

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Т.И. Козарезова

Н.Н. Климкович

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2012

УДК 616.155.194.8-084-08-053.2(075.9)

ББК 54.11я73

К 59

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия УМС
Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 6 от 28.09.2012

Авторы:

профессор каф. детской онкологии и гематологии БелМАПО Козарева Т.И.
доцент каф. детской онкологии и гематологии БелМАПО Климкович Н.Н.

Рецензенты:

кафедра педиатрии ГГМУ

Козарезов С.Н. к.м.н., ассистент 2-й кафедры детских болезней БГМУ

Козарева Т.И.

К 59

Профилактика и лечение железодефицитных анемий у детей:
учеб. - методическое пособие /Т.И. Козарева, Н.Н. Климкович,–
Минск.: БелМАПО, 2012. – 48 с.
ISBN 978-985-499-621-9

В учебно – методическом пособии представлены современные теоретические и практические аспекты железодефицитных анемий у детей. Освещены вопросы эпидемиологии и этиологии, даны современные представления о классификации и патогенетических механизмах основных синдромов железодефицитных анемий. Обсуждены основные методы диагностики и дифференциальной диагностики. Подробно изложены вопросы терапии железодефицитных анемий и профилактики дефицита железа у детей.

Предназначено для педиатров, гематологов лечебно-профилактических учреждений, слушателей курсов повышения квалификации.

УДК 616.155.194.8-084-08-053.2(075.9)

ББК 54.11я73

ISBN 978-985-499-621-9

© Козарева Т.И., Климкович Н.Н., 2012

©Оформление БелМАПО, 2012

Список сокращений

АХБ –	анемия хронической болезни
ДЖ –	дефицит железа
ЖДА –	железодефицитная анемия
ЖДС –	железодефицитные состояния
КМ –	костный мозг
ЛДЖ –	латентный дефицит железа
ОЖСС –	общая железосвязывающая способность сыворотки
ПК –	периферическая кровь
СЖ –	сывороточное железо
СФ –	сывороточный ферритин
СЭП –	сывороточные эритроцитарные протопорфирины
ТФ –	трансферрин
% НТФ –	% насыщения трансферрина железом
МСН –	среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС –	средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV –	средний объем эритроцитов
RDW –	распределение эритроцитов по объему
Rtф –	трансферриновый рецептор
Rt –	ретикулоциты

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее пособие посвящено одной из важных и значимых проблем в педиатрии – железодефицитным анемиям. В структуре заболеваний детской популяции анемии занимают одно из ведущих мест, при этом среди всех анемий на долю железодефицитных приходится до 90 %. Интерес к этой патологии всегда был высок, что связано с негативным влиянием сидеропении на функционирование клетки. Дефицит железа является актуальной проблемой для врача любой специальности, поскольку приводит к выраженным патологическим изменениям всех тканей организма. Особенно важны вопросы профилактики дефицита железа у таких категорий пациентов, как дети и женщины репродуктивного возраста. Быстрое развитие клинической иммунологии, генетики, молекулярной биологии и внедрение этих результатов в клиническую практику позволило по-новому оценить патофизиологические механизмы развития и прогрессирования болезней эритронов. В результате этого появился новый взгляд на методы диагностики, терапии и профилактики железодефицитных анемий у детей. Все изложенное выше и побудило нас к созданию данного пособия. Настоящее учебное пособие в корне отличается от ранее опубликованного материала в разделе «Анемии» учебника «Болезни крови у детей» (2001) и учебного пособия «Анемический синдром в практике педиатра» (2007). В нем подробно рассмотрена наиболее часто встречающаяся в практике педиатра анемия - железодефицитная. Эта нозологическая форма описана по классическому типу в логической последовательности: от метаболизма железа и его роли в организме, от классификации и патогенеза к методам лечения и профилактики. Особое внимание уделено терапевтическим подходам и сравнительной характеристике предлагаемых лекарственных форм для лечения железодефицитной анемии и предотвращения развития дефицита железа. В процессе изложения материала авторы объединили многолетний собственный клинический и педагогический опыт и систематизацию литературного материала по проблеме дефицита железа у детей. Надеемся, что информация, предложенная в виде учебно – методического пособия «Профилактика и лечение железодефицитных анемий у детей» будет полезна для врачей различных специальностей.

Профессор Козарезова Т.И.

РОЛЬ И МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Железо является одним из самых важных металлов и относится к тем микроэлементам, биологические функции которых изучены наиболее полно. В таблице Менделеева трудно найти другой металл, с которым была бы так неразрывно связана история цивилизации. Железо (Fe) – элемент побочной подгруппы VIII группы и 4-го периода Периодической системы Д.И. Менделеева. Его порядковый номер 26, а массовое число равно 56,847. Атомы железа устроены несколько отличительно от атомов главных подгрупп: он имеет 4 энергетических уровня, но заполняется у них не последний, а предпоследний, третий от ядра, уровень. На последнем уровне атомы железа содержат два электрона. На предпоследнем уровне, который может вместить 18 электронов, у атома железа находятся 14. Следовательно, распределение электронов по уровням в атомах железа таково: 2e, 8e, 14e, 2e. Ценным (и в то же время опасным для живых организмов) его свойством является способность легко окисляться и восстанавливаться, образовывать сложные соединения со значительно отличающимися биохимическими свойствами. При химических взаимодействиях атом железа может отдать не только два электрона последнего уровня, но и электрон предпоследнего. Таким образом, основными степенями окисления атома железа могут быть +2 и +3.

Значение железа для организма человека трудно переоценить. Подтверждением этому может быть не только большая его распространенность в природе, но и важная роль в сложных процессах, происходящих в живом организме. Биологическая ценность железа определяется многократностью его функций, незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, активным участием в клеточном дыхании, обеспечивающем нормальное функционирование клеток и тканей организма человека. Биохимические функции железа в организме разнообразны и служат необходимым условием жизнеспособности клеток. Железо непосредственный участник транспорта электронов (в составе ферментов цикла трикарбоновых кислот, тканевого дыхания, синтеза ДНК, кислородтранспортных систем), транспорта и

депонирования кислорода (в составе миоглобина и гемоглобина), формирования активных центров окислительно - восстановительных ферментов (оксидазы, гидролазы, супероксиддисмутаза), катализатор реакций оксигенации, гидроксилирования и других метаболических процессов, а также пролиферации клеток, иммунной защиты (активность фагоцитов, IFN-γ), процессов митоза, биосинтеза коллагена, тирозина, катехоламинов и ДНК.

В то же время, существуя в клетках в различных редокс-состояниях (ферро- (Fe^{2+}) и ферри- (Fe^{3+})ион), железо катализирует реакции, в которых генерируются свободные радикалы кислорода ($\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$ и $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$), нарушающие синтез ДНК, влияющие на активность ряда ферментов, вызывающих пероксидацию полиненасыщенных липидов клеточных мембран. Поскольку железо в виде свободного иона очень токсично для клеток живого организма, этот металл всегда находится в связанном состоянии и/или защищен белковой оболочкой.

У взрослого здорового человека в среднем содержится 40 - 50 мг железа/кг массы тела. Распределение железа в организме человека происходит в соответствии с формированием нескольких фондов (рис. 1).



Так называемое, функциональное железо представлено гемоглобиновым, который содержит 55 – 65 % Fe^{2+} , и тканевым фондами. Тканевой фонд (≈ 10 % железа) формирует железо миоглобина, железосодержащих ферментов (цитохром, каталаза, пероксидаза, сукцинатдегидрогеназа, глутатион, NADP), лактоферрина и гемсвязывающего белка гемопексин. Лактоферрин, связывая в среде железо, способен угнетать рост бактерий, повышать активность секреторных IgA, препятствовать адгезии микроорганизмов к клеточным мембранам, связывать свободные радикалы кислорода и угнетать продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов, однако по способности транспортировать железо очень уступает трансферрину.

Транспортный фонд (до 1 %) сформирован в основном трансферрином (ТФ), представляющим собой гликопротеин, каждая молекула которого может связывать 2 молекулы Fe^{3+} , что соответствует 1,14 мкг железа на 1 мг ТФ. Наряду с описанным вариантом ТФ, в плазме крови присутствует апотрансферрин, а также С- и N-терминальные фрагменты молекулы ТФ, взаимодействующие с одним атомом железа. Изоварианты ТФ помимо крови содержатся в интерстициальной и спинномозговой жидкости. Основной функцией ТФ является перенос железа из места всасывания или хранения к нуждающимся в нем соединениям и клеткам. Связывая железо, ТФ одновременно предохраняет клетки от действия активных радикалов кислорода, а также тормозит рост штаммов микробов, нуждающихся в железе. Ген ТФ локализован на хромосоме 3 и транскрипция мРНК ТФ увеличивается при недостатке железа в организме.

Депо железа или резервный фонд (до 25 % железа организма) представлен гемосидерином, ферритином и у ребенка формируется антенатально. При неосложненном течении беременности женщина передает плоду около 300 мг железа. Этот процесс происходит на протяжении всей беременности, но наиболее активно - начиная с 28 недели гестации. Железо запаса – величина непостоянная, которая определяется разницей между поступившим и выведенным из организма железом. При адекватном

содержании железа в организме оно хранится в макрофагах костного мозга, печени, селезенки и в виде ферритина сыворотки. При избытке ферритина в клетках органов хранения он переходит в другую, значительно менее доступную форму железа запаса - гемосидерин. Ферритин представляет собой макромолекулу (молекулярная масса 440 кДа), состоящую из белковой сферы (апоферритин) и ядра, содержащего приблизительно 2500 ионов Fe^{3+} в виде кристаллов FeO_2H . Субъединицы апоферритина подразделяются на легкие, прерогативой которых является сохранение запасов железа, и тяжелые, участвующие в детоксикации ионизированного железа. Синтезируется ферритин многими видами клеток, но преимущественно клетками печени и селезенки. Скорость синтеза ферритина регулируется внутриклеточным содержанием железа, а часть образованного путем активной секреции или обратного эндоцитоза ферритина попадает в циркуляцию, причем количество циркулирующего в крови ферритина соответствует запасам железа в организме.

Обмен железа является высокоорганизованным процессом, в котором все железо, выделяемое при распаде гемоглобина и других железосодержащих белков, вновь утилизируется. Поэтому, несмотря на то, что ежедневно абсорбируется и выводится лишь малая часть железа (0,03-0,05%), его метаболизм очень динамичный.

Источниками железа при биосинтезе железосодержащих белков служат железо пищи и железо, освобождающееся при постоянном распаде эритроцитов в клетках печени и селезенки. В нейтральной или щелочной среде железо находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}), образуя крупные, легко агрегирующие комплексы с OH^- , другими анионами и водой. При низких значениях pH железо восстанавливается и легко диссоциирует. Процесс восстановления и окисления железа обеспечивает его перераспределение между макромолекулами в организме. Ионы железа обладают высоким сродством ко многим соединениям и образуют с ними хелатные комплексы, изменяя свойства и функции этих соединений, поэтому транспорт и депонирование железа в организме осуществляют особые белки. В клетках железо депонирует

белок ферритин, в крови его транспортирует белок трансферрин.

Среднефизиологическая суточная потребность в железе различна в зависимости от возраста, пола, функционального состояния организма и составляет от 0,8 до 3,7 мг (табл. 1).

Таблица 1 - Физиологическая потребность в железе в зависимости от возраста

Возрастной период, физиологическое состояние	Потребность (мг/день)
дети	0,8 – 1,2
мальчики-подростки	1,5 – 2,0
девочки-подростки	2-2,8
беременные и женщины в периоде лактации	3 – 3,7
женщины репродуктивного возраста	1,5 - 1,8
женщины в период менопаузы и мужчины	0,8 - 1,0

Суточная потребность организма в железе в значительном проценте покрывается за счет гема распадающихся эритроцитов, из которых железо высвобождается под действием гемоксигеназы макрофагов. Однако не менее важным источником поступления железа в организм являются продукты питания. За счет железа, поступающего с пищей, покрываются физиологические потери железа (0,6 - 2 мг/сутки железа, теряемого при мышечной работе, со слущиванием эпителия, с потоотделением, с выделением мочи, желчи, при *menstris*, при росте волос и ногтей).

В пищеварительном тракте всасывается от 3 до 10 % требуемого количества железа. Поэтому рекомендуемая суточная норма потребления железа на порядок выше, и при адекватной диете с пищей в организм человека должно поступать около 20 мг железа в сутки. В физиологических условиях рациональное питание может полностью обеспечивать потребности организма в железе и предупреждать развитие его дефицита. В случае наличия факторов риска возникновения дефицита железа или уже имеющейся сидеропении роль диеты для восстановления недостатка железа в организме полностью нивелируется.

Поступление железа в организм человека зависит от характера пищи (табл. 2, рис. 2) и её калоража (с 1000 калорий всасывается 6 мг элементарного железа).

Таблица 2 - Содержание железа в продуктах питания

продукты	мг железа в 100 г продукта	продукты	мг железа в 100 г продукта	продукты	мг железа в 100 г продукта
Какао-порошок	14,80	Пюре яблочное	1,30	Мозги говяжьи	2,60
Фасоль	12,40	Клубника	1,20	Яйцо куриное	2,50
Печень свиная	12,00	Сыры твердые	1,20	Консервы рыбные	2,45
Соя	11,80	Хлеб пшеничный	1,12	Подберезовики свежие	2,40
Печень говяжья	6,90	Кальмар	1,10	Груши	2,30
Горох	6,80	Ставрида	1,10	Орехи грецкие	2,30
Крупа гречневая	6,65	Крупа рисовая	1,02	Паста томатная	2,30
Почки говяжьи	5,95	Арбуз	1,00	Яблоки	2,20
Сердце говяжье	5,95	Дыня	1,00	Колбаса вареная	2,10
Грибы белые свежие	5,20	Лук зеленый	1,00	Баранина	2,09
Язык говяжий	5,00	Редис	1,00	Булка сдобная	1,97
Крупа гречневая	4,90	Редька	1,00	Морковь	0,70
Хлеб пшеничный зерн.	4,80	Крупа манная	0,96	Свинина жирная	1,94
Мясо индейки	4,00	Картофель	0,90	Сухари	1,93
Крупа овсяная	3,92	Помидоры	0,90	Печень трески	1,90
Крупа "Геркулес"	3,63	Сыр плавленый	0,90	Хлеб пшеничный, 1 с.	1,86
Мясо кролика	3,30	Лук репчатый	0,80	Крупа перловая	1,81
Конина, 1 кат.	3,10	Абрикосы	0,70	Крупа ячневая	1,81
Изюм	3,00	Сок виноградный	0,40	Сосиски молочные	1,80
Фундук	3,00	Грейпфруты	0,30	Куры	1,60
Говядина	2,90	Сок яблочный	0,30	Макароны, в.с.	1,58
Колбаса полукопченая	2,70	Молоко сгущенное стер.	0,20	Чеснок	1,50
Крупа пшеничная	2,70	Хлеб ржаной	3,90	Капуста цветная	1,40
Капуста брюссельская	1,30	Масло сливочное	0,20	Свекла	1,40
Повидло яблочное	1,30	Горошек зеленый	0,70	Сок томатный	0,70
Салат	0,60	Баклажаны	0,40	Треска	0,65
Сливки сухие	0,60	Капуста квашеная	0,40	Виноград	0,60
Мед пчелиный	0,60	Апельсины	0,30	Капуста белокочанная	0,60
Молоко сухое обезжир.	0,55	Сметана	0,30	Капуста кольраби	0,60
Молоко сухое цельное	0,52	Молоко сгущенное с сах	0,21	Капуста краснокочан.	0,60
Брынза	0,46	Мороженое сливочное	0,15	Огурцы	0,60
Творог	0,46	Кефир, простокваша	0,08	Перец сладкий	0,60
Тыква	0,46	Молоко коровье	0,20	Персики	0,60

Способность организма усваивать железо из продуктов питания напрямую связано с формой железа: гемовой (в составе гемоглобина и миоглобина в продуктах животного происхождения) или негемовой. Гемовое железо является составной частью гемоглобина и миоглобина, содержится лишь в небольшой части пищевого рациона (мясо, субпродукты), но составляет основную часть всасываемого железа. Гемовое железо всасывается облегченным путем, оно растворимо при дуоденальном pH и на его всасывание не влияют компоненты пищи. Гем высвобождается из гемоглобина и миоглобина под влиянием панкреатических ферментов, а продукты деградации глобина облегчают всасывание негемового железа. В энтероциты гем проникает эндосомальным путем, внутри энтероцита порфириновое кольцо

расщепляется гемоксигеназой, катализирующей отделение железа в виде иона Fe^{3+} . Биодоступность гемового железа достаточно высокая: 11 – 45 % в зависимости от вида продукта.

Эффективность поступления негемового железа в организм весьма низкая. Негемовое пищевое железо содержится во всех продуктах растительного происхождения в виде ферро- (Fe^{2+}) или ферри- (Fe^{3+}) ионов, при чем трехвалентное (окисное) железо составляет основную его массу. Способность абсорбции железа из продуктов растительного происхождения составляет от 7 % из бобовых и около 3 % из фруктов, овощей, яиц до 1 % из круп (рис, пшеница, рожь). В верхних отделах тонкого кишечника при повышении pH пищевого комка Fe^{3+} образует нерастворимые соли, не способные к абсорбции. Поэтому всасывание окисного железа осуществляется с использованием ряда промежуточных механизмов и дополнительных факторов. В целом абсорбция негемового железа происходит двумя путями. Во-первых, с использованием белка муцина, который, хелатируя железо, способен поддержать ферри-ион в растворимом состоянии. На мембране энтероцитов комплекс муцин-железо- b_3 -интегрин взаимодействует с мобилферрином - мономерным белком, гомологичным кальретикулину. По цепочке муцин – интегрин - мобилферрин железо поступает в клетку. Другой возможностью сохранить растворимость солей трехвалентного (окисного) железа является восстановление Fe^{3+} в его закисную (Fe^{2+}) форму посредством ферроредуктазы щеточной каймы. В последующем DMT-1 транспортирует закисное железо и другие двухвалентные металлы (кобальт, медь, цинк, кадмий, свинец) из просвета кишечника в энтероцит. Экспрессия DMT-1 регулируется запасами железа в организме и алиментарным железом. Оба пути всасывания железа независимо локализованы на поверхности энтероцита, но, по-видимому, комплексируются внутриклеточно в параферритин. Белками, обеспечивающими перенос железа в плазму крови являются гепестин и базолатеральный транспортер железа.

Кроме того, на процессы всасывания существенно влияет и состав пищи.

Так, аскорбиновая кислота повышает всасывание Fe^{3+} и в меньшей степени Fe^{2+} , фосфаты и фитаты снижают абсорбцию на 50 % (табл. 3).



Рисунок 2 – Биодоступность различных форм железа

Таблица 3 - Влияние веществ продуктов питания на абсорбцию железа

Влияние на абсорбцию железа	Продукты питания	Вещества
Повышение	Мясо, птица,	Аскорбиновая кислота
	Рыба	Янтарная кислота
	Материнское молоко	Молочная кислота
	Фруктовые соки	Лимонная кислота
Понижение	Коровье молоко, сыр	Фитаты
	Яйца	Полифенол
	Пшеничные отруби	Оксалаты
	Чай, кофе	Кальций

Всасывание железа происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника, причем наиболее интенсивно в дуоденальных энтероцитах. Энтероциты, способные к транспорту железа, дифференцируются из полипотентных клеток-предшественников, находящихся внутри кишечных крипт. Предшественник действует только как сенсор потребностей организма в железе, а дифференцированный энтероцит способен транспортировать железо. Белки, необходимые для всасывания, депонирования и экспорта алиментарного

железа, экспрессируются в энтероците. В настоящее время известно несколько белков, обеспечивающих процесс всасывания железа - мобилферрин и b_3 -интегрин для Fe^{3+} , двухвалентный транспортер металлов (divalent metal transporter, DMT-1) для Fe^{2+} . Облегчает абсорбцию соединений железа стимулятор транспорта железа (stimulator of iron transport, SFT). Эти белки обеспечивают поступление железа в энтероциты. Миграция железа в кровь из клеток кишечника осуществляется базолатеральным транспортером железа, гефестином (представляет собой гомолог церулоплазмينا) и комплексом трансферринового рецептора с белком наследственного гемохроматоза. Перечисленные переносчики железа присутствуют не только в энтероцитах, но и в ядросодержащих клетках.

Количество железа, которое всасывается в клетки слизистой оболочки кишечника, как правило, превышает потребности организма. Поступление железа из энтероцитов в кровь зависит от скорости синтеза в них белка апоферритина. Апоферритин связывает железо в энтероцитах и превращается в ферритин, который остаётся в энтероцитах. Таким способом снижается поступление железа в капилляры крови из клеток кишечника. Когда потребность в железе невелика, скорость синтеза апоферритина повышается. Постоянное слущивание клеток слизистой оболочки в просвет кишечника освобождает организм от излишков железа. При недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется.



Рис. 3 - Поступление экзогенного железа в ткани.

Всасывание железа в соответствии с его потребностями в организме регулируется несколькими путями: количеством и формой железа, поступающего с пищей (алиментарный регулятор), общим содержанием железа в организме (депо-регулятор), балансом между активностью эритропоэза в костном мозге и снабжением данного процесса железом (эритроидный регулятор).

После абсорбции в желудочно-кишечном тракте железо с помощью трансферрина (ТФ) транспортируется к клеткам различных органов и тканей и поступает внутриклеточно. Трансферрин - гликопротеин, который синтезируется в печени и связывает только окисленное железо (Fe^{3+}). Поступающее в кровь железо окисляет фермент ферроксидаза, известный как медьсодержащий белок плазмы крови церулоплазмин. Одна молекула трансферрина может связать один или два иона Fe^{3+} , но одновременно с анионом CO_3^{2-} с образованием комплекса трансферрин-2 ($\text{Fe}^{3+}\text{-CO}_3^{2-}$). В норме трансферрин крови насыщен железом приблизительно на 33%. Железо достаточно прочно связано с ТФ, поэтому его поступление в клетку опосредовано трансферриновым рецептором (Rтф), который обнаружен так же на базолатеральной мембране абсорбтивных клеток кишечника для получения информации о состоянии метаболизма железа и регуляции его поглощения. Rтф представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух идентичных полипептидных цепей, молекулярная масса каждой из которых равняется 95 кДа. Связывание ТФ с Rтф является рН-зависимым обратимым процессом и контролируется содержанием железа в ТФ. Поступление железа в клетку с ТФ, обладающего наибольшим сродством к Rтф, происходит путем эндоцитоза в составе эндосом, в которых за счет протонной помпы рН снижается до 5,4, что приводит к распаду железо-белкового комплекса. В результате взаимодействия ТФ со специфическими мембранными рецепторами в цитозоле клетки образуется комплекс Ca^{2+} -кальмодулин-ПКС, который фосфорилирует рецептор трансферрина и вызывает образование эндосомы. АТФ-зависимый протонный насос, находящийся в мембране эндосомы, создаёт

кислую среду внутри эндосомы. В кислой среде эндосомы железо освобождается из ТФ. После этого комплекс рецептор - апотрансферрин возвращается на поверхность плазматической мембраны клетки. При нейтральном значении рН внеклеточной жидкости апотрансферрин изменяет свою конформацию, отделяется от рецептора, выходит в плазму крови и становится способным вновь связывать ионы железа и включаться в новый цикл его транспорта в клетку.

В тканях железо используется для синтеза железосодержащих белков или депонируется в ферритине. Ферритин - олигомерный белок с молекулярной массой 500 кД. Он состоит из тяжёлых (21 кД) и лёгких (19 кД) полипептидных цепей, составляющих 24 протомера. Разный набор протомеров в олигомере ферритина определяет образование нескольких изоформ этого белка в разных тканях. Ферритин представляет собой полую сферу, внутри которой может содержаться до 4500 ионов трёхвалентного железа, но обычно содержится менее 3000. Тяжёлые цепи ферритина окисляют Fe^{2+} в Fe^{3+} . Железо в виде гидроксидфосфата находится в центре сферы, оболочка которой образована белковой частью молекулы. Оно поступает внутрь и освобождается наружу через каналы, пронизывающие белковую оболочку апоферритина, но железо может откладываться и в белковой части молекулы ферритина. Ферритин содержится почти во всех тканях, но в наибольшем количестве в печени, селезёнке и костном мозге. Незначительная часть ферритина экскретируется из тканей в плазму крови. Поскольку поступление ферритина в кровь пропорционально его содержанию в тканях, то концентрация ферритина в крови - важный диагностический показатель запасов железа в организме при сидеропении.

Содержание железа в клетках определяется соотношением скоростей его поступления, использования и депонирования и контролируется двумя молекулярными механизмами. Скорость поступления железа в неэритроидные клетки зависит от количества белков-рецепторов трансферрина в их мембране. Избыток железа в клетках депонирует ферритин. Синтез ферритина и

рецепторов трансферрина регулируется уровнем трансляции этих белков и зависит от содержания железа в клетке.

Внутриклеточный свободный пул железа регулирует пролиферацию клетки, синтез геминовых белков, экспрессию Ртф. В эритроидных клетках железо, высвобождаемое из эндосом, переносится в митохондрии и используется для синтеза гема. Эритробласт может одновременно присоединять 100 000 молекул ТФ и получать 200 000 молекул железа. Не утилизированное эритроидными клетками железо запасается в селезенке, печени и костном мозге в виде ферритина. При перегрузке железом количество клеточных и растворимых рецепторов уменьшается. При сидеропении экспрессия Ртф увеличивается и одновременно снижается количество внутриклеточного ферритина. Чем выше плотность экспрессированных Ртф, тем более выражена пролиферативная активность клетки.

Контролируется экспрессия Ртф взаимодействием регуляторного клеточного белка (iron regulatory proteins — IRPs) с мРНК Ртф, имеющей железочувствительный элемент (iron responsive element — IRE). Регуляторный клеточный белок при высоком содержании железа в клетке включает кристаллы Fe_4S_4 и становится неспособными реагировать с железочувствительным элементом мРНК Ртф. Связывание железочувствительного элемента с регуляторным клеточным белком стабилизирует мРНК, усиливает синтез Ртф и внутриклеточное поступление железа. На нетранслируемом 3'-конце мРНК рецептора трансферрина и на нетранслируемом 5'-конце мРНК апоферритина имеются шпильчатые петли - железочувствительные элементы IRE (рис. 4). Причём мРНК рецептора трансферрина имеет пять петель, а мРНК апоферритина – только одну. Эти участки мРНК могут взаимодействовать с регуляторным IRE-связывающим белком. При низких концентрациях железа в клетке IRE-связывающий белок соединяется с IRE мРНК апоферритина и препятствует присоединению белковых факторов инициации трансляции (рис. 4, а). В результате этого снижаются скорость трансляции апоферритина и его содержание в клетке.

Вместе с тем при низких концентрациях железа в клетке IRE-связывающий белок связывается с железочувствительным элементом мРНК рецептора трансферрина и предотвращает её разрушение ферментом РНК-азой. Это вызывает увеличение количества рецепторов трансферрина и ускорение поступления железа в клетки. При повышении содержания железа в клетке в результате его взаимодействия с IRE-связывающим белком происходит окисление SH-групп активного центра этого белка и снижение сродства к железочувствительным элементам мРНК. Это приводит к двум последствиям: во-первых, ускоряется трансляция апоферритина (рис. 4, б), во-вторых, IRE-связывающий белок освобождает шпилечные петли мРНК рецептора трансферрина, и она разрушается ферментом РНК-азой, в результате снижается скорость синтеза рецепторов трансферрина. Ускорение синтеза апоферритина и торможение синтеза рецепторов трансферрина вызывают снижение содержания железа в клетке. Способностью взаимодействовать с комплексом ТФ-Fe обладает не только классический Rтф, но и недавно открытый Rтф 2, который имеет меньшее сродство к ТФ, экспрессирован преимущественно в ткани печени и на его экспрессию не влияет содержание внутриклеточного железа. В целом эти механизмы регулируют содержание железа в клетках и его использование для синтеза железосодержащих белков (табл. 4).

Таблица 4 - Регуляция содержания внутриклеточного железа

	Внутриклеточное железо	
	Высокое содержание	Низкое содержание
IRP1	Не связывается с IRE	Связывается с IRE
IRP1	Деградация	Связывается с IRE
Синтез ферритина	Активируется	Реперессируется
Синтез Rтф	Снижается	Увеличивается

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Железодефицитная анемия (ЖДА) – патологическое состояние, обусловленное дефицитом железа в организме, характеризующееся

трофическими расстройствами в тканях и анемией в результате нарушения синтеза гемоглобина.

Железодефицитные состояния являются самой частой причиной развития анемии во всех группах населения в любой стране мира. Наиболее подвержены возникновению дефицита железа (ДЖ) такие возрастные категории населения, как дети и женщины репродуктивного возраста (рис. 4).



Рисунок 4 – Распространенность дефицита железа в мире (2001г.).

Доля ЖДА в общей структуре анемий у детей составляет 90 %. Это заболевание возглавляет перечень самых распространенных болезней и встречается у 50 % детей до 12 лет. В экономически развитых странах ЖДА встречается у 20 % детей до 4 лет и у 5,9 % в возрасте 5–14 лет, а в развивающихся странах эти показатели составляют 39 и 48,1 % соответственно. В России частота ЖДА за последнее десятилетие по данным МЗ РФ возросла в 6,3 раза, а распространенность ЖДА среди детей в разных регионах составляет от 14 до 38,9 %. В Республике Беларусь ЖДА страдает каждый четвертый ребенок первого года жизни, каждая шестая девочка-подросток, каждая третья

беременная женщина. В среднем в Беларуси частота ЖДА у детей и женщин репродуктивного возраста составляет 30 - 37 %.

СТАДИИ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

При прогрессировании дефицита железа в организме последовательно развиваются несколько стадий сидеропении: изначально уменьшается количество этого биометалла в резервном фонде (депо), гемоглобиновый фонд расходуется в последнюю очередь (рис. 5). Поэтому собственно ЖДА всегда предшествует латентный дефицит железа (ЛДЖ).



Рисунок 5 – Этапы развития дефицита железа

Состояние ЛДЖ можно разделить на два этапа: прелатентный дефицит железа, когда расходуется резервный фонд и латентный (клинический) дефицит железа, когда присоединяется снижение количества железа тканевого и транспортного фондов. При усугублении сидеропении в организме истощается гемоглобиновый фонд и развивается анемия (табл. 5).

Таблица 5 – Стадии формирования дефицита железа в организме

Стадии дефицита железа (развиваются последовательно)	Клинико – лабораторная характеристика
<i>прелатентный дефицит железа</i>	снижение концентрации ферритина в сыворотке крови
<i>латентный дефицита железа</i>	наличие сидеропенического синдрома снижение концентрации СФ, СЖ, % НТФ и повышение ОЖСС
<i>железодефицитная анемия</i>	признаки ЛДЖ и наличие гипохромной микроцитарной анемии

В развитие дефицита железа вовлечены два основных механизма: уменьшение снабжения организма железом вследствие нарушения поступления

или избытка потерь и повышенная потребность в железе. Достаточно редкими причинами дефицита железа в организме являются генетически детерминированные нарушения его метаболизма: атрансферринемии и дисрегуляция синтеза гепсидина.

Повышенные потери железа из организма обусловлены острой или хроническими кровопотерями, которые носят разнообразный характер в зависимости от локализации и причины: из различных отделов желудочно – кишечного тракта в результате дивертикулеза, грыж, язвенного поражения, глистной инвазии (анкилостомоз) и т.п., из органов мочевыделительной системы, из дыхательных путей, при меноррагиях, травмах, гемодиализе и т.д.

Дефицит поступления железа с пищей может быть обусловлен неадекватным его содержанием в продуктах питания или нарушением пищевого режима: вегетарианство, диеты с низким содержанием животных белков, однообразное (молочное, мучное и т.п.) питание.

Нарушение всасывания железа возможно при патологии желудочно-кишечного тракта и печени: инфекционное поражение кишечника, синдром мальабсорбции, резекции желудка и кишечника, нарушение кислотообразующей функции желудка, дисбиозы кишечника, нарушение пассажа желчи и т.д.

Дефицит резерва железа в организме развивается при рождении недоношенного ребенка, нарушении передачи железа плоду через плаценту (наличие токсикоза, кровопотери, гипоксии, сидеропении у матери, многоплодная беременность). Здоровый доношенный ребенок рождается с общим фондом железа около 250 мг (70-75 мг/кг массы тела), полученным от матери. При этом резервный фонд железа плода формируется, в основном, с 28 недели гестационного возраста.

Повышенные потребности организма в железе возможны при интенсивном росте у недоношенных, крупных младенцев, в пре- и пубертатный периоды, при значительных физических нагрузках у спортсменов, беременности и лактации.

Нарушение транспорта железа является редкой причиной сидеропении и связано с недостаточным количеством или низкой функциональной активностью трансферрина.

Нарушение регуляции синтеза гепсидина обусловлено мутацией на уровне гена матриптазы (TMPRSS6), что приводит к избыточной продукции гепсидина и замедлению поступления железа из энтероцита в плазму крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

В зависимости от этиопатогенеза и стадии сидеропении железодефицитные состояния классифицируются на два основных вида:

1. Латентные формы дефицита железа (прелатентный и латентный дефицит)
2. Железодефицитная анемия
 - Постгеморрагическая ЖДА
 - Алиментарная ЖДА
 - ЖДА при повышенной потребности в железе
 - ЖДА при недостаточном исходном уровне железа
 - ЖДА при резорбционной недостаточности
 - ЖДА при нарушении транспорта железа
 - Железодефицитная железорефрактерная анемия

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

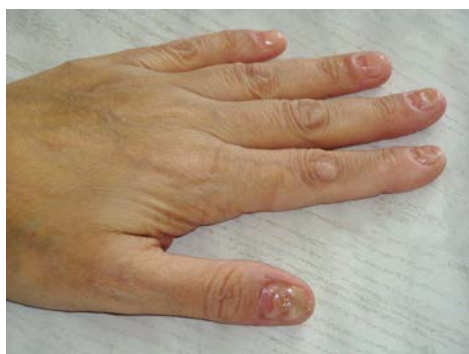
Клиническая картина ЖДА складывается из анемического синдрома, связанного с недостаточным обеспечением тканей кислородом, и сидеропенических симптомов, являющихся специфическими для дефицита железа в организме. ***Анемический синдром*** неспецифичен, проявляется бледностью кожных покровов и слизистых, повышенной утомляемостью, слабостью, сонливостью, головокружением, тахикардией, одышкой при привычной физической нагрузке, гемодинамические нарушения. Выраженность клинических проявлений анемического синдрома при ЖДА слабо коррелирует с уровнем концентрации гемоглобина. За счет медленного прогрессирования

дефицита железа в организме формируется адаптация к этому патологическому состоянию, в результате чего даже при тяжелой степени анемии сохраняется компенсированное состояние пациента, и такие явления прогрессирующей анемии, как гемодинамические нарушения и анемическая кома, наблюдаются при ЖДА весьма редко.

Сидеропенический синдром обусловлен, в первую очередь, значительным ухудшением энергетического метаболизма в результате недостатка железа, поэтому затрагивает практически все системы организма и ассоциируется с целым рядом негематологических проявлений:

- *изменение кожи и её придатков*, которое характеризуется снижением эластичности и сухостью кожных покровов, наличием очагов лихенификации на разгибательных поверхностях крупных суставов, сухостью, ломкостью и повышенным выпадением волос, появлением исчерченности и деформации ногтей в виде уплощения в центре и утолщения дистальных отделов (рис. 6)

- *атрофические изменения слизистых оболочек* в виде атрофических гингивитов, стоматитов, глосситов, эзофагитов, дисфагии, характеризующейся затруднением глотания сухой пищи и развитием болезненных спазмов пищевода (синдром Пламмера - Вильсона)



а

б

Рисунок 6 – Проявления сидеропенического синдрома (а - типичная деформация ногтей; б – ангулярный стоматит)

- *извращение вкуса и запаха* (*pica chlorotica*) в виде стремления употреблять в пищу несъедобные вещества - мел, зубной порошок, песок, уголь, глину, сырые продукты (крупы, тесто, мясной фарш и т.п.), а также

пристрастие к необычным запахам (керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин и т.п.)

- *мышечная гипотония* проявляется снижением силы мускулатуры, в первую очередь сфинктеров (императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи и газов при кашле и смехе и т.п.) и конечностей

- *сидеропеническая дистрофия эндотелия сосудов* выражается клинически пастозностью и отеками (наиболее характерны отеки век)

- *психо – неврологические нарушения* проявляются снижением умственных и познавательных способностей (угнетение центров оптической памяти, концентрации внимания, сенсорной речи, беглости речи и др.) и обусловлены дефектом функционирования дофамин-, серотонин- и ГАМК-эргических систем. Дофамин, являющийся основным нейротрансмиттером экстрапирамидной системы, участвует в когнитивных и аффективных реакциях, а железосодержащие ферменты-оксидазы, участвующие в работе нейротрансмиттерных систем, регулируют поведение, сон, эмоциональный тонус, циркадные ритмы, уровень тревожности, реакции на стресс, двигательную активность. Многочисленными исследованиями доказано, что от уровня железа в организме зависят активность левого полушария и затылочной доли обоих полушарий головного мозга, умственные способности человека и степень миелинизации нервных волокон. Низкий уровень ферритина сыворотки коррелирует со снижением активности центров оптической памяти, беглости речи, визуальной и сенсорной речи, познавательной активности и степенью ослабления памяти.

Поскольку головной мозг ребенка начинает развиваться с 9-ого месяца беременности, процесс этот продолжается и в первый год жизни, чрезвычайно важно избегать недостатка железа в этот период. Нужно отметить, что дефекты, вызываемые недостатком железа во время раннего детского возраста, могут быть необратимыми и иметь отсроченные последствия во взрослой жизни. Это становится еще более очевидным, если принимать во внимание то, что большая часть (80 %) железа, обнаруживаемого в головном мозге взрослого человека,

откладывается в первую декаду жизни. Наиболее поразительные результаты были получены, когда дети, страдающие анемией в раннем возрасте, были повторно обследованы через 5 лет (191 ребенок). Полученные результаты сравнивали с таковыми контрольной группы детей, имевших нормальные показатели Hb в младенчестве. Все результаты тестов, которые, главным образом, анализировали деятельность доминантного полушария головного мозга, продолжали оставаться на более низком уровне, чем в контрольной группе. Это может быть следствием воздействия, оказываемого недостаточностью железа на доминантное полушарие. Количество баллов, оценивающих визуально-слуховую память (центры которой расположены в правом полушарии) было единственным показателем, не отличающимся от такового контрольной группы. Чем сильнее у младенцев выражена анемия или дефицит железа, определяемый после лечения, тем больше отличаются результаты тестов у этих детей в возрасте 5 лет от результатов контрольной группы. Дальнейшие исследования показали, что до 30% детей, имевших дефицит железа в младенчестве, значительно отстают в обучении в десятилетнем возрасте.

– *периодический субфебрилитет, спленомегалия и снижение иммунологической реактивности*, по-видимому, представляют собой звенья одного процесса и обусловлены как функциональным дефектом фагоцитов в условиях сидеропении и связанного с этим оксидативного стресса, так и ингибированием активности ключевого провоспалительного цитокина IFN- γ , который является центральным звеном координации клеточноопосредованных иммунных механизмов, направленных против патогенов. Дефицит метаболически активного железа может усиливать иммунный ответ посредством IFN- γ опосредованной стимуляции эффекторных иммунных механизмов.

ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

В клинической практике железодефицитные состояния, как правило, выявляются при проведении плановых обследований или при контроле

гемограммы во время инфекционно - воспалительного заболевания. В этом случае последовательность диагностического поиска можно условно представить в виде нескольких этапов: установление наличия анемического и /или сидеропенического синдрома, доказательство наличия анемии, доказательство железодефицитного характера анемии, установление причины ЖДА. Предположение о наличии дефицита железа возникает при обнаружении классических клинических признаков сидеропении, наличии в анамнезе эпизодов ЖДС, наличии хронических кровопотерь, хронических инфекционных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Изменения в гемограмме при ЖДА характеризуются как гипохромная микроцитарная, гипер-, реже норморегенераторная, анемия (табл. 6). Однако, эритроцитарные индексы, MCV и MCH, отражают усредненные показатели всей популяции циркулирующих эритроцитов, поэтому на ранних этапах ЖДА морфологический анализ оказывается более достоверным. В последние годы, благодаря использованию нового поколения анализаторов проточной цитометрии, появилась возможность выявлять процент эритроцитов с недостаточной гемоглобинизацией. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците так же отражает степень инкорпорации железа для синтеза гемоглобина и является ранним индикатором железодефицитного эритропоэза.

Критерием диагностики степени тяжести ЖДА служит концентрация гемоглобина в периферической крови. Диагноз анемии у детей правомочен при снижении показателей Hb ниже следующих значений:

- 1–3 сутки жизни — менее 180 г/л;
- 4–14 дни жизни — менее 160 г/л;
- 2-4 недели жизни — менее 120 г/л;
- 1 месяц – 3 года жизни — менее 115 г/л;
- старше 3 лет — менее 120 г/л

Степени тяжести ЖДА формируются так же по степени снижения концентрации гемоглобина:

легкая – снижение концентрации Hb на 1 ед менее нижней границы возрастной нормы до 90 г/л;

средняя - снижение концентрации Hb от 89 до 70 г/л;

тяжелая - снижение концентрации Hb ≤ 69 г/л.

Доказательством железодефицитного характера выявленной гипохромной микроцитарной анемии служат результаты лабораторного исследования метаболизма железа: снижение уровня сывороточного ферритина, процента насыщения трансферрина железом (% НТФ), уровня сывороточного железа (СЖ), повышение содержания свободных эритроцитарных протопорфиринов (СЭП), общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки (табл. 6). В последние годы для диагностики ЖДА с успехом используется определение уровней свободного протопорфирина IX, который в меньшей степени (по сравнению с уровнем сывороточного ферритина) подвержен суточным изменениям, и сывороточных рецепторов. Растворимый рецептор трансферрина представляет собой фрагмент мембраносвязанного белка, его концентрация пропорциональна клеточной экспрессии трансферринового рецептора и увеличивается с потребностями клетки в железе и пролиферацией эритроидных предшественников. Этот тест повышен только при сидеропении и имеет нормальное значение при других гипохромных анемиях.

Таблица 6 – Диагностические лабораторные критерии железодефицитной анемии и латентного дефицита железа

Лабораторные параметры	Железодефицитная анемия	Латентный дефицит железа	Прелатентный дефицит железа
<i>Гемограмма</i>			
MCV	↓	N или ↓	N
MCH	↓	N или ↓	N
Hb	↓	N	N
Rt	↑ или N	N	N
RDW	↑	N	N
<i>Биохимический анализ крови</i>			
СФ	↓	↓	↓
% НТФ	↓	↓	N
СЭП	↑	N или ↑	N
СЖ	↓	↓	N
ОЖСС	↑	↑	N

Пункция костного мозга для анализа миелограммы при лабораторном доказательстве железодефицитного характера анемии не требуется.

Исследование костного мозга проводится при рефрактерности к парентеральной ферротерапии или при наличии сопутствующей стойкой тромбоцитопении и/или лейкопении. При ЖДА костный мозг характеризуется эритроидной нормобластической гиперплазией с преобладанием процессов пролиферации над процессами гемоглобинизации (снижение индекса созревания нормобластов и количества сидеробластов).

Обязательным этапом диагностического комплекса является выявление причины, вызвавшей ЖДА, хотя этот диагностический поиск не относится к доказательству собственно ЖДА и служит основой для вторичной профилактики. Методы установления причины дефицита железа в организме выбираются индивидуально в зависимости от данных анамнеза, возраста пациента, сопутствующей патологии и включают оценку величины кровопотери во время менструального цикла, исследование желудочно-кишечного тракта на предмет явных или оккультных кровотечений и заболеваний, их вызывающих (определение крови в каловых массах, фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, анализ крови на антитела к гельминтам (анкилостомам) и др.), анализ мочи по Нечипоренко и т.п.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Железодефицитные анемии нередко приходится дифференцировать от других гипохромных анемий, которые наблюдаются при хронических болезнях, острых инфекционных заболеваниях, талассемии и нарушениях синтеза или утилизации порфиринов (рис. 7, табл. 7).

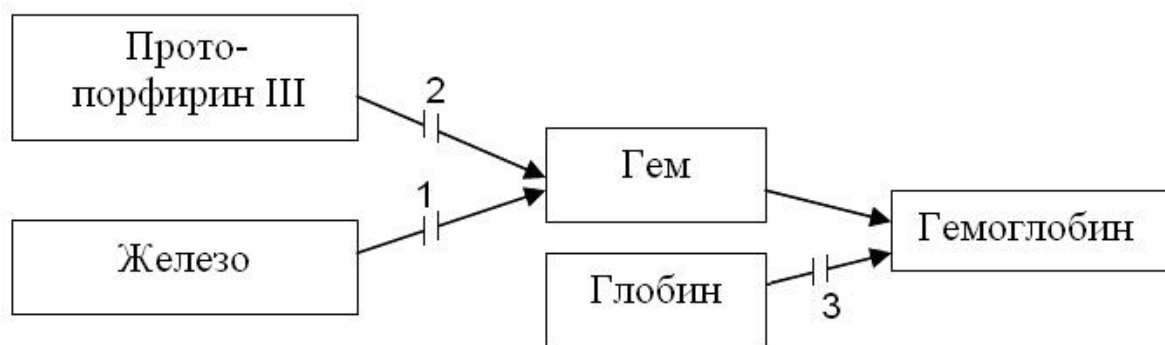


Рисунок 7 – Возможные причины развития гипохромных анемий (1 – дефицит железа, 2 – нарушение порфиринового обмена, 3 – нарушение синтеза цепей глобина)

Анемии хронических болезней представляют собой продукт активированной иммунной системы, использующей защитную стратегию удержания железа от патогенов до момента повышения эффективности ее работы. Эта патология не является отдельной нозологической формой или синдромом, а представляет собой собирательное понятие, основой которого является общность патогенетических механизмов. Диагностируется при воспалительных процессах (хронические инфекции, хронические иммуноопосредуемые заболевания), злокачественных новообразованиях, эндокринопатиях, заболеваниях почек, хронической сердечной недостаточности. Дефект эритропоэза при АХБ происходит вследствие изменения метаболизма железа (транспорт железа в обход эритрона в резервный фонд), ингибирования пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников, снижения количества эритропоэтина и/или чувствительности эритроидных клеток к стимуляции эритропоэтином, а так же уменьшения продолжительности жизни эритроцитов. Ведущая роль в иницировании этих процессов принадлежит провоспалительным цитокинам и активации гепсидина (рис. 8).

При АХБ запасы железа нормальны или увеличены, о чем свидетельствует показатель СФ. Значения ОЖСС и % НТФ чаще нормальные. Снижение параметра сывороточного железа (негативная реакция острой фазы) не свидетельствует о его дефиците (табл. 7).

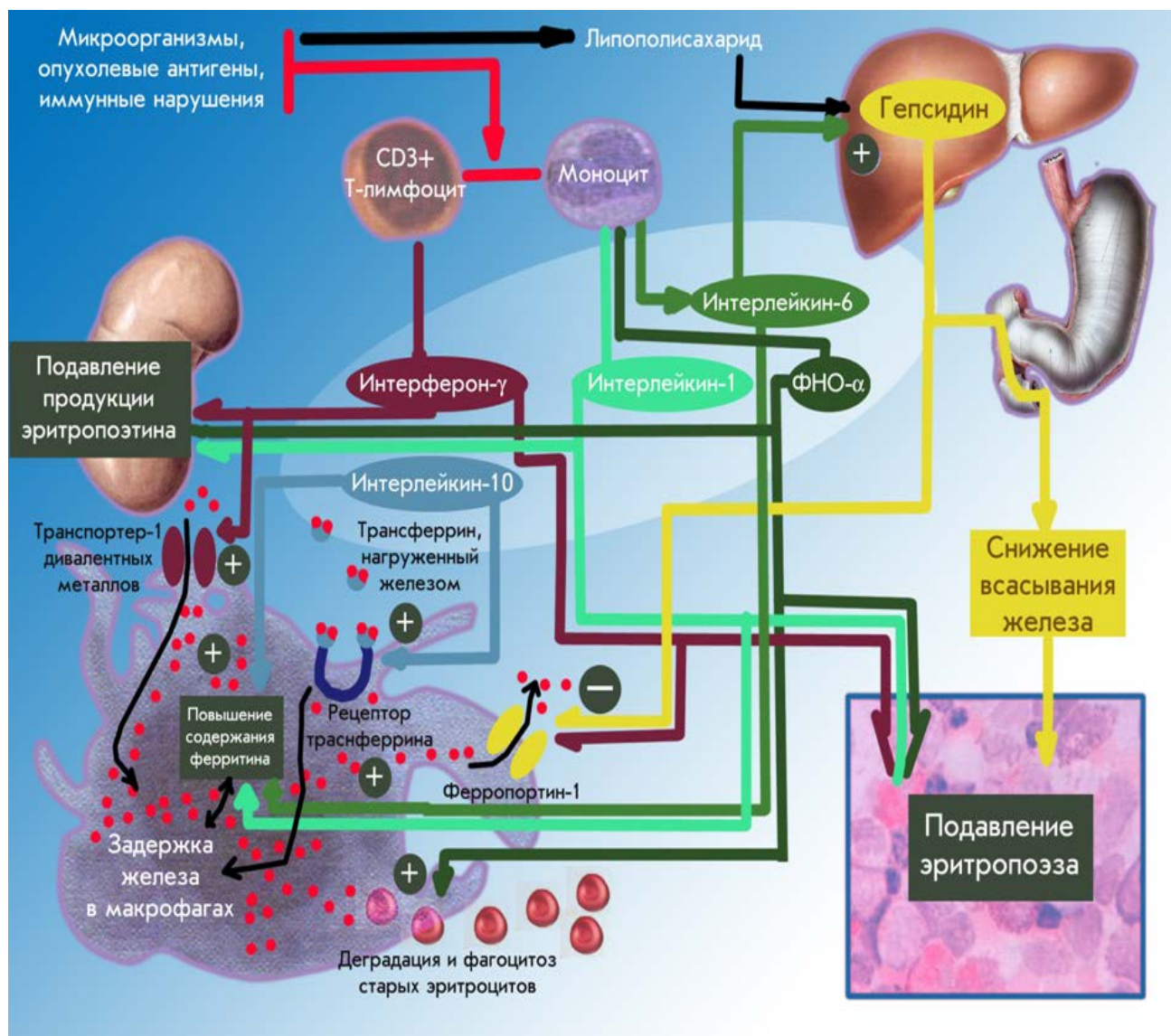


Рисунок 8 – Схема патогенеза анемии хронических болезней

Острые инфекционные анемии являются результатом перераспределения железа в организме между фондами в пользу тканевого и острой стимуляции иммунитета, когда активированные инфекционными агентами Т-клетки и макрофаги запускают цитокиновый каскад. Следствием реализации эффектов провоспалительных цитокинов является стимуляция синтеза гепатоцитами гепсидина и блокировка экспорта железа из энтероцитов и макрофагов для синтеза гемоглобина. Лабораторно острые инфекционные анемии характеризуются гипохромной или нормохромной анемией, как правило, легкой или средней степени тяжести, снижением уровня СЖ, % НТФ при высоких значениях СФ (табл. 7).

Таблица 7 - Основные дифференциально - диагностические признаки гипохромных анемий

Основные признаки	Вид анемии				
	ЖДА	АХБ	острые инфекционные анемии	порфирии	талассемии
Содержание СЖ	Снижение	Повышение	Норма	Норма	Повышение
ОЖСС	Повышение	Снижение	Норма	Норма	Снижение
Содержание СФ	Снижение	Повышение	Повышение	Норма	Повышение
Rt в ПК	Норма	Норма или снижение	Норма или повышение	Норма	Повышение
Мишеневидность Eг	Может быть	Может быть	Отсутствует	Отсутствует	Выражена
Базофильная пунктация Eг	Отсутствует	Имеется	Отсутствует	Отсутствует	Имеется
Количество сидеробластов и сидероцитов	Снижение	Повышено	Повышение	Повышение	Повышение
Непрямой билирубин	Норма	Норма	Норма	Норма	Часто повышение
Сидеропенический синдром	Имеется	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Эффект от ферротерапии	Имеется	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
RDW, %	Повышение	Норма	Норма	Повышение	Повышение
Rтф	Повышение	Норма	Норма	Норма	Норма

Анемии, обусловленные нарушением синтеза порфиринов (порфирии) – это состояния, объединяющие в одну группу наследственные и приобретенные дефекты синтеза гема – компонента митохондриальных и микросомальных ферментов, который синтезируется и используется всеми тканями организма, а

в особенности – эритроцитами и печенью. Каждый тип порфирии характеризуется специфическим видом накопления биохимических предшественников гема в зависимости от места нарушения в цепи его биосинтеза. Приобретенные состояния нарушения порфиринового обмена связаны, как правило, со свинцовой интоксикацией. Порфирии лабораторно характеризуются гипохромной анемией с высоким содержанием сидеробластов и нормальными показателями метаболизма железа (табл. 7).

Талассемии представляют собой гетерогенную группу гемоглобинопатий, в основе которых лежит снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру гемоглобина А. Патогенез связан с мутацией в локусах глобина, в результате чего нарушается синтез глобиновой цепи. Преципитаты избыточного количества нормальных глобиновых цепей удаляются из эритроцитов и эритрокариоцитов. При этом клетки разрушаются преимущественно в селезенке и костном мозге, что проявляется симптомами гемолиза (гипербилирубинемия, спленомегалия, желтуха). Неэффективный эритропоэз способствует расширению плацдарма кроветворения, что отражается на структуре скелета. Гипохромная анемия развивается как следствие неадекватного синтеза гемоглобина, при этом метаболизм железа в организме сохраняется (табл. 7). Диагноз подтверждается анализом электрофореза Hb, цитогенетическими и молекулярно – биологическими исследованиями (ДНК-нарушения, делеция 11 хромосомы).

ТЕРАПИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТЯНИЙ

Лечебная тактика при ЖДА должна основываться на точном знании характера и причин заболевания, носить патогенетический характер и следовать определенным принципам. Лечение препаратами железа должно быть длительным (минимум 10 недель) и складывается из 2 этапов: купирование анемии, проводимое до нормализации показателей гемоглобина, и восполнение депо железа.

В педиатрии суточная доза ферропрепарата для терапии per os

рассчитывается по содержанию элементарного (ионизированного) железа в зависимости от степени тяжести анемии и возраста ребенка (табл. 8) и предлагается в 1 - 2 приема (без дробления лекарственной формы в виде капсулы и драже) за 20 – 30 минут до еды.

Таблица 8-Расчет суточного количества железа для пероральной ферротерапии

Возраст	Степень тяжести ЖДА		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
0 – 3 года	5 мг/кг/сут	5 – 7 мг/кг/сут	8 – 10 мг/кг/сут
дети старше 3 лет с массой тела до 50 кг	3 - 5 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	6 – 7 мг/кг/сут
дети с массой тела 50 кг и более	2 – 4 мг/кг/сут		

Выбор ферропрепарата для проведения терапии ЖДА зависит от требуемой суточной дозы железа, его содержания в единице препарата, лекарственной формы, химической структуры, степени абсорбции железа. Лекарственные препараты, содержащие железо, различаются по химической структуре, способу введения, присутствию в их составе других компонентов (табл. 9). На основании различий в механизме всасывания железа современные железосодержащие препараты разделяют на 2 основные группы: ионные железосодержащие препараты (солевые, полисахаридные соединения Fe) и неионные соединения (гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного Fe).

Требования к препаратам железа для приема внутрь, используемым в детской практике, достаточно высоки:

- значительная биодоступность
- высокая безопасность
- хорошие органолептические характеристики
- наличие различных лекарственных форм, удобных для пациентов всех возрастов
- комплаентность

Таблица 9 – Пероральные препараты для ферротерапии

Название	Лекарственная форма	Состав	Содержание Fe (мг)
Актиферрин	капсулы	Fe сульфат	34,5 мг/капс
	сироп		34,5 мг/5 мл
	капли		9,8 мг/мл
Гемофер	капли	Fe хлорид	45/мл
	сироп		45/мл
Гемофер пролонгатум	драже	Fe сульфат	105
Гино-тардиферон	табл.	Fe сульфат, фолиевая кислота 350 мкг	80
Изаирон	капс.	Fe сульфат, микроэлементы	30
Интрафер	сироп	Fe сахарат, сорбит, лимонная кислота	50/мл
Калтрейт	табл.	Fe фумарат, карбонат Ca, vit. D	18
Каферид	табл.	окись Fe, цветки календулы	100
Конферон	капс.	Fe сульфат, сукцинат Na	50
Мальтофер	капли табл. жеват.	полимальтозный комплекс Fe гидроксида	50/мл 100/табл.
Мальтофер - Фол	табл.	полимальтозный комплекс Fe гидроксида, фол. к-та	100
Матерна	табл	ретинол 5000МЕ, токоферол 30МЕ, D ₃ 400МЕ, С 100мг, тиамин 3мг, В ₂ 3,4мкг, пантотен.к-та 10мг, В ₆ 10мг, В ₁₂ 12мкг, фолиевая к-та 1мг, никотинамид 20мг, биотин 30мкг, J 150мкг, Fe 60мг, Ca 250мг, Mg 25мг, Cu 2мг, Mn 5мг, Zn 25мг, Cr 25мкг, Mo 25мкг	
Орферон	сироп	Fe сахарат, казеин	20/мл
Резоферон	сироп	Fe сахарат, микроэлементы	40/мл
Сироп алоэ с Fe	сироп	Fe хлорид, сок алоэ, лимонная кислота	5/мл
Сорбифер дурулес	табл.	Fe сульфат, аскорбиновая кислота 60 мг	100
Тардиферон	драже	Fe сульфат, аскорбиновая к-та, мукопротеазы	50
Тардиферон ретард	драже	Fe сульфат, аскорбиновая к-та, мукопротеазы	80
Тотема	амп. 10 мл	Fe глюконат, Mg, Cu	5 мг/мл
Фенюльс	капс.	Fe сульфат, аскорбиновая к-та, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, Ca пантотенат	45
Феосол	капс.	Fe сульфат, ферменты	50
Ферамид	табл.	Fe хлорид, никотинамид	20; 100
Ферлатум	фл. 15мл	Fe протеинсукцинилат	40мг/флакон
Феросанол	сироп табл.	Fe сульфат, микроэлементы	40/мл 30/табл.
Ферро-III	жеват. табл.	Fe (III) гидроксид полимальтозный комплекс	100/табл.
Ферро-фольгамма	капс.	Fe сульфат, аскорбиновая кислота 100 мг, фолиевая кислота 5 мг, цианокобаламин 10 мкг	37/капс.
Ферплекс	сироп, порошок	Fe протеин-сукцинат, лактоза, сорбит	40/мл
Ферретаб композитум	капс.	Fe фумарат, фолиевая кислота 0,5 мг	50 мг/капс.
Ферро-град-С	табл.	Fe сульфат, аскорбиновая кислота	105
Ферро-градумент	табл.	Fe сульфат, мукопротеазы	105
Феррокаль	табл.	Fe сульфат, фосфат Ca, церебролецитин	40
Ферроплекс	драже	Fe сульфат, аскорбиновая кислота	10
Ферроцерон	капс.	натриевая соль ферроцена	40
Фефол	капс.	Fe сульфат	330
Ферро – Фольгамма	капс.	Fe сульфат, аскорбиновая к-та, фолиевая к-та, В ₁₂	37
Феррум - Лек	сироп	полимальтозный комплекс Fe гидроксида	10/мл
	табл.		100
Фитоферролактол	табл.	Fe лактат, фитин	200
Хеферол	капс.	Fe фумарат	100
Эритротон	драже	Fe хлорид, микроэлементы	50

В современной медицинской практике этим критериям в наибольшей степени отвечают препараты на основе *полимальтозного комплекса*. Структура полимальтозного комплекса железа максимально приближена к структуре естественных соединений железа с ферритином (рис. 9). Полинуклеарное железо (III)-оксигидроксидное ядро окружено карбогидратными лигандами, поэтому водорастворимо при широком диапазоне pH. Этот высоко стабильный комплекс не вызывает высвобождения ионизированного железа.

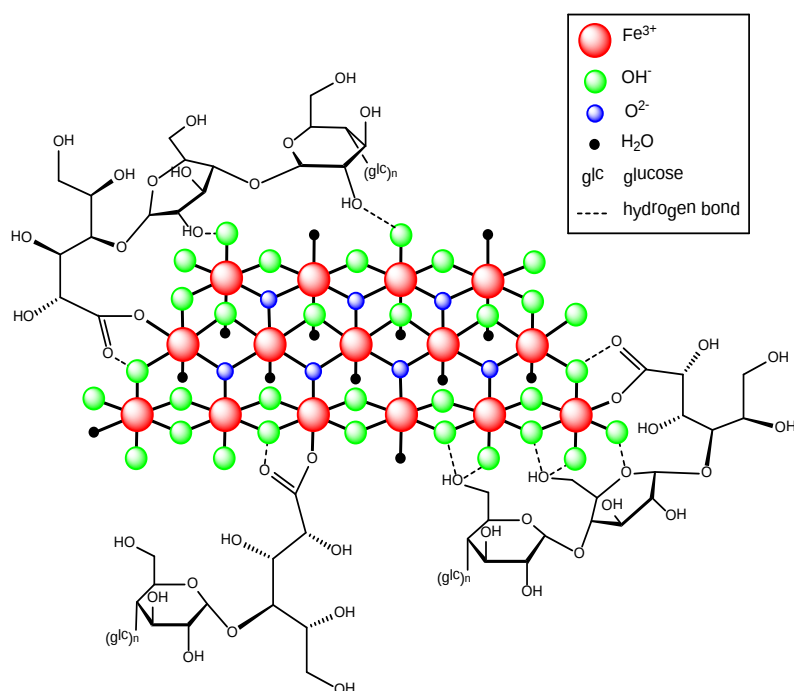


Рисунок 9 - Модель структуры гидроксид полимальтозного комплекса

Особенностью препаратов железа в виде гидроксид полимальтозного комплекса является поступление железа из кишечника в кровь путем активного всасывания в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи и с другими лекарствами, что затрудняет абсорбцию железа. Поэтому эта группа препаратов железа назначается за час до еды. Однако на фоне выраженного свободнорадикального стресса, возникающего при взаимодействии железа со слизистой кишечника во время его диффузии, усиливается повреждающее действие на слизистую кишечника соединений железа, что проявляется диспепсическими

расстройствами, вплоть до некроза слизистой. При плохой переносимости солевых препаратов железа их можно принимать и во время еды, что уменьшит побочные проявления, но и всасывание железа в свою очередь будет ухудшаться. Солевые препараты железа нельзя запивать чаем, молоком и сочетать их с приемом некоторых медикаментов (тетрациклинов, левомицетина, препаратов кальция, антацидов, пенициллина), поскольку при этом снижается усвояемость железа.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика соединений железа

Свойства	Ионосодержащие препараты железа	Гидроксид полимальтозный комплекс железа
Взаимодействие с компонентами пищи	Взаимодействуют	Не взаимодействуют
Преобразование железа в процессе всасывания	При восстановлении в Fe^{3+} образуют свободные радикалы	Нет необходимости в реакциях восстановления и не образуются свободные радикалы, следовательно, нет повреждающего воздействия на слизистую кишечника
Кратность приема	Суточная терапевтическая доза в 2-3 приема	Суточная терапевтическая доза может назначаться в один прием
Поступление из кишечника в кровь	По градиенту концентрации	Путем активного транспорта
Побочные эффекты	Металлический привкус во рту Потемнение эмали зубов Диспепсия	Отсутствуют

Целесообразно начинать ферротерапию, особенно ионосодержащими препаратами железа, с периода адаптации, который заключается в приеме $\frac{1}{3}$ от терапевтической дозы в первые сутки с последующим постепенным достижением полной суточной дозы в течение 3 – 5 дней. Темп увеличения дозы лекарственного средства до терапевтической зависит от индивидуальной переносимости ребёнком препарата железа. В случае появления побочных эффектов следует либо уменьшить разовую дозу ферропрепарата, увеличив кратность приема, либо заменить его другим.

Для повышения биодоступности ионизированного железа ферротерапия может сопровождаться одновременным приемом хелатирующих его абсорбцию препаратов: аскорбиновая кислота, рибофлавин, пиридоксин, фолиевая кислота, микроэлементы (цинк, медь, марганец, кобальт) или проводить выбор лекарственного средства с учетом этих соединений. Существуют различные фармакологические подходы к увеличению биодоступности железа:

- поддержание железа в двухвалентной форме – использование органических кислот (аскорбиновая, лимонная, янтарная);
- использование «носителей» - серин, лизин, глицин, аланин, мукопротеаза и др.;
- обеспечение независимости всасывания от pH среды и ферментов – пластическая матрица «градумент», проницаемый матрикс «дурулес»;
- усиление утилизации железа для гемопоза – фолиевая кислота, цианокобаламин, кобальт, марганец, медь и др.

Прием препаратов железа в виде гидроксид полимальтозного комплекса не требует дополнительных врачебных мероприятий для повышения его биодоступности ввиду высокой терапевтической эффективности и хорошей переносимости. Многочисленные клинические исследования у мужчин, женщин, детей грудного и младшего возраста подтвердили высокую эффективность гидроксид полимальтозного комплекса железа в лечении ЖДА на примере препарата Мальтофер®. Как показал 25-летний опыт применения Мальтофера, железо (III) гидроксид полимальтозный комплекс имеет очевидные преимущества перед солями железа. Основное вещество препарата Мальтофер хорошо растворяется в воде при широком диапазоне значений pH (от 1 до 14) и, в отличие от простых солей железа, не преципитирует в щелочной среде. По сравнению с другими полимальтозными комплексами железа препарат Мальтофер® растворим в воде при комнатной температуре и не осаждается при добавлении соляной кислоты. Кроме того, он не вступает во взаимодействия *in vitro* при pH 3–8 с хелатирующими веществами из пищи (например, фитиновой кислотой) и препаратами, содержащими фенольные группы. Окислительно – восстановительный потенциал гидроксид полимальтозного комплекса железа составляет 332 мВ, значит, вещество



Оригинальное
железо
из Швейцарии

Мальтофер®

Железа (III) гидроксид полимальтозат



Nycomed: a Takeda Company

 Vifor Pharma

не восстанавливается в биологических жидкостях и, следовательно, не провоцирует окислительный стресс. Поэтому Мальтофер не вступает в значимые взаимодействия с продуктами питания, компонентами пищи или лекарствами, за исключением аскорбиновой кислоты, при назначении которой отмечается тенденция к повышению абсорбции железа без измеримого восстановления железа в среде с рН выше 3. Более того, отсутствуют сообщения о реакциях этого препарата с хелатирующими железом средствами. Во всех сравнительных исследованиях прием гидроксид полимальтозного комплекса железа сопровождался значительно более низкой частотой развития и тяжестью нежелательных явлений по сравнению с назначением солей железа. Эти различия по частоте и тяжести побочных эффектов были особенно выраженными по таким симптомам, как тошнота, рвота и изжога, и менее выраженными по такому симптому, как диарея, хотя она сравнительно редко отмечалась при всех режимах лечения. Более низкая частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно - кишечного тракта, которые являются основной причиной низкой приверженности пациентов к приёму солей железа, может быть серьёзным аргументом в пользу назначения гидроксид полимальтозного комплекса железа.

Принимая во внимание критерии определения терапевтической эффективности, согласно которым две формы эквивалентны, если они демонстрируют одинаковую эффективность, можно сделать вывод, что гидроксид полимальтозный комплекс железа превосходит соли железа, так как демонстрирует сходную эффективность, но имеет более высокий профиль безопасности.

Парентеральное назначение препаратов железа возможно только после лабораторного доказательства железодефицитного характера анемии на основании низкого уровня СФ и по следующим показаниям: тяжелая степень ЖДА, заболевания желудочно – кишечного тракта, не позволяющие принимать препарат железа внутрь или сопровождающиеся нарушением абсорбции железа, неэффективность пероральной ферротерапии, проводимой в течение 4

недель. Расчет курсовой дозы парентерального железа проводится по формулам, указанным в фармакологической инструкции, или по формуле:

$$\text{Железо (мг)} = \text{масса тела (кг)} \cdot (\text{желаемый Hb} - \text{Hb пациента, г/л}) \cdot 0,24 + \text{депо железа (мг)},$$

где

желаемый Hb для детей с весом до 35 кг 130 г/л и депо железа 15 мг/кг,

желаемый Hb для детей с весом более 35 кг 150 г/л и депо железа 500 мг,

Таблица 11 – Препараты железа для парентерального применения

Название	Лекарственная форма	Состав	Содержание Fe (мг)
Декстрафер	Флакон 200 ml	Fe сорбит, декстраны	15 в 1 мл
Имферон	Флакон 200 ml	Fe сорбит, альбумин, лимонная кислота	15 в 1 мл
Фербитол	Флакон 2 ml	водный р-р сорбитола Fe	50 в 1 мл
Ферковен	амп. 5 ml	Fe сахарат, глюконат кобальта, углеводы	20 в 1 мл
Феррум Лек	амп. 5 ml и 2 ml	Fe сахарат, Fe 3^{+} , мальтоза	50 в 1 мл
Эктофер	амп. 2,5 ml.	Fe сорбитол, лимонная кислота	50 в 1 мл

Лечение ЛДЖ проводится аналогично второму этапу терапии ЖДА при легкой степени анемии. Контролем эффективности является отсутствие сидеропенического синдрома и нормализация уровня сывороточного ферритина.

Абсолютными противопоказаниями к назначению ферропрепаратов являются острые инфекционные заболевания; заболевания, сопровождающиеся кумуляцией железа (гемохроматоз, наследственные и аутоиммунные гемолитические анемии), нарушением утилизации железа (сидеробластные анемии, α - и β -талассемия, анемия при отравлении свинцом) или костномозговой недостаточностью эритропоэза (апластические анемии).

Эффективность ферротерапии оценивается по нескольким критериям. Во-первых, ранним объективным критерием успешного лечения ЖДА служит ретикулоцитарный криз (повышение количества ретикулоцитов не менее, чем в 2 раза от исходного уровня) на 5 – 7 день терапии. Его отсутствие может свидетельствовать о неадекватно подобранной дозе препарата железа, нарушении абсорбции железа или о самостоятельном отказе пациента от приема препарата. Во-вторых, эффективная ферротерапия должна приводить к быстрому улучшению самочувствия и общего состояния пациента, хотя нормализация гемоглобина происходит значительно позднее.

Трансфузии эритроцитарной массы или отмытых Ег с заместительной целью при ЖДА проводятся только по витальным показаниям (угроза анемической комы, выраженная декомпенсация: одышка, нарушение гемодинамики, обмороки, угнетение сознания) и не зависят от концентрации Нб.

Необходимым этапом лечения ЖДА является так же и устранение её причины, поскольку сохранение основного заболевания может повлечь за собой рецидив ЖДА. При невозможности радикальной терапии заболевания, явившегося причиной ЖДА, показано проведение вторичной специфической профилактики препаратами железа.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Для профилактики ЖДА существуют подходы, основанные на неспецифических мероприятиях, включающих диету и режим, и специфических, представляющих собой прием препаратов железа.

Комплекс неспецифических оздоровительных мероприятий различен и зависит от общего состояния здоровья, возраста, наличия сопутствующих заболеваний. Необходимо применение специальной высококалорийной диеты, богатой белками, витаминами и микроэлементами. Детям до года из групп риска предусмотрено антианемическое питание (фруктовые и овощные соки и пюре, овощные отвары, тертое яблоко, для детей на искусственном и смешанном вскармливании - адаптированные детские смеси с добавлением микроэлементов и витаминов, детские мясные консервы, раннее введение прикорма). Рекомендуются частые прогулки на свежем воздухе, ЛФК, гимнастика, массаж, закаливание, посещение бассейна, профилактика рахита. Для детей старше года – рациональное полноценное питание (натуральные мясные продукты, растительные жиры, ограничение легкоусвояемых углеводов и животных жиров, увеличение доли овощей и фруктов), гимнастика, массаж, гидротерапия, профилактика и лечение инфекционных и соматических заболеваний.

Специфическая профилактика ЖДА проводится антенатально и

постнатально. Антенатальный период специфической профилактики ЖДА у детей предполагает получение женщинами во время беременности железосодержащих препаратов, для чего в женской консультации выделяют несколько групп беременных:

первая группа - женщины с физиологически протекающей беременностью, для которых назначаются ферропрепараты из расчета 50 мг в сутки по элементарному железу (в виде полимальтозного комплекса) курсом длительностью 6 - 8 недель с 16 недели беременности;

вторая группа - женщины, у которых имеется высокий риск развития дефицита железа. Факторами «железодефицитного» риска для этой группы женщин являются:

- обильные и длительные *mensis* в анамнезе
- наличие заболеваний, сопровождающихся хронической кровопотерей или нарушением абсорбции железа
- наступление беременности на фоне лактации
- токсикоз с частыми рвотами
- недостаточное нерациональное питание
- многократные роды (более трех) с интервалом менее 2-х лет
- острые инфекционные заболевания в период беременности.

Этой группе беременных назначается железосодержащий препарат из расчета 50 мг по элементарному железу в сутки курсами по 5 недель на 14, 20 и 28 неделях беременности;

третья группа - женщины, у которых анемия возникла во время беременности;

четвертая группа - женщины, у которых беременность наступила на фоне ЖДА.

Тактика ведения беременных третьей и четвертой групп включает обследование с целью исключения дополнительных источников потери железа и назначение ферротерапии из расчета 2 мг по элементарному железу на 1 кг массы тела в сутки. После нормализации показателей концентрации

Оригинальное
железо
из Швейцарии



Мальтофер® Фол

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс
(100 мг) + фолиевая кислота (0,35 мг)



Vifor Pharma

гемоглобина и сывороточного ферритина женщину переводят на профилактические курсы препарата железа согласно наблюдению во II группе.

Для детей профилактические мероприятия по предотвращению дефицита железа проводятся в зависимости от возраста и факторов риска.

В возрастной группе до 1 года специфической профилактике ЖДА подлежат дети, имеющие факторы «риска»:

- острая кровопотеря в ante- и интранатальном периодах (в т.ч. кровоизлияния и гематомы)
- геморрагическая болезнь новорожденных
- внутриутробная инфекция
- крупная масса тела при рождении и избыточные весовые прибавки
- дети от многоплодной беременности
- недоношенные дети
- нарушение питания (несвоевременное введение прикорма, нерациональное и несбалансированное питание, недостаток витаминов и эссенциальных микроэлементов)
- атопический дерматит младенческой формы
- наличие у матери анемии, острых и инфекционных заболеваний во время беременности.

Специфическая профилактика препаратами железа в этой группе проводится в суточной дозе 2 мг/кг по элементарному железу, предпочтительнее в виде полимальтозного комплекса. Профилактика железодефицитной анемии недоношенным детям начинается с 2-х месячного возраста, доношенным - с 4-х месячного возраста и проводится до возраста 6 месяцев.

Всем доношенным детям без факторов риска, находящимся только на естественном вскармливании, начиная с 4-х месяцев, рекомендуется назначение профилактической дозы препарата железа из расчета 1 мг/кг массы тела до возраста 6 месяцев.

В возрастной группе детей старше 1 года к факторам риска по развитию

дефицита железа относятся:

- нарушение питания (недостаточное, нерациональное, однообразное), перенесенное тяжелое острое инфекционное заболевание (кишечная инфекция, пневмония и т.п.)
- наличие гипостатуры
- атопический дерматит
- заболевания желудочно – кишечного тракта
- хронические кровопотери (в том числе длительные, более 5 дней, и/или обильные *mensis* у девочек-подростков)
- занятие каким-либо видом спорта
- социальный риск.

Специфическая профилактика в этой группе осуществляется курсами 6 - 8 недель в суточной дозе 1 мг/кг по элементарному железу. Количество курсов ферропрофилактики определяется факторами риска. При достижении ребенком массы тела 50 кг и более суточная профилактическая доза препарата железа составляет 50 мг/сутки по элементарному железу. Девочкам-подросткам при обильных и/или длительных *mensis* показаны семидневные курсы железосодержащего препарата из расчета 50 мг в сутки по элементарному железу после каждого цикла *mensis*.

Все изложенные выше положения по профилактике дефицита железа у детей нашли свое отражение в Инструкции по применению «Комплексная профилактика железодефицитных анемий у детей», утвержденной Методической комиссией Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30.11.2011г. Инструкция освещает вопросы стандартов диагностики ЖДА и профилактики дефицита железа у детей и предназначена для использования врачами-педиатрами и врачами акушерами-гинекологами любого звена и уровня лечебно-профилактической помощи населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкий, В.В. Железодефицитные состояния и железодефицитные анемии: диагностика и лечение / В.В. Городецкий, О.В. Годулян. – М.: ИД Медпрактика - М, 2006.–28 с.
2. Дефицит железа у детей и подростков: причины, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие для послевузовского профессионального образования врачей-педиатров / Г.А. Самсыгина [и др.] // Педиатрия. – 2006. - № 6, Прил. 6. - 32 с.
3. Ермоленко, В.М. Физиология метаболизма железа / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Анемия. – 2004. - № 1. - С. 3 - 10.
4. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению / С.Н. Гайдукова [и др.]. – Киев: ДИА, 2003. - 32 с.
5. Козарезова, Т. И. Болезни крови у детей /Т.И. Козарезова, Н.Н. Климкович // Учебное пособие. - Минск: Белорусская наука, 2001. – 383 с.
6. Румянцев, А.Г. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста / А.Г. Румянцев, Т.В. Казюкова // Трудный пациент. – 2007. - № 2. - С. 38 – 42.
7. Хабиб, О.Н. Железодефицитная анемия: лечение и профилактика / О.Н. Хабиб // Consilium Provisorum. – 2002. - № 7. – С. 34 – 39.
8. Эпидемиология болезней крови и онкологических заболеваний у детей и подростков / И.С. Тарасова [и др.]. // В кн.: Практическое руководство по детским болезням / Под ред. Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г. – 2004, т. IV. – С. 10 – 30.
9. Fleming, R.E. Hepcidina putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease / R.E. Fleming, W.S. Sly // Proc. Nat. Acad. Sciences USA. – 2001. - Vol. 98. – P. 8160 – 8162.
10. Geisser, P. Safety and efficacy of Iron(III)-hydroxide polymaltose complex / P. Geisser // Drug Research. – 2007. – Vol. 57 (6a). – P. 439 – 452.
11. Gupta, A.D. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency / A.D. Gupta, A. Abbi // Blood. – 2006. - Vol. 107. – P. 4142 - 4148.
12. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control/ A guide for

programme managers. World Health Organization, 2001. - 114 p.p.

13. Roy, C.N. Iron homeostasis new tales from the crypt / C.N. Roy, C.A. Enns // Blood. – 2000. - Vol. 96. – P. 4020 – 4027.
14. Spivak, J.L. Iron and the anemia of chronic disease / J.L. Spivak // Oncology. – 2002. - Vol. 16 (Suppl.10). – P. 25 – 33.
15. Theil, E.C. Iron, ferritin and nutrition / E.C. Theil // Annual Review of Nutrition. – 2004. - Vol. 24. – P. 327 – 343.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение	4
Роль и метаболизм железа в организме	5
Определение и эпидемиология железодефицитных анемий	17
Стадии и причины развития дефицита железа	19
Классификация железодефицитных состояний	21
Клиническая характеристика железодефицитных анемий	21
Диагностика железодефицитных анемий	24
Дифференциальная диагностика железодефицитных анемий	27
Терапия железодефицитных анемий	31
Профилактика дефицита железа у детей	40
Литература	45

Учебное издание

Козарезова Татьяна Ивановна
Климкович Наталья Николаевна

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Учебно – методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.Н. Климкович

Подписано в печать 28.09.2012. Формат 60х84/16. Бумага потребительская
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Усл.печ.л. 3,0. Уч. – изд.л. 2.24. Тираж 100 экз. Заказ 268 .
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования
ЛП № 113 от 19.12.2002. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3