

УДК 616.155.194.8:615.273.52

**В.В. Бережний, В.В. Корнєва**

## Феротерапія залізодефіцитних анемії у дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.3(75):58-64; doi:10.15574/SP.2016.75.58

*Дана стаття присвячена крокам по імплементації Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» у практичну діяльність педіатрів, сімейних лікарів, а саме особливостям феротерапії у дітей різних вікових груп, питанням профілактики залізодефіцитних станів.*

**Ключові слова:** залізодефіцитні стани, діти, феротерапія, препарати гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза.

Сьогодні в галузі охорони здоров'я України відбувається важливий процес — побудова якісно нової системи стандартизації медичної допомоги на основі використання методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів та локальних протоколів медичної допомоги на засадах доказової медицини. Сучасний підхід до поліпшення якості медичної допомоги спрямований на контроль та покращення діяльності системи охорони здоров'я, а також на підвищення її ефективності. Це може реалізуватися завдяки впровадженню практик, які ґрунтуються на доказах, та використанню клінічних досліджень високого гатунку.

Уніфіковані клінічні протоколи та Адаптовані клінічні настанови, засновані на доказах, — це один із суттєвих кроків до підвищення ефективності, реформування медицини в Україні. Тільки за 2015 рік в Україні з'явилося 17 нових Уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та Адаптованих клінічних настанов із різних медичних спеціальностей. Багато з них безпосередньо стосуються педіатрії [18].

Особливо довгоочікуваним для педіатрів і сімейних лікарів був документ «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», затверджений наказом МОЗ України №709 від 02.11.2015. «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2015). Цей протокол та клінічна настанова стосується хворих різного віку, віддзеркалює сучасні світові тенденції у питаннях діагностики, лікування, профілактики дуже розповсюджених у світі залізодефіцитних станів.

Особливо проблема залізодефіцитних станів важлива для дітей, бо це не тільки хвороба в даний час, але за рахунок уповільнення інтелектуального і психомоторного розвитку суттєво впливає на соціальну функцію дитини не тільки на найближчі роки, а й на десятиліття.

Дана стаття присвячена крокам по імплементації (від англ. implementation — «здійснення», «виконання») цього уніфікованого клінічного протоколу у практичну діяльність педіатрів, сімейних лікарів, а саме особливостям феротерапії у дітей різних вікових груп, питанням профілактики залізодефіцитних станів.

Залізодефіцитні стани (ЗДС) — це медико-соціальна проблема, яка стосується кожного п'ятого жителя планети. Експерти ВООЗ вважають, що приблизно 2 млрд людей у всьому світі страждають від найбільш очевидного результату дефіциту заліза в організмі — залізодефіцитної анемії (ЗДА). Залізодефіцитна анемія віднесена до третьої за значенням серед хвороб, які пов'язані з дефіцитом харчування.

За даними ВООЗ, отриманими протягом 1993–2005 рр., на анемію страждає близько 24,8% населення планети.

Серед вікових груп населення анемія також розподілена нерівномірно. Так, наприклад, серед дітей дошкільного віку в світі на анемію страждає близько 47,4%. Особливо тривожні ці показники у зв'язку з прямою залежністю між дефіцитом заліза у дитини і формуванням у неї навичок, умінь, які передусім визначають її соціальну функцію не тільки на найближчі роки, але й на десятиліття.

За статистичними даними, у 2013 р. в Україні поширеність анемії (D50-D64; D74) становила 1084,40 на 100 тис. населення, що відповідає 1,08%. Серед цієї кількості пацієнтів залізодефіцитна анемія (D50) складала 93,3%. У 2014 р. поширеність анемії серед дітей складала 35,4 на 100 тис. населення, у тому числі ЗДА — 30,6 на 100 тис. населення. Ці дані неповні, оскільки в статистичний звіт увійшла тільки інформація, яка представлена: гематологічними відділеннями, що входять до складу обласних онкологічних диспансерів і міських лікарень (мають у своєму складі гематологічні відділення); гематологічними відділеннями профільних науково-дослідних установ Національної академії медичних наук [9].

У розвитку дефіциту заліза в організмі людини виділяють стадійність:

1. Схильність до розвитку дефіциту заліза.
2. Передлатентний дефіцит заліза.
3. Латентний дефіцит заліза (залізодефіцитний еритропоєз).
4. Залізодефіцитна анемія [2,6].

*Схильність до розвитку дефіциту заліза*, або оцінка факторів ризику залізодефіцитної анемії, наведена у документах «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» (2015) а також «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2015) [2,9].

До ймовірних факторів ризику ЗДА дітей відносяться:

- приналежність до групи людей, яким притаманний дефіцит заліза: вагітні жінки, жінки дітородного віку (внаслідок втрати крові з менструаціями), матері юного віку, жінки, які багато народжували;
- стани, які зменшують всмоктування заліза: хвороби кишечника, виразка, інфікування *Helicobacter pylori*, медикаменти і медичні втручання (антациди, блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібітори протонної помпи, тривале застосування НПЗЗ);
- стани, при яких збільшуються втрати крові: рясні менструальні кровотечі, запальні процеси в кишечнику, глистяні інвазії, ерозивний гастрит, застосування лікарських засобів, що збільшують ризик шлунково-кишкового кровотечі.

До другорядних факторів ризику ЗДА дітей відносяться: низький соціально-економічний статус, післяпологовий період, вегетаріанство.

Таблиця 1

Ступінь важкості анемії

Вікова група	Норма	Легкий	Середній	Важкий
Діти 6–59 місяців	≥110	100–109	70–99	<70
Діти 5–11 років	≥115	110–114	80–109	<80
Діти 12–14 років	≥120	110–119	80–109	<80
Невагітні жінки (старше 15 років)	≥120	110–119	80–109	<80
Вагітні жінки	≥110	100–109	70–99	<70
Чоловіки	≥130	110–129	80–109	<80

*Передлатентний дефіцит заліза* пов'язаний із виснаження його тканинних запасів. На цій стадії немає ніяких характерних патологічних лабораторних ознак. Однак можна визначити підвищення абсорбції Fe<sup>3+</sup> у шлунково-кишковому тракті, яка може перевищувати 50% (в нормі 10–15%). Клінічних проявів немає.

*Латентний дефіцит заліза* (залізодефіцитний еритропоез) часто називають передстадією ЗДА – «анемією без анемії». Характеризується дефіцитом заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду, зокрема зниженням рівня феритину; показники крові змінені мало; високі значення трансферину та залізов'язуючої здатності сироватки крові, низьке насичення трансферину залізом. Клінічна картина обумовлена трофічними порушеннями (сухість шкіри, ламкість волосся, гіперпігментація шкіри ліктьових та колінних ділянок); астеновегетативним синдромом та іншими ознаками сидеропенічного синдрому.

*Залізодефіцитна анемія* (МКХ-10: D50) – заключна стадія дефіциту заліза в організмі, яка характеризується наступними ознаками: зниження концентрації гемоглобіну нижче нормальних значень; наявність гіпохромних (MCH <27 пг), мікроцитарних (MCV <78 фл) еритроцитів; наявність абсолютного дефіциту заліза за даними лабораторних досліджень (рівень феритину, залізо сироватки крові значно знижені, показник розчинних рецепторів трансферину (sTfR) збільшений) [2,9,11]. Образно кажучи, залізодефіцитна анемія – це верхівка «айсбергу» залізодефіцитного стану.

Основні етіологічні чинники як ЗДС, так і ЗДА у дітей можна поділити на вікові та причинні фактори виникнення. Перший пік виникнення ЗДС та ЗДА припадає на другу половину першого року життя і триває до трьох-п'яти років. Це пов'язано з антенатальними і постнатальними факторами [1,2,6].

Антенатальні причини ЗДС у дітей: порушення матково-плацентарного кровообігу, фетоматеринські і фетоплацентарні кровотечі, недоношеність, багатоплідна вагітність, глибокий і тривалий дефіцит заліза в організмі вагітної, кровотеча у плода.

Інтранатальні причини ЗДС у дітей: фетоплацентарна трансфузія, передчасна або пізня перев'язка пуповини, кровотеча під час пологів.

Постнатальні причини ЗДС у дітей перших трьох-п'яти років життя: швидке збільшення маси тіла дитини, яке супроводжується виснаженням антенатальних запасів заліза; недостатній рівень заліза у продуктах харчування; підвищена потреба в залізі у дітей із прискореними темпами зростання (недоношені, діти з великою масою тіла при народженні, діти другого півріччя життя); ризик ентеропатій, яка може бути обумовлена харчуванням із переважним використанням цільного коров'ячого молока; частота порушень всмоктування в кишечнику; ризик зміни кишкової мікробіоти.

Для дитини молодшого віку добова потреба у залізі становить від 1 до 15 мг/кг із розрахунку на 10% абсорбції. Для дітей із малою масою при народженні, із низьким рівнем гемоглобіну при народженні цей показник становить 2–15 мг/кг заліза на добу.

Другий пік проявів ЗДС відзначається у підлітковому віці. Причиною таких станів є: швидке зростання маси тіла; недостатнє надходження аліментарного заліза щодо фізіологічної потреби дитини; наявність крововтрати, насамперед менструальної; порушення обміну та транспорту заліза в організмі через гормональні зміни (пре-і пубертатний дисбаланс) [1,2,6].

У 2015 р. був прийнятий новий регламентуючий документ «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України №709 від 02.11.2015), у якому дещо змінено підходи до оцінки ступеня важкості анемії порівняно з попереднім документом «Протокол лікування залізодефіцитної анемії у дітей» (2005) [6,11]. У табл. 1 наведено оцінку ступеня важкості анемії відповідно до протоколу 2015 року [6,9].

Слід звернути увагу на особливості оцінки гемограми у дітей перших місяців життя. Так, у дитини першого тижня життя анемія діагностується при рівні гемоглобіну нижче 140 г/л; у новонародженого третього тижня життя – при рівні гемоглобіну менше 120 г/л. У здорової доношеної дитини віком 8–12 тижнів гемоглобін у межах 90–110 г/л розцінюється як фізіологічний перехідний стан, що не вимагає медикаментозної або особливої дієтичної корекції. Однак такі діти підлягають як клінічному, так і гематологічному контролю. Необхідно враховувати, що у венозній крові рівень гемоглобіну нижчий, ніж у капілярній, на 10–20% [3,6].

**Клінічна картина залізодефіцитної анемії** у дітей добре відома як педіатрам, так і сімейним лікарям. Слід звернути увагу, що тільки при тривалому дефіциті заліза і рівні гемоглобіну нижче 100 г/л у клінічній картині хворих наявні усі типові синдроми ЗДА – епітеліальний, астеноневротичний, серцево-судинний, гепатолієнальний, м'язовий, імунodefіцитний.

Доведено певний зв'язок між ЗДА, перенесеною в ранньому віці, та уповільненням інтелектуального і психомоторного розвитку. Такий стан було продемонстровано в багатопрфільних контрольованих дослідженнях із тривалим катамнезом. Причому, незважаючи на лікування і корекцію дефіциту заліза, ці порушення зберігаються довго (D.M. Tucker, H.H. Sandstead, J.G. Penland та ін., 2006; I.H. Захарова та ін., 2011). У дітей, які страждають на ЗДА протягом багатьох років, виникають проблеми з навчанням, невпевненість у спілкуванні, затримка в розвитку мовних і статичних навичок, які можуть незворотно впливати на когнітивні функції [3,4,9,26,27].

**Діагностика залізодефіцитної анемії.** У постановці діагнозу ЗДА дуже велику роль має його лабораторне підтвердження. Усім пацієнтам, у яких виявлені фактори ризику залізодефіциту, відповідні клінічні симптоми, необхідно проводити загальний аналіз крові: гемоглобін (Hb), еритроцити (RBC), еритроцитарні індекси (MCV, MCH, MCHC) і ширину розподілу еритроцитів за розміром (RDW), гематокрит (Hct), лейкоцити і лейкограму, тромбоцити і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). При виявленні змін параметрів еритроцитів (RBC) опи-

Етапи феротерапії при ЗДА

Етап	Мета	Термін призначення
Усунення анемії	Встановлення нормальної концентрації гемоглобіну	Не менше 1,5–2 місяців
Терапія насичення	Поповнення запасів заліза	Не менше 3–6 місяців
Підтримуюча терапія	Збереження нормального рівня усіх фондів заліза	При кровотечі з ШКТ препарати заліза 7–10 днів, за необхідності – курси щомісячно. У дівчаток-підлітків із гіперполіменореєю курси заліза не менш 7 днів після кожної менструації. У підлітків із високою фізичною активністю не менше 3–6 міс. на рік вітамінно-мінеральні комплекси, у склад яких входить елементарне залізо.

сується їх морфологія на підставі мікроскопії мазка крові.

У загальному аналізі крові для ЗДА характерні: знижена концентрація Нb, гіпохромія, мікроцитоз, зниження рівня гематокриту, зменшені показники MCV, MCH, MCHC, збільшений RDW. За неможливості проведення сучасного дослідження аналізу крові вищевказані показники можна розрахувати лікарям самостійно. Рекомендації наведені в Додатку 5 регламентаційного документу «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України №709 02.11. 2015) [9].

Однак слід пам'ятати, що показник рівня гемоглобіну пізно реагує на зменшення запасів заліза. Провідним критерієм підтвердження залізодефіцитної природи анемії є визначення феритину сироватки крові. Нижня межа норми феритину для дорослих становить 15–30 мкг/л, для дітей – 10–12 мкг/л. **Діагноз залізодефіцитної анемії не можна вважати підтвердженим у разі відсутності даних рівня феритину.** Однак слід враховувати, що високі рівні феритину можуть бути за наявності запального процесу і пов'язані з підвищеними рівнями гострофазових показників.

**Лікування залізодефіцитної анемії.** Успіх у лікуванні ЗДА і якість життя пацієнтів залежать від правильно побудованої тактики лікування цього стану. Терапія ЗДА у дітей різних вікових груп повинна бути комплексною і ґрунтуватися на чотирьох принципах:

- нормалізація режиму і харчування дитини;
- корекція можливої причини залізодефіциту;
- призначення препаратів заліза;
- проведення підтримуючої (супровідної) терапії.

Найважливішим фактором корекції залізодефіциту є збалансоване харчування, передусім грудне вигодовування. Грудне молоко не тільки містить залізо у високобіодоступній формі, але й підвищує абсорбцію заліза з інших продуктів, що вживаються одночасно з ним. Однак інтенсивні обмінні процеси у грудних дітей призводять до того, що до 5–6-го місяця життя антенатальні запаси заліза виснажуються навіть у дітей із сприятливим перинатальним анамнезом. Це відбувається у малюків, які вигодовуються грудним молоком, а також при вигодовуванні адаптованими молочними сумішами, збагаченими залізом [1,2,5,6,9,26].

Для малюків дуже важливі своєчасне введення прикорму, введення в раціон м'яса, особливо телятини, гречаної і вівсяної крупи, фруктових та овочевих пюре, кисломолочних продуктів, відварів шишшини і сухофруктів. У більш старшому віці у раціоні дітей і підлітків, крім вищевказаних продуктів, повинні бути: м'ясні субпродукти, багаті на залізо (яловичий язик, печінка), тверді сорти сиру, ячний жовток, боби, кунжут, морська капуста, риба, волоський горіх, яблука, морква, персики, шпинат тощо.

Слід пам'ятати, що аскорбінова, лимонна, бурштинова і яблучна кислоти, фруктоза, сорбіт і ряд інших компонентів підсилюють всмоктування заліза. Абсорбцію заліза гальмують фітати, фосфати, танін, кальцій тощо.

Для пацієнтів із ЗДА необхідні тривалі прогулянки на свіжому повітрі, нормалізація сну, сприятливий психологічний клімат, профілактика гострих респіраторних вірусних інфекцій, обмеження підвищеного фізичного навантаження [2,6,9].

Якщо у дитини виявлена ЗДА, обійтися без феротерапії неможливо. Етапи лікування ЗДА препаратами елементарного заліза наведені в таблиці 2 [1,3,5,6].

Лікування проводиться, як правило, за допомогою препаратів заліза для перорального застосування. Тим, кому протипоказані пероральні форми препаратів заліза, або пацієнтам, які мають виразні побічні реакції на вживання пероральних форм препаратів заліза, призначаються парентеральні препарати заліза. Харчові добавки, комплекси полівітамінів і мінералів не застосовуються в якості монотерапії для лікування ЗДА [2,9].

Слід пам'ятати, що в стратегії терапії ЗДА дуже важливо оцінити її ефективність, особливо на ранньому етапі.

**Ранні критерії ефективності феротерапії на етапі усунення анемії.** У день призначення препарату заліза пацієнт направляється на загальний аналіз крові, який потрібно повторити після 21 дня від початку феротерапії. Оцінюється приріст рівня гемоглобіну, який в нормі становить 1 г/л/добу лікування. Позитивна реакція на терапію препаратами заліза на етапі усунення анемії констатується при збільшенні рівня гемоглобіну приблизно на 20 г/л до 21-го дня від початку лікування. При цьому необхідно використовувати сучасні стандарти оцінки загального аналізу крові [9].

Практичним лікарям слід пам'ятати, що якщо лабораторні критерії адекватні проведеному лікуванню, і реакція на феротерапію позитивна, лікування триває не менше 1,5–2 місяців, оптимально до трьох місяців. При цьому необхідний щомісячний контроль загального аналізу крові.

Але підвищення рівня гемоглобіну, нормалізація рівня гематокриту, підвищення показників феритину сироватки крові – це ще не критерії остаточної ліквідації дефіциту заліза. У дітей іще зберігається латентний дефіцит заліза. Тому діти всіх вікових груп потребують подальшого проведення феротерапії (етап – терапія насичення) з метою поповнення (відновлення) запасів заліза в організмі. Термін цього етапу – не менше 3–6 місяців.

Крім цього у дітей груп ризику треба індивідуально визначитися з необхідністю проведення **етапу підтримуючої терапії** з метою збереження нормального рівня всіх фондів заліза (дивись табл. 2).

До пізніх критеріїв ефективності лікування ЗДС слід віднести стійку нормалізацію рівня сироваткового феритину і концентрації гемоглобіну. Терапію ЗДА вважають

ефективною, якщо подолана тканинна сидеропенія та відновлені запаси заліза в організмі [2,6,9,19,26].

Стосовно дозування препаратів заліза на різних етапах феротерапії дітям різних вікових груп практичний лікар повинен керуватися регламентаційними документами «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2015), наказом МОЗ України від 30.03.2015 №183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності», даними, що викладені у підручнику «Педіатрія» (2013) за редакцією професора В.В. Бережного [2,6,8].

Так, відповідно до цих рекомендацій, у дітей доза елементарного заліза на етапі усунення анемії повинна становити 3–6 мг/кг/добу. Діапазон коливання дози препаратів заліза обумовлений важкістю анемії, функціональними особливостями шлунково-кишкового тракту, «фоновими» станом дитини (недоношеність, антибактеріальна терапія в анамнезі, надмірна маса дитини тощо). Важливим моментом є конкретний вибір препарату елементарного заліза, оцінка ризику можливих побічних ефектів [9].

В амбулаторній практиці сімейні лікарі, педіатри часто користуються диференційованим підходом у розрахунку дози заліза, який викладений у національному підручнику «Педіатрія». У такому разі дози елементарного заліза на першому етапі терапії ЗДА можуть становити: у дітей до 3 років — 3–5 мг/кг/добу елементарного заліза; від 3 до 7 років — 50–70 мг/добу елементарного заліза; старше 7 років — до 100 мг/добу елементарного заліза.

На другому етапі — терапія насичення (відновлення запасів заліза в організмі) — доза елементарного заліза на добу повинна становити 40–50% від початкової терапевтичної дози, терапія триває протягом трьох місяців. У разі ініціального важкого ступеня ЗДА етап терапії насичення залізом продовжується до 6 місяців, а у недоношених дітей — до 12 місяців.

На третьому етапі — підтримуючої терапії — підходи до дозування та термін призначення препаратів заліза в кожному випадку індивідуальні (табл. 2). Так, якщо у дитини була шлунково-кишкова кровотеча (навіть субклінічна), препарати заліза призначаються індивідуально, бажано не менше ніж на 7–10 днів. За необхідності призначають повторні щомісячні курси препаратів. У дівчаток-підлітків з гіперполіменореєю (5–7 днів і більше) курси феротерапії становлять 7 днів після кожної менструації у дозі 50% від вікової. У підлітків, які випереджають показники фізичного розвитку, підлітків із високою фізичною активністю протягом 3–6 місяців щорічно призначаються вітамінно-мінеральні комплекси, до складу яких входить елементарне залізо. У цих підлітків можливе призначення підтримуючих доз препаратів заліза (індивідуально, приблизно до 10 днів на місяць). Крім цього, рекомендовані курсові прийоми фолієвої кислоти (500 мкг/добу) [1,3,6].

Вищенаведені рекомендації використовуються багато років в Україні та у більшості пострадянських республік. У 2015 р. в Україні був затверджений регламентаційний документ «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України №709 02.11.2015). Одночасно з цим документом були затверджені рекомендації «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2015). Ці документи близькі до терапевтичної тактики лікування ЗДА, яка викладена вище. Зокрема у рекомендаціях «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова,

заснована на доказах» (2015) наводиться можливий варіант підтримуючої/профілактичної терапії «Програма забезпечення харчовими добавками, ІФА. Рекомендації UNICEF «National Iron Plus» [2,14]. Але ця програма призначена пацієнтам різних вікових категорій (дітям, вагітним жінкам, матерям-годувальницям та ін.). У даний час ця програма наводиться як можливий варіант підтримуючої або профілактичної терапії та у подальшому в педіатричній практиці вимагає адаптації, а при її затвердженні — поступової реалізації в умовах нашої країни [2,9,14].

Тому в даний час в питаннях профілактики ЗДА у дітей доцільно скористатися рекомендаціями, викладеними в Протоколі МОЗ України від 20.03.2008 № 149 «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» і положеннях, що викладені у національному підручнику «Педіатрія» [6].

Відповідно до клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років (2008), усім дітям у віці 9 місяців в амбулаторних умовах треба зробити скринінгове обстеження з метою виявлення анемії (загальний аналіз крові). Такі обстеження допоможуть виявити ЗДА або латентний залізодефіцит.

Відповідно до наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. №417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» відносно вагітних жінок доцільні такі рекомендації в питаннях профілактики і лікування залізодефіцитних станів: «... Якщо рівень гемоглобіну у вагітної жінки менш 110 г/л, з жінкою обговорюють необхідність прийому препаратів заліза...». Крім того, рекомендований щоденний прийом 400 мкг фолієвої кислоти до початку вагітності і на ранніх термінах вагітності (до 12 тижнів) для профілактики вад розвитку центральної нервової системи плоду.

Згідно із положеннями, що викладені у національному підручнику «Педіатрія», профілактика залізодефіциту складається з антенатальної і постнатальної. Антенатальна профілактика: жінкам з другої половини вагітності призначають препарати заліза або полівітаміни, збагачені залізом; при повторній або багатоплідній вагітності обов'язковий прийом препаратів заліза протягом другого і третього триместру [6].

Постнатальна профілактика проводиться у дітей, що входять в групу ймовірних факторів ризику розвитку ЗДА, а саме:

- усі недоношені діти;
- діти, народжені від багатоплідної вагітності і/або при обтяженому перебігу другої половини вагітності;
- діти з дисбіозом кишечника, харчовою алергією;
- діти, які перебувають на штучному вигодовуванні, особливо з перших місяців життя;
- діти, які ростуть із випередженням загальноприйнятих стандартів фізичного розвитку.

Проведення профілактичного лікування передбачає, крім регулярної діагностики можливого розвитку ЗДА, призначення профілактичних доз препаратів елементарного заліза (0,5–1 мг/кг /добу) протягом 3–6 місяців, особливо в холодний період року, у недоношених дітей — до 12 місяців [6,9].

У питаннях лікування та профілактики ЗДС слід пам'ятати про необхідність проведення підтримуючої (супровідної) терапії. Феротерапію доцільно поєднувати з прийомом всередину: фолієвої кислоти; вітамінів С, В1, В6, В12; препаратів магнію, цинку та інших вітамінно-мі-

неральних комплексів; за показаннями — пробіотичних препаратів [1,2,6,9].

Проаналізувавши тактику лікування і профілактики ЗДС у дітей різних вікових груп, лікар розуміє, що особливо велика відповідальність покладається на нього при виборі препарату елементарного заліза.

У розпорядженні сучасних лікарів є дві групи препаратів заліза: іонні залізозмісні препарати — сольові сполуки заліза (двовалентне залізо) і неіонні сполуки, до яких відносяться препарати, представлені гідроксид-полімальтозат комплексом тривалентного заліза (ГПК Fe<sup>3+</sup>) [2,9]. Ці дві групи препаратів заліза мають різну розчинність, швидкість дисоціації, всмоктування, транспорту, особливості утилізації. У них різні темпи появи ранніх критеріїв ефективності феротерапії. Головні відмінності між іонними залізозмісними препаратами (двовалентне залізо) і неіонними залізозмісними препаратами, представленими ГПК Fe<sup>3+</sup>, наступні: ступінь ризику розвитку побічних ефектів; рівень їх чутливості, особливо з боку шлунково-кишкового тракту (у першу чергу у недоношених, дітей раннього віку). Відповідно, у цих двох групах препаратів заліза різна чутливість і комплаєнтність.

У дітей різного віку, залежно від обраної групи препаратів заліза, можливі різні підходи у виборі стартової лікувальної дози елементарного заліза та терміну проведення феротерапії.

Багато років у лікуванні ЗДА активно застосовувалося і зараз застосовується двовалентне залізо. Дійсно, усі сольові (іонні) феропрепарати мають гарну розчинність із високою дисоціацією в розчинах. Це дозволяє залізу, яке надходить в організм, швидко з'єднуватися з апотрансферином, у результаті цього відбувається його перетворення в насичений трансферин (Тф), після утворення комплексу з трансферинним рецептором (ТФР) відбувається його проникнення в клітину. Тут залізо звільняється від Тф і перетворюється в тривалентне залізо, потім надходить на мітохондрії і використовується в подальшому для синтезу гема, цитохромів та інших залізозмісних сполук [1,2,3,13,25].

Саме ці біохімічні властивості сольових феропрепаратів (швидка розчинність і висока дисоціація), з одного боку, сприяють створенню картини швидкого насичення організму залізом. У той же час ці ж особливості іонних форм заліза викликають металевий присмак, потемніння зубів та ясен, диспепсичні явища через подразнення слизової оболонки шлунка і кишечника (нудоту, відчуття переповнення шлунка, блювоту, запори, діарею), алергічні реакції типу кропив'янки. Усе це створює в педіатричній практиці перешкоди у проведенні інтервально обґрунтованого курсу лікування, особливо у дітей перших років життя.

Крім того, у кишечнику солі заліза легко взаємодіють із компонентами їжі — фітином, оксалатами, танінами, лікарськими препаратами, що різко знижує абсорбцію заліза. Призначення дітям, особливо натщесерце, сольових препаратів заліза з метою виключення такої взаємодії може, навпаки, посилити шкідливу дію солей заліза на слизову оболонку кишечника, аж до виникнення її некрозу [3,5,6,7,10,15,16]. Описані ускладнення і небажані наслідки терапії сольовими препаратами заліза різко знижують комплаєнтність стосовно цих медикаментів при лікуванні в педіатричній практиці.

Друга група препаратів заліза — несольові (неіонні) форми — не поступаються сольовим за антианемічною ефективністю, але є більш безпечними. Це обумовлено їх хімічною структурою, представленою ГПК Fe<sup>3+</sup>. Така структура комплексів перешкоджає вивільненню вільних

іонів заліза в шлунково-кишковому тракті. Резорбція заліза з ГПК Fe<sup>3+</sup> наближена до абсорбції гемового заліза, тому що структура цього препарату схожа з природною сполукою заліза — феритином. Завдяки такій подібності залізо (III) потрапляє з кишечника у кров шляхом активного всмоктування і переноситься на Тф. Залізо, що всмокталося, зв'язується з феритином і зберігається в організмі, переважно у печінці. Пізніше в кістковому мозку воно включається до складу гемоглобіну [3,17,21,27].

Іонна структура ГПК Fe<sup>3+</sup> і активний транспортний механізм всмоктування оберігають організм від надлишку вільних іонів металу, оскільки залізо не піддається окисленню, не має прооксидантних властивостей, притаманних сольовим сполукам заліза (препаратам двовалентного заліза). При цьому зберігаються фізіологічні процеси саморегуляції, а саме по мірі заповнення депо залізом всмоктування металу припиняється за принципом «зворотного зв'язку». Ця особливість саморегуляції всмоктування препаратів ГПК Fe<sup>3+</sup> виключає ризик розвитку оксидативного шкідливого впливу, а також можливість передозування та отруєння. Дана властивість багато в чому обумовлена таким ефектом: зовні багатоядерні центри гідроксиду Fe<sup>3+</sup> оточуються багатьма нековалентно пов'язаними молекулами полімальтози. Тоді структури утворюють комплекс із загальною молекулярною масою 50 тисяч Дальтон. Цей комплекс є настільки великим, що його дифузія через мембрану слизової оболонки кишечника приблизно в 40 разів нижча, ніж у гексагідрату Fe<sup>2+</sup> [3,7,22–25]. Цими властивостями ГПК Fe<sup>3+</sup> можна пояснити більш повільний приріст рівня гемоглобіну і в ряді випадків більш відстрочене підвищення рівня гемоглобіну до цифр, передбачених ранніми критеріями ефективності феротерапії. Однак слід врахувати, що у дітей, особливо раннього віку, можливий більш повільний приріст показників гемоглобіну в подальшому повністю компенсується низьким ступенем ризику виникнення побічних ефектів. Це, передусім, пов'язано з оптимальною переносимістю препарату з боку шлунково-кишкового тракту. Вказані властивості ГПК Fe<sup>3+</sup> дозволяють проведення феротерапії інтервально обґрунтованим курсом. Повний курс лікування, як на етапі усунення анемії, так і на етапі насичення, особливо важливий для дітей перших років життя, передусім із групи ризику щодо виникнення ЗДС [3,15,21,24].

При вивченні фармакокінетики препаратів ГПК Fe<sup>3+</sup>, а саме бренду «Мальтофер»<sup>®</sup>, було доведено, що його висока клінічна ефективність пов'язана не тільки з оптимальною переносимістю препарату з боку шлунково-кишкового тракту, але й зумовлена особливостями резорбції заліза. Існує кореляція між ступенем дефіциту заліза та кількістю заліза, що всмокталося, — чим більший дефіцит заліза, тим краще всмоктування. Активний процес всмоктування відбувається у дванадцятипалій та тонкій кишках. Залізо, що не всмокталося, виділяється з калом. Екскреція заліза відбувається також при злущуванні епітелію шлунково-кишкового тракту і шкіри, при диханні, а також із жовчю і сечею і становить 1 мг заліза на добу. Відносно ризику передозування заліза при курсовому прийомі препарату «Мальтофер»<sup>®</sup> не було зафіксовано ні ознак інтоксикації, ні надмірного надходження заліза в організм. Це обумовлено, передусім, особливостями контрольованого виділення і низькою токсичністю препарату [3,7,16,17,22].

Підводячи підсумок, хотілося ще раз нагадати, що при проведенні феротерапії у дітей, особливо раннього віку, потрібний відповідальний підхід до вибору препаратів заліза з урахуванням:

- високої клінічно доведеної ефективності;
- рівня безпеки, відсутності ризику передозування та інтоксикації;
- доброї переносимості, особливо шлунково-кишковим каналом;
- високої комплаєнтності;
- наявності різних лікарських форм, зручних для пацієнтів різного віку.

Сукупність вказаних позитивних позицій свідчить про те, що препарати ГПК Fe<sup>3+</sup> є незамінними у терапії та профілактиці ЗДС у дітей, особливо раннього віку.

Актуальність оптимізації терапії ЗДС у дітей підкреслює думка експертів ВООЗ (2002): «Якщо поширеність залізодефіцитної анемії перевищує 30% серед населення країни, то ця проблема виходить за рамки медичної та вимагає прийняття рішень на державному рівні». Тому імплементація (виконання) документів «Уніфікованій клінічній протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України №709 02.11.2015) та «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2015) є одним з пріоритетних завдань для педіатричної спільноти.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анемии у детей: диагностика и лечение. Практическое пособие для врачей / под ред. А. Румянцев, Ю. Н. Токарева. — Москва : МАКС—Пресс, 2000. — 492 с.
2. Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2015 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20151102\\_0709dod\\_ukr.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20151102_0709dod_ukr.pdf) — Назва з екрану.
3. Захарова И. Н. Синдром анемии в практике педиатра: дифференциальная диагностика и терапия / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // ЭФ. Педиатрия 2011. — № 3 [Электронный ресурс] : <http://medi.ru>. — Назва з екрану.
4. Корнева В. В. Медико-социальные последствия дефицита железа у детей / В. В. Корнева // Современная педиатрия. — 2015. — № 1. — С. 101—105.
5. Корнева В. В. Оптимальные выбор препаратов железа в лечении железодефицитной анемии детей / В. В. Корнева // Современная педиатрия. — 2013. — № 4. — С. 45—50.
6. Педіатрія : національний підручник : у 2 т. / Н. Г. Гойда, Р. О. Моїсеєнко, Л. І. Чернишова [та ін.] ; за ред. В. В. Бережного ; Асоціація педіатрів України. — Київ : Сторожук О. В., 2013. — Т. 1. — 1037 с.
7. Применение препарата ФЕРУМБО при железодефицитной анемии у детей / Л. И. Омельченко, А. Г. Цыпкун, И. В. Дудка [и др.] // Мистецтво лікування. — 2004. — № 4. — С. 13—15.
8. Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності : наказ МОЗ України від 30.03.2015 р. №183 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
9. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії : наказ МОЗ України №709 від 02.11.2015 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
10. Almache O. N. Controlled study of two compounds of ferric polymaltose in the treatment of iron deficiency anaemia in children aged between 6 months and 2 years / O. N. Almache, C. M. Del Aguila // Journal of the Anaemia Working Group Latin America (AWGLA). — 2005. — № 1. — P. 31—38.
11. Baker R. D. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0—3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. — 2010. — № 126 (5). — P. 1040—1050.
12. Domellof M. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated / M. Domellof, K. G. Dewey, B. Lonnerdal // J. Nutr. — 2002. — № 132 (12). — P. 3680—3686.
13. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998. — v. 3C. — P. 231—244.
14. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. — 20th Edition, 2000. — 62 p.
15. Geisser P. Iron therapy, oxidative stress and immunology / P. Geisser // Nutrition and Immunology in the 21st century / Chandra R. K. (Ed). — India : TSAR Health, 2004. — P. 54—65.
16. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience / P. Geisser // Arzneimittel for schung. — 2007. — № 57. — P. 439—452.
17. Hallberg L. Erratum concerning the article «Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron» / L. Hallberg, L. Hulthen // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — № 84. — P. 1253.
18. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
19. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for
20. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management / L. L. Booze [et al.] // Clin. Toxicol (Phila). — 2005. — № 4. — P. 553—570.
21. Jacobs P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia / P. Jacobs, I. Wood, A. R. Bird // Hematology. — 2000. — № 5. — P. 77—83.
22. Kavakli K. Safety profiles of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anaemia in children / K. Kavakli // Pediatr Hematol Oncol. — 2004. — Vol. 21. — P. 403—10.
23. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy / B. Lozoff, J. Beard, J. Connor [et al.] // Nutr Rev. — 2006. — № 64. — P. 34—43.
24. Madero D. Efficiency and safety of hydroxide complex ferric iron(III) and polymaltose (IPC) vs iron amino acid chelate in the management of anaemia deficiency in children / D. Madero // Revista del AWGLA. — 2007. — Vol. 3. — P. 28—39.
25. Nunez O Controlled study of two compounds of ferric polymaltose in the treatment of iron deficiency anaemia in children aged between 6 months and 2 years / Nunez O & Del Aguila CM // Revista del AWGLA. — 2005. — Vol. 1. — P. 31—38. programme managers. — Geneva : WHO, 2001. WHO/NHD/01.3.
26. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF. — Geneve, 2004.
27. Yasa B. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia / B. Yasa, L. Agaoglu, E. Unuvar // Int. J. Pediatrics. — 2011. Article ID 524520. — 6.

### Ферротерапия железодефицитных анемий у детей

*В.В. Бережной, В.В. Корнева*

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Данная статья посвящена шагам по имплементации Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия» в практическую деятельность педиатров, семейных врачей, а именно особенностям ферротерапии у детей разных возрастных групп, вопросам профилактики железодефицитных состояний.

**Ключевые слова:** железодефицитное состояние, дети, ферротерапия, препараты ГПК Fe3+.

### Ferrotherapy of iron deficiency anemia in children

*V.V. Berezhoi, V.V. Korneva*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Present article devoted to the steps for implementation unified clinical protocol of the primary, secondary (specialized) medical care «Iron deficiency» to the practical activities of pediatricians, family physicians. The features of ferrotherapy in children of different age groups and the issues of prevention of iron deficiency states are highlighted.

**Key words:** iron deficiency state, children, ferrotherapy, trivalent ferric iron hydroxide polymaltose complex preparations.

#### Сведения об авторах:

**Бережной Вячеслав Владимирович** — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (+38044) 412-16-70.

**Корнева Валентина Владимировна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32, тел. (+38044) 412-40-58

Статья поступила в редакцию 25.03.2016 г.

## НОВОСТИ

### Тревожность и низкую самооценку дети наследуют от родителей

Невротические черты характера (эмоциональная неустойчивость, тревожность, низкая самооценка, раздражительность), которые ранее считались приобретенными, могут развиваться у человека в результате генетической предрасположенности.

Масштабное исследование американских, британских и австралийских ученых выявило целых 9 участков генома, отвечающих за невротизм.

В отличие от невроза, признаки невротизма могут проявляться и у здорового человека. В таких случаях он оказывается неспособным эффективно управлять негативными эмоциями — страхом, тревогой, чувством вины, раздражительностью или стеснительностью. Невротические черты личности многократно увеличивают риск развития депрессии, фобий, тревожных расстройств и некоторых соматических заболеваний.

Международная группа ученых под руководством Университета Глазго (Шотландия) проанализировала данные 106 тысяч человек, собранные в трех популяционных исследований. Используя личностный опросник Айзенка, специалисты оценили их личностные черты, а затем провели полногеномный анализ для выявления полиморфизмов, связанных с невротизмом.

Оказалось, невротизм наследуется человеком в 15% случаев, а ведущую роль в такой предрасположенности играют гены, отвечающие за выработку кортизола (гормона стресса). Также ученые обнаружили, что генетически невротизм тесно связан с депрессией и суицидальными мыслями и шизофренией.

Новое открытие имеет для психологии фундаментальное значение, поскольку поможет разработать более эффективные подходы к терапии депрессивного расстройства, тревожности, неврозов и фобий.

*Источник: med-expert.com.ua*