

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ
ОБРАЗОВАНИЮ ВУЗОВ РОССИИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Причины, диагностика, лечение, профилактика

**Учебное пособие для системы послевузовского профессионального
образования врачей педиатров**

Москва 2006 г.

В методическом пособии представлены сведения, являющиеся результатом многолетних исследований, проводимых сотрудниками кафедры детских болезней № 1 Российского государственного медицинского Университета и Гематологического научного центра (ГНЦ) РАМН. В написании методического пособия участвовали:

Г. А. Самсыгина — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней № 1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста ФУВ РГМУ, заслуженный врач РФ;

Т. В. Казюкова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста ФУВ РГМУ;

А. А. Левина — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии лейкозов ГНЦ РАМН.

В основу данного методического пособия положено изучение современных лабораторных показателей феррокинетик и состояния факторов гемопоза. Исследования, выполненные у 2300 детей и подростков, позволили выявить достоверные биохимические маркеры дефицита железа и других факторов гемопоза, выработать лечебно-диагностическую тактику при анемиях разной степени тяжести, изучить эффективность и безопасность различных по химическому составу ферропрепаратов, разработать оптимальные схемы профилактики дефицита железа.

Изложенные в методическом пособии сведения направлены на повышение знаний врачей различных специальностей по современным аспектам проблемы дефицита железа. Пособие представляет собой небольшое «настольное» руководство по первичной помощи детям и подросткам с анемией и предназначено для практических врачей, встречающихся в своей повседневной работе с подобными пациентами. Методические рекомендации могут использоваться в качестве учебного пособия для подготовки специалистов-педиатров, ординаторов и интернов, а также для студентов медицинских вузов.

Надеемся, что настоящее издание поможет избежать типичных ошибок, уменьшить процент не диагностированных анемий, оказать своевременную высококачественную медицинскую помощь, назначить адекватное лечение и улучшить качество жизни детей с анемиями, профессионально предупреждать развитие столь распространенного состояния, каким является дефицит железа.

Рецензенты:

В. А. Таболин — академик РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней № 2 РГМУ;

П. А. Воробьев — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гематологии и гериатрии ММА им. И.М. Сеченова.

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей педиатров.

УМО-581 — 26.10.06.

© Коллектив авторов, 2006

© УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, 2006

Авторы выражают благодарность и глубокую признательность Представительству в РФ компании Вифор (Интернэшнл) Инк., Швейцария, и Представительству в РФ Лек фармацевтическая компания д.д., Словения, за помощь в издании данного учебного пособия.

Введение

Железодефицитные состояния (ЖДС) даже в XXI веке остаются чрезвычайно актуальной проблемой для здравоохранения во всем мире в связи с их высокой распространенностью, особенно среди детей раннего возраста, подростков, менструирующих женщин, вегетарианцев, пожилых людей, которые и составляют группы высокого риска по развитию дефицита железа (ДЖ). В России распространенность ДЖ среди детей и подростков в течение последнего времени не имеет тенденции к снижению, а в некоторых областях даже регистрируется ее парастание. Причем официальные статистические данные по отдельным регионам значительно разнятся и их довольно сложно интерпретировать, что обусловлено в ряде случаев недостаточной оснащенностью биохимических лабораторий, устаревшими понятиями о запасах железа в организме и методах их оценки, отсутствием унифицированных критериев (или одного критерия) для верификации ЖДС. Ведение больных по протоколу «Железодефицитная анемия» (2005) предусматривает следующие «традиционные» лабораторные методы установления ЖДС: железо сыворотки (ЖС), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), ферритин сыворотки (ФС), насыщение трансферрина (Тф) железом (НТЖ), десфераловый тест. За исключением ФС, предложенные биохимические тесты сегодня уже не считаются высоко чувствительными и специфичными только для ДЖ, и отличаются от рекомендаций ВОЗ (2004). Помимо этого, врачи-педиатры недостаточно информированы о тяжелых и порой трагических последствиях для детей и подростков длительно существующего ДЖ. Наконец, в нашей стране имеются объективные социально-экономические причины, негативно отражающиеся на материальном состоянии населения, что приводит к ухудшению количественного и качественного (что более важно) состава пищевого рациона большинства семей. В основном, именно с алиментарным фактором связывают развитие ДЖ у грудных детей, а у подростков — с «пубертатным скачком», на фоне которого у девочек проис-

ходит становление менструальной функции, а у мальчиков — быстрое нарастание мышечной массы. ДЖ вносит тихий и зачастую непоправимый «вклад» в нарушение здоровья детей, подростков и взрослых, снижает качество жизни. В поиске решения данной проблемы тесно переплетаются как чисто медицинские, так и социальные государственные интересы.

Железо — незаменимый микроэлемент, имеющий огромное значение для всех живых организмов, участвует в осуществлении основных функций жизнеобеспечения. Прежде всего, это продуцирование железосодержащих молекул (Hb, глобин и др.) и нормальное функционирование железозависимых реакций (продукция интерлейкинов, Т-киллеров, Т-супрессоров, металлоферментов, поддержание прооксидантно-антиоксидантного баланса и др.). Запасы железа являются буфером, предохраняющим организм от развития ДЖ при различных неблагоприятных ситуациях.

Становится очевидным, что ДЖ оказывает системное влияние на жизненно важные функции организма, особенно в критические периоды роста и умственного развития. У детей раннего возраста это проявляется задержкой психомоторного развития (запаздывание предречевых и речевых навыков, нарушения координации движений, изменение поведенческих реакций и др.), у подростков — нарушениями когнитивных функций и умственных способностей (снижение памяти, концентрации внимания и мотивации обучения, эмоциональная лабильность и др.), у взрослых — ухудшением качества жизни (недостаточная жизненная активность и апатия, отсутствие мотивации в достижении цели, низкая самооценка и др.). В большинстве случаев после лечения ферропрепаратами (ФП) нарушенные функции быстро восстанавливаются, однако в ряде случаев последствия ДЖ могут сохраняться в течение длительного времени и даже пожизненно. Поэтому не случайно ВОЗ придает этой проблеме глобальное значение и требует всеобщего внимания и действий, направленных на борьбу с анемией.

Определение

Анемия — гематологический синдром, проявляющийся снижением концентрации Hb в единице объема крови, нередко сопровождающийся также снижением числа эритроцитов, что приводит к нарушению снабжения тканей кислородом (гипоксии). В свою очередь, синдром железодефицитной анемии (ЖДА) характеризуется ослаблением эритропоэза из-за ДЖ вследствие несоответствия между поступлением и расходом (потреблением, потерей) железа, снижением наполнения Hb железом с последующим уменьшением содержания Hb в эритроците.

Железодефицитные анемии возникают из-за ДЖ в организме вследствие нарушения его поступления, утилизации и/или повышенных потерь, и со-

провожаются железодефицитным эритропоэзом (ЖДЭ).

Дефицит железа у детей и подростков может быть обусловлен целым рядом неблагоприятных факторов:

- недостаточное поступление железа с пищей, особенно в периоды интенсивного роста и развития (дети раннего возраста и подростки);

- нарушение абсорбции железа (наследственные и врожденные ферментопатии, пороки развития кишечника, воспалительные и аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз кишечника и др.);

- повышенные кровопотери различного происхождения, в том числе, диapedезные кровотечения

**Нижние границы нормальных значений уровня гемоглобина
в зависимости от возраста**

Возраст	Нормальные значения уровня Hb, г/л	Нижняя граница нормальных значений Hb, г/л
От 3 мес до 5–6 лет	111–133	Менее 110 г/л ¹
Дети 5–12 лет, девочки-подростки, взрослые женщины	115–142	Менее 120 г/л
Мальчики-подростки и взрослые мужчины	133–148	Менее 130 г/л

из кишечника (при вскармливании детей на первом году жизни цельным коровьим козьим молоком), менструальные кровопотери (в первые 2–3 года после менархе).

Диагноз анемии устанавливают на основании **снижения уровня Hb**, нижний порог которого зависит от возраста (табл. 1).

В различные периоды детства и жизни человека эти показатели значительно отличаются. Так, у новорожденных детей отмечается очень высокое содержание эритроцитов и Hb, в возрасте от 1 до 3–

5 месяцев уровень Hb снижается и к 12 месяцам устанавливается в пределах 110–130 г/л. Содержание Hb остается практически стабильным вплоть до 5–6 лет, когда устанавливается оптимальный уровень суточной продукции и гемолиза эритроцитов. В возрасте 12–14 лет эти показатели уже не имеют принципиальных отличий от взрослых (табл. 2).

В возрасте 12–13 лет у подростков появляются и первые половые различия в концентрации Hb: у девушек они колеблются в пределах 125–135 г/л, у мальчиков-подростков — 138–148 г/л.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, ЖДА занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека и зависит, в основном, от особенностей питания. Около 1,5 млрд человек на планете страдают ДЖ, и на долю ЖДА приходится половина этих случаев. Выраженность ДЖ зависит от возраста, географических и социально-экономических факторов. По различным источникам, от 70 до 90% всех анемий приходится на ЖДА. В России ЖДА регистрируется у 6–30% населения.

Во всех странах ДЖ значительно чаще встречается у детей: его частота среди всей популяции детей от 0 до 5 лет составляет 12% в развитых странах и 51% — в развивающихся. Причем дети раннего возраста входят в группу риска по развитию ДЖ независимо от того, где они живут, поскольку их потреб-

ность в железе высока из-за быстрого роста, а запасы железа невелики. Риск развития ДЖ повышается в подростковый период (особенно у девочек), во время беременности и лактации, у вегетарианцев, спортсменов, пожилых людей.

По данным статистики, за последние 10 лет в России отмечается угрожающий рост числа детей и подростков, страдающих ЖДА. Так, среди детей первого года заболеваемость ЖДА возросла на 58,3% и составляет 112,6‰, а среди подростков — на 283%, составляя 609‰. В некоторых регионах страны число детей, испытывающих ДЖ, достигает 82%. Значительно чаще ЖДА выявляется среди детей и подростков из семей с низким материальным достатком, беспризорных, безнадзорных, находящихся в неблагоприятном социальном окружении.

Классификация

Общепринятой классификации ЖДА не существует, однако в педиатрической практике давно принято выделять стадии (фазы) ЖДС: прелатентный ДЖ, латентный ДЖ, ЖДА (легкой, средней и тяжелой степени). Прелатентный и латентный ДЖ

не имеют четких клинических очертаний и обычно являются случайной находкой при скрининге или обследовании детей по другому поводу.

Выделяют следующие степени тяжести анемии (на основании снижения уровня Hb):

¹ В соответствии с рекомендациями ВОЗ, уровень Hb ниже 110 г/л расценивается как анемия: именно такой уровень Hb был определен как нижняя граница нормы врачом Хелен МакКей во время 1-й мировой войны.

**Концентрация гемоглобина и эритроцитов у здоровых детей
различного возраста (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)**

	Возраст	Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л
Порожденные	1 час	5,23–6,65	185–231
	1 день	6,41–6,77	192–232
	2 дня	5,39–6,71	185–223
	3 дня	5,24–6,60	186–230
	4 дня	5,12–6,18	184–224
	5 дней	5,11–6,37	175–213
	6 дней	5,03–6,27	178–212
	7 дней	5,06–6,22	175–219
	8 дней	4,99–6,19	174–216
Дети первого года жизни	9–15 дней	4,81–6,01	168–208
	1 мес	4,1–5,3	121–166
	2 мес	3,6–4,8	110–148
	3 мес	3,8–4,6	111–135
	4 мес	4,0–4,8	112–132
	5 мес	3,7–4,5	112–132
	6 мес	3,8–4,6	115–135
	7 мес	3,8–4,6	111–129
	8 мес	3,8–4,6	110–130
	9 мес	3,8–4,6	110–130
	10 мес	3,8–4,6	110–130
	11 мес	3,9–4,7	110–130
Дети в возрасте 2–15 лет	12 мес	3,9–4,7	109–131
	2 года	4,0–4,4	110–132
	3 года	4,0–4,4	111–133
	4 года	4,0–4,4	112–134
	5 лет	4,0–4,4	114–134
	6 лет	4,1–4,5	113–135
	7 лет	4,0–4,4	115–135
	8 лет	4,2–4,6	116–138
	9 лет	4,1–4,5	115–137
	10 лет	4,2–4,6	118–138
	11 лет	4,2–4,6	111–140
	12 лет	4,2–4,6	118–142
	13 лет	4,2–4,6	117–143
	14 лет	4,2–4,6	121–145
	15 лет	4,4–4,8	120–144

I — легкая степень: $90 > Hb < 110$ г/л (у детей до 5–6 лет)²;

II — средняя степень: $70 > Hb < 89$ г/л;

III — тяжелая степень: Hb менее 70 г/л.

Анемии очень разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим признакам. Поэтому для решения стратегических вопросов о выборе схем диагностики и лечения анемии различают по ведущему патогенетическому механизму развития (А.Г. Алексеев, 1970; Л.И. Идельсон, 1979; В.И. Калиничева, 1983; D. Natan, F. Oski, 2003). В настоящее время выделяют следующие основные

патогенетические варианты анемий (П.А. Воробьев, 2001):

- дефицитный эритропоэз — микроцитарные анемии;
- нарушение синтеза гема (сидероахрестические);
- нарушение синтеза ДНК — мегалобластные анемии (В12-дефицитная и фоллиево-дефицитная анемии);
- повышенное кроворазрушение — гемолитические анемии;
- костномозговая недостаточность;
- нарушение регуляции эритропоэза (повышение уровня ингибиторов эритропоэза).

² Для детей других возрастов см. нижние границы уровня Hb в табл. 1.

Не исключается, что в развитии анемии могут участвовать сразу несколько патогенетических механизмов: например, при ЖДА, помимо дефицитного эритропоэза, может быть нарушен синтез ДНК вследствие сопутствующего дефицита витамина В12 (В12) и/или фолиевой кислоты (ФК).

Одной из важнейших характеристик анемии является индекс содержания Нб в одном эритроците (ЦП³ или МСН): в зависимости от его уровня различают следующие анемии:

1) **нормохромные**: ЦП 0,85—1,0 (МСН 32—36 пг);

2) **гипохромные**: ЦП 0,85 (МСН 31 пг);

3) **гиперхромные**: ЦП 1,0 (МСН 37 пг).

Анемии различают также **по степени регенерации**, что дает важную информацию о функциональном состоянии костного мозга (КМ):

1) **регенераторные**: число ретикулоцитов от 15 до 50 % (1,5—5 %);

2) **гиперрегенераторные**: число ретикулоцитов >50 % (>5 %);

3) **гипо- или арегенераторные**: количество ретикулоцитов <5 % (0,5 %) или их полное отсутствие в периферической крови.

В соответствии с МКБ X пересмотра учитывают следующие формы анемий, связанных с ДЖ:

D50. Железодефицитная анемия (аспиротическая, сидеропеническая, гипохромная).

D50.0. Железодефицитная анемия, связанная с хронической кровопотерей (хроническая постгеморрагическая анемия).

D50.1. Сидеропеническая дисфагия (синдромы Келли—Паттерсона и Платмера—Винсона).

D50.8. Другие железодефицитные анемии.

D50.9. Железодефицитная анемия неуточненная.

Физиологическая роль железа

Железо присуще всему живому на земле. Это незаменимый элемент для синтеза и функционирования Нб и миоглобина; ферропротеины необходимы для цитолиза, энергообеспечения, синтеза органических кислот, функционирования иммунной системы. Железо участвует в работе ферментов-оксидаз, в большом количестве присутствующих в головном мозге: в некоторых его участках концентрация железа больше, чем в печени. Железо, содержащееся в головном мозге, играет важную роль в функционировании дофамин-, серотонин- и ГАМК-эрги-

ческой систем. Дофамин, являющийся основным нейротрансмиттером экстрапирамидной системы, участвует в когнитивных и аффективных реакциях, а ферменты-оксидазы, участвующие в работе серотонин- и ГАМК-эргических ингибирующих нейротрансмиттерных систем, регулируют поведение, сон, эмоциональный тонус, циркадные ритмы, уровень тревожности, реакции на стресс, двигательную активность. Железо катализирует процессы транспорта электронов и окисление—восстановление органических субстратов.

Метаболизм железа: транспорт, депонирование, всасывание, регуляция

Общее количество железа в организме взрослого человека составляет около 0,0065 % массы тела, т. е. от 3000 до 5000 мг. Основное количество железа находится в Нб и миоглобине. Дневная потребность организма в железе для эритропоэза и биосинтетических функций находится в пределах 20—22 мг в сутки. В норме физиологические потери железа организмом не превышают 2 мг/сут и происходят за счет слущивания эпителия и незначительной кровопотери (около 1 мл/сут). Основную часть необходимого железа организм получает за счет возвращения в циркуляцию железа, освобожденного из стареющих эритроцитов. Железо, необходимое для поддержания гомеостаза, всасывается в тонком кишечнике. Учитывая то, что в организме млекопитающих нет механизма для удаления значительного количества железа, и даже, наоборот, существует высокоорганизованная и отлаженная система сохранности железа, организм с пищей должен получать 1,5—2 мг/сут.

Роль железа обусловлена его способностью легко окисляться и восстанавливаться: ферропротеины транспортируют кислород и передают электроны, являясь непосредственными участниками процессов тканевого дыхания. Способность железа легко становиться донором и акцептором электронов, превращаясь из трехвалентной формы (Fe^{3+}) в двухвалентную (Fe^{2+}) и обратно, делает его важной составной частью цитохромов, связывающих кислород молекул (Нб и миоглобин), различных ферментов. Однако такая высокая реактивность железа может быть причиной токсичности, поэтому почти все железо в организме изолируют белки. В плазме железо циркулирует, тесно связанное с Тф. Внутри клетки железо обратимо встроено в ферритин. Значительное количество железа находится в составе железосодержащих протопорфиринов (гема) и железосульфатных комплексов. Вне этих физиологических «ловушек» свободного железа в организме нет или почти нет, но

³ Величину 33 пг, составляющую норму содержания Нб в одном эритроците, условно принимают за единицу и обозначают как цветовой показатель (ЦП).

связанное с белком железо может быть мобилизовано для однократного или повторного использования.

Распределение железа в организме можно представить в виде следующей схемы (см. рисунок). От всего количества железа примерно 70% входит в состав гемопротеинов — соединений, в которых железо связано с порфирином; основным из них является Hb. Группу негемовых железосодержащих ферментов представляют ксантиноксидаза, НАД-Н-дегидрогеназа, аконитаза и др., локализованные в митохондриях и играющие важную роль в процессах окислительного фосфорилирования и транспорте электронов. Хотя сами они содержат очень мало металла и не влияют на баланс железа в целом, но их синтез напрямую зависит от обеспеченности тканей железом.

В норме гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом жизнеобеспечения организма. Известно, что существует несколько путей регуляции гомеостаза железа, крайне важного процесса, который дает возможность предотвратить развитие как дефицита, так и перегрузки организма железом.

Основными железосвязывающими белками организма являются ферритин (гемосидерин), Тф и лактоферрин. Стареющие эритроциты фагоцитируются макрофагами ретикулоэпителиальной системы (РЭС), где с помощью гемоксигеназы (ГО) железо освобождается из порфиринового кольца и переносится на Тф. Тф доставляет железо к органам и тканям при помощи трансферриновых рецепторов (ТфР),

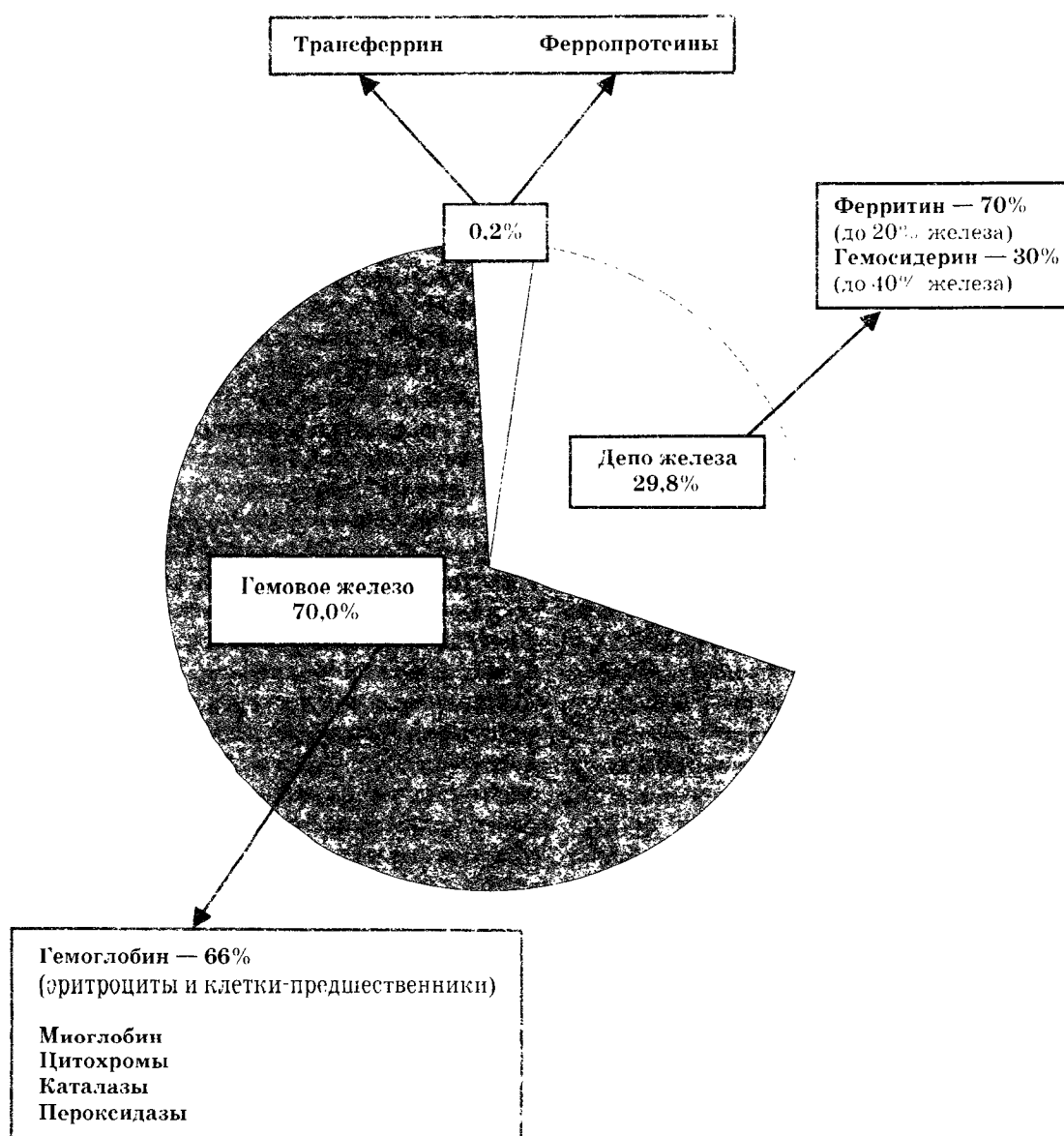


Рисунок. Распределение железа в организме.

благодаря чему почти все железо распадающихся эритроцитов снова оказывается в циркуляции. Активность этих процессов регулируется уровнями железа в организме. Депонированное или запасное железо хранится в двух формах: ферритина, в котором содержится примерно 70% железа, и гемосидерина, на долю которого приходится около 30% хранимого металла. Ферритин присутствует практически во всех клетках, но больше всего его в печени, селезенке и КМ. Гемосидерин также содержится в тканях печени, легких, КМ. Скорость использования ферритина значительно выше, чем гемосидерина, в связи с чем ферритин образует т. н. «лабильный (транзитный) пул», а гемосидерин составляет «медленно реализуемый пул запасного железа».

Метаболизм железа похож у всех млекопитающих, но некоторые его механизмы остаются не до конца изученными, хотя подавляющее большинство участников этого процесса уже известно.

Трансферрин — основной транспортный белок β -глобулиновой фракции, представлен в плазме 4 типами, существенно различающимися по способности связываться с рецепторами: 1) апотрансферрин — Тф, освободившийся от железа; 2) собственно Тф — содержит 2 атома железа; 3) С-терминальный Тф и 4) N-терминальный Тф, которые могут связать по одному атому железа. Обычно Тф лишь на 1% насыщен железом, он осуществляет перенос железа от донорского сайта к сайтам, испытывающим метаболическую потребность в железе. Другим важным свойством Тф является его способность к хелатированию железа, что предохраняет клетки от токсического действия активных форм кислорода (перекисей, супероксидных и гидроксильных радикалов), а при инфекции лишает микроорганизмы возможности использовать железо в своих целях. Синтез Тф происходит в гепатоцитах в соответствии с содержанием железа в организме: при его недостатке повышается транскрипция трансферриновой мРНК, и, наоборот, при его нормальной концентрации синтез Тф снижается. Большую часть железа Тф получает от Нв в процессе его катаболизма макрофагами. Тф является поставщиком железа для всех соматических клеток, однако с ним железо настолько прочно связано, что необходим специфический механизм для его освобождения из Тф.

Таким «механизмом» является **трансферриновый рецептор** — интегральный мембранный белок, осуществляющий медиаторную передачу железа внутрь клетки от Тф, находящегося в плазме. Процесс происходит посредством связывания Тф и ТфР и последующим включением комплекса Тф—ТфР в эндоплазматическую везикулу за счет рецептор-опос-

редованного эндоцитоза. После экспонирования в кислой среде (рН ~ 6,0) эндосом железо освобождается из Тф и проникает в способный к хелации внутриклеточный пул. Там оно может либо инкорпорироваться в белки, хранящие железо, либо может быть рекрутировано для дальнейшего клеточного метаболизма. Экспрессия ТфР происходит на всех видах клеток, за исключением высокодифференцированных, и зависит от внутриклеточной концентрации железа. Скорость и интенсивность экспрессии ТфР регулируется через уровень мРНК ТфР путем взаимодействия железорегулирующего протеина (IRP) и железозависимых элементов (IRE) по принципу «обратной связи». При низком содержании внутриклеточного железа происходит связывание IRP с IRE, приводящее к повышенной экспрессии ТфР, благодаря чему железо активно интернируется внутрь клеток. Напротив, если железа в клетке достаточно, связывания IRP с IRE не происходит, что сопровождается снижением экспрессии ТфР. Тем самым приостанавливается и связывание Тф с ТфР, вследствие чего железо внутрь клетки не интернируется.

Помимо концентрации железа в клетке, уровень ТфР зависит от интенсивности клеточной пролиферации. Наибольшее количество ТфР обнаруживают в активно растущих и быстро делящихся клетках, имеющих высокую потребность в железе, как нормальных, так и злокачественных. Подобно другим мембранным белкам, ТфР определяется в сыворотке как усеченный фрагмент трансмембранного растворимого рецептора (рТфР), хотя это положение в последнее время подвергается сомнению.

Ферритин — вездесущий (убиквитарный) водорастворимый белок, служащий основным резервуаром железа. Любое количество железа, не подлежащее немедленной утилизации, депонируется в молекулах ферритина или его агрегированной форме гемосидерина — в виде фосфатгидроокиси железа. Большая часть резервного пула железа локализуется в клетках СМФ: в печени, селезенке, КМ, скелетных мышцах, откуда железо может быть мобилизовано через Тф плазмы в любое место, где в нем возникает необходимость. Ферритин имеет огромное значение в поддержании железа в растворимой нетоксичной и биологически полезной форме, выполняющей ответственную роль буфера по отношению к изменениям потребностей тканей в железе. Единственной обычной причиной низких концентраций ФС является уменьшение запасов железа в клетках СМФ, что позволяет использовать **низкие значения ФС в качестве ключевого критерия для диагностики ДЖ** в клинической практике.

Регуляция всасывания железа

Железо, поступающее с пищей, всасывается в тонком кишечнике и регулируется специфическими белками. Несмотря на то, что в этом процессе участвует небольшое количество железа, его регуляция очень важна, поскольку как дефицит, так и избыток

железа, в основном, зависит от железа, поступающего из пищи. К белкам, участвующим в абсорбции и регуляции гомеостаза железа в энтероцитах, относятся ферропортин, дивалентный (дуоденальный) металлотранспортер (DMT1), дуоденальный цитохром В

(DcytB), гепестип, железоответственные элементы (IRE), железорегуляторный белок (IRP), регуляторный пептид — гепсидин.

Главная роль в гомеостазе железа принадлежит энтероцитам — высокоспециализированным клеткам, находящимся в эпителиальном слое дуоденального эпителия и координирующим абсорбцию и транспорт железа ворсинками. Регуляция абсорбции железа происходит в двух слоях внутреннего эпителия: на апикальной и базолатеральной мембранах. При этом апикальная мембрана специализирована для транспорта гема и Fe^{2+} , а базолатеральная мембрана является медиатором перехода железа во внутренние эпителиальные клетки для дальнейшего его использования организмом. Железо, которое не экспортируется в плазму, теряется при слущивании внутреннего эпителия. Белки, ответственные за метаболизм железа, экспрессируются энтероцитами в соответствии с запросами организма в железе. Энтероцит, как хранитель запасов железа, получает сигналы от различных тканей организма. Когда количество железа в организме падает ниже критического уровня, энтероцит увеличивает его абсорбцию, пока не произойдет насыщения, после чего происходит восстановление внутреннего эпителия и абсорбция железа снижается.

В течение продолжительного времени искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма железа. В разное время возможными кандидатами на эту роль были и ФС, и Тф, и ТфР. Претендентами в разное время также считались и уровень активности эритропоэза, и гипоксия. Однако в последние годы установлено, что универсальным регулятором метаболизма железа является гепсидин, который влияет и на абсорбцию пищевого железа, и на высвобождение железа из макрофагов для его рециркуляции. Гепсидин — это 25-аминокислотный пептид, вырабатываемый гепатоцитами. К настоящему моменту установлено, что гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа и обладает блокирующим эффектом на транспорт железа в самых различных зонах, включая плаценту, внутренний эпителий, макрофаги и др. Увеличение количества железа в организме ведет к стимуляции синтеза гепсидина, что снижает абсорбцию железа в кишечнике и уменьшает его транспорт в циркуляцию. В свою очередь, уменьшение абсорбции железа в кишечнике ведет к угнетению синтеза гепсидина в печени и, по принципу обратной связи, восстановлению захвата железа из пищи и кишечника.

Железо, поступившее с пищей, находится в окисленной форме Fe^{3+} . Оно захватывается апикальной поверхностью энтероцита и при помощи DcytB, обладающего феррооксидазной активностью и являющегося высокоспецифичным трансмембранным электронным транспортером, восстанавливается в Fe^{2+} и движется к базолатеральной поверхности энтероцита с помощью DMT1. Являясь интегральным мембранным гликопротеином, он обладает способностью переносить множество двухвалентных ионов, в том числе, и токсичные металлы, и не является специ-

фичным транспортером только для железа. DMT1 осуществляет захват железа в соответствии с уровнем лабильного пула железа, после чего происходит перенос железа в различные участки клетки. Транспорт железа в энтероцит является временным и рН-зависимым процессом. По мере созревания и дифференциации энтероцита, которое идет вдоль градиента крипты ворсинки, разворачивается экспрессия вначале крипты-специфичных, а затем энтероцит-специфичных белков, ответственных за захват железа и его транспорт из энтероцита в кровотока. Синтез этих белков зависит от уровня запасов железа и содержания железа в лабильном пуле.

Механизмами, тонко улавливающими это состояние, являются IRP и IRE. Посредством взаимодействия IRP с IRE происходит увеличение экспрессии ТфР в дуоденальной крипте и, соответственно, увеличивается всасывание железа в кишечнике при низких запасах железа и, напротив, при высоких запасах железа IRP не связывается с IRE, синтез ТфР уменьшается и, соответственно, железо не всасывается. В противоположность этому, уровень дуоденального ферритина уменьшается при увеличении всасывания железа и повышается при высокой внутриклеточной концентрации железа. Необходимо заметить, что IRE имеет мРНК в 3'-нетранслируемой области подобно белку DMT1, т. е. оба эти белка — IRE и DMT1 — деградируют при высоком содержании железа в лабильном пуле. По современным воззрениям, высокий лабильный пул железа вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме, а это, в свою очередь, подавляет синтез DMT1, уменьшая степень абсорбции железа клетками крипты. Данный уровень захвата железа остается одинаковым в течение всей жизни эпителиальных клеток (2 дня).

Очень важным белком, ответственным за ограничение абсорбции железа в кишечнике, является HFE — трансмембранный белок из семейства белков главного комплекса гистосовместимости (I*KGС) I класса, локализованный в клетках крипты. Он связывает ТфР с высокой аффинностью, блокируя тем самым возможность соединения Тф с ТфР, что, естественно, препятствует возможности доставки железа тканям. Хотя до сих пор нет ясности, какие конкретно функции осуществляет HFE на уровне клетки, но его значение для поддержания гомеостаза железа неоспоримо. Исходя из факта, что мутации этого белка (Cys 282 → Tyr и His 63 → Asp) приводят к тяжелой перегрузке железом и гемохроматозу вследствие неограниченного взаимодействия Тф с ТфР и постоянного накопления железа в тканях.

Таким образом, на клетках-предшественниках энтероцита происходит регуляция абсорбции железа, благодаря белкам DMT1, HFE, IRE и IRP, которые предотвращают неконтролируемое всасывание железа. По мере созревания энтероцита, железо перемещается к базолатеральной поверхности, к ворсинке, где оно транспортируется ферропортином через мембрану в плазму. В транспорте железа через

мембрану принимает участие, кроме ферропортина, также и гефестин, который окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} , поскольку ферропортин может взаимодействовать лишь с Fe^{2+} , а Тф связывает лишь Fe^{3+} . После окисления Fe^{2+} способно соединяться с Тф, который и доставляет его тканям и клеткам. Ферропортин локализуется в зрелых эритроцитах и отсутствует в клетках крипты. Регуляция этого белка, видимо, осуществляется через IRE и IRP, поскольку мРНК ферропортина находится в 5'-нетранслируемой зоне, которая связывается так же, как и 3'-нетранслируемая зона с железорегуляторными белками — IRE и IRP. При низком внутриклеточном содержании железа уровень ферропортина в кишечнике снижается, уменьшая тем самым выход железа в плазму. Однако при ДЖ и гипоксии в дуоденальном эпителии существует обратная регуляция, поэтому считают, что при нормальном содержании железа ферропортин локализуется в большей степени внутри эритроцита, а при ДЖ — на базолатеральной мембране. Это хорошо демонстрирует возможность селективного механизма действия базолатерального транспортера. Вероятно также, что на транспорт железа ферропортином влияет гепсидин, поскольку при изменении структуры гепсидина его дериваты, не способные связываться с ферропортином, вызывали анемию в организме при избытке железа в кишечнике.

Поскольку с Тф может связываться лишь трехвалентное железо, то Fe^{2+} , соединенное с ферропортином, окисляется гефестином до Fe^{3+} . Гефестин (назван в честь греческого бога Гефеста, ковавшего железо) — белок, находящийся на базолатеральной поверхности эритроцита, обладает феррооксидазной активностью за счет своей С-терминальной части, имеющей мембранно-связанный домен. С его помощью он осуществляет направленное феррооксидаз-

ное действие, регулируя концентрацию экспортируемого железа из клетки в плазму. Регулируется уровень гефестина, видимо, белком HFE, хотя пока непонятно, как могут взаимодействовать HFE и гефестин, поскольку HFE локализуется в клетках крипты, а гефестин — на дуоденальных ворсинках. Предполагают, что таким регулятором является гепсидин, поскольку у трансгенных мышей изменения в уровне мРНК гепсидина резко отражались на экспрессии гефестина. Церулоплазмин¹ является растворимым плазменным аналогом гефестина и также обладает феррооксидазной активностью; именно он ответственен за насыщение алотрансферрина железом и превращение его в Тф.

Кроме описанного пути регуляции поступления железа в организм из кишечника, существует также и путь захвата Fe^{2+} , так называемый альтернативный железотранспортный путь. Fe^{2+} связывается с муцином, который в дальнейшем передает его на интегрин, а после перехода в клетку (в эритроцит) Fe^{2+} связывается с мобилферрином. В связи с этим данный путь называется интегрин-мобилферриновым и характерен только для трехвалентного железа. Часть железа, которая всасывается по этому пути, значительно меньше той, которая захватывается традиционным путем. Детальное изучение этого пути и характеристика белков, участвующих в альтернативном пути, пока до конца не изучены.

Таким образом, пищевое железо, всасываемое в кишечнике, строго контролируется и регулируется целым каскадом белков. Регуляцию всасывания железа в кишечнике можно назвать «критическим» пунктом гомеостаза железа. Несмотря на то, что это железо составляет лишь незначительную часть железа организма, но его регуляция очень важна для поддержания гомеостаза.

Регуляция абсорбции железа

Активность всех белков, участвующих в метаболизме железа, строго регулируется, что и дает возможность поддерживать гомеостаз железа в организме. Существует три основных регулятора: пищевой, накопления и эритропоэтический. Пищевой регулятор влияет на экспрессию DMT1, регулятор накопления чувствителен к запасам железа в организме, а эритропоэтический регулятор не реагирует на уро-

вень железа в организме, но модулирует абсорбцию железа в ответ на потребности в эритропоэзе (к примеру, при высокой активности процессов гемопоэза способен резко повышать уровень абсорбции железа). По современным представлениям, все три регулятора чрезвычайно зависимы от регуляторного пептидного гормона — гепсидина.

Передвижение железа внутри клетки

Для поддержания необходимой концентрации железа внутри клетки существуют особые механизмы регуляции. Железо внутри эндосом после освобождения от Тф включается в лабильный пул, где оно содержится в комплексе с цитратом, сахарами, аминокислотами, пиридоксалем и нуклеотидами. Железо

из этого активного пула используется организмом для клеточного метаболизма или хранится в виде ферритина. Еще одним источником для формирования лабильного пула являются железосодержащие белки. Увеличение лабильного пула железа сопровождается усилением внутриклеточного синтеза ферритина и

¹ Церулоплазмин — медьсодержащая оксидаза, которая может действовать в том числе и как оксидаза железа.

уменьшением экспрессии ТфР, а в случае истощения внутриклеточного пула железа сценарий развивается в противоположном направлении, в котором принимают также участие IRP и IRE. Таким образом, гомеостаз железа внутри клетки обеспечивает коор-

динированная регуляция экспрессии ТфР и ферритина. Контролируя уровень этих двух белков, клетка способна определять количество полученного ею железа пропорционально числу ТфР, а степень запасов железа — по цитоплазматическому уровню ферритина.

Рециркуляция железа

Большая часть железа в организме находится в эритроцитах, поэтому необходим механизм его реутилизации из стареющих эритроцитов. В норме ежедневно в организм через кишечник поступает только 1–2 мг железа, что уравнивает убыль железа со слущенными клетками кишечного эпителия и физиологической кровопотерей. Даже в экстремальных условиях абсорбцию железа нельзя увеличить свыше 6 мг/сут. В среднем эритроциту требуется 20 мг железа в день, поэтому практически все железо для эритропоэза обеспечивается за счет поглощения макрофагами старых эритроцитов, катаболизма Нб, подбора и реутилизации железа.

После фагоцитоза макрофагами железо из стареющих эритроцитов попадает в фагосомы, откуда рециркулируется обратно, в кровяное русло. Досконально этот процесс до сих пор неизвестен, например, не ясно, как железо входит в цитоплазму макрофагов, однако установлено, что это происходит при участии ферропортина и поддержке феррооксидазной активности церулоплазмينا и ГО. Кроме того, макрофаги имеют в распоряжении белки-транспортеры — ДМТ1, интегрин-мобилферриновый протеин (integrin-mobilferrin protein — IMP) и белки-регуляторы — HFE, IRP и IRE. Схематически данную картину можно представить следующим образом: 1) железо в макрофагах освобождается из порфиринового кольца с помощью ГО; 2) затем оно входит в фагосомы макрофагов с помощью ферропортина и церулоплазмينا, обладающих восстановительной способ-

ностью; 3) в эндосомах железо связывается с белками-транспортерами — ДМТ1 и IMP; и 4) железо передается на апотрансферрин. Таким образом, железо из старых эритроцитов через ряд последовательных соединений с соответствующими белками почти полностью возвращается в кровоток, соединяясь с Тф. Считается, что существует три возможных пути транспорта этого железа: 1) при помощи ДМТ1, причем абсорбция зависит как от запасов железа в организме, так и от уровня захвата пищевого железа; 2) путем абсорбции гемового железа через взаимодействие с ГО и 3) муштин-интегрин-мобилферриновым путем, при помощи которого захватывается небольшое количество гемового железа.

У больных хроническими воспалительными заболеваниями и сопутствующей анемией (АХЗ) имеется дефект реутилизации железа в макрофагах РГС. Возможно, это состояние возникает в результате изменений в регуляции обмена железа в макрофагах в ответ на сигналы цитокинов. В любом случае, железо встраивается в макрофаги и становится менее пригодным для эритроидных предшественников. Оно делается также менее доступным для патогенных микроорганизмов, которые почти всегда нуждаются в железе для своего размножения. Подобное утаивание железа может быть защитной и благоприятной реакцией, и легкая анемия относительно недорогая плата за возможность ослабить инфекцию. Процессы рециркуляции железа в макрофагах еще требуют изучения.

Этиология и патогенез ЖДА

Единственной этиологической причиной ЖДА является ДЖ. В свою очередь, причинами ДЖ могут служить:

- повышенная потребность в железе в периоды интенсивного роста: младенцы и подростки, при беременности, лактации, занятиях спортом;
- алиментарный ДЖ из-за неадекватного или несбалансированного питания: дети из семей с низким достатком, из неблагополучного социума, беспризорные, вегетарианцы и др.;
- снижение абсорбции и утилизации железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ): синдром нарушенного кишечного всасывания, дисбактериоз, острые и хронические воспалительные заболевания ЖКТ и др.;

- повышенные потери железа вследствие хронической кровопотери: через кишечник, носовые, почечные кровотечения, тромбоцитопения, у девочек-подростков при ювенильных маточных кровотечениях (ЮМК), длительные инвазии, идиопатический гемосидероз легких и др.

ДЖ возникает в результате длительно существующего отрицательного баланса железа. Длительный ДЖ приводит к снижению эффективности эритропоэза, нарушению дифференцировки эритроидных клеток, снижению гемоглобинообразования. В результате этого развивается тканевая гипоксия, изменяется функция тех органов и систем, которые наиболее чувствительны к ДЖ: ЦНС, сердечно-сосудистая система, ткани и клетки с высокой степенью регенерации.

Основные причины нарушения феррокинетики у детей и подростков

Нарушения феррокинетики проявляются чаще всего в виде ДЖ, который остается важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире. У детей ДЖ развивается из-за быстрого роста, опережающего поступление железа, у менструирующих женщин — вследствие регулярной потери крови при менструациях. Хронические паразитарные инфекции приводят к потере железа с кровью через кишечник, обгоняющей его поступление. Причиной ДЖ также могут быть другие заболевания, ассоциированные с кишечными кровотечениями, например, опухоли, воспалительные процессы, инфекции и врожденные пороки. Наследственные нарушения метаболизма железа привлекают внимание, но пока изучены недостаточно. Было несколько описаний больных, в которых сообщалось о семейной ЖДА, резистентной к пероральным ФП и со сниженной чувствительностью к парентеральным ФП. Ген или гены, ответственные за это состояние, еще не идентифицированы.

Во время **внутриутробного периода** содержание железа увеличивается постепенно. В начале плодного периода значительная часть железа накапливается в печени, клетках РЭС, а в последние недели гестации — в головном мозге. Если ребенок родился недоношенным или у матери во время беременности был ДЖ, у новорожденного будет гипосидероз и может быстро развиваться ДЖ и даже ЖДА.

В организме здорового доношенного **новорожденного** содержится 250–300 мг железа, а в организме взрослого — от 2000 до 5000 мг, так что в пересчете на единицу массы тела у новорожденного содержание железа на 20% больше. Относительно высокое содержание железа в организме новорожденного — это результат высокой концентрации фетального Нб. Железо, имеющееся при рождении у каждого ребенка, довольно постоянная величина, равная 70–75 мг/кг, однако оно израсходуется к тому моменту, когда масса тела младенца удвоится.

У детей в возрасте от 4 до 12 месяцев жизни почти такая же потребность в железе как у взрослого мужчины — около 1 мг/сут, что объясняется быстрым ростом младенцев при относительно небольших запасах железа. Вместе с тем, возрастная диета детей грудного возраста не позволяет полностью компенсировать физиологические потери железа и восполнять его запасы. Наиболее частой причиной патологической потери крови (и железа) у детей раннего возраста считается повышенная чувствительность некоторых из них к белкам коровьего молока, что приводит к диapedезным кровотечениям из кишечника. Редкими причинами кровопотери через кишечник являются наследственные ферментопатии и анатомические врожденные пороки (Меккелев дивертикул, полипоз и гемангиомы кишечника и др.). Дети раннего возраста составляют группу высокого риска по развитию ДЖ независимо от того, живут ли они в развитых или в развивающихся странах.

Дети старше 3 лет и школьники обычно не входят в группу риска по развитию ДЖ, поскольку интенсивность роста у них снижается. Однако алиментарный ДЖ, частые интеркуррентные заболевания, воспалительные заболевания ЖКТ, глистные инвазии могут способствовать его возникновению.

Риск развития ДЖ вновь повышается в **период «пубертатного скачка»**, что связывают с повышенной потребностью организма в железе из-за роста скелета, увеличения мышечной массы и объема циркулирующей крови, к которым у девочек присоединяется еще и наступление менархе. Занятия подростков спортом, аэробикой, бодибилдингом, фитнесом также требуют большого количества железа, необходимого для поддержания высоких концентраций миоглобина и Нб. К тому же интенсивные физические упражнения снижают абсорбцию железа в кишечнике и увеличивают его потери из-за гемолиза эритроцитов. Многие девочки-подростки в этот период резко ограничивают потребление мяса или переходят на вегетарианство. Однако известно, что наибольшей биодоступностью обладает гемовое железо, содержащееся в мясе и рыбе, из которых усваивается до 25% железа, а негемовое железо из растительной пищи — не более 10%. Помимо этого, абсорбцию железа значительно тормозят входящие в вегетарианскую диету злаковые, белки сои, овощи, фрукты, чай, кофе и др. Очевидно, что повышенные потребности в железе у девочек пубертатного возраста подобный рацион удовлетворить не может, хотя его калорийность может быть вполне адекватна энергетическим затратам. ДЖ у них может быть также связан с рецидивирующими ЮМК, которые легко возникают в этом возрасте из-за несовершенного рецепторного аппарата и гормональной дисфункции яичников. Длительные рецидивирующие ЮМК сопровождаются развитием хронической постгеморрагической анемии и приводят к заметному снижению запасов железа. Вместе с тем, анемия может быть обусловлена также латентным течением хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) или гиперпролиферативными процессами в эндометрии (АХЗ).

Частота ДЖ у девочек-подростков оценивается в 9–40%, в зависимости от того, какая исследовалась популяция, и по каким критериям определялся ДЖ. Так, в Японии в ходе неслучайного исследования у 72% девочек пубертатного возраста через 3 года после менархе был выявлен ДЖ на основании низкого уровня ФС, у 12% из которых — в форме ЖДА. В США в 2003 г. при обследовании школьников в возрасте 14–17 лет, основанном на определении ФС, ЖС, НТЖ и ОЖСС, у 19,4% из них выявлен ДЖ. Причем отмечено, что школьницы с ДЖ имели худшие показатели успеваемости, чем учащиеся без анемии, а их основными жалобами были недостаточная концентрация внимания, трудности в обуче-

нии, снижение памяти, раздражительность, частые головные боли. Большинство исследователей подтверждает отрицательное воздействие ДЖ на поведение, психомоторное развитие, когнитивные функции. Эти изменения можно обнаружить даже при

сравнительно легкой анемии. Запоздалое лечение не всегда может полностью исправить возникшие нарушения, поэтому единственным решением проблемы может стать профилактика ДЖ в младенчестве, детстве, подростковом возрасте.

Клинические признаки и симптомы ДЖ

ДЖ всегда вторичен, поэтому для уточнения причин его развития используется весь пропедевтический арсенал: подробный анамнез жизни ребенка (гестационная анемия у матери, частые повторные беременности и роды, недоношенность, многоплодная беременность, фето-плацентарное кровотечение и др.), особенности вскармливания ребенка (ранний перевод на искусственное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей, потребление свыше 600 мл/сут цельного молока и др.), у детей старшего возраста и подростков — особенности их питания и социума (несбалансированное питание, вегетарианство); важно выяснить семейный анамнез, национальность и происхождение предков (так, талассемия встречается среди выходцев из Средиземноморья, гемоглобинопатии чаще наблюдаются у детей от кровных браков). Имеет значение давность появления симптомов анемии, наличие или отсутствие кровопотерь, геморрагического синдрома. Обязателен анализ проводимой ранее терапии (виды лекарственных средств — ЛС, дозы, длительность лечения, результаты). Следует выяснить, нет ли у ребенка сопутствующей патологии (синдром мальабсорбции, болезни ЖКТ, острые интеркуррентные заболевания и др.); не появились ли в последнее время вкусовые «странности»: ест землю, лед, штукатурку

(важный симптом сидеропении), нарушения в поведении, мышечные боли и др.

В клинической картине ЖДА принято выделять два основных синдрома: **анемический** и **сидеропенический** (табл. 3).

Основным клиническим признаком **анемического синдрома** является бледность кожи и слизистых оболочек, вне зависимости от этиологии анемии. Степень анемизации тканей легко оценить на внутренней поверхности оттянутого нижнего века. Проявления анемического синдрома при ЖДА нарастают постепенно и сопряжены со степенью тяжести анемии. Так, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы появляются тогда, когда уровень Hb падает до 80—70 г/л, а при снижении концентрации Hb менее 40 г/л высока вероятность развития анемической комы.

Клинические признаки **сидеропении** зависят от длительности ДЖ и степени его выраженности. Вначале развиваются прелатентный и латентный ДЖ, не имеющие клинической симптоматики и представляющие собой функциональное расстройство кроветворения, при котором уменьшены только тканевые запасы железа. Обычно ЛДЖ является случайной биохимической находкой при обследовании детей по другому поводу. При отсутствии лечения наступает

Таблица 3

Основные клинические проявления при анемическом и сидеропеническом синдромах у детей

Синдромы ЖДА	Жалобы и основные клинические проявления
Анемический синдром	Бледность кожи и слизистых оболочек Слабость, снижение аппетита, сонливость, быстрая утомляемость, головокружения, головные боли Голубой оттенок склер Анорексия Обморочные состояния Артериальная гипотония Одышка Тахикардия, расширение границ сердца, систолический шум Анемическая кома
Синдром сидеропении	Дистрофические изменения кожи, волос, ногтей, слизистых оболочек Извращения вкуса и или обоняния Мышечная гипотония Миалгии Изменения со стороны ЦНС (задержка психомоторного и речевого развития, раздражительность, нарушения в поведении, снижение когнитивных функций и др.) Повышенная восприимчивость к инфекциям

Дифференциальный диагноз

Основные трудности возникают при поиске причин ДЖ у детей и подростков, в связи с чем проводят комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования, позволяющих исключить скрытые кровопотери:

- анализ кала на скрытую кровь (бензидиновый тест, троскратно);
- радиоизотопное исследование ЖКТ (Меккелев дивертикул, полипы и др.);
- ФГДС (эрозивные, язвенные поражения желудка и кишечника);
- исследование кала на яйца гельминтов;
- ректороманоскопия, колоноскопия;
- специальное обследование девочек-подростков (дисфункции яичников, ЮМК, ИВЗ эндометрия и др.), включающее УЗИ яичников, матки, гормональный профиль и др.

При дифференциальной диагностике анемий часто возникает необходимость определения других параметров феррокинетики и эритропоэза (Тф, ферритин эритроцитов — ФЭ, эритропоэтин — ЭПО, В12, ФК, свободный протопорфирин эритроцитов — СППЭ). Иногда требуется также исследование КМ с подсчетом числа сидеробластов, определение типов Нб, активности ферментов эритроцитов и др. Каждый из указанных показателей отражает определенные стороны метаболизма железа, а все вместе они создают почти полную картину состояния эритропоэза и гемоглобинообразования в организме.

Уровень Тф зависит от потребности организма в железе: при ДЖ он повышен, но значительно снижен при нарушениях синтетической функции печени различной этиологии. Уровень ФЭ — индикатор эффективности эритропоэза: даже его незначительный подъем указывает на неэффективный эритропоэз. Уровень ЭПО отражает активность эритропоэза и находится в прямой зависимости от степени оксигенации тканей: он повышается во всех случаях, когда организм нуждается в усиленном синтезе Нб. Содержание В12 и ФК также тесно связано с активностью эритропоэза, так как они необходимы для синтеза эритробластов. В ряде случаев определяют СППЭ: его уровень повышается, когда эритроидные клетки перегружены свинцом и эритробластам не хватает железа для синтеза гема.

Более полную картину о состоянии эритропоэза получают при исследовании миеелограммы (метод из-за высокой инвазивности не используют для выявления ДЖ, но при проведении дифференциальной диагностики он незаменим). При ДЖ в КМ выявляется нормобластная гиперплазия эритроидного ростка, повышено число полихроматофильных нормобластов. Процент сидеробластов в КМ низок (0–5%), гемосидерин в них определяется с трудом или не определяется вовсе.

Важно провести дифференциальную диагностику до начала лечения во избежание ошибочных заключений, принимая во внимание следующие заболевания.

1. Инфекции и злокачественные новообразова-

ния часто протекают с гипохромно-микроцитарной анемией, обычно легкой степени. И при АХЗ, и при ЖДА «традиционные» лабораторные тесты могут быть абсолютно идентичными: значения ЖС и НТЖ снижены, а ОЖСС — повышены. Однако при АХЗ, в отличие от ДЖ, определяется очень высокое содержание ФС (1000–2000 мкг/л и более) и сниженные значения ЭПО. Провести дифференциальный диагноз помогает также исследование КМ: в отличие от ДЖ, в случае инфекций или неоплазий содержание гемосидерина в КМ в норме или повышено.

2. Врожденные гемолитические анемии, при которых нарушен синтез Нб (например, малая форма талассемии, наследственный сфероцитоз), часто вызывают затруднения при проведении дифференциального диагноза, так как они протекают в форме гипохромно-микроцитарной анемии, как и ЖДА. При **малой форме талассемии**, в отличие от ЖДА, обнаруживают высокие значения СЖ и НТЖ и сниженные — ОЖСС; уровень ФС в норме или повышен. RDW обычно в норме, но может быть увеличена, как и при ЖДА. Могут отмечаться небольшая желтуха, повышенный уровень билирубина, другие признаки гемолиза. Решающими для диагностики являются анамнез и генеалогические данные, изменение содержания типов Нб у ребенка и его родителей, генетическое типирование, наличие/отсутствие скелетных аномалий. Иногда, особенно в дебюте болезни, возникает необходимость дифференцировать ЖДА от **наследственного сфероцитоза**, для которого характерны семейная отягощенность и спленомегалия. При этом в мазках крови обнаруживается большое количество сфероцитов и ретикулоцитов. При наследственном сфероцитозе определяются повышение показателей МСН и МСНС и нормальные значения MCV, что также отличает его от ЖДА.

3. Апластические анемии относительно легко отличить от ЖДА, поскольку при них показатели СЖ, ОЖСС, НТЖ, ФС и рТфР не отклоняются от нормы. В КМ наблюдается обратная ЖДА картина: цитопения и обогатченность КМ гемосидерином.

4. Витамин В12- и фолиево-дефицитные анемии в развернутой стадии являются макро- или мегалоцитарными. Однако в своем дебюте они могут скрываться под маской ЖДА: низкое содержание ФС, ЖС и НТЖ, а уровень ОЖСС повышен. На этой стадии в гемограмме достаточно часто обнаруживают гипохромию и микроцитоз (!). Решающими моментами диагностики являются сниженные значения В12 и ФК в сыворотке крови и эритроцитах; в КМ — признаки мегалобластического кроветворения. Не следует забывать, что при лечении ЖДА на фоне приема ФП (в период усиленного гемоглобинообразования) содержание В12 и ФК может снижаться вследствие повышенного их потребления эритробластами.

5. Сидеробластные (сидероахрестические) анемии (СБА) — гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, при которых имеется дефект ферментов, участвующих в синтезе порфири-

нов и гема, вследствие чего нарушается утилизация железа. Для всех форм СБА характерны высокий уровень ЖС, в 2—4 раза превышающий норму, и НТЖ, достигающий 100%, повышенные значения ФС, снижение числа ретикулоцитов, выраженный тканевой гемосидероз, гипохромия эритроцитов (ЦП снижен до 0,4—0,6); RDW значительно увеличена до 35—40% и имеет гетерогенный вид. В КМ обнаруживают т. н. «кольцевидные» сидеробласты — клетки с расположенными вокруг ядра гранулами гемосидерина (переполненные железом митохондрии). **Наследственные СБА** передаются по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой, типу или по аутосомно-доминантному. Метаболический блок чаще расположен на уровне образования дельта-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил КоА. СППЭ при этих формах СБА обычно снижен. **Приобретенные формы СБА** обычно обусловлены отравлением свинцом (реже воздействием ЛС). В педиатрической практике нередко встречаются бытовые свинцовые интоксикации. Они могут возникать при употреблении в пищу продуктов, хранившихся в луженой или глиняной посуде с глазурью, при поступлении внутрь содержащих свинец красок, белил, питуатурки, гипса, а также домашней пыли и частиц почвы. При этих формах СБА свинец блокирует

сульфгидрильные группы ферментов, участвующих в метаболизме дельта-аминолевулиновой кислоты. В результате происходит накопление в эритроидных клетках дельта-аминолевулиновой кислоты. Анемия при свинцовой интоксикации (сатурнизм) сопровождается повышенным гемолизом эритроцитов. В крови повышено содержание свинца, железа и свободного протопорфирина (СППЭ >35 мкг/л), а в моче — копропорфирина. Основным диагностическим признаком является обнаружение в моче дельта-аминолевулиновой кислоты (N—3 мг/сут).

6. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) имеет сложный патогенез, обусловленный повторными кровопотерями, гемолизом, нарушением эритропоэза в КМ вследствие дефицита ЭПО и ДЖ, неадекватным ответом КМ на анемию под влиянием ингибиторов эритропоэза и др. От ЖДА ее отличают нормальная RDW, повышенный (редко нормальный) уровень ФС, повышение рТфР и низкие значения ЭПО, как при АХЗ.

7. Гипо-, атрансферринемия (редкое врожденное заболевание) сопровождается тяжелой гипохромной анемией, напоминающей ЖДА. Отличительным параметром служит низкое содержание или полное отсутствие Тф в отличие от ЖДА, при которой его значения выше нормы.

Общие принципы лечения ДЖ

Диетой нельзя вылечить ЖДА!

При ДЖ эффективны только препараты железа!

При других анемиях, не связанных с ДЖ, назначать их излишне, а при длительном применении они могут приводить к патологической кумуляции железа. Поскольку ДЖ всегда вторичен, необходимо найти и, по возможности, устранить причину, лежащую в основе ДЖ. Но даже если установить причину ДЖ не удастся, следует восстановить истощенные запасы железа. ФП различаются по химической структуре, способу введения, присутствию в их составе других компонентов (табл. 6 и Приложение 1).

Фармакотерапия ДЖ включает **курс базисной ферротерапии (ФТ)**, когда назначают полную дозу ФП. Доза железа рассчитывается по элементарному железу, содержащемуся в конкретном ЛС. При этом для детей раннего возраста (до 15 кг) расчет дозы железа производят в мг/кг/сут, а для старших детей и подростков — в мг/сут. Применение меньших доз ФП не дает адекватного клинического эффекта. Следует помнить, что поступившее железо используется вначале для построения Ив, а затем уже откладывается в депо, поэтому после нормализации уровня Ив проводят **курс реабилитации**, когда ФТ продолжают в меньших (поддерживающих) дозах. Общая длительность ФТ зависит от степени выраженности ДЖ, но при необходимости, эти сроки могут изменяться (табл. 7).

Схема поэтапного ведения детей с различной степенью ЖДА представлена в Приложении 2.

Выбор конкретного ФП зависит от его лекарственной формы (раствор для приема внутрь, сироп, таб-

летки и др.), химической структуры ЛС, уровня абсорбции железа из ФП. Имеют также значение возраст ребенка, степень тяжести ДЖ, сопутствующая патология, социальный статус и др. В большинстве случаев для лечения ДЖ используют ФП для приема внутрь, поскольку энтеральный путь введения является физиологически более целесообразным.

У детей до 5 лет предпочтительно использовать ФП в виде растворов для приема внутрь или сиропа, **старше 5 лет** — таблеток или драже, **после 10—12 лет** — таблеток или капсул.

Лечение детей с ЛДЖ и ЖДА I—II степени проводится амбулаторно с помощью ФП для приема внутрь. Исключение составляют случаи, когда в семье не могут обеспечить предписанный прием ЛС, нормальный гигиенический режим, соответствующие диетические мероприятия.

Дети с тяжелой ЖДА, особенно раннего возраста, нуждаются в стационарном лечении. Лечение при этом можно начать с парентеральных ФП, а затем перейти на ФП для приема внутрь, но можно проводить и весь курс ФТ с помощью ЛС для приема внутрь.

Показания для назначения парентеральных ФП:

- случаи неблагоприятных последствий от ФП для приема внутрь (металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, боли в эпигастрии, тошнота, запор, диарея и др., аллергические реакции и др.);
- оральная форма неэффективна из-за нарушения кишечного всасывания (лактазная недостаточность, целиакия, пищевая аллергия и др.);

Препараты железа, используемые для лечения и профилактики дефицита железа

Для приема внутрь (пероральные)		
Монокомпонентные	Сложные по составу	Парентеральные
Солевые (ионные) ферропрепараты		
Железа (II) глюконат (Ферронал, Ферронал 35)	Железа глюконат, марганец, медь и др. (Тотема)	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс для в/в введения (Венофер)
Железа (II) сульфат (Гемофер пролонгатум)	Железа сульфат и аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес, Феррондекс)	Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (декстрин железа) для в/м введения (Мальтофер для в/м инъекций)
Железа (II) fumarat (Хеферол)	Железа сульфат, аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин мононитрат, никотинамид, пиридоксина гидрохлорид, пантотеновая кислота (Фенюльс)	
	Железа сульфат и <i>d, l</i> серин (Активферрин)	Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (декстрин железа) для в/м введения (Феррум Дек для в/м инъекций)
	Железа сульфат, <i>d, l</i> серин, ФК и цианокобаламин (Активферрин композитум)	
	Железа сульфат, мукопротеаза, ФК и аскорбиновая кислота (Гино-Тардиферон)	
	Железа сульфат, мукопротеаза и аскорбиновая кислота (Тардиферон)	
	Железа сульфат, ФК, цианокобаламин и аскорбиновая кислота (Ферро-Фольгамма)	
	Железа fumarat и ФК (Ферретаб композитум)	
Несолевые ферропрепараты		
Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер, Феррум Дек)	Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс и ФК (Мальтофер Фол)	
Железа протеин сукцинилат (Ферлатум)		

- пероральное железо противопоказано из-за воспалительных или язвенных заболеваний ЖКТ;
- необходимость быстро восполнить запасы железа (хирургическое вмешательство, диагностические или лечебные инвазивные манипуляции);

- социальные причины (невозможность осуществления контроля за приемом оральных ФП).

Необходимо учитывать, что для восполнения депо железа в тканях требуется на 20–30% больше железа, чем полученная расчетная величина, однако

Продолжительность ферротерапии и расчет дозы элементарного железа для приема внутрь

Степень ДЖ		Возраст, годы	Базисная ФТ		Курс реабилитации	
ЛДЖ			Доза ФП	Длительность, нед	Доза ФП	Длительность, нед
		до 3—5	3 мг/кг/сут	4—6	—	
		5—10	10—60 мг/сут			
ЖДА	I степень	до 3—5	5—8 мг/кг/сут	6—8	2—3 мг/кг/сут	3—4
		5—10	50—150 мг/сут		10—60 мг/сут	
	II степень	до 3—5	5—8 мг/кг/сут	8—10	2—3 мг/кг/сут	4—6
		5—10	50—200 мг/сут		40—60 мг/сут	
	III степень	до 3—5	5—8 мг/кг/сут	10—12	2—3 мг/кг/сут	4—8
		5—10	50—200 мг/сут		10—60 мг/сут	

первоначальная доза не должна превышать 5 мг/кг/сут. Целесообразно через день несколько увеличивать дозу (чуть больше рассчитанной), так как 20—30% вводимого парентерально железа в течение суток экскретируется с мочой.

Следует помнить, что в/м инъекция делается без нажима: либо глубоко в кожно-мышечную складку над *spina iliaca anterior superior*, либо глубоко в ягодичную мышцу. Единственным ФП для в/в введения является железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер), однако на настоящий момент нет большого опыта в его применении у детей. Он может назначаться больным ЖДА по тем же показаниям, что и в/м ЛС, а также для покрытия ДЖ у больных в терминальной стадии ХПН.

При назначении оральных ФП следует иметь в виду, что абсорбируется 5—30% от назначенного внутрь железа, и ФП отличаются друг от друга по уровню абсорбции. Он наиболее высок (15—30%) у сульфатных солей железа и железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса. Степень абсорбции железа из других солевых ФП (глюконат, хлорид, фумарат, сукциниллат и др.) не превышает 5—10%. Помимо этого, необходимо учитывать взаимодействие ФП (прежде всего солевых) с другими ЛС и пищевыми продуктами (см. табл. 8).

Не доказано, что другие микроэлементы, витамины или стимуляторы кроветворения улучшают

ответ на ФП при совместном их назначении, за исключением В12 и ФК.

У 20—40% больных ЖДА (чаще II—III степени) до начала лечения и у 70—85% на фоне ФТ выявляется сопутствующий дефицит В12 и/или ФК, который корректируют назначением соответствующих ЛС.

С целью предотвращения развития побочных эффектов и осложнений (см. далее) солевые ФП для приема внутрь рекомендуется назначать за 1—2 ч до приема пищи, а суточную дозу ФП целесообразно разделять на 2—3 части; родителей ребенка (как и его самого, если он уже в состоянии воспринимать подобную информацию) следует информировать о нежелательных эффектах ЛС: темное окрашивание стула, потемнение зубов и десен, тошнота, запор, диарея, тяжесть или боли в эпигастрии, аллергические реакции (редко). В случае появления побочных эффектов следует либо снизить дозу ФП, либо заменить его другим.

При ДЖ показана диета с включением продуктов, богатых железом и В12 и ФК: мясо зрелых животных (мясо молодых животных содержит меньше железа), рыба, морепродукты, греча, бобовые, яблоки, шпинат, печеночные пастиеты и др. (см. табл. 13). Рекомендуется раздельный прием крупяных и мясо-овощных блюд, временно ограничиваются богатые кальцием продукты; девушкам следует воздержаться от приема гормональных контрацептивов. Полезно длительное пребывание на свежем воздухе.

Расчет дозы железа для парентерального введения:
элементарное Fe^{++} (мг) = 2,5 мг · масса тела (кг) · дефицит Нб*

Дефицит Нб — это разница между оптимальным для данного возраста уровнем Нб и реальным уровнем Нб конкретного пациента.

Фармакотерапия ДЖ

(см. табл. 6, Приложение 1 и 2)

Фармакотерапия ДЖ направлена на восполнение ДЖ, а выбор конкретного ЛС зависит от степени выраженности ДЖ.

Фармакотерапия ЛДЖ

ЛС выбора:

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс — внутрь из расчета по элементарному железу 3 мг/кг/сут 1 р/сут (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) в течение 4—6 недель **или**

Железа сульфат и *d, l*-серин — внутрь из расчета по элементарному железу 3 мг/кг/сут на 2 приема (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут на 2 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды в течение 4—6 недель **или**

Железа сульфат и аскорбиновая кислота — внутрь из расчета по элементарному железу 6 мг/кг/сут 1 р/сут (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут на 2 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды в течение 4—6 недель.

Альтернативные ЛС:

Железа глюконат — внутрь из расчета по элементарному железу 3 мг/кг/сут на 2—3 приема (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут на 2—3 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 4—6 недель **или**

Железа протеин сукцинилат — внутрь из расчета по элементарному железу 3 мг/кг/сут на 2 приема (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут на 2 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 4—6 недель **или**

Железа фумарат — внутрь из расчета по элементарному железу 3 мг/кг/сут на 2 приема (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут на 2 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 4—6 недель **или**

Железо, марганец и медь — внутрь из расчета по элементарному железу 3 мг/кг/сут 1 р/сут (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 40—60 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) натощак, предварительно растворить в подслащенной воде, в течение 4—6 недель.

Фармакотерапия ЖДА легкой и средней степени тяжести

ЛС выбора для базисной ФТ:

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс — внутрь из расчета по элементарному железу 6 мг/кг/сут 1 р/сут (детям до 3—5 лет); внутрь из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) в течение 6—10 недель **или**

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс и ФК — внутрь, во время или после еды (разжевывать или глотать полностью), из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) в течение 6—10 недель **или**

Железа сульфат и аскорбиновая кислота — внутрь из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 6—10 недель **или**

Железа сульфат и *d, l*-серин — внутрь, из расчета по элементарному железу 6 мг/кг/сут на 2—3 приема (детям до 3—5 лет); внутрь, из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут на 2—3 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 6—10 недель **или**

Железа сульфат, *d, l*-серин, ФК и цианокобаламин — внутрь из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 6—10 недель **или**

Альтернативные ЛС:

Железа глюконат — внутрь из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут 1 р/сут (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 6—10 недель **или**

Железа фумарат — внутрь из расчета по элементарному железу 50—150 мг/сут на 2—3 приема (детям старше 5 лет и подросткам) за 1—2 ч до еды, в течение 6—10 недель.

При выявлении сопутствующего дефицита В12 и/или ФК:

Фолиевая кислота — внутрь по 0,001—0,005 2—3 р/сут в течение 3 недель **или**

Гидрокобаламин в/м — по 50—200 мкг (в зависимости от возраста) 1 р/сут через день N 3—5 **или**

Цианокобаламин в/м — по 50—200 мкг (в зависимости от возраста) 1 р/сут через день N 3—5 **или**

Гидрокобаламин в/м — по 50—200 мкг (в зависимости от возраста) 1 р/сут через день N 3—5 + Фолиевая кислота — внутрь по 0,001—0,005 2—3 р/сут в течение 3 недель **или**

Цианокобаламин в/м — по 50—200 мкг (в зависимости от возраста) 1 р/сут через день N 3—5 + Фолиевая кислота — внутрь по 0,001—0,005 2—3 р/сут в течение 3 недель.

В период реабилитации при ЖДА I—II степени используются те же ЛС, что и при базисной ФТ, но в меньшей дозе: из расчета по элементарному железу 2—3 мг/кг/сут (детям 3—5 лет) или 40—60 мг/сут (детям старше 5 лет и подросткам) — в течение 3—6 недель.

Фармакотерапия ЖДА тяжелой степени

ЛС выбора для базисной ФТ:

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс — в/м в дозе из расчета по формуле (см. Общие

принципы лечения) через день N 5—10 в зависимости от уровня Hb или

Железа (III) гидроксид полиизомальтозный комплекс — в/м в дозе из расчета по формуле (см. Общие принципы лечения) через день N 5—10 в зависимости от уровня Hb.

Альтернативные ЛС:

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — в/в (в виде продолжительной инъекции или капельно) из расчета 0,15 мл/кг (3 мг/кг элементарного железа) 1—3 р в неделю в зависимости от уровня Hb. Непосредственно перед инфузией 1 мл ЛС разводят строго в 20 мл физиологического раствора (2 мл — в 40 мл физиологического раствора) и вводят полученный раствор достаточно медленно, со скоростью 100 мл не менее чем в течение 15 мин.

Для продолжения базисной ФТ при ЖДА III степени (когда это позволяют обстоятельства и/или

когда уровень Hb составляет <80 г/л) используют те же ФП для приема внутрь и в тех же дозах, что и при лечении ЖДА II степени.

Всем детям при ЖДА III степени рекомендуется **назначение ЛС, содержащих В12 и ФК:**

Гидроксокобаламин в/м — по 50—200 мкг (в зависимости от возраста) 1 р/сут через день N 3—5 + Фолиевая кислота — внутрь по 0,001—0,005 2—3 р/сут в течение 3 недель **или**

Цианокобаламин в/м — по 50—200 мкг (в зависимости от возраста) 1 р/сут через день N 3—5 + Фолиевая кислота — внутрь по 0,001—0,005 2—3 р/сут в течение 3 недель.

В период реабилитации больных ЖДА III степени используются те же ЛС для приема внутрь, что и при базисной ФТ, но в меньшей дозе: из расчета по элементарному железу 2—3 мг/кг/сут (детям 3—5 лет) или 40—60 мг/сут (детям старше 5 лет и подросткам) — в течение 4—8 недель.

Лечение анемии трансфузиями эритроцитарной массы

Не рекомендуется применять трансфузии эритроцитарной массы даже в случаях тяжелой ЖДА, поскольку она развивается постепенно, и ребенок адаптируется к анемизации.

Трансфузии оправданы только в следующих ситуациях:

- это необходимо по витальным показаниям, при угрожающем жизни состоянии, при выраженном анемическом синдроме (Hb ниже 50 г/л);
- больной нуждается в срочном хирургическом

вмешательстве или безотлагательном проведении поднаркозного обследования.

Эритроцитарная масса вводится из расчета 3—5 мг/кг/сут (максимально 10 мг/кг/сут) — в/в медленно, через день, вплоть до достижения такого уровня Hb, какой позволит уменьшить риск оперативного вмешательства. Не следует стремиться быстро скорректировать тяжелую анемию, так как при этом возникает риск последующей гипervолемии и сердечной недостаточности.

Противопоказания к назначению ФП

Абсолютными противопоказаниями к лечению ФП являются:

- кумуляция железа (гемохроматоз, наследственные и аутоиммунные гемолитические анеми);
- нарушения утилизации железа (сидеробластные анеми, α -талассемия, анемия при отравлении свинцом);
- острые интеркуррентные заболевания;
- апластическая анемия.

Хотя в периоде новорожденности крайне редко

может встречаться истинный ДЖ, но при доказанном ДЖ препаратами выбора для этой категории пациентов являются ЛС, содержащие железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, разрешенные к использованию у недоношенных и новорожденных детей.

Относительными противопоказаниями к использованию ФП являются АХЗ в острой стадии или стадии обострения, однако, по мере стихания воспалительного процесса, назначаются ЛС в соответствии со степенью выраженности ДЖ.

Осложнения лечения и побочные эффекты ФП

При использовании ФП для приема внутрь редко встречаются побочные эффекты. Они могут быть связаны как с химическими свойствами солей железа, так и с повышенной чувствительностью к отдельным компонентам сложных ЛС или комплексам железа. **Проявлениями побочных эффектов** при использовании **оральных ФП** являются:

- металлический привкус во рту,
- потемнение зубов и десен,

- боли в эпигастрии,
- диспепсические расстройства из-за раздражения слизистой оболочки ЖКТ (тошнота, отрыжка, рвота, понос, запор),
- темное окрашивание стула,
- аллергические реакции (чаще по типу крапивницы),
- некроз слизистой оболочки кишечника (при передозировке или отравлении соевыми ФП).

Эти эффекты можно легко предупредить, если **строго соблюдать** правильный режим дозирования и прием ЛС. Прежде всего, это относится к группе солевых ФП. Целесообразно начинать лечение с дозы, равной $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ от терапевтической с последующим постепенным достижением полной дозы в течение 7—14 дней. Темп «наращивания» дозы до терапевтической зависит как от степени ДЖ, так и от индивидуальной переносимости ребенком определенного ЛС. Принимать солевые ФП следует между приемами пищи (примерно через 1—2 ч после, но не позже, чем за 1 ч до еды), запивая небольшим количеством любого фруктового сока с мякотью. Не следует запивать солевые ФП чаем или молоком, так как они содержат компоненты, ингибирующие абсорбцию железа. Такого побочного эффекта, как потемнение зубов и десен также можно избежать, если давать ЛС в разведенном виде (можно, например, развести фруктовым соком) или на кусочке сахара. Аллергические реакции обычно связаны с другими компонентами, входящими в состав сложных ЛС, в таком случае надо сменить ФП. Некроз слизистой оболочки кишечника развивается в крайне редких случаях передозировки или отравления соевыми ФП. Темное окрашивание стула не имеет клинического значения, но об этом следует обязательно предупредить родителей ребенка или его самого, если он уже самостоятельно выполняет гигиенические процедуры (кстати, это очень хороший и эффективный способ проверить, принимает ли Ваш пациент препараты железа).

Препараты железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса практически лишены побочных эффектов. К тому же из-за отсутствия у данной груп-

пы ФП взаимодействия с пищевыми компонентами, детям не нужно придерживаться каких-либо диетических ограничений, а лечение начинают сразу с расчетной терапевтической дозы.

Парентеральные ФП, если доза рассчитана правильно, являются эффективными и безопасными ЛС. Но применять их следует при наличии показаний, в условиях стационара и под тщательным врачебным контролем. **Парентеральные ФП не следует назначать недоношенным и новорожденным детям.**

При введении парентеральных ФП в терапевтических дозах очень редко возникают побочные эффекты. Тем не менее, имеются указания на следующие **побочные эффекты** от использования **парентеральных ФП**:

- потливость,
- привкус железа во рту,
- тошнота,
- приступы удушья,
- тахикардия,
- фибрилляция.

Редко могут наблюдаться **местные реакции**: гиперемия, болезненность, венозный спазм, флебиты, потемнение кожи и абсцессы в месте инъекции. Могут отмечаться также **аллергические реакции** (крапивница, отек Квинке). Имеются единичные описательные случаи смертельной анафилаксии, связанной, по мнению авторов, с парентеральным использованием железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса (декстрана железа), однако доказательная база описанных событий не достаточно убедительна.

Отравление препаратами железа

Самым тяжелым осложнением, угрожающим жизни больного, является отравление солями железа (60 мг/кг и более элементарного железа). Тяжесть состояния и прогноз зависят от количества абсорбированного железа. В случае острой передозировки (введения большей дозы, чем было рассчитано) возникают потливость, тахикардия, угнетение ЦНС, коллапс, шок. Выделяют 5 фаз отравления ФП (табл. 8).

Если имеется **всего лишь подозрение на отравление ФП**, то пациента надо, по крайней мере, в течение **24 ч наблюдать в стационаре**, даже если никакие симптомы в дальнейшем не развиваются.

Диагностика отравления ФП:

- тошнота и рвота с кровью (очень важные симптомы!);
- положительный результат рентгенологического обследования или УЗИ брюшной полости (участки некроза кишечника, уровни в брюшной полости и др.);

- повышение уровня ЖС выше 30 мкмоль/л;
- снижение ОЖСС менее 40 мкмоль/л.

Лечение отравления железом:

- В качестве первой помощи назначают молоко и сырые яйца.

- В стационаре:

- 1) промывание желудка и кишечника;
- 2) назначаются слабительные. Активированный уголь не применяется!
- 3) медикаментозное лечение назначают, если уровень ЖС превышает 50 мкмоль/л;

Дефероксамин в/в капельно 10—15 мг/кг сут в течение 1 ч

или

Дефероксамин в/м в начальной дозе 0,5—1,0 г, затем (при необходимости) по 250—500 мг каждые 4 ч, постепенно увеличивая интервалы между введениями.

Фазы отравления железом

Фаза	Длительность	Симптомы
1-я — местного раздражения	От 0,5 — 2 ч до 6—12 ч	Острые желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота с кровью, кровавый понос, падение АД, некроз слизистой оболочки кишечника
2-я — мнимого «выздоровления» (бессимптомный период)	Через 2—6 ч после отравления	Относительное улучшение состояния. В течение этого времени железо накапливается в митохондриях клеток
3-я — грубых метаболических нарушений	Через 12 ч после отравления	Ацидоз, гипогликемия, нарушения со стороны ЦНС вследствие тяжелого повреждения клеток головного мозга, печени, др. органов: прямой цитотоксический эффект воздействия ионов железа, сопровождающийся цитолизом клеток
4-я — некроза печени	Через 2—4 дня (иногда раньше) после отравления	Клинико-лабораторные признаки некроза печени. Гепатодеребральные нарушения
5-я — формирования рубцов на месте некроза слизистых оболочек	Через 2—4 недели после отравления	Соответствующие клинические симптомы, зависящие от локализации и площади поражения слизистой оболочки кишечника

Оценка эффективности лечения

Контроль эффективности терапии является обязательным условием ведения пациентов с ДЖ, позволяет следить за рациональным применением ФП, служит дополнительным критерием правильности установленного диагноза. В первые дни после назначения ЛС следует оценить субъективные ощущения ребенка, если он уже в состоянии это сделать, или с помощью его родителей (опекунов). Особое внимание следует обратить на появление таких симптомов, как металлический привкус, диспепсические расстройства, неприятные ощущения в области эпигастрия и др. На 5–8-й день лечения обязательно проводят подсчет числа ретикулоцитов: повышение их количества в 2–10 раз, по сравнению с исходным уровнем, свидетельствует об адекватности назначенного лечения. Отсутствие ретикулоцитарного подъема, напротив, указывает либо на ошибочность назначенного ЛС, либо малую дозу препарата, либо вообще неправоту диагноза ДЖ.

Через 3–4 недели от начала лечения необходимо определить концентрацию Hb: положительным эффектом ФТ считают подъем уровня Hb (на 10 г/л и более) или Ht (на 3% и более) по сравнению с исходными значениями. Если улучшения показателей не наступило, необходимо провести дополнитель-

ное обследование (амбулаторно или в стационаре) для поиска причин потерь железа. В конце базисного курса (через 6–10 недель) следует оценить запасы железа (обязательно следует отменить ФП за 5–7 дней до забора крови): предпочтительнее по уровню ФС, но возможно также по уровню ЖС (табл. 9). Критерием излечения ЖДА является нормализация уровня ФС ($N = 80–200 \text{ мкг/л}$).

Наблюдение на участке за детьми, перенесшими ЖДА I–II степени, осуществляется не менее 6 мес. перенесшими ЖДА III степени — не менее 1 года (форма 30у). Возможно также лечение и наблюдение за такими пациентами по Протоколу ведения больных «Железодефицитная анемия» (2005), поскольку это позволяет мониторировать в целом проблему ДЖ: проводить клинико-экономический анализ, сравнивать результаты, анализировать показатели и статистические результаты различных лечебно-профилактических учреждений. Но в педиатрической практике мы не имеем пока подобного опыта и, учитывая серьезность последствий ДЖ для детей и подростков, считаем целесообразным контролировать уровень Hb не реже 1 раза в месяц, содержание ФС (ЖС, ОЖСС) — по окончании базисного и реабилитационного курсов ФТ, а также при снятии с диспансерного учета.

**Сроки контроля гематологических параметров
при проведении ферротерапии**

Сроки от начала ФТ	Степень сидеропении			
	ЛДЖ	ЖДА I степени	ЖДА II степени	ЖДА III степени
5—8 дней	Ретикулоциты			
3—1 нед	Hb			
8—12 нед		Hb и ФС		
14—16 нед		Hb		
6 мес		Hb и ФС		
1 год	—	—	—	Hb и ФС

**Взаимодействие ферропрепаратов с другими лекарственными
средствами и компонентами пищи**

При проведении ФТ, особенно при назначении солевых ФП, следует учитывать взаимодействие солей железа с другими ЛС и рядом пищевых компонентов, что может снизить эффект от лечения и/или способствовать возникновению нежелательных побочных проявлений (табл. 10).

Препараты, содержащие железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, лишены подобных взаи-

модействий, поэтому их прием не лимитируется какими-либо диетическими или режимными ограничениями, что делает их более привлекательными с точки зрения удобства приема и поэтому повышает комплаентность (приверженность) к проводимой противоанемической терапии и самих детей и подростков, и их родителей.

Меры предосторожности

Железосодержащие ЛС надо хранить в недоступном для детей месте. Когда препараты хранятся дома, возможно отравление солевыми препаратами

железа из-за их приятного вкуса (капли, сироп) и сходства с конфетами (таблетки, капсулы).

Ошибки и необоснованные назначения

Грубейшей ошибкой является назначение «антисанемической» терапии (ФП, В12, ФК, гемотрансфузии, а нередко — все вместе) до расшифровки механизма и причины анемии, что радикально меняет картину крови, биохимических показателей, КМ.

Не следует назначать ФП до определения уровня ФС, поскольку он становится нормальным уже через несколько часов после приема ЛС. После введения В12 уже через 3—5 дней резко повышается ретикулоцитоз, приводя к гипердиагностике гемолитических состояний. Помимо этого, применение В12 и/или ФК может нормализовать характерную морфологическую картину КМ, приводя к исчезновению

мегалобластического кроветворения (иногда через нескольких часов после инъекции).

Не назначать при неясных анемиях одновременно ФП, В12 и ФК.

Не проводить трансфузии эритроцитов при отсутствии жизненных показаний.

Парентеральные ФП назначать только по особым показаниям, в стационаре, под врачебным контролем.

Не пытаться лечить ЖДА диетой или биологически активными добавками. **Вот простой пример.** Общее содержание железа в организме детей составляет 2500—3500 мг. При ЖДА средней степени ЛДЖ

Эффекты взаимодействия ФП с другими ЛС и пищевыми продуктами

Название веществ	Взаимодействия
Хлорамфеникол	Замедляет ответную реакцию КМ на ФП
Тетрациклины, пеницилламиды, соединения золота, ионы фосфатов	Снижают абсорбцию железа
Салицилаты, фенилбутазон, оксифенилбутазон	Прием вместе с ФП вызывает раздражение слизистой оболочки ЖКТ, что может служить причиной развития (усиления) побочных эффектов от ФТ
Холестирамин, магнезия, витамин Е, антациды (содержат Са и Al), панкреатические экстракты	Ингибируют абсорбцию железа, что снижает противоанемический эффект ФП
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Ингибируют абсорбцию железа, что снижает противоанемический эффект ФП
Вещества, вызывающие повышение перекисного окисления (например, аскорбиновая кислота)	Способствуют повышенной кровоточивости из ЖКТ, поэтому бензидиновый тест будет всегда положительным
Фитаты (злаковые, некоторые фрукты и овощи), фосфаты (яйца, творог), таниновая кислота (чай, кофе), кальций (сыр, творог, молоко), оксалаты (листовая зелень)	Замедляют абсорбцию железа, поэтому при назначении солевых препаратов рекомендуется их прием через 1,5–2 ч после еды
Гормональные контрацептивы для приема внутрь	Замедляют абсорбцию железа, снижая тем самым лечебный эффект ФП

оценивается примерно в 2000 мг. Для эритропоэза и биосинтетических функций необходимо 20–22 мг/сут + 2–3 мг/сут на физиологические потери, т. е. всего 22–25 мг/сут.

Hullberg D. (1988) подсчитал, что ежедневное

потребление дополнительных 200 г мяса повышает запасы железа в организме на 1 мг/сут. Таким образом, для возмещения ДЖ потребовалось бы лечение в течение 5,5 лет, причем количество съеденного мяса составило бы около 500 кг!

Прогноз ЖДА

Как правило, благоприятный, особенно в тех случаях, когда удается быстро установить и устранить причину ДЖ и восполнить запасы железа. Если лече-

ние предпринято позже 3 месяцев от клинической манифестации ЖДА, последствия могут сохраняться в течение многих месяцев, лет и даже пожизненно.

Профилактика

Профилактика должна проводиться в группах высокого риска (см. Эпидемиология) с помощью ФП для приема внутрь (см. Фармакотерапия ЛДЖ), в дозе 1–2 мг/кг/сут (для детей до 3–5 лет) или 50–60 мг/сут (для детей старше 5 лет и подростков) в течение 3–4 недель, не реже 1 раза в год (в каждом конкретном случае курс ФТ персонализируется!). Важная роль принадлежит режимным мероприятиям, полноценному питанию, достаточному пребыванию на свежем воздухе.

Решающую роль в профилактике ДЖ у новорожденных играет лечение ДЖ и гестационной анемии у беременных. Профилактическое назначение железа беременным требует особого внимания. Так, при уровне Hb выше 132 г/л возрастает частота преждевременных родов и рождения маловесных детей, но при Pb ниже 104 г/л возникает аналогичный риск. Реальная профилактика ДЖ – это правильное питание беременных, кормящих матерей и детей. Нет сомнений, что подтвержденный ДЖ у

беременных и кормящих женщин должен обязательно корректироваться ФП.

У грудных детей ДЖ в 95% случаев связан с неправильным односторонним вскармливанием: следовательно, решить эту проблему легко. Профилактика имеет огромное значение и на ее проведение оказывает решающее влияние прямая связь между запасом железа у новорожденного, его массой тела и сроком гестации при рождении. Безусловно, надо принимать во внимание данные индивидуального анамнеза, так как перипартальная кровопотеря, острое или скрытое кровотечение из ЖКТ, геморрагические заболевания, ранняя перевязка пуповины (когда она еще пульсирует) – все это повышает риск развития ЖДА у грудных детей. Для доношенного ребенка, родившегося от нормальной

беременности, в первые 4–6 месяцев потребность в экзогенном железе небольшая: вполне достаточно железа, высвобождающегося из фетального Нв. После 4–6 месяцев для профилактики ДЖ достаточно диеты с нормальным содержанием железа и его хорошей биодоступностью.

В период пубертата особого внимания требуют девочки в первые 2–3 года после менархе. Мы предлагаем следующую схему профилактики ДЖ, которую следует проводить у девочек-подростков 12–14 лет 1 раз в год (в зимне-весеннее время): курс 3–4 нед, расчет ФП – 50–60 мг сут. Для профилактики могут быть использованы любые ФП для приема внутрь (например, используемые для лечения ЛДЖ). Это могут быть как монокомпонентные, так и сложные по составу ЛС.

Возможности профилактики ДЖ

1. Только грудное вскармливание до 4–6 месяцев.

2. После 4–6 мес до года здоровым доношенным детям, получающим исключительно грудное молоко, рекомендуется назначение ФП внутрь из расчета по элементарному железу 1 мг/кг/сут. Возможна альтернатива: прием ФП матерью ребенка в дозах, используемых для лечения ЛДЖ (начиная с 4–6-месячного возраста детей до окончания кормления грудью).

3. Когда ребенка отнимают от груди (после 6 мес), необходимо введение в рацион продуктов, богатых железом и витаминами В12, С, ФК. Это злаковые, обогащенные железом смеси, овощи, фрукты, мясо и небольшое количество продуктов из печени.

4. Для детей 1-го года, находящихся на искусственном вскармливании, рекомендуются смеси, обогащенные железом: для недоношенных – с 2 мес, для доношенных – с 5–6 мес. В смесях для искусственного вскармливания доношенных детей первого полугодия («формула 1») содержание железа невелико и составляет 3–7 мг на 1 л готового продукта. Адаптированные молочные смеси для вскармливания детей старше 5–6 мес («формула 2», «последующие формулы») обычно все обогащены железом в количестве 12–16 мг на 1 л готового жидкого продукта (табл. 11).

5. С 3–4 месяцев всем детям, вне зависимости от вида вскармливания, рекомендуются фруктовые и овощные соки, обогащенные витамином С, который улучшает абсорбцию железа.

6. После 5–6 месяцев необходимо введение прикорма из овощных, плодовоовощных и мясоовощных пюре промышленного производства, обеспечивающих до 20–60% суточной потребности ребенка в железе.

7. В 6–8 месяцев всем детям, вне зависимости от вида вскармливания, в рацион вводят каши из различных круп, обогащенные железом промышленного производства, которые покрывают на 10–30% потребность ребенка в железе, минеральных веществах, микроэлементах, витаминах (табл. 12).

8. Дети с низкой массой тела при рождении, недоношенные и родившиеся от многоплодной беременности нуждаются в назначении ФП в возрасте от 2 до 12 месяцев, даже если они правильно вскармливаются. Доза ФП для приема внутрь зависит от массы тела ребенка при рождении:

- при массе <1000 г – 4 мг/кг/сут.
- при массе 1000–1500 г – 3 мг/кг/сут.
- при массе 1500–3000 г – 2 мг/кг/сут.

9. Детям в возрасте 1–5 лет и кормящим матерям рекомендуется обязательно включать в рацион:

- мясо и печень (животных и птиц).
- соки, обогащенные витамином С, промышленного производства или свежеприготовленные соки (из цитрусовых, овощей),
- злаки, обогащенные железом.
- рыбу (розовое мясо: форель, семга, кета, нерка и др.),
- бобовые,
- желток.

Общие рекомендации

1. В возрасте от 4 до 6 месяцев грудным детям, находящимся на искусственном вскармливании, необходимо введение твердой пищи: это могут быть маленькие кусочки богатой железом пищи (нежирные говядина и свинина, свиная и куриная печень и др.). После 6 месяцев можно ввести специальную

детскую колбаску, сделанную с добавлением картофельного крахмала (не снижает абсорбцию железа).

2. Чай грудному ребенку лучше не давать, так как содержащаяся в нем таниновая кислота тормозит всасывание железа. Для питья лучше использовать специальную детскую воду (негазированную,

**Содержание железа в некоторых молочных смесях
для искусственного вскармливания детей**

Молочные смеси	Содержание железа, мг/л готового жидкого продукта
Галлия-2 (Данон, Франция)	16,0
Фрисолак (Фризланд Нутришн, Голландия)	14,0
Нутрилон 2 (Нутриция, Голландия)	13,0
Бона 2Р (Нестле, Финляндия)	13,0
Симилак с железом (Абботт Лабораториз, Дания США)	12,0
Энфамил 2 (Мид Джонсон, США)	12,0
Семпер Беби-2 (Семпер, Швеция)	11,0
Мамеке 2 (Интернэшнл Нутришн, Дания)	10,8
НАН-2 (Нестле, Швейцария)	10,5
Агуша-2 (Россия)	10,0
Нутрилак-2 (Нутриция-Петра, Голландия Россия)	9,0
Лактофидус (Данон, Франция)	8,0
Нестожен (Нестле, Швейцария)	8,0

слабой минерализации), соки промышленного производства

3. Коровье немодифицированное молоко можно начинать потреблять только после 12—24 месяцев! Опасность скрытого кишечного кровотечения велика даже в том случае, если грудные дети не имеют гиперчувствительности к белку коровьего молока. При употреблении смесей, сделанных из сухого молока, этой опасности нет, так как молочный белок в процессе обработки изменяет свою структуру.

4. Современные адаптированные смеси, обогащенные железом (см. табл. 11), полностью обеспечивают потребности детей грудного возраста в железе, других минеральных веществах и микроэлементах, витаминах. Современные смеси для искусственного вскармливания не снижают аппетит, не вызывают нарушений со стороны ЖКТ и не повышают заболеваемость детей респираторными и кишечными инфекциями.

5. Для покрытия физиологических потребностей дети в зависимости от возраста должны получать с пищей следующее количество железа:

- в возрасте 1—3 лет — 1 мг/кг/сут,
- в возрасте 4—10 лет — 10 мг/сут,
- в возрасте 11—20 лет — 18 мг/сут.

6. Если питание детей идеально сбалансировано, им не нужно назначать ФII, за исключением недоношенных, маловесных детей, родившихся от многоплодной беременности.

7. В пубертатном возрасте требуют особого внимания девочки, особенно в первые 2—3 года после менархе, а также подростки (как девушки, так и юноши), активно занимающиеся спортом, фитнесом, аэробикой и др. (см. Профилактика).

8. Рацион детей и подростков должен быть разнообразным, полезным и вкусным, при этом необходимо следить, чтобы в нем всегда присутствовали продукты животного и растительного происхождения, содержащие достаточное количество железа (табл. 13).

Таблица 12

**Некоторые продукты промышленного производства, обогащенные железом,
для питания детей первого года жизни**

Название продукта	Содержание, мг в 100 г (мл) продукта	
	Железо	Витамин С
Яблочный напиток	5,0	60,0
Абрикосовый напиток	5,0	60,0
Пюре из абрикосов	5,0	60,0
Пюре из персиков (Гербер, США)	5,0	60,0
Натуральные соки: яблочный, виноградный и др.	5,0	60,0
Абрикос с высоким содержанием витамина С и железа	5,0	60,0
Груша с высоким содержанием витамина С и железа	5,0	60,0
Яблоко с высоким содержанием витамина С и железа	5,0	60,0
Пюре малина и черная смородина	2,0	60,0
Морковно-абрикосовый сок	1,0	50,0
Сок яблоко, абрикос, апельсин (Сэмпер, Швеция)	1,0	50,0
Грушевый сок с витамином С (Бич Нат, США)	5,0	60,0
Молочные каши: с пшеницей, пшенично-банановая (Нестле, Швейцария)	1,9	
Кукурузно-овсяная каша (Семпер, Швеция)	1,7	
Каша с молоком: овсяная, рисовая (Вологодский завод ДП, Россия)	1,5	
Молочные каши с яблоком: гречневая, рисом (Хайнц/Георгиевск, США/Россия)	1,5	
Каша «Малышка»: с толокном, гречкой, рисовая (Завод ДП «Истра-Нутриция, Россия/Голландия)	1,4	
Каша: кукурузно-рисовая, бананово-рисовая	1,4	
Грушево-рисовая молочная каша (Хумапа, Германия)	1,2	
«Чебурашка», пюре из свинины и печени	1,16	2,0
«Хрюша», пюре из свинины	1,3	0,24
«Пятачок», пюре из свинины и мяса птицы	0,8	0,22
Пюре из свинины витаминизированное (Разные российские производители)	0,7	15,0
Пюре на основе говядины: из говядины, говядины с печенью, «Малыш», «Петушок», «Детское» и др. (Тихорецкий мясокомбинат, Россия)	1,7	1,0
Пюре на основе говядины: «Дюймовочка», «Рыжик», «Василек»	1,7	0,5
Пюре на основе свинины: «Чинчиолино», «Богатырь» («Фаустово», Воскресенский завод ДП, Россия)	1,3	0,3

Продукты с высоким содержанием железа⁷

Продукты, содержащие гемовое железо	Железо, мг/100 г продукта	Продукты, содержащие негемовое железо	Железо, мг/100 г продукта
Баранина	10,5	Соя	19,0
Субпродукты (печень, почки)	4,0—16,0	Мак	15,0
Печеночный паштет	5,6	Пшеничные отруби	12,0
Крольчатина	1,0	Джем ассорти	10,0
Мясо индейки	4,0	Свежий шиповник	10,0
Гусятина и утиятина	4,0	Грибы (сушеные)	10,0
Ветчина	3,7	Сухие бобы	4,0—7,0
Говядина	1,6	Сыр	6,0
Рыба (форель, семга, кета)	1,2	Щавель	4,6
Свинина	1,0	Смородина	4,5
		Овсяные хлопья	4,5
		Шоколад	3,2
		Шпинат ⁸	3,0
		Вишня	2,9
		«Серый» хлеб	2,5
		Яйца (желток)	1,8

⁷ Биодоступность железа (абсорбция) из животных продуктов достигает 15—22%, из растительных продуктов железо всасывается хуже (2—8%). Мясо животных (птиц) и рыба улучшают всасывание железа из других продуктов.

⁸ В шпинате самое высокое из всех продуктов содержание ФК, что улучшает не столько абсорбцию железа, сколько процесс гемоглобинообразования.

Список рекомендуемой литературы

1. Руководство по гематологии: в 3 т. / Под ред. А.И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2002—2004.
2. Протокол ведения больных «Железодефицитная анемия». — М.: Ньюдиамед, 2005. — 76 с.
3. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение / Под ред. А.Г. Румянцев и Ю.Н. Токарева. — 2-е изд. доп. и перераб. — М.: МАКС Пресс, 2004. — 216 с.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 168 с.
5. Гематология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Алексеева. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 544 с.
6. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. — СПб.: Питер, 2001. — 384 с.
7. Белошецкий В.А., Минаков Э.В. Анемии. — Воронеж: Изд-во им. Е.А. Болховитинова, 2003. — 346 с.
8. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF. — Geneva, 2004. — 88 p.
9. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Кисляк Н.С. и др. Перспективы использования парентеральных препаратов железа в практике детских стационаров. // Педиатрия. — 2005. — № 2. — С. 78—80.
10. Chun Ling Jung, Kaplan J., Waring A.J., Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. // Blood. — 2006. — V. 107, № 1. — P. 328—333.
11. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J., Mollen E., Wolf A.W. Poorer behavioral and developmental outcome more 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. // Pediatrics. — 2000. — V. 105. — P. 1—11.

Указатель зарегистрированных в России лекарственных средств, содержащих железо

1. Ферропрепараты для приема внутрь

Монокомпонентные

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер, Феррум Лек) — капли, сироп, табл., р-р д. приема внутрь
Железа (II) глюконат (Ферронал) — сироп, табл.п.о.
Железа протейн сукциниллат (Ферлатум) — р-р д. приема внутрь
Железа (II) сульфат (Гемофер пролонгатум) — драже
Железа (II) фумарат (Хеферол) — капс.

Препараты сложного состава

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс и фолиевая кислота (Мальтофер Фол) — табл. жев.
Железа глюконат, марганец, медь и др. (Тотема) — раствор д. приема внутрь
Железа сульфат, аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин мононитрат, никотинамид, пиридоксин гидрохлорид, пантотеновая кислота (Фенюльс) — капс.
Железа сульфат и аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес, Ферроплекс) — капс., драже
Железа сульфат, *d, l*-серин, фолиевая кислота и цианокобаламин (Активферрин композитум) — капс.
Железа сульфат и *d, l*-серин (Активферрин) — сироп, капли, капс.
Железа сульфат, мукопротеаза и аскорбиновая кислота (Тардиферон) — табл.п.о.
Железа сульфат, мукопротеаза, фолиевая кислота и аскорбиновая кислота (Гино-Тардиферон) — табл.п.о.
Железа сульфат, фолиевая кислота, цианокобаламин и аскорбиновая кислота (Ферро-Фольгамма) — капс.
Железа фумарат и фолиевая кислота (Ферретаб композитум) — табл.

2. Ферропрепараты парентеральные

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (дексрин железа) для в/м инъекций (Мальтофер для в/м инъекций)
Железа (III) гидроксид полиизомальтозный комплекс (декстран железа) для в/м инъекций (Феррум Лек для в/м инъекций)
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс для в/в введения (Венофер)

3. Другие ЛС, используемые для сервис-терапии ДЖ и при отравлении препаратами железа

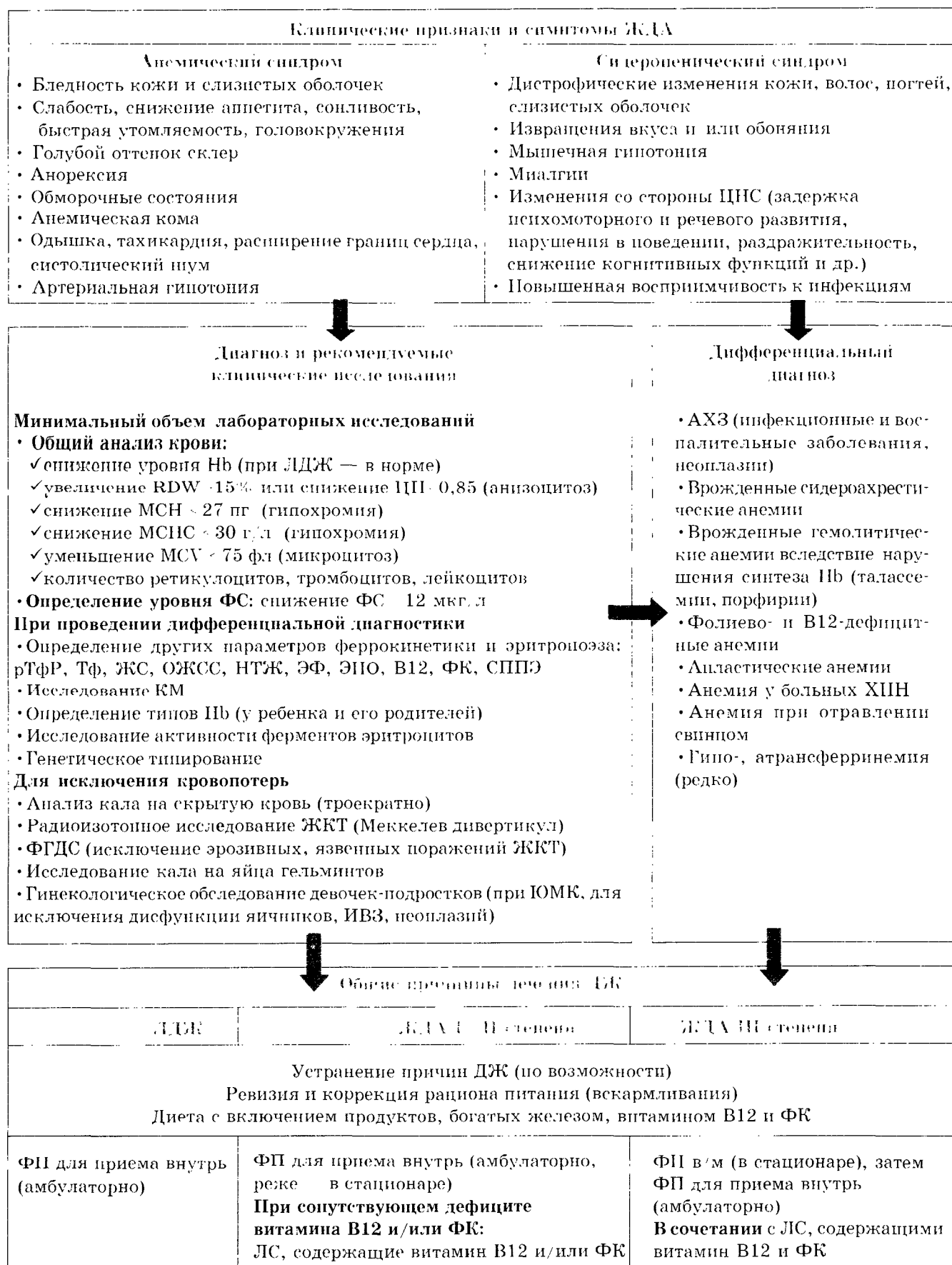
Гидроксокобаламин — р-ры для п/к и в/м введения
Дефероксамин (Десферал) — р-ры для в/м, п/к и в/в (редко) введения
Фолиевая кислота — табл.
Цианокобаламин — табл., р-ры для п/к, в/м, в/в и интралюмбального введения

Эффективность и безопасность железа (III) гидроксид сахарозного комплекса и железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса подтверждены многочисленными клиническими исследованиями только для субстанций, произведенных компанией Вифор (Интернэшнл) Инк., Швейцария.

Препараты железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса производятся компанией Вифор (Интернэшнл) Инк., Швейцария (под названиями Мальтофер, Мальтофер Фол, Мальтофер для в/м инъекций) и компанией Лек фармацевтическая компания д.д., Словения (по лицензии Вифор (Интернэшнл) Инк., под названиями Феррум Лек, Феррум Лек для в/м инъекций).

Все сведения, приводимые в данном учебном пособии, получены авторами в процессе клинической работы с детьми и подростками, страдающими ЖДС, в лечении которых использовались указанные ферропрепараты.

Схема поэтапного ведения пациентов



Список сокращений

DcytB — дуоденальный цитохром В (дуоденальный транспортер)
Ht — гематокрит
Hb — гемоглобин
IRE (iron-responsive-elements) — железоответственные элементы
IRP (iron-regulator-protein) — железорегуляторный белок
MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание Hb в эритроците
MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) — средняя концентрация Hb в эритроците
MCV (mean corpuscular volume) — корпускулярный объем эритроцита
RBC — эритроциты
RDW (red cell distribution width) — кривая (ширина) распределения эритроцитов по объему
АХЗ — анемии при хронических заболеваниях
В12 — витамин В12
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
ГО — гемовая оксигеназа (гемоксигеназа)
ГКГС — главный комплекс гистосовместимости
ДЖ — дефицит железа
DMT1 — дивалентный или дуоденальный металлотранспортер
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖДС — железодефицитные состояния
ЖДЭ — железодефицитный эритропоэз
ЖС — железо сыворотки
ИВЗ — инфекционно-воспалительные заболевания
ЛДЖ — латентный дефицит железа
ЛС — лекарственные средства
КМ — костный мозг
МКБ — Международная классификация болезней
мРНК — матричная РНК
ИТЖ — насыщение трансферрина железом
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
РГС — ретикулогистиоцитарная система
рТфР — растворимый трансферриновый рецептор
СМФ — система мононуклеарных фагоцитов
СППО — свободный протопорфирин эритроцитов
Тф — трансферрин
ТфР — трансферриновый рецептор
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФГДС — фиброгастродуоденоскопия
ФК — фолиевая кислота
ФП — ферропрепараты
ФС — ферритин сыворотки
ФТ — ферротерапия
ФЭ — ферритин эритроцитов
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ЦП — цветовой показатель
ЭПО — эритропоэтин
ЮМК — ювенильные маточные кровотечения

Научный редактор Н.А. Мазурина

Подписано в печать 30.11.2006 г. Формат 60×84 1/8. Объем 4,0 п.л. Тираж 6 000 экз. Заказ № 192.

Отпечатано в типографии «Инсвязьиздат»
111024, Москва, ул. Авиамоторная, 8. Тел./факс: (495) 957-78-11
www.isvi.ru