают Hb, Ht, ЦП, MCV и MCH. Биохимические показатели (СЖ, ОЖСС, НТЖ, СФ), как обладающие высокой специфичностью в выявлении ДЖ, рекомендуется использовать только для подтверждения диагноза, установленного на основании других тестов (например, гематологических) [5].

Прием препаратов железа с профилактической целью предназначен для лиц из групп риска, которые не имеют возможности получать продукты, обогащенные железом. Следует помнить, что железо из обогащенных продуктов питания включается в эритропоэз в меньшей степени, чем при назначении препаратов железа.

Литература

1. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. – Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3). – 114 p. – Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en.
2. Baker R.D., Greer F.R. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126 (5): 1040–1050.
3. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMW Recomm Rep*. 1998; 47 (RR-3): 1–29.
4. Тарасова И.С., Чернов В.М., Лаврухин Д.Б., Румянцев А.Г. Становление менструальной функции как фактор риска развития анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2010; 55 (4): 3–7.
5. Тарасова И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2013. – 67 с.

16. Реабилитация

Медицинской, физической и психологической реабилитации больных в процессе лечения и после излечения от ЖДА не требуется.

17. Диспансерное наблюдение больных железодефицитной анемией

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ЖДА проводится в течение 1-го года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние больного.

Снятие с диспансерного наблюдения

Перед снятием больного с диспансерного наблюдения выполняют общий анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

Вакцинация

Проведение профилактических прививок детям с ЖДА не противопоказано, не требует нормализации концентрации Hb и должно проводиться у больных с нетяжелой анемией в обычные сроки, поскольку количество иммунокомпетентных клеток у больных достаточное. В нашей стране издан официальный документ, подтверждающий это положение: «Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания» [1]. Согласно этому документу анемии, в том числе и ЖДА, относятся к «ложным противопоказаниям к проведению вакцинации», а не проведение педиатром прививок при анемиях «должно рассматриваться как свидетельство его некомпетентности в вопросах иммунопрофилактики». В разделе 13.4. этого документа написано: «Анемия нетяжелая, алиментарного генеза не должна быть причиной отвода от прививки, после которой ребенку назначают соответствующее лечение. Тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим решением вопроса о времени вакцинации».

Литература

1. «МУ 3.3.1.1095–02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002). – Режим доступа: <http://www.privivka.ru/ru/expert/russian/?id=172>.

Пособие для врачей

**Диагностика и лечение железодефицитной анемии
у детей и подростков**

О р и г и н а л – м а к е т:

.....
Издательство (агентство).....

Изд. лиц. ИД №..... от «.....».....2015 г.

Подписано в печать 00.00.2015 г. Формат 60x88 1/16. Бумага офсетная №1.

Гарнитура Univers. Печать офсетная. Усл.печ. л. 00,0

Тиражэкз. Заказ 0000

ООО Адрес:

Тел: Факс

Отпечатано в соответствии с качеством предоставленного оригинал-макета в

.....

Адрес:.....

Материал напечатан при поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

Адрес офиса в Москве:

119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1,

бизнес-центр «Фьюжн Парк», 4 и 5 этаж.

Тел.: +7 (495) 933-55-11. Факс: +7 (495) 502-16-25

<http://www.takeda.com.ru>