Г.І. Мороз, к.м.н., кафедра гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Залізодефіцитні анемії у дітей: причини, діагностика, лікування, профілактика

Залізодефіцитні стани (ЗДС) навіть у XXI ст. залишаються надзвичайно актуальною проблемою для системи охорони здоров'я у зв'язку з високою поширеністю, особливо серед дітей раннього віку, підлітків, жінок, людей похилого віку. В Україні поширеність ЗДС серед дітей і підлітків не має тенденції до зниження, а офіційні статистичні дані значно відрізняються в різних областях. Це може бути зумовлене недостатнім оснащенням біохімічних лабораторій, застарілими поняттями про запаси заліза в організмі, методами їх оцінки, відсутністю уніфікованих критеріїв для верифікації ЗДС. Лікарі-педіатри недостатньо інформовані про тяжкі та досить трагічні наслідки для дітей і підлітків тривалого дефіциту заліза (ДЗ).

До того ж у нашій країні є об'єктивні соціально-економічні причини, які негативно відображаються на матеріальному стані населення, що призводить до погіршення кількісного і якісного раціону харчування більшості сімей. В основному саме з аліментарним фактором пов'язують розвиток ДЗ у грудних дітей, а у підлітків – з пубертатним стрибком, на тлі якого у дівчаток відбувається становлення менструальної функції, а у хлопчиків – швидке збільшення маси м'язів. ДЗ робить непомітний, іноді непоправний внесок у порушення здоров'я дітей, підлітків і дорослих, знижує якість життя.

Залізо – незамінний мікроелемент, який бере участь у здійсненні основних функцій життєзабезпечення. ДЗ впливає на життєво важливі функції організму, особливо у критичні періоди росту і розумового розвитку. У більшості випадків після лікування феропрепаратами (ФП) порушені функції швидко відновлюються, але іноді наслідки ДЗ можуть зберігатися тривалий період. Тому ВООЗ надає проблемі ДЗ глобального значення, вимагає загальної уваги і дій, спрямованих на боротьбу з анемією.

Анемія – це гематологічний синдром, який проявляється зниженням концентрації гемоглобіну (Hb) в одиниці об'єму крові, іноді супроводжується також зниженням кількості еритроцитів, що призводить до порушення постачання тканин киснем (гіпоксії). У свою чергу, залізодефіцитна анемія (ЗДА) характеризується зниженням еритропоезу внаслідок ДЗ, який виникає в результаті невідповідності між надходженням і витрачанням заліза, зниженням наповнення Hb залізом з наступним зменшенням умісту Hb в еритроциті.

ЗДА виникає у разі дефіциту заліза в організмі внаслідок порушення його надходження, утилізації та/чи підвищених утрат і супроводжується залізодефіцитним еритропоезом.

Діагноз анемії встановлюють на основі зниження рівня Hb, нижня межа якого залежить від віку пацієнта (табл. 1).

У різні періоди життя людини ці показники значно відрізняються. Так, у новонароджених дітей відмічається дуже високий уміст Hb й еритроцитів; у віці від 1 до 3-5 місяців рівень Hb знижується і до 12 місяців установлюється у межах 110-130 г/л. Уміст Hb залишається майже стабільним до 5-6 років, коли встановлюється оптимальний рівень добової продукції та гемолізу еритроцитів. У віці 12-13 років у підлітків з'являються перші статеві відмінності в концентрації Hb: у дівчаток вони коливаються у межах 125-135 г/л, у хлопчиків – 138-148 г/л.

Таблиця 1. Нормальні значення гемоглобіну

Вік	Нормальні значення рівня Hb, г/л
Від 3 місяців до 5-6 років	111-133
Діти віком 5-12 років, дівчатка-підлітки, дорослі жінки	115-142
Хлопчики-підлітки, дорослі чоловіки	133-148

Класифікація

Загальноприйнятої класифікації ЗДА не існує, але в педіатричній практиці давно прийнято виділяти стадії ЗДС: прелатентний ДЗ, латентний ДЗ, ЗДА (легкого, середнього і тяжкого ступеня). Прелатентний і латентний ДЗ не має чітких клінічних проявів і зазвичай є випадковою знахідкою під час скринінгу чи обстеження дітей з інших причин.

Виділяють такі ступені тяжкості анемії (на основі зниження рівня Hb):

I – легкий: 90>Hb<110 г/л (для дітей віком 5-6 років, для дітей іншого віку використовувати нижні межі для певної вікової категорії);

II – середній: 70>Hb<89 г/л;

III – тяжкий: Hb<70 г/л.

Метаболізм заліза

Загальна кількість заліза в організмі дорослої людини становить близько 0,0065%, тобто від 3000 до 5000 мг. Основна кількість заліза міститься в міоглобіні. Для еритропоезу та біосинтетичних функцій необхідно 20-22 мг заліза на добу. Основну частину необхідного заліза організм отримує за рахунок повернення в циркуляцію заліза, яке звільнилося після руйнування еритроцитів. У нормі фізіологічні втрати заліза за рахунок злущування епітелію і незначної крововтрати (близько 1 мл/добу) не перевищують 2 мг/добу. Залізо, необхідне для підтримання гомеостазу, всмоктується в тонкому кишечнику. Враховуючи що в організмі людини відсутні механізми для видалення значної кількості заліза і, навпаки, існує високоорганізована система збереження заліза, організм людини з їжею має отримувати 1,5-2 мг заліза на добу.

Роль заліза в організмі зумовлена його здатністю легко окислюватися і відновлюватися: феропротеїни транспортують кисень і передають електрони, тобто безпосередньо беруть участь у процесах тканинного дихання; у зв'язку зі здатністю заліза легко ставати донором й акцептором електронів, перетворюючись з трьохвалентної форми (Fe^{3+}) на двохвалентну (Fe^{2+}) і навпаки, залізо є важливою складовою частиною цитохромів, які зв'язують кисень молекул (гемоглобіну і міоглобіну), різних ферментів.

Така висока реактивність заліза може стати причиною токсичності, тому все залізо в організмі ізолюють білки. У плазмі залізо зв'язане з Тф, усередині клітини воно знаходиться у складі феритину. Значна кількість заліза знаходиться у складі протопорфіринів (гем) і залізосульфатних комплексів.

Розподіл заліза в організмі такий: 70% від усієї його кількості входить до складу гемопротеїнів, у яких залізо зв'язане з порфірином – в основному це гем, 29,8% знаходиться в депо (феритин і гемосидерин) і 0,2% – це транспортне залізо.

У нормі гомеостаз заліза здійснюється цілою низкою білків і є унікальним процесом життєзабезпечення організму, який дає можливість попередити розвиток як дефіциту, так і перевантаження організму залізом.

Основні білки організму, які зв'язують залізо, – це феритин (гемосидерин), Тф і лактоферин. При фагоцитозі старіючих еритроцитів макрофагами ретикулоендотеліальної системи за допомогою гемоксигенази залізо звільняється з порфіринового кільця і переноситься на Тф, який доставляє його до органів і тканин за допомогою трансферинових рецепторів (рТф), завдяки чому майже все залізо еритроцитів знову виявляється в циркуляції. Активність цих процесів регулюється рівнями заліза в організмі.

Депоноване, чи запасне, залізо зберігається у двох формах: феритину, у якому міститься приблизно 70% заліза, і гемосидерину (30% заліза).

Феритин – водорозчинний білок, який є основним резервуаром заліза. Будь-яка кількість заліза, яка не підлягає терміновій утилізації, депонується в молекулах феритину чи його агрегованій формі – гемосидерині у вигляді фосфатгідроокису заліза. Більша частина резервного пулу заліза локалізується у клітинах печінки, селезінки, кісткового мозку, м'язах, звідки залізо може бути мобілізоване через Тф плазми у будь-яке місце, де в цьому виникає необхідність.

Феритин має велике значення у підтриманні заліза в розчинній нетоксичній і біологічно корисній формі, виконуючи відповідальну роль буфера стосовно змін потреб тканин у залізі. Єдиною причиною низької концентрації феритину сироватки є зменшення запасів заліза у клітинах системи мононуклеарних фагоцитів, що дає можливість використовувати низькі значення феритину як ключовий критерій для діагностики ДЗ у клінічній практиці.

Гемосидерин також є у печінці, селезінці та кістковому мозку. Швидкість використання феритину значно вища, ніж гемосидерину, у зв'язку з чим феритин утворює так званий лабільний пул запасного заліза.

Тф – це основний транспортний білок. Інша його важлива властивість – це здатність до хелатирування заліза, що захищає клітини від токсичної дії активних форм кисню, а в разі інфекції перешкоджає мікроорганізмам використовувати залізо у своїх цілях.

Синтез Тф відбувається в гепатоцитах відповідно до вмісту заліза в організмі: у разі недостачі заліза підвищується транскрипція трансферинової матричної рибонуклеїнової кислоти, і, навпаки, за нормальної концентрації заліза синтез Тф знижується. Більшу частину заліза Тф отримує від Hb у процесі його катаболізму макрофагами. Тф є постачальником заліза для всіх соматичних клітин, але залізо з ним настільки міцно зв'язане, що потрібен специфічний механізм для його вивільнення з Тф.

Таким механізмом є рТф – інтегральний мембранний білок, який здійснює медіаторну передачу заліза всередину клітини від Тф, який знаходиться у плазмі. Рівень рТф залежить від концентрації заліза в сироватці та від інтенсивності росту і поділу клітин, які мають високу потребу в залізі (як нормальні, так і злоякісні).

Етіологія і патогенез ЗДА

Причинами ДЗ можуть бути:

- підвищена потреба в залізі у періоди інтенсивного росту – діти грудного віку і підлітки, при вагітності, лактації, заняттях спортом;
- аліментарний дефіцит заліза через неадекватне та незбалансоване харчування – діти із сімей з низьким достатком, неблагополучного соціуму та ін.;
- зниження абсорбції й утилізації заліза у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) – синдром порушення всмоктування в кишечнику, дисбактеріоз, гострі та хронічні запальні захворювання ШКТ та ін.;
- підвищена втрата заліза внаслідок хронічної крововтрати – через кишечник, носові, ниркові кровотечі, ювенільні маточні кровотечі, глистні інвазії, ідіопатичний гемосидероз легень та ін.

Тривалий ДЗ призводить до зниження ефективності еритропоезу, утворення гемоглобіну, порушення диференціювання еритроїдних клітин. У результаті цього розвивається тканинна гіпоксія, змінюється функція органів і систем, які найбільш чутливі до ДЗ (ЦНС, серцево-судинної системи, тканин і клітин з високим ступенем регенерації).

Основні причини порушення ферокінетики у дітей і підлітків

Протягом внутрішньоутробного періоду вміст заліза збільшується поступово. На початку плідного періоду значна частина заліза накопичується у печінці, клітинах ретикуло-гістіоцитарної системи, а протягом останніх тижнів гестації – у головному мозку. Якщо дитина народилася недоношеною чи у матері протягом вагітності був ДЗ, то у новонародженого буде гіпосидероз і може швидко розвинутися ДЗ і ЗДА.

Продолжение на стр. 50.

Г.І. Мороз, к.м.н., кафедра гематології та трансфузіології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Залізодефіцитні анемії у дітей: причини, діагностика, лікування, профілактика

Продовження. Початок на стор. 49.

В організмі здорового доношеного новонародженого міститься 250-300 мг заліза, а в організмі дорослого – 2000-5000 мг, тому у перерахунку на одиницю маси тіла у новонародженого вміст заліза на 20% більший. Порівняно високий уміст заліза в організмі новонародженого – це результат депонування у періоді внутрішньоутробного розвитку та високої концентрації фетального Hb. Найбільш інтенсивне накопичення запасів заліза в організмі плода відбувається у третьому триместрі вагітності, тому цілком зрозуміло, що недоношені діти і народжені від багатоплідної вагітності становлять групу ризику розвитку ДЗ. Залізо, яке є у кожної дитини при народженні, – досить постійна величина, яка становить 70-74 мг/кг; вона витрачається до того часу, поки маса тіла не подвоїться, тобто до 4-6 місяців. До цього в дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, як правило, не розвивається ДЗ. Це пояснюється унікальними властивостями жіночого молока: за порівняно невисокого вмісту заліза (0,2-0,4 мг/л) його абсорбція досягає 50-60%, чому значною мірою сприяє лактоферин, що міститься у молоці.

У дітей у віці від 4 до 12 місяців майже така потреба в залізі, як у дорослого – близько 1 мг/добу, що пояснюють швидким ростом дітей грудного віку при порівняно невеликих запасах заліза. Разом з тим вікова дієта дітей грудного віку не дає можливості повністю компенсувати фізіологічні втрати заліза та поповнити його запаси. Найчастіше причиною патологічної втрати крові (і заліза) у дітей раннього віку вважають підвищену чутливість до білків коров'ячого молока, що призводить до діапедезних кровотеч з кишечнику. Рідкісними причинами крововтрат через кишечник є спадкові ферментопатії й анатомічні вроджені вади (дивертикул Меккеля, поліпоз і ангіоми кишечнику та ін.). Діти раннього віку становлять групу високого ризику розвитку ДЗ незалежно від того, живуть вони в розвинутих країнах чи в тих, що розвиваються.

Діти віком понад 3 роки та школярі зазвичай не входять до групи ризику розвитку ДЗ, оскільки інтенсивність росту в них знижується, а аліментарний ДЗ, інтеркурентні захворювання, запальні захворювання ШКТ, глистні інвазії можуть сприяти його виникненню.

Ризик розвитку ДЗ знову підвищується у період пубертатного росту, коли виникає підвищена потреба організму в залізі через ріст скелета, збільшення м'язової маси й об'єму циркулюючої крові, у дівчаток приєднується початок менархе. Заняття підлітків спортом, аеробікою, фітнесом також потребують більшої кількості заліза для підтримання високих концентрацій міоглобіну і гемоглобіну. До того ж інтенсивні фізичні вправи знижують абсорбцію заліза в кишечнику і збільшують його втрати через гемоліз еритроцитів. Багато дівчаток-підлітків у цей період різко обмежують вживання м'яса. До того ж відомо, що найбільша біодоступність у гемового заліза, яке знаходиться у м'ясі та рибі, з яких засвоюється до 25% заліза, а негемове залізо з рослинної їжі – не більше 10%. Крім цього, абсорбцію заліза гальмують злакові, білки сої, овочі, фрукти, чай, кава й деякі інші продукти. ДЗ у них також може бути пов'язаний з рецидивуючими ювенільними матковими кровотечами, які легко виникають через недосконалий рецепторний апарат і гормональну дисфункцію яєчників. Анемія може бути зумовлена латентним перебігом хронічних інфекційно-запальних захворювань чи гіперпроліферативних процесів у ендометрії.

Відмічено, що у школярів з ДЗ знижені показники успішності, а основними скаргами були: недостатня концентрація уваги, труднощі в навчанні, зниження пам'яті, дратівливість, головний біль. Запізніле лікування не завжди може повністю виправити порушення, тому єдиним вирішенням проблеми може стати профілактика ДЗ у грудному віці, дитинстві та підлітковому віці.

Клінічні прояви і симптоми ДЗ

Для уточнення причин ДЗ необхідно детально вивчити анамнез життя і захворювань у пацієнта, а саме:

- детальний анамнез життя дитини (гестаційна анемія у матері, часті повторні вагітності та пологи, недоношеність, багатоплідна вагітність, фетоплацентарні кровотечі та ін.);
- особливості вигодовування дитини (ранній перехід на штучне вигодовування, використання неадаптованих молочних сумішей, споживання більш ніж 600 мл/добу цільного молока та ін.);
- у дітей старшого віку і підлітків – особливості їх харчування – незбалансоване харчування;
- сімейний анамнез, національність і походження предків (гемоглобінопатії частіше трапляються у дітей від кровних шлюбів, таласемії – серед вихідців із Середземномор'я);
- давність появи симптомів анемії, наявність/відсутність крововтрат, наявність геморагічного синдрому;
- аналіз терапії, яка проводилася раніше, – види лікарських препаратів, дози, тривалість терапії, результати лікування;
- наявність супутньої патології – синдром мальабсорбції, хвороби ШКТ, гострі захворювання;
- поява смакових особливостей – дитина їсть землю, крейду, штукатурку, лід (важливий симптом сидеропенії), порушень у поведінці, болю у м'язах.

У клінічній картині ЗДА виділяють два основних синдроми: анемічний і сидеропенічний. Основні клінічні прояви при анемічному і сидеропенічному синдромах представлені в таблиці 2.

Клінічні прояви анемічного синдрому проявляються поступово. Так, зміни з боку серцево-судинної системи появляються тоді, коли рівень гемоглобіну зменшується до 70-80 г/л, а при Hb менш ніж 40 г/л велика вірогідність розвитку анемічної коми.

Клінічні ознаки сидеропенії залежать від тривалості ДЗ і ступеня його вираження.

Діагностика ЗДА

Умовно можна виділити декілька поступових етапів діагностичного обстеження:

- виявлення анемічного синдрому;
- підтвердження залізодефіцитного характеру анемії;
- пошук причини, яка призвела до виникнення ДЗ у конкретної дитини.

Для виявлення анемічного синдрому достатньо дослідження гемограми з аналізом усіх еритроцитарних параметрів (рівень гемоглобіну, колірного показника, гематокриту, кількість еритроцитів) та еритроцитарних індексів – середній об'єм еритроцитів (MCV), середній уміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), розподіл еритроцитів за об'ємом (RDW). Важливо визначити кількість ретикулоцитів, тромбоцитів, лейкоцитів і формулу крові.

Зміни в гемограмі при ДЗ мають гіпохромно-мікроцитарний характер і мають певну послідовність залежно від стадії сидеропенії. Ретельний аналіз еритроцитарних індексів гемограми, отриманої на гематологічному аналізаторі, дає можливість розрізняти гіпохромно-мікроцитарні анемії (табл. 3).

Під час діагностики ЗДА I ступеня надзвичайно важливо аналізувати показник RDW. Він збільшується вже тоді, коли показники еритроцитів MCV, MCH, MCHC ще залишаються у межах норми.

Для уточнення патогенезу та постановки діагнозу ЗДА визначають параметри ферокінетики. В Україні згідно з протоколом лікування ЗДА у дітей (№ 9 від 10.01.2005 р.) зазвичай використовують такі стандартні біохімічні тести, як концентрація заліза (ЗС) і феритину (ФС) в сироватці, загальна залізозв'язувальна здатність сироватки (ЗЗЗС), латентна залізозв'язувальна здатність сироватки з визначенням коефіцієнта насичення залізом трансферину (КНТ). У разі ДЗ відмічають зниження рівня ЗС і КНТ, підвищення ЗЗЗС, але зміна цих параметрів – не патогномонічна ознака ДЗ, вони мають недосить високу чутливість і специфічність, а, значить, діагностичну значимість.

Група з боротьби з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) як верифікаційні критерії ЗДА рекомендує використовувати такі три показники:

- зниження рівня гемоглобіну стосовно вікової норми;
- зниження рівня феритину нижче ніж 12 мкг/л;
- підвищення рівня рТф вище за 7 мг/л.

Рівень ФС є маркером забезпеченості організму залізом, він прямо пропорційний накопиченню заліза у макрофагах і гепатоцитах, якщо при цьому немає інфекції та запальних процесів. Його зниження має 100% специфічність для визначення залізодефіцитного стану, але необхідно пам'ятати, що чутливість методу різко знижується при значеннях ФС більше за 300 мкг/л, оскільки ФС є ще показником активності системи мононуклеарних фагоцитів. При запаленні, цитолізі клітин печінки, неоплазіях, нирковій недостатності високі значення ФС можуть маскувати істинний ДЗ, тому у разі підозри ДЗ необхідно повторити визначення ФС після стихання запального процесу.

Другим діагностичним критерієм ДЗ є визначення рТф. Це білок, який регулює надходження заліза у клітину. У сироватці визначають його фрагмент рТфР (норма 2,4±0,67 мг/л). Рівень рТф – достовірний індикатор ЗДА навіть на ранніх стадіях ДЗ. Цей метод використовують для диференційної діагностики ЗДА (рівень рТф підвищений) й АХЗ (рівень рТф у нормі), а також для виявлення ДЗ у хворих з одночасним запальним процесом.

Виконання всіх діагностичних біохімічних критеріїв (ФС, ЗС, ЗЗЗС, КНТ, рТф), які рекомендує ВООЗ, зазвичай недоступне для органів охорони здоров'я багатьох країн у зв'язку з високою вартістю такого обстеження. Тому необхідно розробляти національні науково обгрунтовані критерії діагностики ЗДА, які можна виконувати в конкретній країні. Наприклад, у США для встановлення попереднього діагнозу ЗДА необхідно аналізувати тільки два доступних критерії – рівень гемоглобіну і гематокриту. У разі встановлення попереднього діагнозу ЗДА починають лікування препаратами заліза в дозі 3 мг/кг/добу. Важливим моментом при терапії ЗДА є реєстрація відповіді на терапію згідно із суворо фіксованими критеріями: до кінця четвертого тижня лікування гемоглобін має збільшитися на 10 г/л, а гематокрит – на 3%. Якщо відповідь отримано, то лікування продовжують протягом декількох місяців, якщо не отримано, то випадок переглядається, розширяється діагностичний пошук. Вищевказані критерії діагностики ЗДА – це приклад тенденції до мінімізації лабораторних критеріїв поширених захворювань, що є досить важливим для економіки охорони здоров'я.

Таблиця 2. Основні клінічні прояви при анемічному і сидеропенічному синдромах у дітей

Синдроми ЗДА	Скарги й основні клінічні прояви
Анемічний синдром	Блідість шкіри і слизових оболонок Слабкість, зниження апетиту, сонливість, стомлюваність, головний біль, запаморочення Голубий відтінок склер Часті непритомності Артеріальна гіпотонія Задишка Тахікардія Розширення меж серця, систолічний шум Анемічна кома
Синдром сидеропенії	Дистрофічні зміни шкіри, волосся, нігтів, слизових оболонок Зміна смаку та/чи нюху Гіпотонія м'язів Зміни з боку ЦНС (затримка психомоторного і мовного розвитку, дратівливість, порушення у поведінці, зниження когнітивних функцій та ін.) Підвищена сприйнятливість до інфекцій

Таблиця 3. Лабораторний скринінг у діагностиці мікроцитарних анемій легкого ступеня (Н.А. Финогенова, 2004)

Вид анемії	Еритроцити	MCV (N-75-100 фл)	MCH (27-32 пг)	MCHC (30-36 г/л)	RDW (13-14,5%)
ЗДА I ступеня	N	↓N	↓N	N	↑
Мала бета-таласемія	↑	↓↓	↓↓	N	N↑
Мала бета-таласемія у поєднанні із ЗДА	N	↓↓	↓↓	↓	↑↑
АХЗ (анемії при хронічних захворюваннях)	↓	N	N	N	N

Як відомо, у здорових доношених новонароджених концентрація гемоглобіну до 10-12-го тижня життя знижується. Цей стан отримав назву фізіологічної анемії, так як виражений майже в усіх дітей у популяції і не потребує лікування. Дітям віком понад 6 місяців рекомендується визначати рівень гемоглобіну, причому в цьому віці нижня межа нормальних значень може бути нижчою за 110 г/л. Американські педіатри знизили нижню межу норми Hb для дітей цього віку до 95 г/л, тому в Україні мають бути науково обгрунтовані національні рекомендації щодо визначення Hb у цьому віці та критерії для призначення препаратів заліза (недоношеним дітям, при багатоплідній вагітності, дітям, які не отримують грудного молока, дітям з асоціальних сімей та ін.).

Загальні принципи лікування ДЗ

Фармакотерапія ДЗ включає курс базисної феротерапії (ФТ), коли призначається повна доза ФП. Дозу заліза розраховують за елементарним залізом, що входить до складу конкретного препарату заліза. Для дітей раннього віку (до 15 кг) розрахунок дози проводять у мг/кг/добу, а для старших дітей і підлітків – у мг/добу. Під час застосування менших доз спостерігається неадекватний клінічний ефект. У разі проведення терапії необхідно пам'ятати, що на початку лікування залізо використовується для синтезу гемоглобіну, а потім уже відкладається в депо, тому після нормалізації рівня Hb обов'язковим є проведення курсу реабілітації, коли ФТ продовжують меншими (підтримуючими) дозами. Загальна тривалість ФТ залежить від ступеня вираження ДЗ (табл. 4).

Вибір конкретного препарату залежить від його лікарської форми (розчин для прийому всередину, сироп, таблетки та ін.), хімічної структури заліза, рівня абсорбції заліза з ФП. Також має значення вік дитини, ступінь тяжкості ДЗ, супутня патологія, соціальний статус та ін.

У дітей віком до 5 років використовують ФП переважно у вигляді розчину і сиропу, понад 5 років – таблеток чи драже, понад 10-12 років – таблеток чи капсул.

Згідно з протоколом лікування ЗДА у дітей, затвердженим МОЗ України (№ 9, 2005 р.), рекомендується проведення корекції ДЗ при анемії легкого ступеня тільки забезпеченням раціонального харчування і достатнім перебуванням дитини на свіжому повітрі. На нашу думку, це неправильно, оскільки навіть легкий ступінь ЗДА вилікувати без призначення ФП неможливо.

Рекомендація «Призначення препаратів заліза при рівні гемоглобіну 100 г/л і вище – не показане» (згідно з протоколом), на нашу думку, актуальна тільки для дітей віком від 6 місяців до року, оскільки в цьому віці нижня межа нормальних значень може бути нижчою за 110 г/л.

Лікування ЗДА I-II ступеня проводять амбулаторно, діти з тяжкою формою ЗДА, особливо раннього віку, потребують стаціонарного лікування. У разі тяжкої форми ЗДА лікування можна починати з парентеральних ФП, потім треба переходити на терапію препаратами per os, але можна проводити весь курс ФТ препаратами для застосування всередину.

Показання для призначення парентеральних препаратів заліза:

– випадки несприятливих наслідків ФТ для використання всередину (металічний присмак, потемніння зубів і ясен, біль в епігастрії, нудота, діарея, алергічні реакції та ін.);

– застосування препаратів всередину неефективне в результаті порушення всмоктування в кишечнику (лактазна недостатність, целіакія, алергія на певні продукти харчування та ін.);

– пероральне залізо протипоказане у разі запальних чи виразкових захворювань ШКТ;

– необхідність швидкого поповнення запасів заліза (хірургічне втручання, діагностичні чи лікувальні інвазивні маніпуляції);

– соціальні причини (неможливість забезпечення контролю за використанням оральних препаратів).

Розрахунок дози заліза для парентерального введення: елементарне залізо Fe^{++} (мг) = 2,5 мг × маса тіла (кг) × дефіцит Hb (дефіцит Hb – це різниця між оптимальним для цього віку рівнем Hb і реальним рівнем Hb конкретного пацієнта).

Необхідно пам'ятати, що для поповнення депо заліза у тканинах необхідно на 20-30% заліза більше від отриманої розрахункової дози, але перша доза не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу. Доцільно через день незначно збільшувати дозу (трохи більше від розрахункової), тому що 20-30% парентерального заліза протягом доби екскретується із сечею.

При призначенні оральних ФП необхідно пам'ятати, що абсорбується близько 5-30% від призначеного заліза і ФП відрізняються один від одного за рівнем абсорбції. Найвища абсорбція (15-30%) характерна для гідроксидполімальтозного комплексу трьохвалентного заліза та сульфатних солей заліза (II). Ступінь абсорбції заліза з інших сольових ФП (глюконат, хлорид, фумарат, сукцинілат та ін.) не перевищує 5-10%.

У 20-40% випадків ЗДА (частіше II-III ступеня) до початку терапії та в 70-85% на тлі ФТ виявляють супутній дефіцит вітаміну B12 і/чи фолієвої кислоти (ФК), який коригують призначенням відповідних препаратів – ФК по 1-5 мг 2-3 рази на добу протягом 3 тижнів, ціанкобаламін (гідроксокобаламін) по 50-200 мкг (залежно від віку) 1 раз на добу через день № 3-5.

З метою попередження розвитку побічних ефектів чи ускладнень сольові ФП двовалентного заліза для застосування всередину рекомендується приймати за 1-2 год до їди, а добову дозу розділити на 2-3 рази. Батьків дитини необхідно попередити про небажані ефекти проведеного лікування, такі як темне забарвлення випорожнень, потемніння зубів і ясен, нудота, закреп, діарея, біль в епігастрії, алергічні реакції (рідко). У таких випадках рекомендується знизити дозу ФП чи замінити його на інший ФП.

Вибору препарату надається особливе значення, оскільки лікування анемії може тривати до 3-5 місяців. А в таких випадках важлива не тільки ефективність, а й переносимість препарату, мінімум побічних дій та ускладнень. Таким вимогам відповідають ФП, які містять залізо (III)-гідроксидполімальтозний комплекс (ГПК) – це водорозчинний макромолекулярний комплекс гідроксиду трьохвалентного заліза і частково гідролізованого декстрину (полімальтози). Ядро комплексу гідроксиду заліза (III) оточене нековалентно зв'язаними молекулами полімальтози. Структура комплексу подібна до будови феритину, який є природним залізонакопичуючим протеїном, що міститься в організмі. Завдяки цьому залізо (III) з даного комплексу всмоктується за допомогою процесу активної сорбції. Будь-який залізозв'язуючий білок у шлунково-кишковому соку та на поверхні епітелію може захоплювати залізо (III) завдяки механізму конкурентного лігандного обміну. Цей процес проходить замість пасивної дифузії при всмоктуванні солей двовалентного заліза. Завдяки різниці в структурі та механізмі дифузії залізо, що вводиться у вигляді ГПК всмоктується у 40 разів повільніше, ніж у солей заліза (II), але швидко переходить із сироватки у тканини, в яких запасається залізо. Здатність відкладати залізо «про запас» в умовах його дефіциту виражена у ГПК більше, ніж в інших ФП. Існує статистично достовірна зворотна кореляція між ступенем залізодефіциту і кількістю заліза, що всмокталось (чим вищий залізодефіцит, тим краще всмоктується залізо). При фізіологічних умовах із ГПК не вивільнюється залізо. Це дає ГПК додаткові переваги як замісної терапії, оскільки він не допускає перевантаження організму залізом. Комплекс гідроксиду заліза (III) з полімальтозою не має прооксидантних властивостей, які притаманні солям двовалентного заліза. Клінічні дослідження застосування ГПК продемонстрували, що побічні ефекти з боку ШКТ (блювота, діарея, забарвлення зубів) зустрічались значно рідше (ГПК – 14,9% в порівнянні з солями сульфата заліза (II) – 34,1%, p<0,001) (J.E. Toblli, 2007).

Таким чином, ФП які містять комплекс гідроксиду заліза (III) з полімальтозою відрізняються від ФП солей заліза (II) кращою переносимістю препарата та низькою токсичністю при високій терапевтичній ефективності.

При ЗДА показана дієта із включенням продуктів, які містять багато заліза, вітаміну B_{12} і ФК, а саме: м'ясо зрілих тварин (м'ясо молодих тварин містить менше заліза), риба, морепродукти, гречка, бобові, яблука, печінкові паштети та ін. Рекомендується розділити вживання круп'яних і м'ясоовочевих блюд, тимчасово обмежити використання продуктів, багатих на кальцій. Дівчатам рекомендується припинити застосування гормональних контрацептивів. Корисним є тривале перебування на свіжому повітрі.

Лікування анемії трансфузіями еритроцитної маси

Не рекомендується застосовувати трансфузії еритроцитної маси навіть при тяжких формах ЗДА, оскільки вона розвивається поступово і дитина адаптується до анемізації.

Трансфузії виправдані тільки у разі таких ситуацій:

• за вітальними показниками, при загрозливому життю стані, при вираженому анемічному синдромі (Hb нижче 50 г/л);

• хворому необхідне термінове хірургічне втручання чи термінове обстеження під наркозом.

Еритроцитарну масу вводять з розрахунку 3-5 мг/кг/добу (максимально 10 мг/кг/добу) внутрішньовенно повільно, через день, до досягнення рівня Hb, який дає можливість зменшити ризик оперативного втручання. Не слід прагнути швидко скоригувати тяжку анемію, тому що при цьому виникає ризик гіперволемії та серцевої недостатності.

Протипоказання для призначення ФП

Абсолютні протипоказання для лікування ФП:

• кумуляція заліза (гемохроматоз, спадкові й аутоімунні гемолітичні анемії);

• порушення утилізації заліза (сидеробластні анемії, альфа-таласемія, анемія при отруєнні свинцем);

• гострі інтеркурентні захворювання;

• апластичні анемії.

Відносними протипоказаннями для лікування ФП є анемії при хронічних захворюваннях у гострій стадії чи стадії загострення, а при стиханні запального процесу призначають ФП відповідно до ступеня вираження ДЗ.

Хоч у періоді новонародженості дуже рідко може траплятися істинний ДЗ, при доведеному ДЗ препаратами вибору для цієї категорії пацієнтів є лікарські засоби, які містять залізо (III) гідроксидполімальтозного комплексу і дозволені для використання у недоношених і новонароджених дітей.

Ускладнення лікування і побічні ефекти ФП

Побічні ефекти при ФТ можуть бути пов'язані як з хімічними властивостями солей заліза, так і з підвищеною чутливістю до окремих компонентів складних лікарських форм чи комплексів заліза. Під час лікування оральними ФП рідко трапляються побічні ефекти.

Проявами побічних ефектів ФП є: металічний присмак у роті, потемніння зубів і ясен, біль в епігастрії, диспепсичні розлади, темне забарвлення випорожнень, алергічні реакції, некроз слизової оболонки кишечнику (при передозуванні чи отруєнні сольовими препаратами заліза (II).

Побічні ефекти можна легко попередити, якщо строго дотримуватися правильного режиму дозування та використання препарату. Перш за все це стосується групи сольових препаратів.

Доцільно починати лікування з дози, рівної 1/2-1/3 терапевтичної з поступовим досягненням повної дози протягом 7-10 днів. Темп підвищення дози до терапевтичної залежить від ступеня ДЗ

Продовження на стор. 52.

Таблиця 4. Тривалість ФТ і розрахунок дози елементарного заліза під час застосування ФП per os

Ступінь ДЗ		Вік, роки	Базисна ФТ		Курс реабілітації	
			Доза ФП	Тривалість, тижні	Доза ФП	Тривалість, тижні
Латентний ДЗ		До 3-5	3 мг/кг/добу	4-6	–	–
		> 5	40-60 мг/добу			
ЗДА	I ступінь	До 3-5	5-8 мг/кг/добу	6-8	2-3 мг/кг/добу	3-4
		> 5	50-150 мг/добу		40-60 мг/добу	
	II ступінь	До 3-5	5-8 мг/кг/добу	8-10	2-3 мг/кг/добу	4-6
		> 5	50-200 мг/добу		40-60 мг/добу	
	III ступінь	До 3-5	5-8 мг/кг/добу	10-12	2-3 мг/кг/добу	4-8
		> 5	50-200 мг/добу		40-60 мг/добу	

Г.І. Мороз, к.м.н., кафедра гематології та трансфузіології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Залізодефіцитні анемії у дітей: причини, діагностика, лікування, профілактика

Продовження. Початок на стор. 49.

і індивідуальної переносимості дитиною певного препарату. Застосовувати сольові ФП необхідно між уживаннями їжі (приблизно через 1-2 год після їди, але не пізніше ніж за годину до їди), запиваючи невеликою кількістю будь-якого фруктового соку з м'якоттю. Не слід запивати ФП чаєм чи молоком, тому що вони містять компоненти, які гальмують абсорбцію заліза. Потемніння зубів і ясен можна уникнути, якщо давати ФП у розведеному вигляді (наприклад, розвести фруктовим соком) чи на шматочку цукру. Алергічні реакції зазвичай виникають на інші компоненти, які входять до складу складних препаратів. У таких випадках необхідно змінити препарат. Темний колір випорожнень не має клінічного значення, але необхідно обов'язково попередити батьків дитини чи її саму, якщо вона самостійно виконує гігієнічні процедури (до речі, це досить ефективний спосіб перевірити, чи приймає ваш пацієнт препарат заліза).

Препарати заліза (III) гідроксидполімальтозного комплексу майже не мають побічних ефектів. При застосуванні таких препаратів у дітей не треба дотримуватися дієтичних обмежень (можна приймати під час або зразу після їди), а лікування можна починати зразу з повної терапевтичної дози.

Парентеральні препарати заліза необхідно призначати за наявності показань в умовах стаціонару, під ретельним лікарським контролем. Парентеральні препарати не слід призначати недоношеним і новонародженим дітям.

При введенні парентеральних ФП у терапевтичних дозах досить рідко виникають побічні ефекти у вигляді пітливості, присмаку заліза в роті, нудоти, приступів ядуха, тахікардії, фібриляції передсердь.

Отруєння препаратами заліза

Отруєння препаратами заліза – це надзвичайно тяжке ускладнення, яке загрожує життю хворого (60 мг/кг і більше елементарного заліза). Тяжкість стану і прогноз залежить від кількості заліза, яке абсорбувалося в організмі. У випадку гострого передозування (введення більшої дози, ніж розраховано) виникає пітливість, тахікардія, пригнічення ЦНС, колапс, шок. Виділяють п'ять фаз отруєння ФП (табл. 5).

Якщо є підозра на можливість отруєння залізом, то за пацієнтом необхідно протягом 24 год спостерігати у стаціонарі навіть за відсутності клінічної симптоматики.

Діагностика отруєння ФП:

- нудота і блювання з кров'ю (дуже важливі симптоми);
- позитивні результати рентгенологічного чи УЗД-дослідження (ділянки некрозу кишечнику, рівні у черевній порожнині та ін.);
- підвищення ЗС більше ніж 30 мкмоль/л;
- зниження ЗЗЗС крові менше ніж 40 мкмоль/л.

Таблиця 5. Фази отруєння залізом

Фаза	Тривалість	Симптоми
I – місцевого подразнення	Від 0,5-2 до 6-12 год	Гострі шлунково-кишкові симптоми: нудота, блювання з кров'ю, зниження артеріального тиску, некроз слизової оболонки кишечнику
II – уявного одужання (безсимптомний період)	Через 2-6 год після отруєння	Відносне покращення стану: протягом цього часу залізо накопичується у мітохондріях клітин
III – грубих метаболічних порушень	Через 12 год після отруєння	Ацидоз, гіпоглікемія, порушення з боку ЦНС внаслідок тяжких пошкоджень клітин головного мозку, печінки, інших органів: прямий цитотоксичний ефект впливу іонів заліза, який супроводжується цитолізом клітин
IV – некрозу печінки	Через 2-4 дні (іноді раніше) після отруєння	Клініко-лабораторні ознаки некрозу печінки Гепатоцеребральні порушення
V – формування рубців на місці некрозу слизових оболонок	Через 2-4 тижні після отруєння	Відповідні клінічні симптоми, які залежать від локалізації та площі ураження слизової оболонки кишечнику

Таблиця 6. Різні ефекти взаємодії ФП з іншими лікарськими препаратами і продуктами харчування

Назва речовин	Взаємодія
Саліцилати, фенілбутазон, оксифенілбутазон	Застосування разом з ФП викликає подразнення слизової оболонки ШКТ, що може бути причиною розвитку (посилення) побічних ефектів ФТ
Тетрацикліни, пеніциламін, сполуки золота, іони фосфатів	Знижують абсорбцію заліза
Холестирамін, магнію сульфат, вітамін Е, антациди (що містять Са і Al), панкреатичні екстракти	Інгібують абсорбцію заліза, що знижує протианемічний ефект ФП
H_2-блокатори	Інгібують абсорбцію заліза, що знижує протианемічний ефект ФП
Фітати (злакові, деякі фрукти й овочі), фосфати (яйця, сир), танінова кислота (чай, кава), кальцій (сир, молоко), оксалати (шпинат)	Сповільнюється абсорбція заліза, тому при призначенні сольових препаратів рекомендується їх використання через 1,5-2 год після їди
Гормональні контрацептиви для застосування всередину	Сповільнюється абсорбція заліза, знижується лікувальний ефект ФП

Як першу допомогу призначають молоко та сирі яйця.

У стаціонарі:

- Промивання шлунка і кишечнику.
- Призначають послаблювальні препарати. Активоване вугілля не застосовують.
- Медикаментозне лікування призначають, якщо рівень ЗС перевищує 50 мкмоль/л:

Дефероксамін внутрішньовенно крапельно 10-15 мг/кг/добу протягом 1 год чи дефероксамін внутрішньом'язово у початковій дозі 0,5-1,0 г, потім (у разі необхідності) по 250-500 мг кожні 4 год, поступово збільшуючи інтервал між уведеннями.

При передозуванні препаратів комплексу гідроксиду заліза (III) з полімальтозою ознаки отруєння та перевантаження залізом не відмічались, що зумовлено відсутністю вільного заліза у ШКТ, а також тим, що залізо в такому вигляді не транспортується в організм за допомогою механізму пасивної дифузії.

Контроль ефективності лікування

Обов'язкова умова ведення пацієнтів із ЗДА – контроль ефективності лікування – дає можливість стежити за раціональним застосуванням ФП, служить додатковим критерієм правильності встановленого діагнозу. У перші дні після встановлення діагнозу необхідно звертати увагу на появу таких симптомів, як металічний присмак, диспепсичні розлади, неприємні відчуття в епігастрії та ін. На 5-8-й день лікування обов'язковим є підрахунок ретикулоцитів: підвищення їх кількості у 2-10 разів порівняно з початковим рівнем свідчить про адекватність призначеного лікування, а відсутність ретикулоцитарного підвищення – про помилкове призначення препарату чи про малу його дозу.

Через 3-4 тижні від початку лікування необхідно визначити концентрацію Hb: позитивним ефектом ФТ вважають підвищення Hb (на 10 г/л і більше) чи гематокриту (на 3% і більше) порівняно з початковими значеннями. У разі відсутності покращення показників Hb і гематокриту необхідно провести додаткові обстеження для пошуку причин втрати заліза.

У кінці базисного курсу (через 6-10 тижнів) необхідно оцінити запаси заліза (обов'язково відмінити ФП за 5-7 днів до забору крові) за рівнем ФС (можливе також визначення ЗС). Критерієм вилікування ЗДА є нормалізація рівня феритину заліза (80-200 мкг/л).

Враховуючи серйозність наслідків ДЗ для дітей і підлітків, доцільно проводити контроль рівня гемоглобіну 1 раз на місяць, ФС (ЗС) – після закінчення базисного і реабілітаційного курсів ФТ, а також при знятті з диспансерного нагляду (згідно з протоколом № 9 від 10.01.2005 р. – 3 роки).

Під час проведення ФТ, особливо при призначенні сольових препаратів заліза, необхідно враховувати взаємодію солей заліза з різними лікарськими препаратами і деякими компонентами продуктів харчування. Різні ефекти взаємодії ФП з іншими лікарськими препаратами і продуктами харчування представлені в таблиці 6.

У зв'язку з тим, що залізо входить до складу комплексної сполуки, при застосуванні препаратів комплексу гідроксиду заліза (III) з полімальтозою іонні взаємодії з компонентами їжі – фітином, оксалатами, таніном – та лікарськими препаратами (тетрациклином, антацидами) не відмічались.

Профілактика ЗДА

Профілактику потрібно проводити у групах високого ризику розвитку ДЗ за допомогою ФП для застосування всередину в дозах 1-2 мг/кг/добу (для дітей віком до 3-5 років) чи 50-60 мг/добу (для дітей віком понад 5 років і підлітків) протягом 3-4 тижнів, не рідше 1 разу на рік (у кожному конкретному випадку курс ФТ персоніфікується). Важлива роль належить повноцінному харчуванню, достатньому перебуванню на свіжому повітрі.

Вирішальну роль у профілактиці ДЗ у новонароджених відіграє лікування ДЗ і гестаційної анемії у вагітних. Профілактичне призначення заліза вагітним потребує особливої уваги. Так, при рівні 132 г/л підвищується частота передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла, але і при Hb нижче 104 г/л виникає аналогічний ризик. Реальна профілактика ДЗ – це правильне харчування вагітних, жінок, які годують груддю, і дітей. Підтверджений ДЗ у вагітних і жінок, які годують груддю, потрібно обов'язково коригувати препаратами заліза.

У грудних дітей ДЗ у 95% випадків пов'язаний з неправильним харчуванням, тобто вирішити цю проблему досить легко. Профілактика має велике значення, і на рішення про її проведення впливає прямий зв'язок між запасом заліза у новонародженого, його масою тіла і терміном гестації при народженні. Безумовно, необхідно брати до уваги дані анамнезу, тому що перічи постнатальні кровотечі, кровотечі із ШКТ, геморагічні захворювання, раннє перев'язування пуповини (коли вона ще пульсує) підвищують ризик розвитку ЗДА у грудних дітей.

Для доношеної дитини, яка народилася від нормальної вагітності, у перші 4-6 місяців потреба в екзогенному залізі невелика, для синтезу Hb досить заліза, яке вивільняється з фетального Hb. Після 4-6 місяців для профілактики ДЗ достатньо адекватного харчування з нормальним умістом заліза і його доброю біодоступністю.

Під час пубертатного періоду особливої уваги потребують дівчатка у перші 2-3 роки після менархе, а також підлітки (як дівчатка, так і хлопчики), які активно займаються спортом, фітнесом, аеробікою.

Для профілактики ДЗ дітям цієї групи можна рекомендувати повноцінне харчування, що відповідає індивідуальним потребам організму.

Література

1. Руководство по гематологии: в 3 т./ Под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. И доп. – М.: Ньюдиамед, 2002.
2. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение/ Под ред. А.Г. Румянцева и Ю.Н. Токарева. – 2-е изд. Доп. и перераб. – М.: МАКС Пресс. – 2004. – 216 с.
3. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001. – 384 с.
4. Дефицит железа у детей и подростков/ Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей-педиатров. – Москва, 2006.
5. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Кисляк Н.С. и др. Перспективы использования парентеральных препаратов железа в практике детских стационаров/Педиатрия. – 2005. – №2. – С.78-80.
6. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF. – Geneve. – 2004. – 88 p.
7. Sant-Rayn S Pasricha, Stephen C Flecknoe-Brown, Katrina J Allen et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. – MJA 2010; 193 (09): P. 525-532.
8. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. Arzneimittelforschung. 2007; 57(6A): 431-8.
9. Моїсеєнко Р.О., Дроздова В.Д. Сучасне рішення проблеми залізодефіцитних анемій у дітей та підлітків. Методичні рекомендації. Київ. – 2003.
10. Протокол лікування залізодефіцитної анемії у дітей. Наказ міністерства охорони здоров'я України від 10.01.2005, №9.