

© Коллектив авторов, 2012

Т.В. Казюкова¹, Е.В. Тулупова¹, А.М. Алиева¹, Н.Н. Шевченко², И.В. Панкратов³,
Т.А. Дугина¹, Ю.И. Мамукова⁴, А.А. Левина⁴

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ; ²ГБУЗ Морозовская детская городская
клиническая больница ДЗ г. Москвы; ³ГБУЗ детская городская поликлиника № 73 ДЗ г. Москвы;
⁴ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Результаты многолетних исследований по оценке эффективности и безопасности использования различных по химической структуре ферропрепаратов (ФП) – сульфатных солей железа (СфЖ) и гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (ГПК-Fe³⁺) – дали обоснование стратегии лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у детей раннего возраста. Обследование 684 детей от 5 мес до 3,5 лет (гемограмма, гемоглобин – Нб, сывороточный ферритин – СФ, железо сыворотки, ОЖСС, трансферрин – Тф, гепсидин) выявило 141 ребенка (20,6%) с латентным дефицитом железа, 425 (62,1%) – с ЖДА I степени, 105 (15,4%) – II степени и 13 (1,9%) детей – III степени. Пик заболеваемости ЖДА приходится на возраст 10–12 мес (37,4%). У 674 детей (98,5%) использовались оральные ФП, у 10 детей с тяжелой ЖДА – ФП для внутримышечного введения. Проведен анализ данных содержания Нб и показателей железного статуса у больных ЖДА I–II степени (n=530) – до начала и через 2–3 мес ферротерапии (ФТ), из них 103 пациента (19,4%) получили СфЖ, 427 (80,6%) – ГПК-Fe³⁺. По окончании ФТ у детей, получавших ГПК-Fe³⁺, исследованные показатели оказались достоверно более значимыми в восполнении запасов железа (Нб, СФ), нормализации транспортного фонда (Тф) и гепсидина. Из 103 детей, получавших СфЖ, завершили курс ФТ лишь 80 чел. (77,7%), а среди пациентов, получавших ГПК-Fe³⁺, только 4 ребенка (0,54%) не завершили ФТ. Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 27 (5,1%) детей, из них в 82,1% случаев (23) – на фоне приема СфЖ. Препаратом выбора в лечении ЖДА у детей раннего возраста является ГПК-Fe³⁺ (Мальтофер), сочетающий высокую антианемическую эффективность, удобство приема, минимальное число НЯ и ценовую доступность.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, дети раннего возраста, железный статус, сульфат железа, гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа, Мальтофер.

Results of long-term studies, devoted to estimation of efficacy and safety of iron preparations (IP) with different chemical structure – ferrum sulfate (FS) and hydroxide-polymaltose complex of trivalent iron (HPC-Fe³⁺) – gave prove of iron-deficient anemia (IDA) treatment in infancy. Examination of 684 children aged 5–40 months (complete blood count, Hb, ferritin, serum iron, total iron-binding capacity, transferrin, hepsidin) detected 141 infant (20,6%) with latent iron deficiency, 425 (61,2%) with mild IDA, 105 (15,4%) – with moderate IDA and 13 (1,9%) – with severe IDA. Peak of IDA morbidity occurred in age group 10–12 months (37,4%) of cases. 674 patient were treated by oral IP, 10 children with severe IDA – by parenteral IP. Level of Hb and parameters of iron state were determined in patients with mild and moderate IDA (n=530) initially and 2–3 months after ferrotherapy (FT). 103 (19,4%) patients were treated by FS, 427 (80,6%) – HPC-Fe³⁺. Studied parameters in children treated by HPC-Fe³⁺ were after FT ending significantly more beneficial for replenishment of iron storage (Hb, serum iron), for normalization of transport pool (transferrin) and hepsidin. Only 80 from 130 children (77,7%) treated by FS completed course of FT, when in group of children treated by HPC-Fe³⁺ only 4 children (0,54%) did not complete FT course. Adverse reactions (AR) occurred in 27 patients (5,1% of cases), and 81% of them (23 cases) took place in group treated by FS. So, Maltofer (HPC-Fe³⁺) is preparation of first choice in treatment of infantile IDA because of its high anti-anemic efficacy, ease of usage, minimal AR incidence and affordability.

Key words: iron deficiency anemia, children of early age, iron status, iron sulfate, iron(III)-hydroxide polymaltose complex, Maltofer.

Контактная информация:

Казюкова Тамара Васильевна – д.м.н., проф. каф. факультетской педиатрии № 1 ГБОУ ВПО
«Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 728-44-50, E-mail: legacy_millennium@hotmail.com

Статья поступила 4.07.12, принята к печати 12.07.12.

Анемия – гематологический синдром, проявляющийся снижением концентрации гемоглобина (Hb) в единице объема крови, что приводит к снижению снабжения тканей кислородом. Железодефицитная анемия (ЖДА) возникает из-за нехватки железа в организме вследствие нарушения его поступления, утилизации и/или повышенных потерь и сопровождается железодефицитным эритропоэзом. Дефицит железа (ДЖ) – это наиболее частый на нашей планете вариант дефицита питательных веществ. Полагают, что примерно 2 млрд человек во всем мире страдают от наиболее очевидного его результата – ЖДА [1].

Дети раннего возраста во всех странах, как высокоразвитых, так и с развивающейся экономикой, входят в группу высокого риска по развитию ЖДА [2, 3]. Этому способствуют несколько основных причин: 1) интенсивный рост (только за 1-й год дети утраивают свой вес и вырастают на 20–25 см); 2) недостаток антенатально полученных запасов железа (недоношенные дети и дети от многоплодной беременности, дети от матерей с ЖДА/часто повторяющимися беременностями и родами); 3) нарушения вскармливания (использование неадаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания, позднее введение мясных и овощных продуктов прикорма, потребление детьми цельного коровьего/козьего молока в объеме свыше 400 мл/сут); 4) наследственные ферментопатии (дефицит лактазы, кишечных дипептидаз и др.); 5) врожденные аномалии кишечника, сопровождающиеся кровоточивостью (дивертикул Меккеля, полипоз кишечника и др.). В России частота ЖДА у детей раннего возраста колеблется от 10,6–17% (Москва и Московская область) до 20–60% в регионах Урала и Сибири [4–7].

Принято выделять следующие стадии железодефицитных состояний (ЖДС): прелатентная, латентная и явная (крайняя) форма нехватки железа – ЖДА. Прелатентный ДЖ не имеет клинического и особого практического значения, поскольку на сегодня нет четких критериев его определения. Латентный ДЖ (ЛДЖ) также не имеет четких клинических очертаний, а лабораторно характеризуется нормальным содержанием Hb при уменьшении фонда депонированного железа, определяемого по снижению значений сывороточного ферритина (СФ) – менее 12 мкг/л. ЛДЖ, как правило, является случайной находкой при диспансеризации, скрининге или обследовании детей по другому поводу.

Явная форма недостатка железа – это ЖДА, для которой характерны определенные клинические знаки: бледность кожи и слизистых оболочек, особенно хорошо выявляемая при осмотре конъюнктивы нижнего века, сглаженные сосочки языка, придающие ему яркий малиновый цвет, тусклость и ломкость волос, истончение ногтей и их ложкообразная вогнутость (койлонихия), систолический шум на верхушке сердца, извраще-

ние вкуса (геофагия, пакофагия и др.), снижение мышечного тонуса, особенно сфинктеров, сопровождающееся у маленьких детей недержанием мочи и стула при кашле, смехе, чихании. Все описанные симптомы не носят специфического характера, но в совокупности с анамнезом и лабораторными данными позволяют начать поиск причины ДЖ и ее устранения. Длительное течение ЖДА при отсутствии лечения сопровождается задержкой психомоторного, предречевого и речевого развития, снижением когнитивных функций, даже спустя многие годы после купирования симптомов анемии [8–12]. Именно непредсказуемость отдаленных последствий ЖДА делает ее глобальной проблемой для всего мирового сообщества [13].

При лабораторном обследовании больных ЖДА выявляется снижение Hb и СФ.

Для установления степени тяжести ЖДА важно знать колебания и нижние границы значений Hb у детей различного возраста (табл. 1).

Таблица 1

Нижние границы нормальных значений Hb у детей различного возраста

Возраст детей	Нормальные значения Hb, г/л	Нижняя граница нормальных значений Hb, г/л
От 2 мес до 5 лет	111 – 133	Менее 110
Дети 6–12 лет, девочки-подростки	115 – 142	Менее 120
Мальчики-подростки старше 12 лет	133 – 148	Менее 130

Впервые колебания значений Hb у детей раннего возраста были определены венским врачом Helen Maskaу в 1926–1931 гг., вскоре после Первой мировой войны [14, 15]. С тех пор неоднократно предпринимаются попытки пересмотреть нормальные значения Hb у маленьких детей в сторону снижения показателя до 105 г/л у 6–7-месячных и до 100 г/л у 9–10-месячных младенцев [16–18]. Однако большинство российских педиатров придерживаются тех значений, которые установлены Н. Мaskaу и подтверждены многочисленными исследованиями корифеев как отечественной [19–22], так и зарубежных [23, 24] школ детской гематологии и нутрициологии.

На основании снижения показателей Hb выделяют 3 степени тяжести анемии:

I – легкая степень: 90 > Hb < 110 (120) г/л;

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

III – тяжелая степень: Hb < 70 г/л.

Следует отметить, что в России чаще регистрируются легкие формы ЖДА, на долю которых приходится более 60% от всех случаев ЖДА, еще примерно у 20% детей выявляется ЛДЖ [4, 7, 21, 22].

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

D50 Железодефицитная анемия (асидеротическая, сидеропеническая, гипохромная);

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

D50.1 Сидеропеническая дисфагия (синдромы Келли–Паттерсона и Пламмера–Винсона);

D50.8 Другие железодефицитные анемии;

D50.9 Железодефицитная анемия неуточненная.

Установление диагноза «железодефицитная анемия» в типичных случаях не представляет особых трудностей: для этого требуется исследование гемограммы и определение показателей метаболизма железа («железного статуса»). Критериями верификации ЖДА, согласно рекомендациям Рабочей Группы по Анемиям ВОЗ и ЮНЕСКО [13], являются: снижение значений $Hb < 110$ г/л (у детей от 2 мес до 5 лет), изменение эритроцитарных индексов (RDW, MCH, MCV, MCHC) и снижение $SФ < 12$ мкг/л. При этом кривая распределения эритроцитов по объему (RDW) расширяется и становится $> 15\%$ (анизоцитоз); в то же время уменьшаются содержание Hb в эритроците (MCH) < 28 пг (гипохромия), средний объем эритроцитов (MCV) < 70 фл (микроцитоз) и средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC) < 30 г/л (анизо- и пойкилоцитоз).

Параметры железного статуса при ЖДА изменяются следующим образом: значения $SФ$ и железа сыворотки (ЖС) снижаются (соответственно < 12 мкг/л и < 10 мкмоль/л), а значения ОЖСС и трансферрина (Тф) – увеличиваются (соответственно > 70 мкмоль/л и $> 2,6$ г/л).

При развитии ЖДА необходимо установить и по возможности устранить причину нехватки железа. Поскольку у детей раннего возраста в большинстве случаев ЖДА обусловлена алиментарными причинами, это сделать не сложно. Следует провести ревизию рациона кормящей матери, дать рекомендации по вскармливанию, в случае искусственного вскармливания склонить мать и ближайшее окружение ребенка к использованию адаптированных смесей, своевременно вводить в рацион ребенка продукты прикорма, обогащенные железом (предпочтительно промышленного производства), исключить из питания грудных детей цельное немодифицированное молоко и кефир, а у детей старше года ограничить их потребление до 200–400 мл/сут. Для исключения хронической кровопотери через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) следует провести дополнительное обследование: 1) исследование кала на скрытую кровь (тремякратно); 2) определение содержания углеводов в кале (повышается при лактазной недостаточности, глютенной энтеропатии, дефиците изомальтазы и др.); 3) радиоизотопное исследование кишечника с технецием, которое в 96% случаев

выявляет эктопию слизистой оболочки желудка (Меккелев дивертикул).

При проведении дифференциального диагноза следует различать ЖДА от других гипохромномикроцитарных анемий:

- анемия воспалительных заболеваний (АВЗ);
- врожденные гемолитические анемии (малая форма β -талассемии, наследственный сфероцитоз);
- хроническая постгеморрагическая анемия;
- сидеробластные анемии, связанные с дефектом ферментов, участвующих в синтезе порфирина и гема (редко);
- V_{12} - и фолиево-дефицитные анемии (только в дебюте);
- гипо-, атрансферринемия (крайне редкое врожденное заболевание).

В проведении дифференциального диагноза помогают данные семейного и генеалогического анамнеза, изменение содержания типов Hb у ребенка и его родителей, генетическое типирование, наличие/отсутствие скелетных аномалий, подсчет числа ретикулоцитов (повышаются при гемолитических анемиях), определение активности ферментов эритроцитов и др.

Трактовка показателей гемограммы и железного статуса иногда может вызывать затруднения из-за сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) или гиперпластических процессов, а поиск наиболее приемлемых всеми и достоверных критериев, как и критика существующих, остаются актуальными и не утихают до настоящего времени [25]. Например, можно ли говорить об исключении ЖДА, когда значения $SФ$ возрастают до 200–1000 мкг/л (в норме 40–120), что, как известно, говорит о текущем воспалении? Какой показатель при ИВЗ будет свидетельствовать о сопутствующем ДЖ? На эти вопросы пока однозначного ответа не существует.

Уместно отметить, что в 2006 г. появился «луч надежды», что наконец-то найден истинный маркер ДЖ – гепсидин (ГП), названный E. Nemeth и ее коллегами главным регулятором метаболизма железа [26]. Проведенные ими исследования показали, что при ИВЗ продукция ГП резко возрастает, благодаря чему прекращается абсорбция железа из кишечника и его реутилизация из макрофагов, тем самым истощая запасы железа. При стихании ИВЗ значения ГП снижаются, что дает возможность организму восстановить паритет (положительный баланс железа) – путем увеличения абсорбции металла на территории ЖКТ и возвращения в рециркуляцию железа из макрофагов, поэтому ГП может, с одной стороны, служить маркером воспаления, а с другой – регулировать обмен железа в интересах организма, но не патогенов, даже за счет развития анемии [26, 27].

Справедливости ради, следует отметить, что в большинстве случаев надежными проверенными маркерами ЖДА служат изменения показателей гемограммы, на которые впервые обратил внима-

Таблица 2

Показатели гемограммы для скрининга ЖДА и других видов анемии*

Вид анемии	RBC N=3–5 · 10 ¹² /л	MCV N=75–100 фл	MCH N=27–32 пг	MCHC N=30–36 г/л	RDW N=13–14,5%
ЖДА I степени	N или ↓	↓ или N	↓ или N	N	↑
β-талассемия	↑	↓↓	↓↓	N	N или ↑
β-талассемия + ЖДА	N или ↓	↓↓	↓↓	↓	↑↑
Анемия воспаления	↓	↓ или N	N	N	N

*Цит. по J.A. Stockman [28].

Таблица 3

Показатели метаболизма железа при различных видах анемии

Вид анемии	ЖС N=8–10 мкм/л	ОЖСС N=46–60 мкм/л	Тф N=2,5–2,6 г/л	СФ N=40–120 мкг/л	рТФР* N=1,5–2,5 нг/л	Гепсидин N=60–85 пг/мл
ЖДА	↓↓	↑↑	↑	<12	↑↑	↓↓↓
Анемия при воспалении	↓	N или ↑	N	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
β-талассемия	↑	↓↓	N	N или ↑	N	N или ↑
Дефицит В ₁₂ или фолатов	↓↓	↑↑	↑	N или ↓	↑	N или ↓
Сидеробластные анемии	↑↑	↓	N	↑	N	↑↑
Гипотрансферринемия	↓↓	↑↑	↓↓↓	N	↑↑	N или ↓

*рТФР – растворимый трансферриновый рецептор, является белком-регулятором поступления железа в клетку, его уровень очень высок в быстро пролиферирующих клетках (эритроидные, плацента, волосы, эпителий и др.). Значения рТФР в сыворотке отражают активность эритропоэза и пролиферативных процессов, поэтому он одинаково повышается и при ЖДА, и при анемии воспаления, и при неоплазиях.

ние J.A. Stockman [28], отобразив их в виде скринирующей дифференцировочной таблицы, удобной для практического использования (табл. 2).

Показатели метаболизма железа, используемые для оценки железного статуса, мы также сгруппировали в зависимости от вида анемии (табл. 3).

Лечение ЖДА и контроль эффективности терапии

После того, как диагноз верифицирован, можно приступить к лечению. Целью терапии ЖДА является устранение ДЖ и восполнение запасов железа в организме, что возможно только с помощью ферропрепаратов (ФП). Диетой нельзя вылечить ЖДА, поскольку на такое лечение при умеренной анемии потребовалось бы 5,5 лет и ребенку пришлось бы съесть более 500 кг мяса, о чем неоднократно сообщали в своих работах L. Hallberg и соавт. [29–32].

Вместе с тем, сбалансированная диета по возрасту и сапплементация железом при ЖДА, особенно у грудных детей, играют огромную роль в обеспечении терапевтического воздействия, поскольку позволяют в более короткие сроки восполнить запасы железа в организме ребенка. Рекомендации по оптимизации вскармливания детей 1-го года жизни подробно изложе-

ны в Национальной программе Союза педиатров России [33]. Они легко выполнимы, поскольку содержат доступные правила вскармливания, введения продуктов прикорма (предпочтительно промышленные каши, овощные, фруктовые, мясные и рыбные пюре, соки), исключение из рациона цельного коровьего/козьего молока на 1-м году жизни и его ограничение у детей старше года. Опасность скрытого кишечного кровотечения велика даже в том случае, если грудные дети не имеют гиперчувствительности к белку коровьего молока. Сухое коровье молоко, используемое для получения адаптированных молочных смесей, лишено опасности возникновения диапедезных кровотечений и потери железа через кишечник, поскольку в процессе обработки молочный белок (казеин) изменяет свою структуру [34–35].

Фармакотерапия ЖДА

Главное место в лечении ЖДА принадлежит ФП, которые различны по химическим свойствам, способу введения, лекарственным формам (табл. 4).

Общепризнанным подходом к назначению ФП при ЖДА является оральный путь введения, поскольку он наиболее приближен к физиологическим процессам абсорбции железа. Курс ферротерапии

(ФТ) должен продолжаться до полного восполнения запасов железа в организме, которые оцениваются по содержанию СФ (40–120 мкг/л).

Суточная доза железа рассчитывается по элементарному железу и составляет 3 мг/кг/сут при ЛДЖ и 5–6 мг/кг/сут – при ЖДА, вне зависимости от степени тяжести; а вот длительность терапии напрямую зависит от степени выраженности ДЖ (табл. 5).

Важным аспектом использования оральных ФП является оценка их эффективности и безопасности, что напрямую зависит от химических свойств конкретного ФП. Так, все солевые (ионные) ФП обладают хорошей растворимостью и высокой диссоциацией в растворах, что позволяет поступившему в организм железу быстро соединяться с апотрансферрином, который тем самым превращается в насыщенный Тф и после образования комплекса с трансферриновым рецептором (ТфР) проникает в клетку. Здесь железо освобождается из Тф и превращается в трехвалентное железо, после чего поступает на митохондрии и используется в дальнейшем для синтеза гема, цитохромов и других железосодержащих соединений. Именно эти биохимические свойства солевых ФП (быстрая растворимость и высокая диссоциация) вызывают металлический привкус, потемнение зубов и десен, диспепсические явления из-за раздражения слизистой оболочки желудка

и кишечника (тошнота, чувство переполнения желудка, рвота, запор, диарея), аллергические реакции по типу крапивницы. Кроме того, в просвете кишечника соли железа легко взаимодействуют с компонентами пищи (фитинами, оксалатами, танинами) и лекарственными препаратами, что резко снижает абсорбцию железа. Назначение натоцак солевых ФП «с целью исключения подобного взаимодействия» может, напротив, усилить повреждающее действие солей железа на слизистую оболочку кишечника, вплоть до ее некроза. Случаи отравления солевыми ФП с летальным исходом выявили отрицательное воздействие ионов железа на активацию свободно-радикального окисления и обусловленный этим прямой цитотоксический эффект на клетки головного мозга и печени [36–38]. Описанные осложнения и нежелательные последствия терапии солевыми ФП резко снижают комплаентность к лечению [39].

Несолевые (неионные) ФП не уступают солевым по антианемической эффективности, но являются более безопасными, что обусловлено их химической структурой, представленной гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (ГПК-Fe³⁺), которая препятствует высвобождению свободных ионов железа. Резорбция железа из ГПК-Fe³⁺ приближена к абсорбции гемового железа: комплекс полимальтозы с железом непосредственно переносится на Тф, связы-

Таблица 4

Препараты железа, используемые для лечения и профилактики ДЖ

Для приема внутрь (пероральные)		Парентеральные
Монокомпонентные	Сложные по составу	
Солевые (ионные) ФП		
Железа (II) глюконат (Ферронал, Ферронал 35)	Железа глюконат, марганец, медь и др. (Тотема)	Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (декстрин железа) для внутримышечного введения (Мальтофер для внутримышечных инъекций)
Железа (II) сульфат (Гемофер пролонгатум)	Железа сульфат и аскорбиновая кислота (Сорбифер Дурулес, Ферроплекс)	
Железа (II) fumarat (Хеферол)	Железа сульфат, аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин мононитрат, никотинамид, пиридоксина гидрохлорид, пантотеновая кислота (Фенюльс)	Железа (III) гидроксид полиизомальтозный комплекс (декстран железа) для внутримышечного введения (Феррум Лек для внутримышечных инъекций)
	Железа сульфат и d, l-серин (Актиферрин)	
	Железа сульфат, d, l-серин, фолиевая кислота и цианкобаламин (Актиферрин композитум)	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс для внутривенного введения (Венофер)
	Железа сульфат, мукопротеаза, фолиевая кислота и аскорбиновая кислота (Гино-Тардиферон)	
	Железа сульфат, мукопротеаза и аскорбиновая кислота (Тардиферон)	
	Железа сульфат, фолиевая кислота, цианкобаламин и аскорбиновая кислота (Ферро-Фольгамма)	
	Железа fumarat и фолиевая кислота (Ферретаб композитум)	
Несолевые (неионные) ФП		
Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер, Феррум Лек)	Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс и фолиевая кислота (Мальтофер Фол)	
Несолевые (ионные) ФП		
Железа протеин сукциниллат (Ферлатум)		

Таблица 5

Продолжительность ФТ и расчет дозы железа для приема внутрь

Степень ДЖ	Доза ФП, мг/кг/сут	Длительность ФТ, нед
ЛДЖ	3	4–6
ЖДА I степени	5–6	10–12
ЖДА II степени		12–16
ЖДА III степени		16–20

вается с ним, после чего депонируется в тканях в виде ферритина. Неионная структура ГПК-Fe³⁺ и активный транспортный механизм всасывания предохраняют организм от избытка свободных ионов металла, поскольку железо не подвергается окислению. При этом сохраняются физиологические процессы саморегуляции: по мере восполнения депо железа всасывание металла прекращается по принципу «обратной связи», что полностью исключает риск развития оксидативного повреж-

дающего воздействия, а также возможность передозировки и отравления [40–41].

При выборе перорального лекарственного средства предпочтение следует отдавать ФП, обладающим высокой терапевтической эффективностью, не вступающим во взаимодействие с пищей или лекарствами, имеющим широкий диапазон безопасности с минимальным риском развития случайной передозировки, не нарушающим привычный режим пациентов, обладающим хорошей переносимостью, обеспечивая, тем самым, высокую приверженность к терапии. Это и будет так называемый «идеальный препарат».

Сравнительный анализ эффективности терапии ЖДА различными ФП

Под нашим наблюдением в 2005–2010 гг. находились 684 ребенка с ДЖ в возрасте от 5 мес до 3,5 лет из семейного окружения. Их них 545 (79,7%) детей прошли обследование и лечение в Морозовской ДГКБ и 139 (20,3%) – амбулаторно. Всего в детской поликлинике были обследованы 1337 детей (от 3,5 мес до 3,5 лет), среди которых выявлено 139 (10,4%) пациентов с ДЖ, что являет-

ся неплохим показателем для крупного мегаполиса. Среди детей с выявленным ДЖ было 338 (49,4%) мальчиков и 346 (50,6%) девочек (табл. 6).

Распределение обследованных детей в зависимости от возраста и степени выраженности ДЖ представлено в табл. 7.

По нашим данным, в Москве среди младенцев из семейного социума превалирует легкая степень ЖДА (62,1%), а «пик» заболеваемости приходится на возраст 10–12 мес (37,4%), что согласуется с данными других авторов [42, 43].

Выбор конкретного ФП зависел в основном от степени выраженности ДЖ и сопутствующей патологии. В подавляющем большинстве случаев мы назначали оральные ФП – у 674 детей (98,5%), у 10 пациентов с тяжелой ЖДА – парентеральные ФП для внутримышечного введения (в данной статье не обсуждается). У 116 из 674 пациентов (17%) использовались солевые ФП в форме сульфата железа (СфЖ), у 558 (81,6%) – несолевые ФП на основе ГПК-Fe³⁺ (табл. 8).

Вполне понятен интерес к мониторингу содержания Нб и показателей метаболизма железа в зависимости от вида использованного ФП. Но в рамках данной статьи мы ограничимся представлением динамики значений Нб и показателей железного статуса до начала и после окончания курса ФТ только у больных с I и II степенью ЖДА (n=530). Среди них было 103 пациента (19,4%), получавших СфЖ, и 427 детей (80,6%), лечившихся с помощью ГПК-Fe³⁺. ФТ проводилась им в течение 2–3 мес, при этом имелась зависимость сроков восполнения депо железа от вида ФП (табл. 9).

Таким образом, в процессе лечения как солевые, так и препараты на основе ГПК-Fe³⁺ пока-

Таблица 6

Характеристика детей раннего возраста с ДЖ из семейного социума

Возраст, мес	Мальчики (%)	Девочки (%)	Всего
5–9	46 (6,7)	51 (7,5)	97 (14,2)
10–12	129 (18,9)	127 (18,5)	256 (37,4)
13–18	111 (16,2)	116 (17)	227 (33,2)
19–24	40 (5,8)	37 (5,4)	77 (11,2)
25–38	12 (1,8)	15 (2,2)	27 (4)
Итого	338 (49,4)	346 (50,6)	684 (100)

зали высокую эффективность в отношении восполнения запасов железа (содержание Нб, СФ), нормализации транспортного фонда (Тф) и значений основного регуляторного белка – гепсидина. Все изученные показатели в обеих сравниваемых группах практически полностью достигли значений аналогичных параметров контрольной группы здоровых младенцев (n=123). Однако важно подчеркнуть, что имелись достоверно значимые различия практически в отношении всех исследованных показателей в пользу препаратов ГПК-Fe³⁺ по восстановлению емкостных фондов железа, где процессы восстановления положительного баланса железа были более предпочтительными.

Помимо этого, следует особо отметить, что из 103 пациентов, принимавших СфЖ, только 80 (77,7%) закончили полный курс ФТ. В то время как среди пациентов, лечившихся ГПК-Fe³⁺, только 4 ребенка (0,54%) прервали курс ФТ. Это было связано, по всей вероятности, с нежелательными явлениями (НЯ), возникшими при использовании оральных ФП: они регистрировались в общей

Таблица 7

Распределение живущих в семьях детей по возрасту и степени ДЖ

Возраст, мес	ЛДЖ	Степень тяжести ЖДА			Всего
		легкая	средняя	тяжелая	
5–9	26 (3,8)	67 (9,8)	4 (0,6)	–	97 (14,2)
10–12	58 (8,5)	147 (21,5)	49 (7,2)	2 (0,3)	256 (37,4)
13–18	46 (6,7)	124 (18,1)	50 (7,3)	7 (1,0)	227 (33,2)
19–24	9 (1,3)	62 (9,1)	2 (0,3)	4 (0,6)	77 (11,3)
25–38	2 (0,3)	25 (3,6)	–	–	27 (3,9)
Итого	141 (20,6)	425 (62,1)	105 (15,4)	13 (1,9)	684 (100)

Таблица 8

ФП, использованные в лечении детей раннего возраста

Название ФП	Лекарственная форма, способ введения	Количество пациентов (%)
Актиферрин	Сироп для приема внутрь	116 (17)
Мальтофер	Капли для приема внутрь	173 (25,3)
Мальтофер	Сироп для приема внутрь	174 (25,4)
Мальтофер	Раствор для внутримышечного введения	8 (1,2)
Феррум Лек	Сироп для приема внутрь	211 (30,8)
Феррум Лек	Раствор для внутримышечного введения	2 (0,3)
Итого		684 (100)

Таблица 9

**Динамика значений Нв и показателей железного статуса до начала и после окончания ФТ
(через 12–16 нед) в зависимости от использованного ФП
у детей с ЖДА легкой и средней степени**

Показатели	Группа сравнения (n=123)	Дети с ДЖ до лечения (n=530)	Через 12–16 нед ФТ (n=503)		p между группой СфЖ и ГПК-Fe ³⁺
			СфЖ (n=80)	ГПК-Fe ³⁺ (n=423)	
Нв, г/л	125,8±2,1	I степени: 98,8±4,7 II степени: 82,3±6,3	122,1±8,8**	135,9 ±5,4**	<0,05
ЖС, мкм/л	16,9±0,6	I степени: 9,2±1,8 II степени: 6,4±0,4	14,8 ±2,6	20,1±2,2	<0,05
ОЖСС, мкм/л	62,2±1,4	I степени: 89,8±2,9 II степени: 100,1±3,7	62,8±5,0	51,4±3,9	<0,05
НТЖ, %	27,2 ±0,7	I степени: 13,3±2,2 II степени: 7,4±1,8	23,6 ±3,5**	39,3±2,9**	<0,01
СФ, мкг/л	77,3±6,6	I степени: 11,3±1,2 II степени: 7,9±1,9	118,4±8,2***	147,3±4,7***	<0,01
Тф, г/л	2,6±0,04	I степени: 2,5±0,04 II степени: 2,7±0,03	2,6 ±0,02	2,6 ±0,02	=0,247
Гепсидин, пг/л	67±9,9 (41–70) (n=33)	I–II степени (n=17) 27,7±3,9	47,1±7,2** (n=7)	78,3±1,1** (n=10)	<0,01

Достоверность указана в сравнении с показателями до начала ФТ: *p<0,05, **p<0,01.

сложности в 5,1% случаев (27 детей). Частота побочных эффектов отличалась в зависимости от химической структуры ФП (см. рисунок).

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). Важная роль в реабилитации больных ЖДА принадлежит режимным мероприятиям, полноценному питанию с включением продуктов, богатых железом (красное мясо животных, рыба, морепродукты, шпинат, бобовые, яблоки и др.), достаточному пребыванию на свежем воздухе.

Интродукция

На сегодня, пожалуй, всем становится совершенно очевидным, что при ДЖ нарушаются физические, умственные, психические функции, проблематичными становятся обучаемость, поведение и интеллектуальное развитие детей; снижается сопротивляемость инфекциям. Это обусловлено тем, что железо относится к эссенциальным нутриентам, участвующим в синтезе ДНК, работе нейротрансмиттеров головного мозга, поддержании функций щитовидной железы, синтезе основных структур соединительной ткани. При восполнении нехватки железа все указанные нарушения со стороны нервной системы и физической работоспособности могут иметь обратное развитие. Вместе с тем, весьма стойкими и, возможно, пожизненными остаются нарушения интеллекта и психики, обусловленные ДЖ в периоде внутриутробного развития и в течение первых 2 лет жизни, что связано с участием железа в пластических процессах структур ЦНС и существовании

ем совершенно определенных «критических дат» для их формирования в раннем детстве.

Полученные во всех уголках нашей планеты результаты многолетних исследований, проводимых под эгидой ВОЗ и других медицинских сообществ, служат основой для более высокой оценки роли железа в развитии человека, роли, далеко выходящей за пределы транзиторных расстройств или даже анемизации [44]. В этой связи совершенно понятно, что восполнение запасов железа при его нехватке должно проводиться высокоэффективными и безопасными «идеальными» ФП. Как показывает наш собственный, так и мировой опыт использования разных групп ФП, на сегодня препаратом выбора для лечения и профилактики ЖДА является оригинальный препарат на основе гидроксид-полимальтозного комплекса

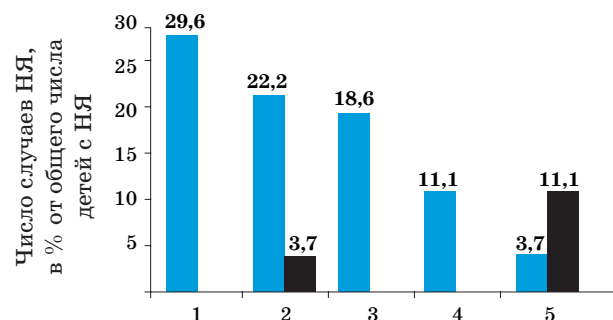


Рисунок. Частота НЯ у детей с ЖДА при лечении СфЖ в сравнении с препаратами ГПК-Fe³⁺.

1 – тошнота и рвота, 2 – отказ ребенка, 3 – запоры, 4 – потемнение зубов, 5 – аллергические реакции; 1-й столбик – СфЖ, 2-й столбик – ГПК.

железа, производимый под названием Мальтофер (Вифор, Швейцария). В нем удачно сочетаются уникальные свойства, обеспечивающие высокую антианемическую активность, удобство приема, минимальное число нежелательных явлений

и, что немало важно, ценовую доступность, что позволяет минимизировать затраты на лечение. Многообразие лекарственных форм (раствор для приема внутрь, капли, сироп, таблетки, раствор для внутримышечного введения) позволяет при-

ЛИТЕРАТУРА

- Hallberg L. Iron. In: Human Nutrition and Dietetics, 10th ed. Eds. J.S. Garrow, W.P.T. James, A. Ralph. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 2000: 177–192.
- Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO; Geneva, 2001. WHO/NHD/01.3.
- Domeloff M. Iron requirement of term breast-fed infants. A study in Sweden in Honduras. Umea University Medical Dissertations, 2001; 759: 55.
- Казакова Л.М. Распространенность дефицита железа у детей Кемеровской области. Педиатрия. 2002; 6: 56–60.
- Нетребенко О.К. Современные представления о потребностях в белке детей первого года жизни. Педиатрия. 2006; 3: 71–78.
- Мальцев С.В. Влияние экологических факторов на развитие анемии у беременных, детей и подростков. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. Под ред. Н.С. Кисляк и др. М.: Славянский диалог, 2001: 98–107.
- Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009: 48 с.
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics. 2000; 105: 1–11.
- Oski FA, Honig AS, Helu B, et al. Effect of iron therapy on behavior performance in non anemic, iron-deficient infants. Pediatrics. 1983; 71: 877–880.
- Walter T, DeAndraca I, Chadud MT, et al. Iron deficiency anaemia: adverse effects on infant psychomotor development. Pediatrics. 1989; 84: 7–17.
- Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. J. Pediatr. 1996; 129: 382–389.
- 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.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF. Geneva, 2004.
- Mackay HMM. Anaemia in infancy: its prevalence and prevention. Arch. Dis. Childhood. 1928; 3: 116–144.
- Mackay HMM. Nutritional anaemia in infancy with specific reference to iron deficiency. MRC Special Report № 157. HMSO, London, 1931.
- Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. J. Nutr. 2001; 131: 649–668.
- Domellof M, Dewey KG, Lonnerdal B, et al. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. J. Nutr. 2002; 132 (12): 3680–3686.
- Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, et al. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a mexican cohort. J. Nutr. 2006; 136: 452–458.
- Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Показатели крови у здоровых детей различного возраста. Л.: Медицина, 1970.
- Гематология детского возраста. Под ред. Н.А. Алексеева. СПб.: Гиппократ, 1998.
- Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001.
- Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. Под ред. А.Г. Румянцева и Ю.Н. Токарева. 2-е изд. М.: МАКСПресс, 2004.
- Nathan D, Oski F. Hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
- Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (2): 525–532.
- Baker RD, Greer FR. 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.
- Nemeth E, Preza GC, Chun-Ling Jung, et al. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. Blood. 2006; 107 (1): 328–333.
- Ganz T. Hepcidin, a key of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2005; 102 (3): 783–788.
- Stockman JA, Corden T, Kim J. The Pediatric Book of Lists. A primer of differential diagnosis in pediatrics. Mosby, 2006.
- Hallberg L, Brune M, Rossander L. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. Am. J. Clin. Nutr. 1989; 49: 140–144.
- Hallberg L, Hulthen L, Garby L. Iron stores in man in relation to diet and iron requirements. Eur. J. Clin. Nutr. 1998; 52: 623–631.
- Hallberg L, Hulthen L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71: 1147–1160.
- Hallberg L, Hulthen L. Erratum concerning the article «Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron». Am. J. Clin. Nutr. 2006; 84: 1253.
- Оптимизация вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: Национальная программа. М.: Союз педиатров России, 2010.
- Kibangou IB, Bouhallab SH, Henry G, et al. Milk protein sandiron absorption: contrasting effects of different case in phosphopeptides. Pediatr. Res. 2005; 58 (4): 731–734.
- Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Serfass RE. Absorption and loss of iron in toddlers are highly correlated. J. Nutr. 2005; 135 (4): 771–777.
- Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. Exp. Hematol. 1990; 18: 1064–1069.
- Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. J. Clin. Aphaeresis. 1993; 8 (2): 89–95.
- Jacobs P, Wood I, Bird AR. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology. 2000; 5: 77–83.
- Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int. J. Pediatrics. Vol. 2011, Article ID 524520, 6 pages. doi:10.1155/2011/524520.
- Geisser P. Iron therapy and oxidative stress. Eur. Cooper in Sci. Res. Technol (COST) & Chemistry of Metals in Medicine (COMM). 1997: 352–357.
- Geisser P. Safety and efficacy of iron (III)-hydroxide polymaltose complex. Drug. Research. 2007; 57 (6a): 439–452.
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. Вопр. совр. пед. 2002; 1 (1): 60–62.
- Конь И.Я., Куркова В.И. Роль алиментарного фактора в развитии железодефицитной анемии у детей раннего возраста. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. Под ред. Н.С. Кисляк и др. М.: Славянский диалог, 2001: 87–98.
- World Health Report 2002. Reducing risks, Promoting Healthy Life. INACG/UNICEF. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva: WHO, 2002.