

Железодефицитная анемия у детей



Анемия

- Состояние, характеризующееся снижением количества гемоглобина в единице объема крови
 - дефицитные
 - постгеморрагические
 - гипопластические
 - гемолитические



Дефицитные (алиментарные) анемии

- Снижение гемоглобина связано с недостаточным поступлением в организм эритропоэтических факторов
- Самая частая форма анемии, особенно среди детей и беременных женщин
- Около 80% дефицитных анемий обусловлены преимущественным дефицитом железа



Определение, эпидемиология

- ЖДА - это снижение Hb в единице объема крови, обусловленное недостатком такого эритропоэтического фактора как железо
- Наиболее часто дефицит железа встречается у детей до 3-х лет, особенно во втором полугодии первого года жизни
- ВОЗ, 2002 – в перечне самых распространенных заболеваний ЖДА – 1 место
- Наибольший риск развития ЖДА - дети раннего и пубертатного периода и женщины детородного возраста



Эпидемиология дефицита железа

- Дефицит железа по ВОЗ, 2001
 - 20-25% младенцев
 - 43% до 4 лет
 - 37% от 5 до 12 лет
- Россия – дефицит железа
 - У детей раннего возраста до 85%
 - У школьников – более 30%
- ЖДА по ВОЗ, 2001
 - 20,1% (разв-е) - 39% (разв-ся) до 4 лет
 - 5,9% (разв-е) - 48,1% (разв-ся) от 5 до 14 лет
- Россия - явная ЖДА
 - На 1 г.ж. 1/2 детей



Роль железа в организме

- ❑ Участие в жизнедеятельности каждой клетки
- ❑ Незаменимый компонент различных белков и ферментативных систем
- ❑ Обеспечивает необходимый уровень системного и клеточного аэробного метаболизма
- ❑ Участвует в окислительно-восстановительных реакциях
- ❑ Разрушение продуктов перекисного окисления
- ❑ Играет важную роль в поддержании высокого уровня иммунной резистентности организма
- ❑ Обеспечивает рост тела и нервов, миелинизацию нервных волокон, нормальное функционирование мозга
- ❑ В составе гемоглобина участвует в переносе кислорода



Последствия ДЖ (за счет снижения Fe в ткани мозга)

- Замедление моторного развития и нарушение координации
- Задержка речевого развития и школастических достижений
- Психологические и поведенческие нарушения
- Умственная отсталость
- **80% железа, обнаруживаемого в головном мозге взрослого, запасается в первую декаду жизни**



Фонды железа

- Геминный (эритроцитарный) – 60% (у детей раннего возраста – 80%)
 - **Гемоглобин** (гем = протопорфирин + железо)
- Тканевой
 - **Миоглобин** (транспорт кислорода в мышцах)
 - Железо ферментов (**цитохромы, каталаза, пероксидаза, сукцинатдегидрогеназа, ксантиноксидаза**)
 - Неферментные биокатализаторы
- Транспортный
 - Трансферрин
- Запасной
 - Ферритин (печень, мышцы)
 - Гемосидерин (макрофаги к.мозга, селезенки, печени)



Распределение железа в организме

- Гемоглобин – 60-65%
- Ферритин – 9-10%
- Гемосидерин – 9-10%
- Миоглобин – 7,5-8,5%
- Цитохромы, каталазы – 5-7%
- Транспортное железо 0,1-0,2%



Всасывание железа

- Около 10% пищевого железа абсорбируется в ДПК и начальном отделе тонкой кишки
- При ДЖ зона всасывания расширяется дистально
- Гемовое железо – всасывается 20%
 - Распад гема – фермент оксигеназа
- Негемовое железо – всасывается 3-8%
 - В пище в основном Fe^{+3}
 - Всасывается лучше Fe^{+2}
 - Fe^{+3} восстанавливается в Fe^{+2} под действием HCl
- Из грудного молока – 49%, из коровьего – 10%



Регуляция абсорбции железа энтероцитами

- В эндотелиальных клетках слизистой кишечника содержатся трансферрин и ферритин
 - Трансферрин переносит железо к мембране
 - Железо + апоферритин → окисление → ферритин энтероцита (3-вал)
- Через клеточную мембрану в плазму – только 2-вал с помощью белка-переносчика DCT1 (divalent cation transporter)
 - Нет ДЖ – избыточный синтез апоферритина, железо задерживается в клетке в комплексе с ферритином и теряется из-за десквамации эпителия через 2-3 дня
 - При ДЖ повышен синтез DCT1, синтез апоферритина снижен → увеличен перенос железа в плазму



Транспорт железа в крови

- Fe в сосудистом русле соединяется с трансферрином
- Трансферрин синтезируется в печени, связывает 2 молекулы Fe^{+3}
- Может связывать хром, медь, магний, цинк, кобальт, но сродство этих металлов ниже, чем железа
- Трансферрин передает железо в костный мозг, ткани, депо
- У взрослого человека 90% кругооборота железа совершается по замкнутому циклу
- У детей кроме этого происходит аккумуляция эндогенного железа для обеспечения роста и увеличения объема крови
- В плазму также поступает железо разрушившихся эритроцитов, после распада миоглобина, тканевых ферментов



Внутриклеточный метаболизм железа

- Для поступления железа в клетку на мембране рецепторы к трансферрину (ТР)
- Комплекс **Fe^{+3} -трансферрин-рецептор** путем эндоцитоза попадает в клетку, там происходит его диссоциация
 - Железо используется в жизнедеятельности клетки или депонируется в ней в виде ферритина
 - Трансферрин освобождается в кровотоке
 - Рецептор возвращается на поверхность клетки, часть рецепторов сбрасывается клеткой в кровь, формируя растворимые рецепторы (РТР), способные связывать трансферрин
- При ДЖ
 - Повышение экспрессии ТР на мембране
 - Увеличение РТР
 - Снижение внутриклеточного ферритина



Депонирование железа

- Ферритин – белок апоферритин + гидрат закиси Fe^{+3} (FeOOH)
 - В среднем 1 молекула ферритина содержит около 2000 атомов Fe^{+3}
 - Ферритин локализуется преимущественно внутриклеточно
 - Ферритин, циркулирующий в крови, практически не участвует в депонировании железа, однако его уровень коррелирует с уровнем депонированного железа
- Гемосидерин - кристаллизация ферритина в сидеросомах + другие компоненты
 - В макрофаге в аморфном состоянии
 - Не растворим в воде → железо с трудом мобилизуется и практически не используется



Выведение железа

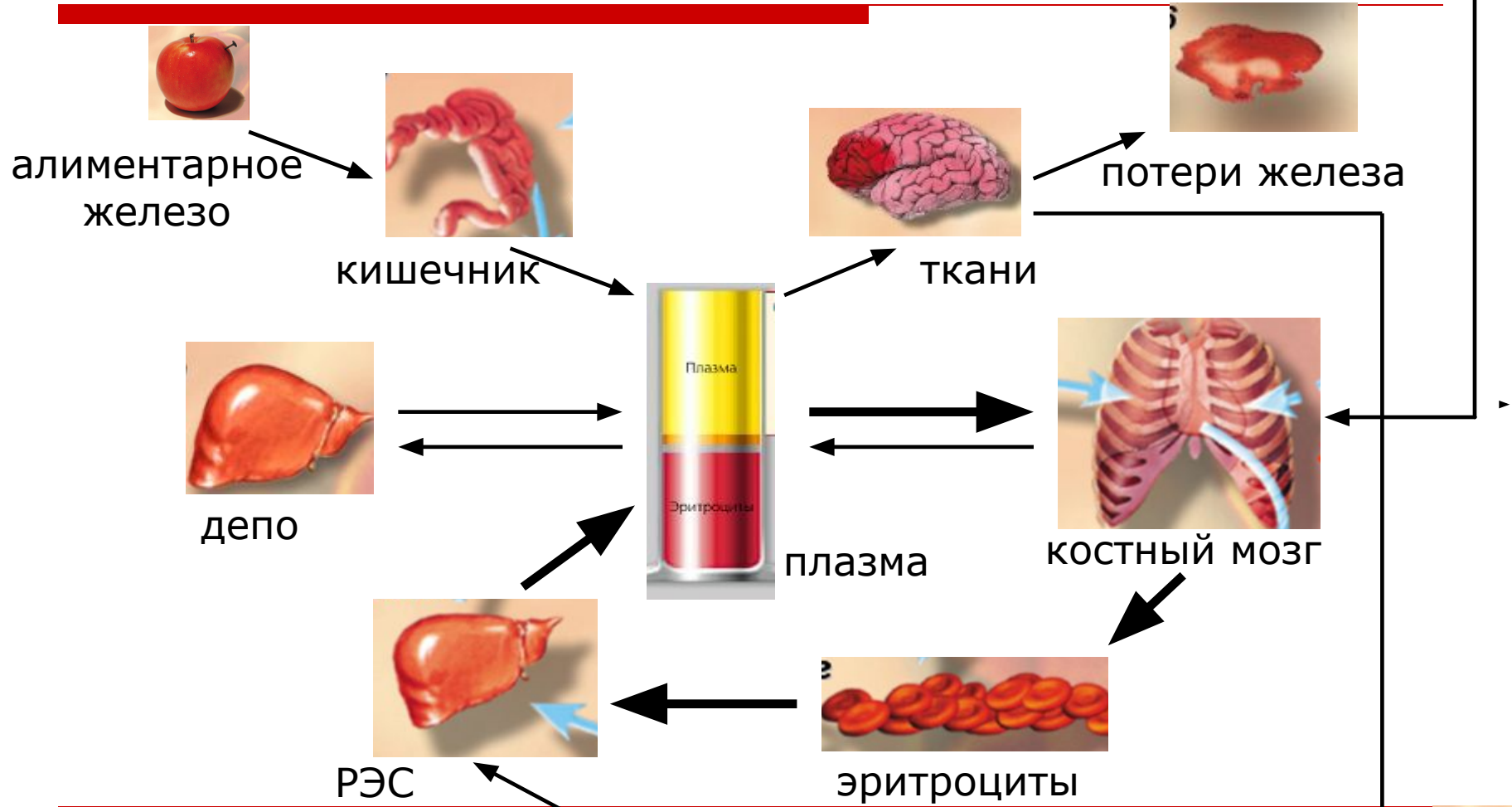
- Стул (пищевое железо)
- Моча
- Пот
- Кожа
- Волосы (рыжие – железа больше)
- Ногти
- Менструации (30мл крови=15 мг железа)
- М 1 мг/сутки, Ж 2 мг/сутки



эритропоэтин



Метаболизм железа



Анте- и интранатальные причины развития ДЖ (эндогенный ДЖ)

- Трансплацентарный транспорт железа происходит только в одном направлении – от матери к плоду, против градиента концентрации
 - М.б. нарушен при заболеваниях и токсикозах 2-й половины беременности, когда нарушается функция плаценты
- У недоношенных детей, детей от многоплодной беременности запасы железа на кг массы не отличаются от запасов здоровых новорожденных
 - Дети с малой массой тела быстро ее набирают, тогда сказывается недостаток железа в целом
- Фето-фетальная, фетоматеринская трансфузия
- Ранняя и поздняя перевязка пуповины
- Кровотечение в родах



Постнатальные причины развития ДЖ

- *Недостаточное поступление железа*
 - Искусственное вскармливание
 - Низкое потребление мяса (гемовое), рыбы, овощей, фруктов
 - Биодоступность железа снижается при увеличении содержания в пище фосфатов, фитатов, оксалатов, танина, кальция
- *Повышенные потребности*
 - Быстрый рост в младенческом, пубертатном периодах
 - Малая и большая масса тела при рождении



Постнатальные причины развития ДЖ

□ *Избыточные потери*

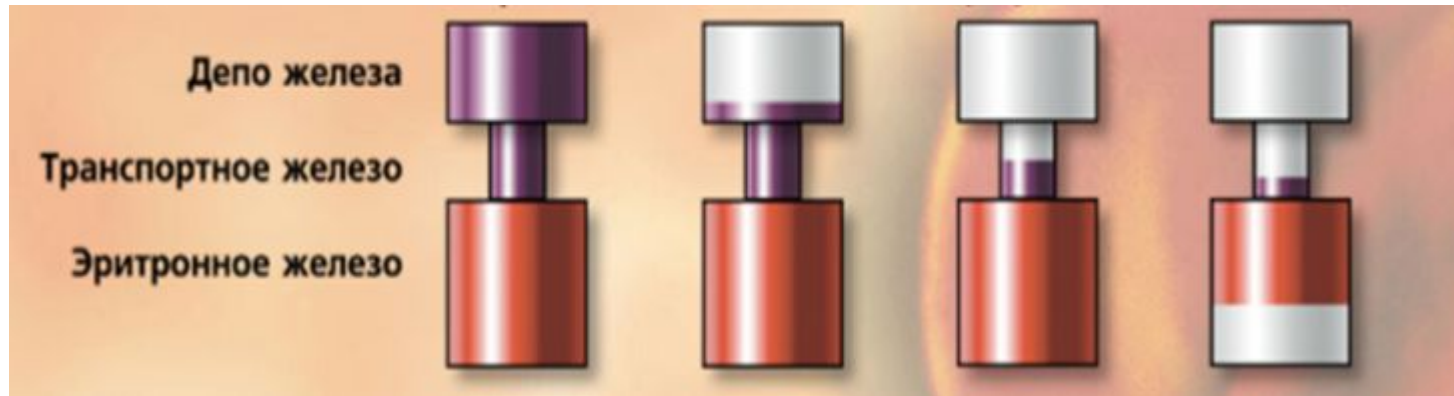
- Интенсивное слущивание эпителия (экссудативный диатез, кожные заболевания, диарея, синдром мальабсорбции)
- кровотечения из ЖКТ, носовые, маточные
- глистные инвазии (поглощение железа анкилостомой)

□ *Нарушение транспорта железа*

- Снижение уровня трансферрина при гипопропротеинемиях (нефротический синдром, алиментарная недостаточность, нарушение белково-синтетической функции печени, синдром мальабсорбции)



Формы дефицита железа



- Железодефицитные состояния
 - Прелатентная форма (снижение уровня железа в к.мозге)
 - Латентная форма (снижение в плазме)
- ЖДА (снижение уровня Hb)

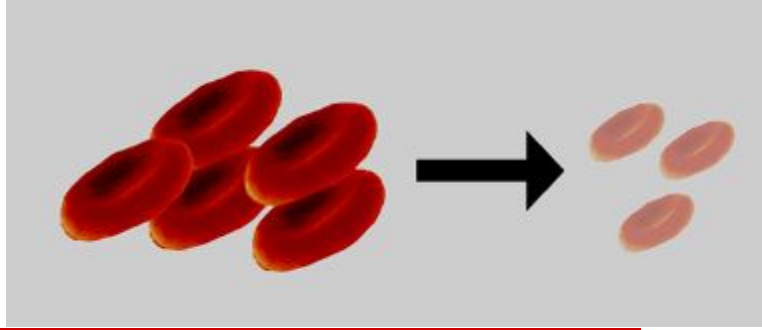


Патогенез ДЖ

- Первым расходуется запасный фонд железа - *прелатентный* дефицит железа
 - У взрослых - увеличение всасывания в кишечнике
 - У детей этого не происходит (снижение активности ферментов ферроабсорбции)
- Затем расходуется транспортный и тканевой фонды – *ЛДЖ*
 - Снижение активности железосодержащих ферментов
 - Сидеропенические симптомы



Патогенез ЖДА



- ЖДА – затрагивает геминный фонд
- Нарушается включение железа в гем
- Увеличивается количество молодых, негемоглобинизированных клеток
- Нормобласты созревают медленнее
- Происходит преждевременное деление клеток, образование микроцитов
- Гипохромия красных клеток крови обусловлена малым содержанием гемоглобина при относительно нормальном уровне эритроцитов
- Снижение Нв приводит к развитию гемической гипоксии



Клиника ЖДА (общие симптомы)

- Выраженность клиники зависит не от тяжести анемии, а от длительности заболевания, адаптации к гипоксии
 - М.б. отсутствие симптомов при снижении Нв
 - М.б. отчетливая клиника при ЛДЖ
- Гипоксия мозга и тканевой дефицит железа
 - Задержка психомоторного развития (ранний возраст)
 - Астения, утомляемость, одышка при ф.н., обмороки, ухудшение успеваемости (школьники)
- Бледность - обычно при значительном снижении уровня Нв, но м.б. и при ЛДЖ (при феномене шунтирования - сбросе крови в более крупные сосуды кожи)
- Тахикардия, изменение звучности тонов сердца, систолический шум, тенденция к снижению АД
- При тяжелой анемии границы относительной тупости сердца расширены, увеличены размеры печени, селезенки



Клиника ЖДА (сидеропенические симптомы)

- Дистрофические изменения кожи и ее дериватов
 - Кожа сухая, шершавая
 - Волосы тонкие и ломкие, секутся
 - Ногти теряют блеск, слоятся, уплощаются, возникает поперечная и продольная исчерченность
 - Койлонихия (практически не встречается до 3 лет)
- Атрофический глоссит, ангулярный стоматит, атрофический гастрит
- Снижение аппетита, извращение вкуса (рiса chlorotica), обоняния
- Мышечная слабость → недержание мочи при кашле, энурез
- Снижение иммунитета



По степени тяжести

- Уровень гемоглобина
 - 120 (110) – 90 г/л - легкая
 - 90-70 г/л – средней тяжести
 - менее 70 г/л – тяжелая
- Уровень эритроцитов
 - 3,5-3,0 x 10¹²/л
 - 3,0-2,5 x 10¹²/л
 - менее 2,5 x 10¹²/л



По цветовому показателю

- менее 0,8 – гипохромная
- 0,8-1,0 – нормохромная
- более 1,0 – гиперхромная

В норме цветовой показатель 0,9-1,0



По регенераторной способности костного мозга (ретикулоциты)

- менее 5‰ – гипорегенераторная
- 5-50‰ – норморегенераторная
- более 50‰ – гиперрегенераторная

В норме уровень ретикулоцитов
7-13‰



Индексы эритроцитов

- Цветовой показатель
 - $ЦП = Нв \times 3 / эр = 120 \times 3 / 400 = 0,9$ ($N = 0,8 - 1,0$)
- ССГЭ (МСН)
 - $ССГЭ = Нв / эр = 120 / 4 = 30$ пг ($N = 24 - 33$ пг)
 - $1 \text{ пг} = 10^{-12} \text{ г}$
- СКГЭ (МСНС)
 - $СКГЭ = Нв \times 0,1 / Нt = 120 \times 0,1 / 0,4 = 30\%$
($N = 30 - 38\%$)
- Средний объем эритроцита (MCV)
 - $MCV = Нt \times 1000 / эр = 0,4 \times 1000 / 4 = 100$ фл (мкм^3)
($N = 75 - 95$ фл)

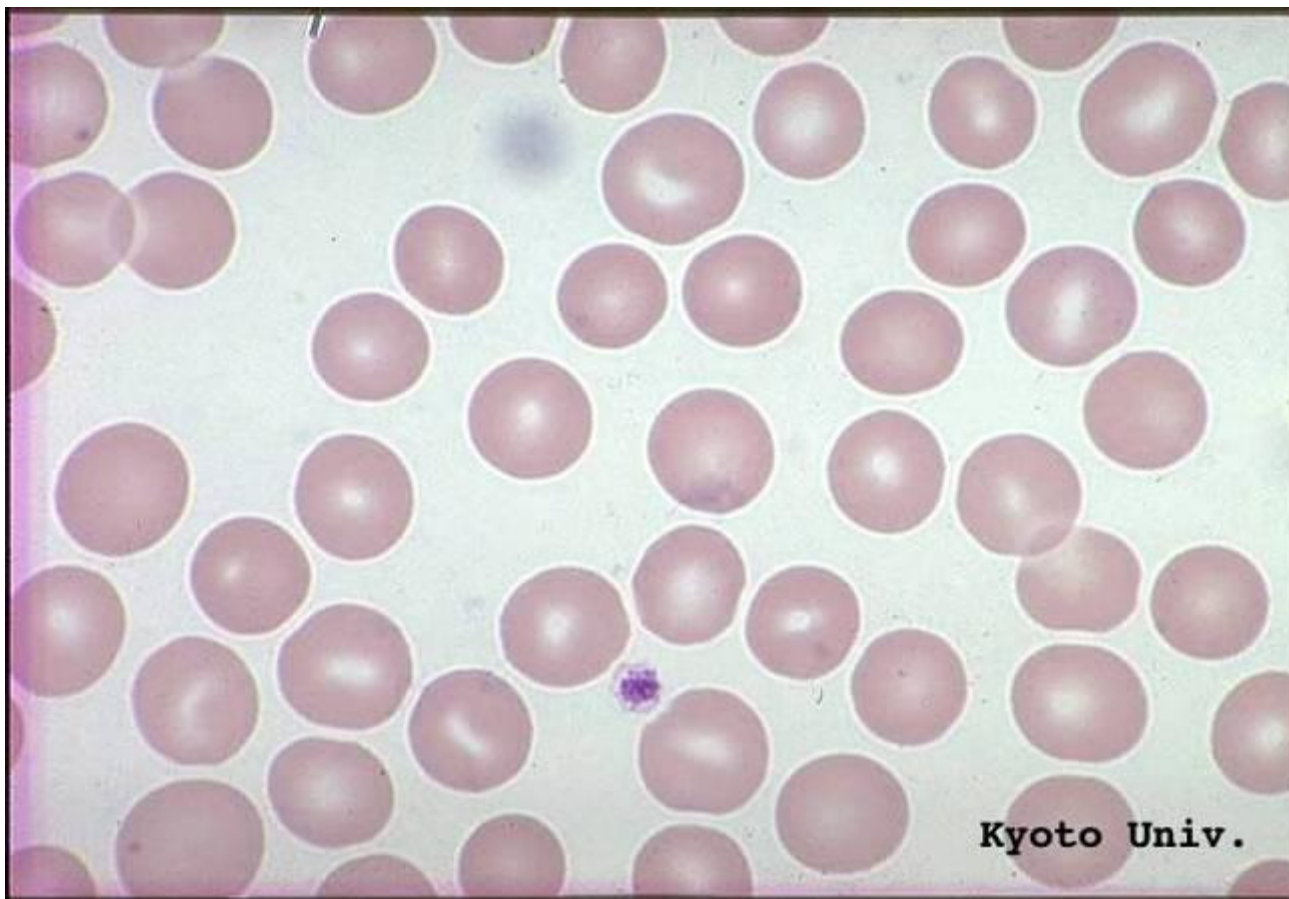


Клинический анализ крови при ЖДА

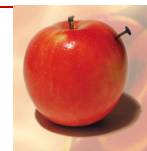
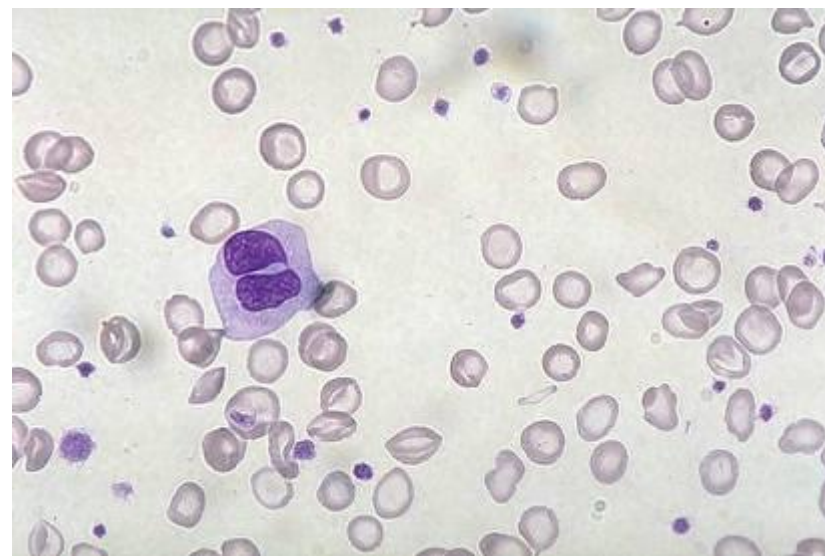
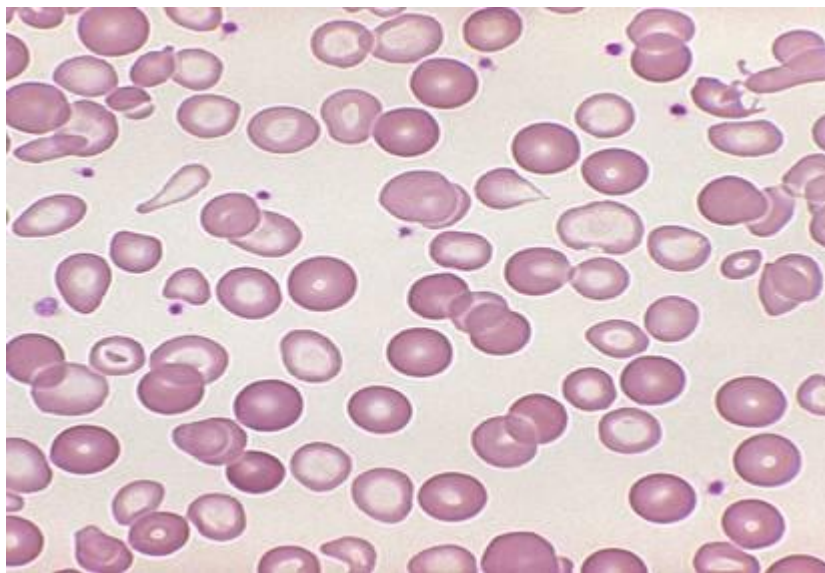
- Уровень гемоглобина снижен
- Уровень эритроцитов снижен незначительно или норма
- ЦП, ССГЭ, СКГЭ, MCV снижены
- Диаметр эритроцитов - анизоцитоз со склонностью к микроцитозу
- Форма эритроцитов – пойкилоцитоз
- Эритроциты гипохромны, анулоциты (в норме радиус просветление-затемнение 1:1)
- Гематокрит снижен, СОЭ повышена (уменьшение вязкости крови)
- Ретикулоцитоз – при кровотечениях или реакция на терапию препаратами железа



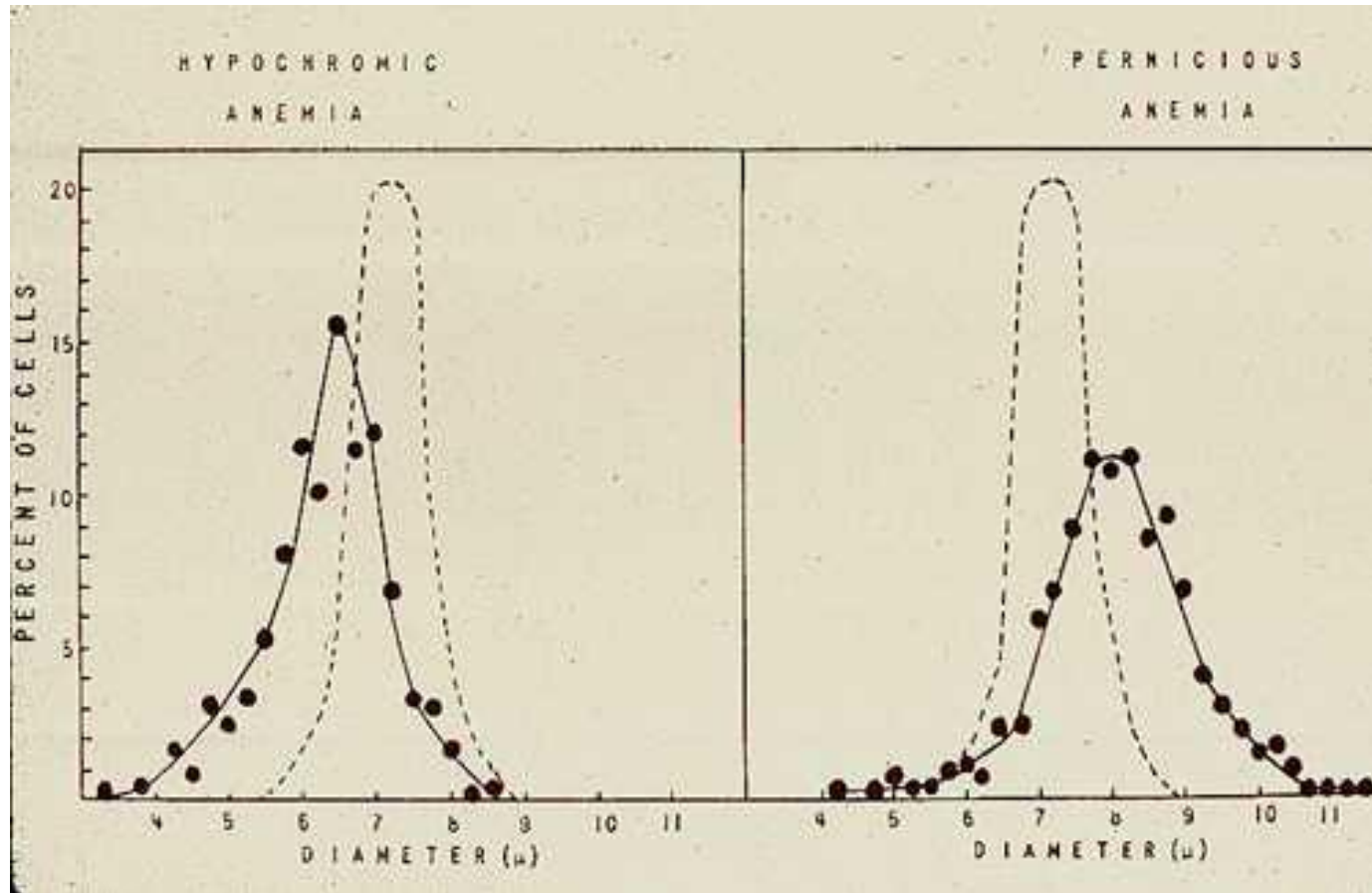
Эритроциты здорового ребенка



Эритроциты ребенка с ЖДА



Кривая Прайс-Джонса (d), эритроцитарная гистограмма (МСV)



Показатели обмена железа

- СЖ – 14-25 мкмоль/л
 - Железо сыворотки, связанное с трансферрином
- ОЖСС – до 1 года – 53 – 72 мкмоль/л, после 1 года – 53-63 мкмоль/л
 - Общий трансферрин, сидерофилин – сколько железа может связать весь трансферрин плазмы (полного насыщения никогда не происходит)
- ЛЖСС составляет 2/3 ОЖСС
 - Количество железа, которое плазма может связать дополнительно
 - $ЛЖСС = ОЖСС - СЖ$
- КНТ – 25-40%
 - $КНТ = СЖ / ОЖСС \times 100\%$



Показатели обмена железа

- ДСУ – не менее 0,4 мг/сутки
- СФ более 12 мкг/л
- Пробы с радиоактивным железом (изучение всасывания меченого железа) у детей не проводятся
- Количество сидеробластов (окраска берлинской лазурью) 22-30% эритроидных клеток костного мозга, сидероцитов – доли процента (по мере созревания железо постепенно утилизируется)
- Растворимые рецепторы к трансферрину



Биохимические показатели при ЖДА и ЛДЖ

- Не определяются на фоне лечения препаратами железа
- Уровень СЖ снижен менее 14 мкмоль/л
- ОЖСС компенсаторно повышена более 63 мкмоль/л
- ЛЖСС повышена более 47 мкмоль/л
- КНТ снижен менее 17% (15%)
- ДСУ снижена менее 0,4 мг/сутки
- Уровень СФ снижен менее 12 мкг/л
- Количество сидеробластов снижено
- Концентрация растворимых рецепторов к трансферрину повышена



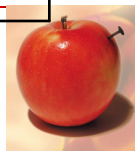
Диагностика

- Характерные сидеропенические симптомы в клинике
- Анамнез с установлением причин дефицита железа
- Клинический анализ крови - снижение Нв и ЦП, микроциты, анулоциты
- Биохимический анализ крови – снижение СЖ, КНТ, ферритина; повышение ОЖСС, НЖСС



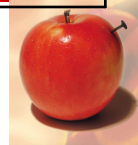
Дифференциальный диагноз

Форма	Клиника	Дополнительно
Мегало-бластная	Субиктеричность, неврологические нарушения	общий анализ крови: гиперхромная анемия, макроцитоз, возможен выход в периферическую кровь мегалобластов; стернальный пунктат: мегалобластический тип кроветворения
Гемоли-тическая	Гемолитические кризы, спленомегалия; приобретенные анемии - острое начало, врожденные - стигмы дизэмбриогенеза	общий анализ крови: нормохромная анемия, ретикулоцитоз, нарушение ОРЭ; врожденные анемии - аномальные формы эритроцитов; биохимия крови: повышение уровня билирубина за счет непрямого, повышение уровня СЖ; стернальный пунктат: раздражение эритроидного ростка



Дифференциальный диагноз

Гипопластическая	геморрагический синдром, увеличение печени и селезенки; врожденная анемия Фанкони - множественные пороки развития; приобретенные - острое начало	общий анализ крови: нормохромная арегенаторная анемия, тромбоцитопения, лейкопения, значительное увеличение СОЭ; стернальный пунктат: угнетение всех ростков крови
О.пост-геморрагическая	возможны обморок, анемическая кома	общий анализ крови: сначала количество всех клеток нормальное (снижение пропорционально снижению объема плазмы), затем нормохромная анемия и снижение гематокрита, сдвиг формулы влево



Принципы лечения ЖДА

- ❑ Невозможно устранить дефицит железа только диетой без применения препаратов железа
- ❑ Дефицит железа устраняют препаратами железа (не витаминами В12, В6, препаратами меди при отсутствии их дефицита)
- ❑ Препараты для лечения железодефицитной анемии назначают преимущественно per os
- ❑ Терапия не должна прекращаться после нормализации уровня железа, т.к. геминный фонд восстанавливается первым, только затем тканевый и резервный
- ❑ Гемотрансфузии проводят по жизненным показаниям, руководствуясь не уровнем гемоглобина, а состоянием ребенка



Лечение

- Госпитализация - при значительном снижении Нв
- Факторы коррекции (яблоко, желток), прикормы вводятся на 2 - 4 недели раньше
- Гемовое железо усваивается лучше, чем железо печени и растительных продуктов
 - мясо – 25-30%
 - др.животные продукты (рыба, яйца) – 10-15%
 - растительные продукты – 3-5%, рис 1%
- Уменьшается потребление продуктов, содержащих оксалаты, фосфаты, танин
- При идеальной диете усвоение железа достигает лишь 2-2,5 мг в сутки, поэтому дефицит железа устраняется лишь его препаратами (усвоение 2-валентного в 20 раз выше)



Содержание железа в ряде продуктов

Богатые железом (более 5 мг в 100 г продукта)

<input type="checkbox"/>	Чернослив	15,0	<input type="checkbox"/>	Печень говяжья	9,0
<input type="checkbox"/>	Фасоль	12,4	<input type="checkbox"/>	Желток	5,8

Умеренно богатые железом (1-5 мг в 100 г продукта)

<input type="checkbox"/>	Язык говяжий	5,0	<input type="checkbox"/>	Курица	1,5
<input type="checkbox"/>	Говядина	2,8	<input type="checkbox"/>	Рис	1,3
<input type="checkbox"/>	Яблоки	2,5	<input type="checkbox"/>	Картофель	1,2

Бедные железом (менее 1 мг в 100 г продукта)

<input type="checkbox"/>	Морковь	0,8	<input type="checkbox"/>	Апельсины	0,4
<input type="checkbox"/>	Клубника	0,7	<input type="checkbox"/>	Коровье молоко	0,1



Препараты железа

- До еды (при диспепсических явлениях после еды)
- Начальная доза $1/3$ возрастной
- После нормализации картины крови $1/2$ лечебной 1 месяц
- Не запивать чаем, молоком, не применять вместе с кальцием, тетрациклином, левомицетином, антацидами
- Не применять при инфекциях
- На 7-10 день – ретикулоцитарный криз



Препараты железа

- Пролонгированного действия: ферроградумет, феоспан, тардиферон, фенюльс
- Малые и средние дозы железа (ферроплекс, феррамид)
- Жидкие лекарственные формы в каплях или в виде сиропа (гемофер, мальтофер, актиферрин)
- Не используют препараты восстановленного железа (диспепсия), фитоферролактол (фитин), сироп алоэ с железом (малая доза, диспепсия)



Препараты железа

- **Сульфат железа (20% активного железа):** ферроплекс, тардиферон, ферроградумет, актиферрин, гемофер пролонгатум, сорбифер
- **Глюконат железа (12% активного железа):** аскофер, ферронал, апоферроглюконат
- **Фумарат железа (33% активного железа):** хеферол, хефенол, ферретаб, ферронат, **мальтофер, ферлатум**
- **Комплексные препараты:** гинотардиферон, фефол, фенюльс, ировит, иррадиан, **мальтофер-фол**



Всасывание железа из препаратов

- Лактат – 8%
- Глюконат – 22%
- Аскорбинат – 25-30%
- Сульфат – 14%
- Тардиферон – 25%



Расчет дозы препарата железа

□ **Суточная доза (по элементарному железу)**

- До 3 лет – 3-5-7 мг/кг
- 3-7 лет - 100-120 мг
- Старше 7 лет - до 200 мг

□ **Курсовая доза (для парентеральных препаратов)**

- $D = m \times (78 - 0,35 \times Hb)$



Парентеральное введение

- Для парентерального введения используют феррум-лек, фербитол, ферлецит, венофер, ектофер, а также препараты, содержащие курсовую дозу для одноразового внутривенного введения - декстрафер, имферон
- После определения показателей обмена железа
- Парентеральное введение используется преимущественно при нарушении всасывания
- Прирост гемоглобина всего на несколько дней быстрее
- Явления диспепсии обычно не являются показаниями для парентерального введения (проходят при смене препарата)



Осложнения

- При приеме per os
 - Анорексия
 - Металлический привкус во рту
 - Тошнота, рвота
 - Запоры, поносы
 - Возможность активации грам-отрицательной условно-патогенной сидерофильной флоры кишечника
- При парентеральном введении
 - Флебиты
 - Постинъекционные абсцессы
 - Потемнение кожи в месте введения препарата
 - Аллергические реакции (крапивница, артралгии, лихорадка, анафилактический шок)
 - При передозировке – развитие гемосидероза внутренних органов



Переливание крови

- Чаще эритроцитарная масса или свежие отмытые эритроциты
- Уровень Нв 40-70 г/л в сочетании с признаками нарушения центральной гемодинамики, геморрагического шока, анемической комы, гипоксического синдрома
- При значениях Нв и Ht выше критического переливание проводится если имеет место массивная острая кровопотеря
- Эффект кратковременный
- Из расчета 10-15 мл/кг, детям старшего возраста 150-250 мл



Причины неэффективной терапии

- Ошибочный диагноз ЖДА
- Недостаточная дозировка препарата
- Неуточненные продолжающиеся кровопотери
- Потери железа с кровью превышают поступление с препаратом
- Прием препаратов перорально при синдроме мальабсорбции
- Прием препаратов, нарушающих всасывание железа
- Бивалентная анемия (B_{12})



Профилактика

- Питание
 - Естественное вскармливание со своевременным введением прикормов и коррекции
 - Смеси, обогащенные железом
 - До 3-4 месяцев утилизируется эндогенное железо и невсосавшееся железо может стать причиной активации сидерофильной грам-отрицательной УПФ
 - Регулярное употребление мясных продуктов
- Препараты железа
 - Беременным в 3 триместре (при повторной беременности во 2 и 3 триместре)
 - Детям из группы риска: недоношенным, от многоплодной беременности, при токсикозе 2 половины беременности, детям с ЭКД, на вскармливании неадаптированными смесями, с быстрыми темпами роста
 - При кровопотерях, хирургических вмешательствах



Диспансерное наблюдение

- За больными, получающими препараты железа - 1 раз в 2 недели (+ клин. анализ крови)
- После нормализации гемограммы – 1 р/месяц, в дальнейшем – ежеквартально
- Перед снятием с учета определяются показатели обмена железа
- С учета снимается через 6-12 месяцев после нормализации клинико-лабораторных показателей

