

И.С. Тарасова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Железодефицитная анемия у детей и подростков

Контактная информация:

Тарасова Ирина Станиславовна, кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-90-76, e-mail: Tarasova@niidg.ru

Статья поступила: 07.02.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлены данные о заболеваемости, этиологии, патогенезе и клинических проявлениях железодефицитной анемии (ЖДА), принципы диагностики и лечения заболевания у детей и подростков. Приводятся наиболее часто используемые в России препараты железа для пероральной терапии, внутримышечного и внутривенного введения, их преимущества и недостатки, а также принципы контроля эффективности лечения. Описываются различные виды профилактики: на популяционном уровне (фортификация), в группах риска развития ЖДА (саплиментация), первичная и вторичная профилактика. Приводятся рекомендации Американской академии педиатрии по профилактике ЖДА у наиболее уязвимой группы населения — детей грудного и раннего возраста.

Ключевые слова: дети, подростки, железодефицитная анемия, диагностика, лечение, препараты железа, профилактика.

40

Железодефицитная анемия (ЖДА) — приобретенное заболевание из группы дефицитных анемий; сопровождается микроцитарной, гипохромной, норморегенераторной анемией; клинически проявляется сочетанием сидеропенического и анемического синдромов. К ЖДА относят следующие нозологические формы, имеющие соответствующие коды по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10): ЖДА (D50), хроническая постгеморрагическая анемия (D50.0), анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период (O99.0).

В детском возрасте ЖДА составляет 90% всех анемий. Она встречается во всех странах мира, однако ее распространенность зависит от социально-экономических условий, доходов населения, характера питания и других факторов. Наибольшему риску развития ЖДА подвержены дети грудного и раннего возраста, подростки, женщины детородного возраста, беременные и кормящие [1]. В табл. 1 представлена распространенность анемии при ее диагностике по сниженной concentra-

ции гемоглобина (Hb) в различных возрастных группах в развитых и развивающихся странах. По мнению экспертов ВОЗ, при обнаружении ЖДА более чем у 40% населения, проблема перестает быть медицинской и требует принятия решения на государственном уровне [1].

Этиология ЖДА

Основной причиной дефицита железа в организме человека, по мнению экспертов ВОЗ, является неправильное (неполноценное) питание. Гораздо реже ЖДА развивается вследствие глистных инвазий или в результате хронической постгеморрагической анемии.

Основные причины развития ЖДА у детей и подростков:

- дефицит железа при рождении ребенка (фетоплацентарная трансфузия);
- алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания;
- повышенные потребности организма в железе (бурный рост ребенка в возрасте 1–3 и 14–16 лет, занятия профессиональным спортом, беременность);

I.S. Tarasova

Federal Research Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Iron deficiency anemia in children and adolescents

The article presents data on incidence, etiology, pathogenesis and clinical presentation of iron deficiency anemia (IDA), principles of its diagnostics and treatment in children and adolescents. Author gives a description of iron drugs for oral and parenteral treatment that are frequently used in Russia, their advantages and shortcomings; principles of the control of their efficacy are described as well. Different types of prophylaxis are described: on population level (fortification), in the risk groups of IDA (supplementation), primary and secondary prophylaxis. The recommendation of American Academy of Pediatrics on prophylaxis of IDA in the most vulnerable group — infants and young children — is presented.

Key words: children, adolescents, iron deficiency anemia, diagnostics, treatment, iron drugs, prophylaxis.

Таблица 1. Распространенность анемии (в %) в различных возрастных группах, основанная на определении концентрации Hb (цит. по [1])

Группа населения	Развитые страны	Развивающиеся страны
Дети в возрасте от 0 до 4 лет	20,1	39
Дети в возрасте от 5 до 14 лет	5,9	48,1
Беременные женщины	22,7	52
Все женщины в возрасте от 15 до 59 лет	10,3	42,3
Мужчины в возрасте от 15 до 59 лет	4,3	30
Лица в возрасте 60 лет и старше	12	45,2

- потери железа из организма, превышающие физиологические (кровотечения различной этиологии, в том числе обильная менструальная кровопотеря, послеродовая анемия).

Алиментарно-зависимыми факторами в развитии дефицита железа у детей являются [2]:

- недостаточное поступление железа с пищей (исключительно грудное вскармливание в возрасте старше 4 мес, позднее введение прикорма, несбалансированное питание, вегетарианство);
- сниженное всасывание железа;
- увеличенные потери железа.

Причинами развития хронической постгеморрагической анемии у мужчин могут быть различные заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (язвенные кровотечения, полипы толстой кишки, язвенный колит, ангиоматоз кишечника, меккелев дивертикул, кровотечения из геморроидальных узлов, опухоли желудка и кишечника); у женщин в структуре причин хронической постгеморрагической анемии на первом месте находятся маточные кровотечения, а заболевания ЖКТ занимают второе место.

Патогенез ЖДА

ЖДА — группа анемических состояний различной этиологии, основным патогенетическим фактором развития которых является дефицит железа в организме (сидеропения).

В результате дефицита железа в организме нарушается синтез Hb и понижается его содержание в эритроцитах. Может несколько уменьшиться и число эритроцитов. Поскольку количество эритроцитов и содержание Hb снижаются неравномерно, развивается гипохромия эритроцитов, что отражает сниженный цветовой показатель (ЦП). Нарушение образования Hb приводит к уменьшению эритроцитарных индексов — среднего объема эритроцита (MCV) и содержания Hb в эритроците (MCH). Выраженным становится анизоцитоз (за счет преобладания эритроцитов малого размера). В костном мозге выявляется эритроидная гиперплазия с преобладанием полихроматофильных или оксифильных нормобластов. Резко уменьшается число эритроидных клеток, содержащих гемосидерин. Истощение запасов железа приводит к расстройству окислительно-восстановительных реакций в тканях, что обуславливает поражение кожи, слизистых оболочек, дисфункцию ЖКТ, снижение активности многих ферментов, содержащих железо.

Клинические проявления

Развитию ЖДА предшествует *латентный* дефицит железа, не имеющий самостоятельного кода по МКБ-10, но характеризующийся наличием сидеропенического синдрома (табл. 2). Клинические проявления ЖДА представляют совокупность двух синдромов — сидеропенического

Таблица 2. Симптомы сидеропении и анемии, характерные для латентного дефицита железа и ЖДА

Симптомы сидеропении	Симптомы анемии
<ul style="list-style-type: none"> • Извращение вкуса (пристрастие к глине, мелу, сырым мясу, тесту, пельменям) • Извращение обоняния (пристрастие к резким запахам духов, лака, краски, ацетона, выхлопных газов автомобиля) • Дисфагия • Сонливость • Изменения кожи (сухость, появление маленьких пигментных пятен цвета кофе с молоком) • Изменения волос (сухость, ломкость, раздваивание кончика, выпадение вплоть до гнездовой алопеции) • Изменения ногтей (поперечная исчерченность ногтей больших пальцев рук, в тяжелых случаях и ног, ломкость, мягкость, истончение) • Изменения слизистых оболочек (ангулярный стоматит, хейлоз, глоссит, атрофический эзофагит и гастрит) • Диспепсические явления, склонность к запорам • Нарушение менструального цикла • Субфебрилитет • Боли в икроножных мышцах 	<ul style="list-style-type: none"> • Слабость • Вялость • Снижение аппетита • Снижение работоспособности • Снижение переносимости физических нагрузок • Раздражительность • Головокружение • Шум в ушах • Головные боли • Обмороки • Одышка • Бледность кожных покровов и слизистых оболочек • Артериальная и мышечная гипотония, в том числе гипотония мышц мочевого пузыря с развитием недержания мочи • Тахикардия • Расширение границ сердца • Приглушенность тонов сердца • Систолический шум на верхушке сердца

и анемического [3, 4] (см. табл. 2). Считается, что наличие 4 и более из указанных симптомов патогномично для латентного дефицита железа и ЖДА [5]. Анемический синдром связан со снижением концентрации Hb и сопровождается анемией любого генеза. Клинические проявления зависят от степени тяжести анемии. У пациентов со слабо или умеренно выраженной анемией яркая симптоматика зачастую отсутствует. При быстром развитии анемии компенсаторные механизмы не успевают сформироваться, а значит клинические проявления будут ярче выражены, чем при заболевании той же степени тяжести, но развивающемся постепенно.

Последствия дефицита железа

Дефицит железа может приводить к длительным и необратимым последствиям. Наиболее серьезное из них в раннем возрасте — задержка психомоторного развития и нарушения когнитивных функций [6, 7]. Такие дети плохо учатся в школе и имеют больше проблем с поведением в среднем возрасте. Дефицит железа также может приводить к задержке полового развития, вызывать синдром хронической усталости, сказываться на иммунном статусе, увеличивать риск возникновения инфекционных заболеваний, нарушать работу желез внутренней секреции, нервной системы, увеличивать абсорбцию тяжелых металлов.

У детей старшего возраста и взрослых в результате дефицита железа явно и существенно ухудшается память, появляются сдвиги в психике, особенно в поздно сформированных ее элементах (например, стремлении к коллективному общению, установлению дружеских отношений, способности прощать мелкие обиды). В результате возникает замкнутость индивида, неоправданная бескомпромиссность, нарастает нервозность и раздражительность.

Критерии лабораторной диагностики ЖДА

Существует 3 варианта лабораторной диагностики ЖДА:

- клинический анализ крови, выполненный «ручным» методом;
- анализ крови, выполненный на автоматическом гематологическом анализаторе;
- биохимический анализ крови.

В клиническом анализе крови, выполненном «ручным» методом, ориентируются на снижение концентрации Hb (< 110 г/л), небольшое снижение числа эритроцитов ($< 3,8 \times 10^{12}$ /л), снижение ЦП ($< 0,85$), увеличение СОЭ ($> 10-12$ мм/ч), нормальное содержание ретикулоцитов (1–2% или 10–20%). Дополнительно врач-лаборант описывает наличие анизоцитоза и пойкилоцитоза эритроцитов.

В клиническом анализе крови, выполненном на автоматическом гематологическом анализаторе, могут быть выявлены изменения не только указанных выше показателей, но и ряда эритроцитарных индексов. Снижаются значения MCV (< 80 фл), MCH (< 26 пг), средняя концентрация Hb в эритроците — MCHC (< 320 г/л), повышается степень анизоцитоза эритроцитов — RDW ($> 14\%$). Кроме того, современные автоматические гематологические анализаторы позволяют определять доступность функционального железа. Для этого определяют долю гипохромных эритроцитов и содержание Hb в ретикулоците. В физиологических условиях доля гипохромных эритроцитов составляет $< 5\%$ от общего количества эритроцитов. Содержание Hb в ретикулоците > 28 пг указывает на достаточные запасы железа для синтеза Hb и эритропоэза.

В биохимическом анализе крови ориентируются на снижение концентрации сывороточного железа — СЖ ($< 12,5$ мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки — ОЖСС (> 69 мкмоль/л), снижение коэффициента насыщения трансферрина железом — НТЖ ($< 17\%$), который рассчитывают по формуле:

$$\text{НТЖ} = \frac{\text{СЖ}}{\text{ОЖСС}} \times 100\%,$$

а также снижение концентрации сывороточного ферритина (< 30 нг/мл). Сывороточный ферритин — общепризнанный маркер запасов железа в организме, но следует помнить, что сывороточный ферритин является белком острой фазы воспаления, поэтому его концентрация повышается при воспалении, инфекциях, а также заболеваниях печени и злокачественных новообразованиях. Сывороточный ферритин может быть надежно использован для диагностики дефицита железа только при исключении вышеуказанных состояний, т.е. отсутствии клинических и лабораторных (С-реактивный белок — СРБ) признаков воспаления.

Еще одним показателем, позволяющим выявить дефицит железа, является эритроцитарный протопорфирин, или цинк протопорфирин, который образуется в результате замещения цинком иона железа в протопорфирине на последнем этапе биосинтеза гема. В норме такие изменения в синтезе гема происходят в одной из 30 тыс. молекул гема, однако при дефиците железа такие нарушения синтеза гема встречаются чаще. Для определения цинк протопорфина используется гематофлуориметр — небольшой портативный прибор, относительно простой в использовании. Цинк протопорфирин определяется в капле цельной капиллярной крови, а результат готов примерно через 1 мин. К недостаткам метода следует отнести повышение показателя при воспалении и отравлении свинцом. К сожалению, определение цинк протопорфина редко применяется в России, но может использоваться в качестве первичного скрининга для диагностики неосложненного дефицита железа на ранних стадиях, еще до развития анемии [8]. О дефиците железа свидетельствует значение показателя $> 70-80$ мкмоль/моль гема.

В последние годы в качестве диагностического теста для определения дефицита железа и состояния эритропоэза появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), концентрация которых в условиях дефицита железа резко увеличивается ($> 2,9$ мкг/мл). Преимуществом этого показателя перед сывороточным ферритином является отсутствие изменений его значений на фоне инфекции или воспаления [9], однако метод является дорогим и не всегда может быть использован в рутинной клинической практике. Вышеуказанные изменения эритроцитарных индексов и биохимических показателей при нормальной концентрации Hb свидетельствуют о латентном дефиците железа.

Дифференциальный диагноз ЖДА

Дифференциальный диагноз ЖДА следует проводить, прежде всего, с другими «дефицитными» анемиями, к которым (кроме ЖДА) относятся мегалобластные анемии вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Клиническими проявлениями этих анемий являются глоссит, преждевременное поседение волос, признаки тяжелой анемии, кровотечения, желтуха, депрессия или психоз, подростковая дегенерация спинного мозга (только

при дефиците витамина В₁₂). Основным отличительным признаком дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ — макроцитарный характер анемии (MCV > 120 фл). Кроме того, отмечаются снижение концентрации Hb, количества эритроцитов, гематокрита (Ht), панцитопения (снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), гиперсегментация ядер нейтрофилов (5- и 6-дольчатые ядра), наличие мегалобластов в костном мозге и его гиперклеточность [4]. В сложных случаях необходимо определять концентрацию фолиевой кислоты в сыворотке крови (норма — 7,2–15,4 нг/мл) и эритроцитах (норма — 125–600 нг/мл), а также концентрацию витамина В₁₂ в сыворотке крови (норма — 208–964 пг/мл). Также проводится дифференциальная диагностика между ЖДА и анемией при хронических болезнях (АХБ). Основные причины развития АХБ: хронические инфекции (туберкулез, сепсис, остеомиелит, ВИЧ/СПИД); аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника — язвенный колит, болезнь Крона); сахарный диабет; хронические заболевания печени (гепатиты, цирроз), почек; злокачественные новообразования [10]. Ключевым медиатором АХБ является гепцидин — гуморальный регулятор метаболизма железа. Воспаление вызывает выработку макрофагами провоспалительного цитокина — интерлейкина 6, который стимулирует выработку гепатоцитами гепцидина. Этот белок в свою очередь блокирует абсорбцию железа в тонком кишечнике и выход железа из депо, способствуя его накоплению в макрофагах, что приводит к снижению концентрации сывороточного железа и развитию анемии [11, 12]. Лабораторные критерии диагностики АХБ: снижение концентрации Hb (обычно анемия I степени тяжести), незначительное снижение количества эритроцитов, микроцитарный, норморегенераторный характер анемии, снижение концентрации сывороточного железа, снижение ОЖСС (при ЖДА — повышение), нормальная или повышенная концентрация сывороточного ферритина (при ЖДА — сниженная) [3, 4], признаки воспалительного процесса (увеличение количества лейкоцитов, СОЭ, сывороточной концентрации СРБ). В сложных диагностических случаях показано определение рТФР (табл. 3). В качестве дифференциально-диагностического критерия истинной ЖДА и АХБ используется определение концентрации гепцидина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного твердофазного анализа. При различных инфекциях концентрация гепцидина повышается, а при гипоксии и ЖДА, наоборот, снижается [12, 13], что способствует быстрой мобилизации железа из депо, повышению всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и насыщению эритрона необходимым количеством железа.

Степени тяжести ЖДА

- I степень (легкая) — Hb 110–90 г/л;
- II степень (средняя) — Hb 90–70 г/л;
- III степень (тяжелая) — Hb менее 70 г/л.

Лечение заболевания

Целью лечения ЖДА являются устранение причины, лежащей в основе развития заболевания (коррекция питания, выявление и устранение источника кровопотери), и возмещение дефицита железа в организме.

Основные принципы лечения ЖДА.

Возместить дефицит железа без назначения лекарственных железосодержащих препаратов невозможно. В связи с этим:

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ЖДА и АХБ

Показатель	ЖДА	АХБ
СЖ	↓	↓
ОЖСС	↑	↓
НТЖ	↓	↓
СФ	↓	N или ↑
рТФР	↑	N
Гепцидин	↓	↑

Примечание. N — норма; ↑ — повышен; ↓ — снижен. СЖ — сывороточное железо; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; НТЖ — насыщение трансферрина железом; СФ — сывороточный ферритин; рТФР — растворимые трансферриновые рецепторы; ЖДА — железодефицитная анемия; АХБ — анемия при хронических болезнях.

Таблица 4. Рекомендуемые дозы пероральных препаратов железа для лечения ЖДА у детей различного возраста (цит. по [3])

Возраст ребенка	Суточная доза элементарного железа
Солевые препараты железа	
Дети в возрасте до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	До 120 мг
Препараты железа на основе ГПК трехвалентного железа	
Любой возраст	5 мг/кг

Примечание. Здесь и в табл. 5: ГПК — гидроксид-полимальтозный комплекс.

- в лечении ЖДА следует использовать преимущественно препараты железа для перорального приема;
- препараты железа необходимо применять в адекватных дозах, которые рассчитываются для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения (табл. 4);
- длительность курса лечения препаратами железа должна быть достаточной: в зависимости от степени тяжести анемии она составляет от 3 до 6 мес, излечением от ЖДА считается преодоление тканевой сидеропении;
- следует проводить контроль эффективности терапии препаратами железа.

Препараты для лечения ЖДА

Основные пероральные препараты железа, используемые в лечении ЖДА, приведены в табл. 5.

Проблемы применения ионных солевых препаратов железа:

- возможность передозировки и даже отравлений вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% приступивших к лечению), т. е. низкая комплаентность.

Таблица 5. Пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капль или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Актиферрин	Сульфат железа 113,85 мг, D, L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, по 2 и 5 блистеров в упаковке	Fe ²⁺ : 34,5 мг в 1 капсуле
Актиферрин	Сульфат железа 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капль	Капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Актиферрин	Сульфат железа 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Гемофер	Хлорид железа 157 мг в 1 мл	Капли для приема внутрь, 10 или 30 мл во флаконе-капельнице из темного стекла	Fe ²⁺ : 44 мг в 1 мл
Мальтофер	ГПК	Раствор для приема внутрь, 30 мл во флаконе с капельницей	Fe ³⁺ : 50 мг в 1 мл раствора (20 капль)
Мальтофер Фол	ГПК, фолиевая кислота 0,35 мг в 1 таблетке	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 и 50 блистеров в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Сироп, 150 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл сиропа
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, по 30 и 50 таблеток во флаконе	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Тардиферон	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг в 1 таблетке
Тотема	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 штук в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл раствора
Ферретаб комп.	Железа фумарат 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Ферроплекс	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг в 1 драже	Драже, в упаковке 100 штук	Fe ²⁺ : 10 мг в 1 драже
Ферронал	Глюконат железа 300 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 35 мг в 1 таблетке
Хеферол	Фумарат железа 350 мг в 1 капсуле	Капсулы, во флаконе 30 штук	Fe ²⁺ : 115 мг в 1 капсуле
Ферлатум	Протеин сукциниллат железа 800 мг в 15 мл раствора	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл раствора
Фенюльс	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
Ферроградумет	Сульфат железа 325 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 105 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, по 3 стрипа в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл сиропа

По степени абсорбции и профилю безопасности из пероральных лекарственных средств двухвалентного железа оптимальными являются препараты глюконата железа. Свойства и преимущества препаратов железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений;
- отсутствие потемнения десен и зубов;
- приятный вкус;
- отличная переносимость (высокая комплаентность);
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
- наличие антиоксидантных свойств.

При латентном дефиците железа возможно назначение пероральных препаратов железа в половинной дозе и обогащающих добавок.

Парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа показаны в тех случаях, когда нельзя применять пероральные препараты или они неэффективны. Парентеральные препараты железа в лечении ЖДА показаны при:

- тяжелой форме ЖДА (в настоящее время встречается довольно редко — примерно в 3% случаев);
- непереносимости пероральных препаратов железа;
- резистентности к лечению пероральными препаратами железа;
- наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;

- анемии, ассоциированной с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
- проведении аутодонорства перед операцией;
- наличии противопоказаний к трансфузиям эритроцитарной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, свидетели Иеговы);
- необходимости быстрого насыщения организма железом.

Некоторые современные препараты железа для парентерального введения приведены в табл. 6.

Внутримышечные или внутривенные инъекции препарата железа обычно проводят 2–3 раза в неделю. При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа.

Расчет общего дефицита железа в организме

Общий дефицит железа в организме рассчитывают по формуле:

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

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

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

Таблица 6. Примеры современных парентеральных препаратов железа

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле	Компания-производитель, страна	Регистрационный номер
Для внутримышечного введения				
Феррум Лек — раствор для инъекций	Гидроксид железа (III) с полиизомальтозой в водном изотоническом растворе	100 мг в 2 мл	«Лек», Словения	В РФ: П №014059/01
Мальтофер — раствор для инъекций	Гидроксид железа (III) с полимальтозой	100 мг в 2 мл	«Вифор Интернэшнл», Швейцария	В РФ: П №011981/01-200
Космофер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл	«Фармакосмос», Дания	В РФ: №ЛС-002435
Жектофер	Железо (III)-сорбитол-цитрат	100 мг в 2 мл	«Эдждаджибаши фармасьютикалз», Турция	В РФ: РК-ЛС-5 №002211
Фербитол	Железо (III)-сорбитол	100 мг в 2 мл	«Лэнс-фарм», Россия	В РФ: 71/508/7
Ферростат	Железо (III)-гидроксид сорбитоловый комплекс	100 мг в 2 мл	«Лэнс-фарм», Россия	В РФ: 002608/01-2003
Спейсферрон	Водный раствор низкомолекулярного декстрана с микроэлементами — железом и кобальтом	100 мг в 5 мл	«Белфармпрепараты», Республика Беларусь	В Республике Беларусь: 08/07/562
Феркайл	Железо (III)-декстран	100 мг в 2 мл	«Sterop Laboratories», Бельгия	В Казахстане: РК-ЛС-5 №007850
Для внутривенного введения				
Венофер	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл	«Вифор Интернэшнл», Швейцария	В РФ: П №014041/01
Лиқферр 100	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	В РФ: ЛСР-008006/10
Космофер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл	«Фармакосмос», Дания	В РФ: №ЛС-002435

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг — 15 мг/кг, целевой Hb — 130 г/л;
- более 35 кг — 500 мг, целевой Hb — 150 г/л.

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

Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, Мальтофер для внутримышечного введения — 100 мг, Венофер — 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле:

$$\text{Число ампул для введения} = \frac{\text{Общий дефицит железа}}{100 \text{ мг}}$$

Нежелательные явления при использовании парентеральных препаратов железа

Оба способа введения (внутривенный и внутримышечный) могут вызвать различные нежелательные явления — местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактические). Последние характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран. Это требует наблюдения больного, применения тест-дозы перед началом лечения, точного расчета количества железа, которое следует ввести во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркуляции. Необходимо иметь в виду возможность возникновения нежелательных явлений, обусловленных гиперчувствительностью пациента к препаратам железа, вводимым даже в очень низких дозах.

Для того, чтобы терапия парентеральными препаратами железа была эффективной и безопасной для пациента, необходимо строгое выполнение следующих принципов лечения:

- применение современных парентеральных препаратов железа с меньшей токсичностью, без анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- определение общего дефицита железа в организме больного по указанной выше формуле;
- прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательнее проводить терапию парентеральными препаратами железа под контролем насыщения трансферрина железом;
- соблюдение техники проведения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Трансфузия эритроцитной массы

При ЖДА, как правило, нет показаний для трансфузии эритроцитной массы. Даже тяжелые случаи ЖДА могут успешно лечиться с помощью пероральных, внутримышечных или внутривенных препаратов железа. Риск применения трансфузий эритроцитной массы в лечении ЖДА явно превышает пользу от них.

Осложнения лечения

Применение солевых препаратов железа может сопровождаться осложнениями в виде токсичности для ЖКТ с развитием таких симптомов, как боли в эпигастральной области, запор, понос, тошнота, рвота. Это приводит к низкой комплаентности лечения ЖДА солевыми препаратами железа — 30–35% больных, начавших лечение, отказываются от его продолжения. Возможны передозировка и даже отравления солевыми препаратами железа из-за пассивного неконтролируемого всасывания. Современные препараты железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (Мальтофер, Феррум Лек) не вызывают таких осложнений и прекрасно переносятся.

Контроль эффективности лечения заболевания

Эффективность лечения ЖДА зависит от правильного питания больного, дозы препаратов железа, длительности и выполнения всего курса лечения, устранения источника кровопотери в случае хронической постгеморрагической анемии.

Контроль ответа на лечение препаратами железа может быть осуществлен с помощью:

- ретикулоцитарной реакции: повышение (на 1–2% или 10–20% по сравнению с исходным) количества ретикулоцитов на 7–10-й дни от начала лечения свидетельствует о правильности диагностики ЖДА и ранней эффективности лечения препаратами железа;
- фиксированных критериев ответа, например, разработанных Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control — CDC), согласно которым к концу 4-й нед лечения ЖДА препаратами железа концентрация Hb должна повыситься на 10 г/л, а Ht — на 3% по сравнению с их исходными значениями [14].

Излечением от ЖДА считается устранение тканевой сидеропении и восстановление запасов железа, а не только достижение нормальной концентрации Hb. Это должно быть доказано с помощью нормализации концентрации сывороточного ферритина [15] (при наличии такой возможности). Если такая возможность отсутствует, необходимо соблюдать стандартные сроки лечения ЖДА в зависимости от степени тяжести анемии (от 3 до 6 мес).

Прогноз заболевания

Прогноз заболевания благоприятный: излечение наступает в подавляющем большинстве случаев.

Так называемые «рецидивы» заболевания возможны:

- при использовании низких доз препаратов железа;
- неэффективности пероральных препаратов железа, которая встречается редко;
- уменьшении длительности лечения больных;
- лечении хронической постгеморрагической анемии с невыявленным или неустраненным источником кровопотери.

Крайне редко излечения с помощью стандартной терапии препаратами железа достичь не удастся. Американские ученые установили, что плохой ответ на терапию препаратами железа при ЖДА обусловлен наличием мутации в гене *TMPRSS6*, что приводит к избыточной продукции гепцидина, который блокирует всасывание железа в кишечнике и препятствует его высвобождению из макрофагов [16]. Именно поэтому анемия у таких пациентов не поддается лечению ни пероральными, ни внутривенными препаратами железа.

Диспансерное наблюдение за больными ЖДА

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ЖДА проводится в течение одного года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние больного. Перед снятием больного с диспансерного наблюдения выполняется клинический анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

Вакцинация

Проведение профилактических прививок у детей с ЖДА не противопоказано, не требует нормализации Hb и должно проводиться в обычные сроки.

Меры реабилитации

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

Меры профилактики

Если распространенность ЖДА в стране или регионе превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют проведение **фортификации**, которая предусматривает обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов. Обычно в качестве таких продуктов выбирают хлеб или макаронные изделия. Важно, чтобы доля населения, употребляющего этот продукт, составляла не менее 65–95%. Фортификация затруднена из-за отсутствия идеального пищевого продукта, который хорошо бы соединялся с железом, а также проблем с его всасываемостью. Эффективность фортификации составляет около 50% среди охваченного населения. Более эффективной считается профилактика ЖДА у населения, представляющего группы риска развития анемии. Этот вид профилактики получил название **саплиментации** и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне [17]. Наиболее показательным примером саплиментации является применение препаратов железа у беременных женщин для профилактики ЖДА. Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг/кг в сут применяют во II и III триместрах беременности и в течение 3 мес лактации. Национальные рекомендации США предусматривают применение препарата железа в дозе 30 мг/кг в сут в течение всего периода беременности. Даже при охвате саплиментацией 50, 80 и 95% беременных женщин эффективную дозу железа получают только 67% женщин. К сожалению, подобные рекомендации в нашей стране не разработаны.

Первичная профилактика дефицита железа

Проблема дефицита железа — это, прежде всего, проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА — это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 1–2 мг, ребенка — 0,5–1,2 мг. Обычная диета обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного железа в день. В ЖКТ (двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище.

Основным пищевым источником железа являются продукты животного происхождения, содержащие гемовое железо. Наибольшее количество железа содержится в говядине, баранине, печени; в меньшей степени — рыбе, курином мясе, твороге. Важным является не то, сколько железа содержится в продукте, а какова его биодоступность. По сравнению с животными про-

дуктами негемовое железо, содержащееся в растительной пище (овощи, фрукты, злаки), имеет сниженную биодоступность, что означает его более низкую всасываемость. Кроме того, для всасывания железа необходимы определенные условия: витамин С усиливает всасывание железа, а такие вещества, как таниновая кислота, входящая в состав чая, или фитаты, встречающиеся в некоторых продуктах, могут существенно угнетать всасывание железа. При ЖДА всасывание железа в двенадцатиперстной кишке резко возрастает, что связано с подавлением синтеза гепцидина.

В настоящее время для профилактики дефицита железа в большинстве стран мира приняты соответствующие рекомендации. В основном они касаются детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, а также женщин репродуктивного возраста. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 2010 г. пересмотрела рекомендации по профилактике ЖДА у детей первого года жизни и детей раннего возраста (1–3 года). Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему [18]:

- доношенные здоровые дети имеют достаточные запасы железа в первые 4 мес жизни. В связи с небольшим содержанием железа в грудном молоке детям, находящимся на грудном вскармливании, показано дополнительное назначение железа (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки), начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (например, каши, обогащенной железом);
- доношенные дети, находящиеся на смешанном вскармливании (грудное молоко составляет более половины рациона), должны дополнительно получать 1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма;
- дети, находящиеся на искусственном вскармливании и получающие молочные смеси, обогащенные железом, получают достаточное количество железа из молочных смесей или прикорма. Цельное коровье молоко не следует назначать детям до 12 мес;
- дети в возрасте 6–12 мес должны получать 11 мг железа в сутки. В качестве блюд прикорма следует назначать красное мясо и овощи с высоким содержанием железа. В случае недостаточного поступления железа с молочными смесями или прикормом следует дополнительно назначить железо в виде капель или сиропа;
- дети в возрасте 1–3 лет должны получать 7 мг железа в сутки, лучше в виде пищи, содержащей достаточное количество красного мяса, овощей с высоким содержанием железа и фруктов с большим содержанием витамина С, который усиливает всасывание железа. Также возможно дополнительное назначение жидких форм препаратов железа или поливитаминов;
- все дети, родившиеся недоношенными, должны получать по крайней мере 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки до 12-месячного возраста, что соответствует содержанию железа в обогащенных им молочных смесях. Дети, родившиеся недоношенными, при грудном вскармливании должны получать 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными железом, или до введения прикорма, обеспечивающего поступление 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки.

Вторичная профилактика дефицита железа

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

В США в качестве меры вторичной профилактики ЖДА у детей грудного и дошкольного возраста предусмотрен универсальный и селективный скрининг [14, 18]. Универсальный (всеобщий) скрининг проводится среди детей в возрасте 12 мес и включает определение концентрации Hb и оценку факторов риска развития ЖДА. К таким факторам риска относят [14, 18]:

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

К дополнительным факторам риска относят:

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

В случае выявления факторов риска развития ЖДА у детей раннего возраста рекомендуют проводить селективный (избирательный) скрининг в любое время [18].

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

Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА).

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

К сожалению, подобные научно обоснованные рекомендации по профилактике дефицита железа у различных групп населения отечественными учеными пока не сформулированы. Разработка национальных рекомендаций по профилактике и лечению железодефицитных состояний и их утверждение на государственном уровне позволят решить сложную медико-социальную проблему.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. — Geneva: World Health Organization, 2001 (document WHO/NHD/01.3).
2. Конь И.Я., Куркова В.И. Роль алиментарного фактора в развитии железодефицитной анемии у детей раннего возраста. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия / под ред. Н.С. Кисляк и др. — М.: Славянский диалог, 2001. — С. 87–98.
3. Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Чернов В.М. и др. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей. Методическое пособие для врачей. — М., 2004. — 45 с.
4. Финогенова Н.А., Чернов В.М., Морщакова Е.Ф. и др. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Пособие для врачей-педиатров и гематологов. — М.: МАКС Пресс, 2004. — 216 с.
5. Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
6. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J. et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy // *Pediatrics*. — 2000; 105: E51.
7. Grantham-McGregor S., Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children // *J. Nutr.* — 2001; 131: 649S–668S.
8. Mei Z., Parvanta I., Cogswell M.E. et al. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003; 77 (5): 1229–1233.
9. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status // *Clin. Chim. Acta*. — 2003; 329: 9–22.
10. Анемия — скрытая эпидемия (пер. с англ.). — М.: Мера Про, 2004. — 76 с.
11. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL 6 mediates hypoferrremia in inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* — 2004; 113: 1271–1276.
12. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2009; 1 (1): 18–23.
13. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепцидин как регулятор гомеостаза железа // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2008; 87 (1): 67–74.
14. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Recomm Rep*. — 1998; 47 (RR-3): 1–29.
15. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
16. Finberg K., Heeney M., Campagna D. et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) // *Nat. Genet.* 2008; 40 (5): 569–571.
17. Тарасова И.С., Чернов В.М., Румянцев А.Г. Профилактика дефицита железа — актуальная проблема здравоохранения всех стран мира // *Гематология и трансфузиология*. — 2009; 54 (2): 31–39.
18. Baker R.D., Greer F.R. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) // *Pediatrics*. — 2010; 126 (5): 1040–1050.