

Нарметова М. У.,
Сулейманова Д.Н.,
Таджиева Н. У.

ОСОБЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз Центр анемии

Актуальность проблемы. Железодефицитная анемия занимает первое место среди 38 самых распространенных заболеваний человека, ее можно назвать «универсальной болезнью», поскольку врачи абсолютно всех специальностей систематически встречаются с такими пациентами. «Универсальность» болезни обусловлена и тем, что эритроциты, в которых находится железо, обеспечивают доставку кислорода всем органам и тканям в организме, железо участвует в окислительно-восстановительном цикле, входит в состав многих ферментов и энзимов организма. Анемический синдром приводит к кислородному голоданию всех тканей и органов, в первую очередь головного мозга, который потребляет 70% всего кислорода поступающего через легкие.

Влияние дефицита железа на развитие головного мозга у детей. Железо является необходимым микроэлементом для развития головного мозга и играет важную роль в таких процессах как: метаболическое и структурное развитие, миелинизация нейронов, функция нейротрансмиттеров. Научные достижения последних лет убедительно доказали тесную взаимосвязь дефицита железа со снижением интеллектуального развития и познавательных способностей детей с самого раннего возраста. Доказано, что у детей с анемией IQ снижено на 7-8 баллов, а успеваемость достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми. До 30% детей, перенесших анемию в младенчестве, остаются на второй год обучения (Lozoff с соавторами, 2000).

В перинатальном периоде наблюдается ускорение синаптогенеза, т.е. формирования соединений между нейронами, активность которого в отдельных областях достигает максимума не ранее чем на втором году жизни. Большинство нервных волокон в головном мозге миелинизируются (изолируются от электрических импульсов) только после рождения. Белое вещество, которое в основном состоит из миелинизированных аксонов нервов, наиболее быстро изменяется в первые 2 года жизни. Объем серого вещества, представленного телами нейронов, достигает максимума в возрасте примерно 4 лет.

Таким образом, первые 2 года жизни являются критическими для нормального развития головного мозга, т.к. это период быстрого развития нейронов, в течение которого структурные, метаболические и другие изменения могут повлиять на будущую функцию головного мозга. Этот период совпадает с временем, когда потребности в железе наиболее вероятно превышают его поступление в организм, т.е. в первые 6-18 месяцев после рождения. Вследствие

этого, у детей с дефицитом железа в первые 6-18 месяцев жизни с большой вероятностью формируются стойкие изменения, которые ухудшают функционирование головного мозга во взрослом возрасте.

Основные функции коры головного мозга включают: внимание, память, перцептивное осознание, мышление и язык. Гиппокамп играет критическую роль во многих аспектах памяти, в том числе узнавании предметов и людей и переносе материала в долговременную память. Дефицит железа вызывает метаболические нарушения, которые наиболее выражены в областях с наибольшей активностью метаболизма - гиппокампе, коре лобных долей головного мозга, а также полосатом теле. Гиппокамп особенно подвержен влиянию дефицита железа на стадии наиболее активного развития. Метаболические изменения, вызванные дефицитом железа, являются стойкими и сохраняются даже в пубертатном возрасте. Кроме того, дефицит железа нарушает высокоэнергетический процесс формирования дендритов - «контактов», которые образуют синапсы между нейронами, причем изменения остаются даже если впоследствии дефицит железа был устранен. Аксон нейрона - это длинный, тонкий отросток, который проводит электрические импульсы от тела нервной клетки. Аксоны покрыты миелиновой оболочкой, которая изолирует их электрических импульсов. Благодаря миелину импульс распространяется вдоль аксона быстрее, а также поддерживается нормальное функционирование нервной клетки. Олигодендроциты ответственны за выработку миелина. Эти клетки особенно чувствительны к дефициту железа.

Железо — эссенциальный микроэлемент, необходимый для нормального функционирования целого ряда ферментов, участвующих в синтезе нейротрансмиттеров, т.е. химических веществ, передающих сигналы от нейрона к целевым клеткам через синапс. К ним относятся триптофан гидроксилаза (необходима для синтеза серотонина) и тирозин гидроксилаза

(отсутствия серотонина, дофамина и норадреналина) 2014, № 2
Системы нейротрансмиттеров окончательно формируются в периоды высокого риска развития дефицита железа, т.е. до 2х лет.

Ранее полагали, что дети в утробе матери защищены от влияния дефицита железа, однако в настоящее время эта гипотеза больше не считается правильной. Хотя плод частично имеет буферный запас на случай недостаточного питания матери, было показано, что изменения статуса железа у беременной отражаются на показателях железа у плода (т.е. уровень железа в сыворотке и концентрация рецепторов трансферрина). Кроме того, даже при отсутствии железодефицитной анемии у новорожденного, т.е. отсутствии тяжелого дефицита железа на момент рождения, у таких детей имеется более высокий риск развития железодефицитной анемии в будущем.

Нарушение статуса железа у плода способно неблагоприятно повлиять на социальное и эмоциональное поведение. В исследовании с участием 148 новорожденных в Перу было показано, что более низкие концентрации железа в сыворотке (и, в меньшей степени, ферритина в сыворотке) в крови из спинного мозга коррелируют с более высокими уровнями отрицательных эмоций, ухудшением реакции внимания и успокаиваемости в первые недели жизни. Эти наблюдения подтверждаются результатами исследования с участием 35 матерей в США, которое показало, что новорожденные от матерей, у которых имелся дефицит железа (о чем свидетельствовала более высокая железосвязывающая способность сыворотки) были более раздражительными.

Дефицит железа у маленьких детей ассоциируется с различиями в когнитивном, социально-экономическом и моторном развитии. Исследования у здоровых в других отношениях детей в возрасте 6-24 месяцев выявили более низкие значения тестов на умственное развитие и моторное развитие, чем у детей с лучшим статусом железа. Грубая и тонкая моторика, моторная координация и развития локомоторной функции - все эти аспекты были подвержены влиянию дефицита железа.

Было также показано, что нарушается социальное и эмоциональное поведение, при этом младенцы с дефицитом железа более настороженные, нерешительные, угрюмые и недовольные. В проспективных исследованиях детей от дошкольного до подросткового возраста отмечают более низкие показатели когнитивной, моторной и социально-эмоциональной функции среди тех детей, у которых в раннем детстве имелся дефицит же- <Do%otor aj(borotnomasi, Samarqand леза.

В этом исследовании сравнивали когнитивное развитие детей в возрасте от 9-10 месяцев, у которых имелась а) железодефицитная анемия (гемоглобин <11 г/л и не менее двух нарушенных показателей дефицита железа*), б) дефицит железа без анемии (как минимум

нарушенного показателя статуса железа), но более высокий уровень гемоглобина, и в) недостаточность железа (<1 нарушенный показатель статуса железа и гемоглобин >11,5 г/дл). Для оценки когнитивной деятельности детей использовали тест на запоминание местоположения предмета. При этом тесте исследователь прячет палец в одном из двух положений, а затем наблюдает, может ли ребенок вытащить палец в том месте, где он был спрятан. Для контроля потенциальных вмешивающихся факторов (таких как социально-экономический статус, когнитивное развитие матери, возраст и развитие ребенка, кормление грудью) использовали многофакторный анализ. Показано, что дети с железодефицитной анемией менее вероятно демонстрировали запоминание местоположения предмета, причем наблюдалось четкое дозозависимое действие статуса железа на этот показатель. Другой тест (Тест Фагана на интеллект у младенцев) в той же популяции показал, что младенцы с железодефицитной анемией хуже распознавали предметы, чем другие дети. Те же авторы ранее показали, что у детей с железодефицитной анемией имеется задержка внимания и распознавания. Дефицит железа и железодефицитная анемия также влияли на результаты поведенческих тестов в той же группе из 77 детей в возрасте 9-12 месяцев.

Матери детей или исследователи проводили следующие тесты:

- Тест на эмоциональность, активность и общительность (Emotionality, Activity, and Sociability Temperament Survey, EAS), который включает шкалу застенчивости (реакция на незнакомцев, легко становятся друзьями, общительность).

- Шкала оценки поведения (Behavior Rating Scale, BRS), включающая фактор ориентировки/привлечения внимания (исследование, энергия, бесстрашие, социальное вовлечение и др.) и фактор успокаиваемости.

- Количественный анализ поведения по видеозаписи, включая положительный аффект в игре и задержку в установлении контакта с исследователем.

Наихудшие баллы отмечались у младенцев с железодефицитной анемией, наилучшие - у детей с достаточным содержанием железа в организме.

Вопрос о том, влияет ли дефицит железа во младенчестве на когнитивную функцию в последующие годы жизни, изучали в исследовании с участием 185 детей в Коста-Рике, которых наблюдали до возраста 19 лет. Дефицит железа во младенческом возрасте определяли при наличии двух или более нарушенных показателей статуса железа, тогда как достаточное содержание железа определяли в случае концентрации гемоглобина >12,0 г/дл и нормальных значений всех измерявшихся показателей статуса железа. Детям с дефицитом железа давали в течение 3-х месяцев препарат железа, после чего анемия была

устранена. Для изучения когнитивной функции использовали разные методы анализа во младенческом возрасте, в возрасте 5 лет, 11-14 лет, 15-18 лет и 19 лет. Исследователи не знали о статусе железа у испытуемых. Показатели когнитивной функции в группе детей с хроническим дефицитом железа во младенчестве были ниже, аналогичных показателей в группе детей с хорошими запасами железа, даже в возрасте 19 лет, причем независимо от социально-экономического статуса семей. Вывод: несмотря на устранение анемии в младенческом возрасте, последствия дефицита железа остаются даже во взрослом периоде.

Профилактика дефицита железа у детей в Республике Узбекистан. Вышеуказанное убедительно доказывает важность своевременного лечения и профилактики дефицита железа у детей раннего возраста, важность профилактики дефицита железа еще до рождения ребенка. В связи с этим, в нашей республике проблема профилактики дефицита железа у детей и матерей находится в центре внимания правительства и министерства здравоохранения. Так, создан Центр анемии при НИИГиПК, специалисты которого непосредственно участвуют в разработке, внедрении, мониторинге и оценке различных программ по борьбе с анемией. Так в 2010 году принят Закон РУз «О профилактике микронутриентной недостаточности среди населения», в рамках которого проводится фортификация муки железом и витаминами, во всех регионах страны в 2000-2012 гг реализована программа еженедельной саплементации железом среди матерей и детей, охвачено около 5 млн женщин и детей. В стандарты профилактики ЖДА включен метод еженедельной саплементации железом среди женщин детородного возраста, девочек подростков, детей до 2х лет. Современные методы диагностики, лечения, профилактики ЖДА включены в программы до и после дипломной подготовки врачей, разработаны и внедряются методические пособия для врачей, проводятся обучающие семинары и тренинги, мастер классы с выездом в регионы республики. Проводится широкая просветительная работа среди населения и в сотрудничестве с СМИ.

В стандарты профилактики ЖДА внедрены еженедельная саплементация железом среди женщин детородного возраста, девочек подростков, детей до 2х лет, которые один раз в неделю (каждую среду) должны употреблять препараты железа в профилактических дозах. Детям до 12 месяцев 30 мг, старше 1 года и взрослым 60 мг.

Рекомендации. Препарат Мальтофер успешно применяется в медицинской практике нашей республики более 10 лет, как среди детей, так и взрослых. Многочисленные исследования, проведенные по изучению эффективности и безопасности данного препарата железа дают положительные результаты. Так, в исследовании по типу «случай-контроль» с участием 30 детей в возрасте 6-12 лет в Турции изучали влияние терапии

Мальтофером® на когнитивную функцию. У всех детей имелась железодефицитная анемия.* (Определяли как уровень гемоглобина <10,5 г/дл, средний корпускулярный объем эритроцита <7,3 мкм, железо сыворотки <50 нг/мл, степень насыщения трансферрина <12%). Когнитивную функцию (IQ, коэффициент интеллекта) оценивали по шкале интеллекта Векслера для детей (Wechsler Intelligence Scale for Children; WISC- R) на исходном этапе и через 4-6 месяцев лечения Мальтофером* (5 мг железа/кг/сут) и с мультивитаминным препаратом. Результаты сравнивали с данными для 30 контролей без анемии.

За время исследования в группе детей с ЖДА средний уровень гемоглобина увеличился с 10,2 г/дл до 12,3 г/дл (средний гемоглобин в группе контроля - 12,7 г/дл). Средний уровень ферритина в сыворотке увеличился с 6,8 нг/мл до 29,3 нг/мл, а другие маркеры статуса железа стали почти такими же, как в контрольной группе. На исходном этапе в группе с дефицитом железа отмечался значительно более низкий IQ, по сравнению с контролями (на 12,9 баллов меньше, $p < 0,01$). После лечения Мальтофером® в группе с ЖДА общий IQ достоверно увеличился с 93,9 до 98,6 ($p < 0,01$).

Влияние терапии Мальтофером® на когнитивную деятельность и поведение оценивали также у 120 подростков в возрасте 15-18 лет в Индии. Участники были разделены на 4 группы:

1: Без дефицита железа и анемии - получали плацебо.

2: Без дефицита железа и анемии - получали Мальтофер®

3: Дефицит железа без анемии - получали Мальтофер®

4: Железодефицитная анемия - получали Мальтофер®

Терапию Мальтофером продолжали в течение 8 месяцев (в дозе 100 мг железа в сутки, 6 дней в неделю). Участников обследовали на исходном этапе и после лечения Мальтофером®; применяли наборы тестов. В начале исследования у подростков с ЖДА или дефицитом железа, но не анемией, отмечались более низкие баллы кратковременной и долговременной памяти, а также показатели интеллекта и успеваемости, по сравнению с детьми с лучшим статусом железа. Во всех трех группах Мальтофера® через 8 месяцев лечения наблюдалось достоверное увеличение уровня гемоглобина, а также маркеров сравнению с исходным значением (все $p < 0,01$),

статуса железа, по тогда как в группе плацебо изменений не отмечалось. Через 8 месяцев лечения во всех трех группах лечения также отмечалось улучшение, по сравнению с плацебо, показателей кратко- и долговременной памяти, а также интеллекта и обучаемости.

Мальтофер не вступает в значимые взаимодействия с какими-либо продуктами питания, компонентами пищи или лекарствами, за исключением аскорбиновой кислоты, при назначении которой отмечается тенденция к повышению абсорбции железа без измеримого восстановления Fe (III) до Fe²⁺ в среде с pH выше 3. ГПК может приниматься вместе с пищей и лекарствами в отличие от простых солей железа, которые рекомендуется принимать, как минимум за час до еды. Мальтофер хорошо переносится и вызывает значительно меньшее число побочных эффектов, по сравнению с другими препаратами железа. Мальтофер имеет широкий спектр форм для применения в педиатрии.

Литература

1. Баранов А. А. Лечебное питание детей первого года жизни: Клинические рекомендации для педиатров/Баранов А. А., Тутельян В. А. - М.:Союз педиатров России, 2010.- 160 с. 2. Рукавицын О. А., Анемии/ Под ред.Рукавицына О. А.Павлова А.Д. С-Петербург, 2011. - 239 с.3. Санакоева Л.П. Диагностика, лечение и профилактика железодефицитной анемии у детей раннего возраста/ Методические рекомендации. Москва, 2011.- 44с.4. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан, Монография, Ташкент, 2010. -112с.5. Нарметова М.У., Алимов Т.Р., Давлатова Г.Н., Таджиева Н.У. Частота встречаемости дефицита фолиевой кислоты у девочек-подростков//Теоретической и клинической медицины - 2012. -№7. - С.76-78. 6. Сулейманова Д.Н., Давлатова Г.Н., Нарметова М.У., Маматкулова Д.Ф. Опыт массовой профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты среди женщин фертильного возраста в Республике Узбекистан //Диагностика и лечение анемией в XXI веке: Сборник материалов. - Рязань, 2013. - С.54-56. 7. Сулейманова Д.Н., Давлатова Г.Н., Нарметова М.У., Кулиев О.А. Современные аспекты дисбаланса фолиевой кислоты в организме человека, Монография, Ташкент, 2013г.- 105 стр. 8. Beaumont C., Vanlont S. Iron homeostasis. ESH. - 2006. - P. 392-406. 9. Lauren Hund, Christine A. Northrop-Clewes, Ronald Nazario, Dilora Suleymanova // A Novel approach to Evaluating the Iron and Folate Status of Women of Reproductive Age in Uzbekistan after 3 Years of Flour Fortification with Micronutrients// PLOS ONE November 2013. Vol. 8, Is. 11. - P.1-11.10. Johnson MH. Nat Rev Neu- rosci 2001;2:475-483. 11. Beard JL. J Nutr 2008;138:2534-2536. 12. Lozoff B et al. Nutr Rev 2006;64:S34-S91. 13. Lozoff B et al. Nutr Rev 2006;64:S34-S91. 14. Ward KL et al. J Nutr 2007;37:1043-1049.15. Wigglesworth JM et al. Iron dependent enzymes in the brain. In: Youdim MBH, ed. Brain Iron:Neurochemical and Behavioural Aspects. New York: Taylor and Francis;1988:25-66.16. Cogswell ME et al. Am J Clin Nutr 2009;89:1334-1342. 17. Akinkugbe FM et al. Afr J Med Sci 1999;28:25-29. 18. Vendt N et al. Medicina (Kaunas) 2007;43:947-952. 19. Male C et al. Acta Paediatr 2001;90:492-498. 20. Zhu YP et al. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2004;42:886-891. 21. Akinkugbe FM et al. Afr J Med Sci 1999;28:25-29. 23. Vendt N et al. Medicina (Kaunas) 2007;43:947-952.