

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Железо – не только самый главный металл окружающей нас природы, оно – основа культуры и промышленности, оно – орудие войны и мирного труда.

Академик А.Е. Ферсман

Железо относится к эссенциальным нутриентам, без него жизнь на земле невозможна. Помимо того, что оно входит в состав гемоглобина (Hb), обеспечивающего организм кислородом, железо входит в состав более 70 ферментов и неферментных соединений, принимающих участие в окислительном фосфорилировании, митохондриальной дыхательной цепи, дифференцировке разных органов и тканей, синтезе ДНК, пластических процессах многих структур головного мозга, метаболизме порфирина, синтезе коллагена, работе иммунной системы и т.д.

Тем не менее, по данным ВОЗ, дефицит железа (ДЖ) – самый распространенный дефицит на планете, которым страдают 1,8 млрд. человек, что заставляет отнести его к социально значимым заболеваниям. К группе риска по развитию ДЖ относятся дети и женщины репродуктивного возраста, что обусловлено высокой потребностью в железе в связи с ростом у детей, и большими потерями у женщин, за счет месячных, беременностей, родов, лактаций.

Максимальная заболеваемость ЖДА у детей приходится на возраст от шести до 24 месяцев и составляет по отдельным регионам РФ от 24 до 56 %. Второй пик наблюдается в пубертатном периоде, достигая 58 % у девочек-подростков. Если принять во внимание, что латентный дефицит железа (ЛДЖ) регистрируется чаще, чем ЖДА, практически все дети испытывают недостаток железа.

Среди женщин репродуктивного возраста ЖДА чаще наблюдается во второй половине беременности и диагностируется в 40-90 % случаев, у остальных имеет место ЛДЖ.

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

Внутриутробно плод получает железо через плаценту и, при физиологически протекающей беременности от здоровой матери, его потребности обеспечиваются полностью. Однако, при нарушении кровотока в системе «мать – плацента – плод», что имеет место при гестозах, угрозе прерывания беременности, гипоксическом синдроме, фето-плацентарной недостаточности, воспалительных процессах у беременной, поступление железа к плоду сокращается. К недостаточному поступлению железа от матери к плоду

приводит многоплодная беременность, ЖДА у матери, и недоношенность, т.к. максимальный трансплацентарный поток железа идет во второй половине беременности.

При физиологическом течении беременности плод получает 300-320 мг железа и его хватает на нужды роста до 6 месяцев. В последующем потребность в железе покрывается за счет пищи. Для грудного ребенка основным поставщиком железа служит молоко матери, т.к. биодоступность железа из него уникальна и составляет 49-70 %, в то время как из коровьего молока усваивается 7-10 %. В последующие периоды жизни основными продуктами, обеспечивающими человека железом, являются мясные и рыбные, содержащие гемовое железо, которое усваивается на 19-22 %. Из растительной пищи в организм поступает лишь 0,5-3 % от содержащегося в них железа.

Процесс всасывания железа идет в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой. Известны три пути поступления железа через апикальную мембрану энтероцита внутрь клетки. Первый путь – это поступление гемового железа, механизм которого до сих пор не ясен. Гем целиком поступает в энтероцит, где освобождается от протопорфирина. Второй путь – это поступление двухвалентного железа с помощью двухвалентного транспортера металла (DMT-1). Кроме железа этот транспортер переносит и другие двухвалентные металлы (кобальт, медь, цинк, кадмий, свинец, марганец). И третий путь – поступление трехвалентного железа через муцин – интегрин – мобиллферрин.

Из энтероцита железо идет в плазму, где соединяется с трансферрином, который доставляет железо всем тканям и клеткам, где они утилизируются на синтез Hb, миоглобина, ферментов и других соединений. Если организм не нуждается в железе, то оно остается в энтероците в виде ферритина и удаляется из организма при слущивании эпителия кишечника. Абсорбция пищевого железа строго лимитирована и в норме не превышает 1-1,5 мг, при ДЖ абсорбция его может возрастать до 2-2,5 мг. Потери железа осуществляются за счет слущивания эпителия всех слизистых, кожи, потери волос, ногтей, с потом, калом, мочой, месячными у девочек, и в сутки составляют: у грудных детей 0,4-0,6 мг, у мужчин – до 1 мг и у женщин – 1,5 мг. Но при избы-

ных менструациях (более 4 дней или 4 дня со сгустками) эти потери могут превышать 2 мг в сутки и не покрываться пищевой абсорбцией, приводя к развитию сидеропении.

Стимулируют абсорбцию пищевого железа аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит, алкоголь, смешанная диета — прием мясных и рыбных продуктов с овощами и фруктами. Содержание в продуктах оксалатов, фитатов (каши, макароны, картофель), танина ингибирует абсорбцию железа. Суточная потребность в железе у детей составляет 0,6 мг в грудном возрасте, повышаясь с возрастом до 1,2-1,5 мг. В норме 70 % железа представлено в гемоглобине, 10 % — в миоглобине, около 1 % — в ферментах и неферментных соединениях.

Депонированное железо представлено в виде ферритина и гемосидерина и у детей с массой более 35 кг составляет 15 мг/кг, при массе тела более 35 кг — 500 мг. У мужчин запасной фонд составляет 1 мг. При ДЖ первым расходуется депонированное железо, затем сокращается тканевое железо и, в последнюю очередь, железо гемоглобиновое. При нормальном уровне Hb и сокращении либо отсутствии запасов железа диагностируют ЛДЖ.

ПРИЧИНЫ ДЖ

У детей раннего возраста в структуре причин ДЖ ведущее место занимает недостаточное поступление железа от матери к плоду (ЖДА у беременной, фетоплацентарная недостаточность, гестозы, многоплодная беременность, недоношенность и т.д.).

Второй причиной служит алиментарная недостаточность в случаях искусственного вскармливания, которые часто сопровождаются иммунным воспалением в кишечнике и оккультными кровотечениями, суточный объем которых варьирует от 0,5 мл до 2 мл, что в пересчете на железо составляет 0,25 мг. Кроме того, искусственное вскармливание часто сопровождается развитием дисбиоза кишечника, при котором развивается синдром мальабсорбции. Значимой причиной является отсутствие в ежедневном меню мясных и рыбных блюд, основных поставщиков железа.

К более редким причинам у детей раннего возраста относятся кровопотери (посттравматические, при гемофилии, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, болезни Виллебранда, ятрогенных в случае частых заборов венозной крови на исследования).

У детей старше 3 лет главной причиной ДЖ служит алиментарный фактор. Анализ питания школьников г. Кемерово показал, что мясо они едят 1-2 раза в неделю, а в меню преобладают картофель, каши, хлебобулочные изделия. Следующими причинами служат глистная инвазия, кровопотери, занятия спортом.

ПАТОГЕНЕЗ

При ДЖ идет снижение активности железосодержащих ферментов, что приводит к нарушению процессов клеточного дыхания и развитию дистрофических изменений во всех тканях, особенно в эпите-

лиальных клетках, как постоянно обновляющихся. Так, в ЖКТ развивается энтеропатия в виде снижения активности обкладочных клеток, что приводит к сокращению базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, падению активности пепсина, развитию дистрофии эпителия ЖКТ и атрофического гастрита. Нарушаются процессы пищеварения и всасывания, снижается выработка секреторного IgA, что ведет к росту пищевой аллергии, возникновению у 57 % детей оккультных кровотечений.

Накопление железа в головном мозге идет на протяжении всего периода роста ребенка (до 20-21 года) и в globus pallidum его содержится 21,3 мг%, т.е. в 1,5 раза больше, чем в печени — органе, депонирующем железо. Поэтому при ДЖ нарушаются все процессы, контролируемые центральной нервной системой. Прежде всего, снижается интеллект, ребенок утрачивает способность к концентрации внимания и поддержанию интереса к обучению. Снижается оптическая память, активность сенсорной речевой области, снижается память, сокращается число допаминовых рецепторов, что уменьшает способность к обучению. Oski F.A. et al. показали, что недельная ферротерапия повышает индекс умственного развития на 13,6 пунктов. Резко обедняется при сидеропении эмоциональная сфера, дети отстают в психомоторном развитии.

При ДЖ страдает клеточный иммунитет, т.к. падает синтез ДНК в Т-лимфоцитах, поэтому нарушается их пролиферация. Наряду с этим, отмечен более низкий уровень секреторного и сывороточного IgA. Редуцируется фагоцитоз, особенно переваривающая способность фагоцитов за счет снижения в них миелопероксидазы и катионных белков. Наполовину сокращается бактерицидность плазмы, содержание лизоцима в плазме и слюне.

При вакцинации сидеропенических детей живой коревой вакциной в 5 % случаев выработка антител отсутствовала, у половины был отмечен слабый иммунный ответ (1 : 10), в то время как у детей без ДЖ преобладал сильный и средний иммунный ответ. Такая же закономерность отмечена при вакцинации дифтерийным и столбнячным анатоксинами. Но у всех детей уровень антител был защитным, поэтому дети, страдающие ДЖ, должны прививаться по календарю.

Названные изменения в иммунной системе сопровождаются высокой инфекционной заболеваемостью сидеропенических детей и частым формированием у них очагов хронической инфекции. Так, среди детей раннего возраста с ЖДА число часто болеющих было в 7 раз выше, по сравнению с детьми без гипосидероза и у 4 % имели место очаги хронической инфекции, чего не наблюдалось в группе сравнения. У 47 % школьников с ДЖ диагностировались хронический тонзиллит, гайморит, периодонтит, множественный кариес зубов, аденоидит. Все эти дети часто болели. В структуре заболеваемости доминировали ОРВИ и кишечные инфекции.

При ДЖ развивается дистрофия миокарда и артериальная гипотония. Характерен шунтовый кро-

воток. В мышцах сокращается содержание миоглобина и L-глицерофосфатоксидазы, в связи с чем в них возрастает содержание молочной кислоты, появляются боли в мышцах, их гипотония и снижение работоспособности.

КЛИНИКА

Клиническая картина ЖДА определяется двумя синдромами: тканевым ДЖ и анемическим. При ЛДЖ имеют место только симптомы тканевого ДЖ, к которым относятся сухость кожи, волос, ногтей, их ломкость. При длительно существующем ДЖ появляются койлонихии, ангулярный стоматит, глоссит, затруднения при глотании плотной пищи, сухость во рту. Характерно снижение аппетита и появление *pica chlorotica* — извращения аппетита, когда у детей появляется пристрастие к несъедобным вещам (глина, мел, земля, шерсть и т.д.). Девочки пубертатного возраста очень любят лед и в день могут съедать несколько стаканов льда. Нередко наблюдается пристрастие к неприятным запахам.

Характерно учащенное мочеиспускание, недержание мочи при кашле, смехе из-за дистрофии мышц сфинктера мочевого пузыря. Анемический синдром манифестирует с бледности кожи и слизистых, тахикардии, систолического шума, артериальной гипотонии. Обращает на себя внимание обеднение эмоционального спектра ребенка и при тяжелой ЖДА дети раннего возраста утрачивают интерес к окружающему, становятся негативными, происходит задержка психомоторного и речевого развития. У школьников развиваются апатия и неадекватные поведенческие реакции. Часто увеличиваются в размерах печень и селезенка, оба органа мягкие, с закругленным краем, безболезненны при пальпации.

ДИАГНОСТИКА

К диагностическим критериям ДЖ относятся:

1. Снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) ниже 14 мг/мл.
2. Снижение уровня сывороточного железа (СЖ) ниже 14 мкмоль/л, рост общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОБЖСС) выше 60 мкмоль/л, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (КН) ниже 17 %.
3. Рост растворимых трансферриновых рецепторов (РТФР) выше 2,5 мг/л.
4. Увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах (выше 35 мг%).
5. Прирост гемоглобина на 10 г/л в процессе приема препаратов железа на протяжении 4 недель в дозе 3 мг/кг.

Постановка диагноза сидкропении должна начинаться с анализа анамнеза для выяснения причины ДЖ, антенатальной и постнатальной. Вторым этапом служит исследование общего анализа периферической крови.

Диагноз анемии ставится при уровне гемоглобина ниже 110 г/л у детей первых 5-ти лет жизни и ниже

120 г/л — старше 5-ти лет. В зависимости от степени редукции гемоглобина выделяют легкую анемию (Hb равен 90-108 г/л), среднетяжелую (70-88 г/л) и тяжелую (ниже 70 г/л).

При легкой ЖДА число эритроцитов, как правило, остается в норме, снижаясь в последующем с нарастанием тяжести анемии. Характерна гипохромия эритроцитов, сокращение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) ниже 29 пг, средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) ниже 30 %. Появляется микроцитоз эритроцитов ($D < 6,8$ мкм), средний объем (MCV) эритроцитов уменьшается до 80 мкм и менее. Содержание ретикулоцитов при легкой и среднетяжелой анемии остается на нормальных цифрах (5-15 %), повышаясь у части больных тяжелой анемией до 20-46 %. Это обусловлено сокращением продолжительности жизни эритроцитов за счет повышения перекисного окисления липидов мембран эритроцитов и дефицитом в них железосодержащих ферментов.

Для подтверждения железодефицитного генеза анемии в практической медицине используют определение СФ, СЖ, ОБЖСС и КН.

При невозможности проведения названных биохимических тестов Федеральная служба по заболеваемости, эпидемиологии и образованию США рекомендует назначение препаратов железа в дозе 3 мг/кг/сутки на 4 недели. Если гемоглобин за это время повысится на 10 г/л — диагноз ДЖ не вызывает сомнения. ЛДЖ диагностируется при нормальных цифрах гемоглобина и показателях обмена железа, свойственных для его дефицита.

ЛЕЧЕНИЕ

Ликвидировать ДЖ можно только приемом препаратов железа. Традиционным методом ферротерапии служит использование препаратов железа внутрь. Наибольшей популярностью пользуются соли сульфата железа в связи с высокой биодоступностью и дешевизной. Наряду с ними существуют и соли хлорида, глюконата железа (табл.).

Все соли железа — это ионные препараты, которые для соединения с трансферрином и ферритином должны окисляться (перейти в III-х валентную форму). Это может приводить к повышению перекисного окисления липидов клеточных мембран энтероцитов, сопровождаясь некрозом слизистой кишечника. Клинически это может сопровождаться болью в животе и диспептическим синдромом (тошнота, рвота, запоры, диарея), что, как правило, приводит к отказу от лечения. Поэтому появление несолевого препарата Мальтофера поставило его вне конкуренции с солевыми препаратами железа. В мальтофере железо III-х валентное находится в комплексе с полимальтозой. Это железо не повреждает слизистую кишечника, не вступает в соединения с компонентами пищи, в отличие от солевых препаратов железа. Его можно смешивать с соком и блюдами прикорма, он не окрашивает зубы, имеет приятный вкус, что делает высокой его комплаентность (более 90 %).

Таблица
Характеристика препаратов железа

Препарат	Соединения железа в препарате	Количество элементарного железа
Актиферрин, капли	Сульфат Fe(II) в комплексе с D, L-серином	9,8 мг в 1 мл, 0,5 мг в 1 капле
Актиферрин, сироп	Сульфат Fe(II) в комплексе с D, L-серином	34,5 мг в 5 мл (1 ч.л.)
Гемофер	Хлорид Fe(II)	1,5 мг в 1 капле
Тотема	Глюконат Fe(II), Cu и Mg	50 мг в 10 мл, 25 мг в 1 ч.л.
Мальтофер, капли	Fe(III) в комплексе с полимальтозой	50 мг в 1 мл, 2,5 мг в 1 капле
Мальтофер, сироп	Fe(III) в комплексе с полимальтозой	50 мг в 5 мл (1 ч.л.)
Феррум-лек	Fe(III) в комплексе с полимальтозой	50 мг в 5 мл (1 ч.л.)

Лечебная доза препаратов железа для приема внутрь у детей раннего возраста составляет 4-6 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести анемии. Для дошкольников суточная доза варьирует от 45 до 60 мг в сутки, для школьников — от 100 до 200 мг/сутки.

Для детей раннего возраста предпочтительны жидкие формы препаратов железа (табл.).

После 3-х лет можно назначать таблетированные препараты железа (ферроплекс — 10 мг в 1 табл.), школьникам — пролонгированные препараты: гемофер пролангатум (80 мг), тардиферрон (80 мг), мальтофер (100 мг) и др.

Ферротерапия считается эффективной в случаях повышения, по сравнению с исходным, числа ретикулоцитов на 7-10 день при приеме препаратов железа внутрь и на 3-5 день — парентерально. В полной дозе препараты железа даются до нормализации гемоглобина, после чего суточная доза сокращается до 2 мг/кг и дается еще 2-3 месяца для пополнения тканевого и запасного фонда.

Показанием для парентерального введения препаратов железа служат тяжелая ЖДА, непереносимость препаратов железа, принимаемых внутрь, хронические кровопотери в кишечнике (язвы, болезнь Крона, колиты), синдром мальабсорбции, необходимость быстрого насыщения организма железом, социальные показания.

Предпочтение следует отдавать мальтоферу для внутримышечного введения (комплекс III-железо с полимальтозой). Другие препараты для внутримышечного введения представляют соединения с декстраном (имферон), сорбитом (жектофер) и нередко дают осложнения в виде аллергических реакций.

Расчет курсовой дозы железа проводится так:

$$\begin{aligned} & \text{Железо в мг} = \\ & \text{масса тела в кг} \times \\ & (120 - \text{Hb больного в г/л}) \\ & \times 0,24 + \text{депонированное железо.} \end{aligned}$$

У детей с массой тела до 35 кг депо железа составляет 15 мг/кг, при массе тела более 35 кг — 500 мг.

Одна ампула мальтофера содержит 100 мг железа. Суточная доза для грудных детей составляет 50 мг (1 мл), после года — 100 мг, для взрослых — 200 мг.

Важным разделом лечения служит сбалансированное питание с ежедневным включением в меню мясных и рыбных блюд, начиная с 8 месяцев жизни. Гарниром для мясных и рыбных блюд должны быть овощи (кабачки, морковь, капуста, салат, свекла, баклажаны, помидоры и т.д.) и фрукты, т.к. в таком сочетании повышается абсорбция железа из овощей и фруктов. Не рекомендуется с мясом давать каши, картофель и макароны, т.к. содержащиеся в них фосфаты и оксалаты, образуя с железом нерасстворимые соединения, препятствуют его абсорбции.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ДЖ должна начинаться в антенатальном периоде. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, все беременные должны получать 60 мг элементарного железа в день. Препаратом выбора служит таблетированный мальтофер, т.к. он практически не вызывает нежелательных реакций и обладает приятным вкусом, что обеспечивает его высокую комплаентность. Наряду с этим, беременная должна ежедневно получать 200 г мяса или 250 г рыбы, 1 яйцо, творог, сыр, 0,5 л молочных продуктов, 800 г овощей и фруктов, 80 г жира, комплекс витаминов (матерна, прегнавит).

После рождения ребенка препараты железа должны назначаться детям из группы риска по ДЖ. К ним относятся все недоношенные и рожденные от многоплодной беременности, дети, находящиеся на искусственном вскармливании даже адаптированными смесями, страдающие синдромом мальабсорбции, рожденные от неблагоприятно протекавшей беременности (гестозы, фетоплацентарная недостаточность) и от матери, страдающей ДЖ.

Профилактическая доза составляет 2 мг/кг/сутки и дается в один прием. Недоношенным его следует назначать с 2 месяцев и давать до конца первого года жизни. Всем остальным детям из группы

риска назначать препарат железа необходимо с 3 месяцев на 3-6 месяцев. Предпочтение следует отдавать мальтоферу в каплях или сиропе. Девочкам в пубертатном возрасте мальтофер рекомендуется в случае обильных месячных (более 4-х дней или 4 дня со сгустками). Нуждаются в профилактическом приеме препаратов железа и дети, занимающиеся большим спортом. Профилактика ДЖ повышает индекс здоровья детей, их интеллект и резко снижает их инфекционную заболеваемость.



ЛИТЕРАТУРА:

1. Бисярина, В.П. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста /В.П. Бисярина, Л.М. Казакова. – М., 1979.
2. Казакова, Л.М. Дефицит железа и его профилактика в практике врача-педиатра: Метод. реком. /Л.М. Казакова. – М., 1998.
3. Соболева, М.К. Железодефицитные анемии у детей и подростков: Метод. реком. /М.К. Соболева. – Новосибирск, 1998.
4. Чернов, В.М. Практическое руководство по детским болезням. Т. 4. /В.М. Чернов, И.С. Тарасова. – М., 2004. – С. 129-144.

ЕВРОПА ПЕРЕПРОВЕРИТ ДЕТСКИЕ ЛЕКАРСТВА

На современном фармацевтическом рынке крайне мало препаратов, специально предназначенных для использования в педиатрической практике. 90 % лекарств для новорожденных и 50 % препаратов, применяемых для лечения детей более старшего возраста, не проходили клинических испытаний в соответствующих возрастных группах. Проблема настолько остро волнует европейскую общественность, что Комитет по безопасности медицинских препаратов (Committee on Safety of Medicines) для ее решения учредил в 2000 году Рабочую группу по вопросам детских медицинских препаратов (Paediatric Medicines Working Group). Агентство по регулированию медицинских препаратов (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) разработало специальный интернет-ресурс и опубликовало стратегию оценки и развития детских препаратов. Предполагалось, что они будут действовать до тех пор, пока Европейским Союзом не будет реализовано предложение по особой оценке детских препаратов, принятое в 2004 году. Однако первые сдвиги в решении этих вопросов возможны не ранее середины 2006 года.

Специалисты признают, что проведение клинических испытаний лекарств на детях связано с большим количеством проблем – как этических, так технологических и финансовых. К тому же многие компании считают просто коммерчески невыгодным проводить исследования, рассчитанные на достаточно узкую аудиторию (тестирования необходимо проводить на разных детских возрастных группах), поскольку они могут оказаться слишком сложными, длительными и дорогостоящими.

Международный Фонд Ибупрофен (International Ibuprofen Foundation) является активным сторонником скорейшего решения этой проблемы и выступает за проведение тщательных клинических исследований препаратов, рекомендуемых для использования в педиатрии. В связи с этим ибупрофен был подвергнут тщательной клинической проверке на пациентах соответствующих возрастных групп. Результаты исследования были представлены Агентству по регулированию медицинских препаратов (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), которое подтвердило, что ибупрофен является безопасным и эффективным и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике.

www.medlinks.ru