

На правах рукописи

Балашова Елена Анатольевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ
СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Самара – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Мазур Лилия Ильинична

Официальные оппоненты:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского

Демихов Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии

Латыпова Лилия Фуатовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО

Ведущая организация: федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса д.165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ анемией страдает примерно треть населения планеты и более 800 миллионов женщин и детей [Kassebaum NJ, 2016; Stevens GA et al., 2013; World Health Organization, 2017]. В 2010 году на долю анемии, по оценкам, приходилось более 68 миллионов лет жизни с инвалидностью, что больше, чем для тяжелой депрессии, хронических респираторных заболеваний и травм, вместе взятых [World Health Organization, 2017]. По данным российских авторов, железодефицитная анемия (ЖДА) остается серьезной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ частота ЖДА в РФ за последние 25 лет снизилась с 33,7% до 25,7% в 2016 году, однако размах колебаний распространенности составляет от 7,7% до 59,7% [World Health Organization, 2017].

ЖДА с разной степенью достоверности ассоциирована с более низким весом и ростом, задержкой полового развития, нарушениями иммунной системы и, следовательно, к росту заболеваемости острых респираторных заболеваний, кишечными инфекциями, затяжному и осложненному течению бактериальных инфекций [Тарасова И.С. и соавт., 2014; East P et al., 2019]. Практически все занимающиеся данной проблемой исследователи признают влияние ЖДА и на психомоторное развитие детей, однако нет единой точки зрения на степень выраженности и долгосрочность данного влияния [Vakoyiannis I et al., 2015; Jauregui-Lobera I, 2014; Lozoff B et al., 2013].

При лечении ЖДА существует недостаточный контроль и документирование эффективности, поздняя диагностика и нарушение стандартов лечения [Жукова Л.Ю. и соавт., 2016; Mitchinson C et al., 2019; Powers JM et al., 2016], что объясняет скромные мировые результаты по снижению частоты ЖДА. Крайне важным является изучение реальной клинической практики в отношении ЖДА с поиском и устранением возможных причин отступления от методических рекомендаций.

Особенностью ЖДС у детей является частое отсутствие четкой клинической симптоматики, особенно при ДЖ без анемии и ЖДА легкой степени [Захарова И.Н. и соавт., 2015]. Поэтому диагностика ЖДА основана на лабораторных данных и биохимические показатели обмена железа применяются для верификации диагноза и малопригодны для скрининга в условиях поликлиники. Традиционные эритроцитарные индексы по литературным данным не обладают достаточной чувствительностью при выявлении ЛДЖ [Lorenz L et al., 2015]. Кроме того, все большее значение приобретает проблема дифференциальной диагностики ЖДА с анемией хронических заболеваний (АХЗ). Таким образом, существует потребность в разработке новых методов диагностики ЖДА для применения в первичном звене здравоохранения у детей различных групп риска без существенного удорожания

процедуры диагностики. Возможным решением проблемы является использование новых показателей, позволяющих установить ДЖ, таких как эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He).

Учитывая вышеперечисленные проблемами, возникает необходимость совершенствования оказания помощи детям с железодефицитными состояниями в первичном звене здравоохранения, также разработка новых организационных форм оказания медицинской помощи, что определяет цель и задачи данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме ЖДА, в том числе у детей, посвящено значительное число работ как в мировой, так и в отечественной литературе. Однако, несмотря на глубокое понимание патогенетических механизмов заболевания, разработки новых методов диагностики и лечения, в мире не происходит значимого снижения частоты ЖДА. С другой стороны, в последние годы акцент изучения проблемы ЖДА сместился на особые группы пациентов (недоношенные и маловесные дети), но данных об истинной распространенности заболевания в популяции здоровых детей раннего возраста в РФ нет. Кроме того, актуальным и проблемным вопросом является распространенность и возможные факторы риска дефицита железа (ДЖ) без анемии или латентного дефицита железа (ЛДЖ), который практически не изучается в популяции здоровых детей раннего возраста.

В зарубежной литературе возможность использования Ret-He доказана в исследованиях на взрослой популяции [Chinudomwong P et al., 2020; Toki Y et al., 2017; Ucar MA et al., 2019]. При исследовании пациентов, получающих терапию препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина, Ret-He показал себя как хороший показатель железодефицитного эритропоэза [Urrechaga E et al., 2016]. Повышение концентрации Ret-He может быть методом мониторинга ответа на терапию ЖДА [Mehta AS et al., 2017]. В отечественной литературе существуют единичные статьи о применении Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА у взрослых и подростков [Мачнева Е.Б. и соавт., 2015; Захарова И.Н. и соавт., 2015; Андреев Н.А. и соавт., 2016]. Несмотря на отдельные публикации о применении Ret-He, в настоящее время нет исследований, посвященных использованию данного показателя для диагностики ЖДА и ДЖ без анемии у детей раннего возраста, что определило актуальность выполненного исследования.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и тактики ведения детей с железодефицитными состояниями путем комплексного анализа социально-биологических и семейных факторов риска с использованием эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) и индексов эритроцитов на амбулаторном этапе.

Задачи исследования

1. Установить распространенность ЖДА и дефицита железа (ДЖ) без анемии у детей первого года жизни в Самарской области и провести ретроспективный анализ влияния ЖДА в раннем возрасте на состояние соматического здоровья детей
2. Уточнить факторы риска железодефицитных состояний (ЖДС) у детей младшего возраста, в том числе особенности питания и запасы железа матерей в период лактации, в современных условиях по результатам ретроспективного и проспективного исследования
3. Определить особенности тактики ведения пациентов с ЖДА на амбулаторном этапе
4. Изучить возможность применения Ret-He для диагностики ЖДА и ДЖ без анемии у детей первого года жизни в условиях детской поликлиники
5. Оценить возможность применения Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ (на примере нефрогенной анемии)
6. Разработать комплексную систему ранней диагностики и профилактики ЖДС с учетом выявленных факторов риска и лабораторных маркеров

Научная новизна результатов исследования

Впервые в Самарской области проведена комплексная оценка тактики амбулаторного ведения детей младшего возраста с ЖДА, на основе которой разработана электронная информационная сетевая система ведения первого года жизни новорожденных детей с функцией планирования (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017661754 от 19.10.2017).

По результатам когортного проспективного исследования частота дефицита железа у здоровых доношенных детей составила 37,6% в возрасте 6 месяцев и 67,3% детей в возрасте 12 месяцев.

На основании системного анализа данных ретроспективного и проспективного наблюдения определены факторы риска развития железодефицитных состояний у детей. Выявлено протективное действие ферротерапии гестационной анемии, а также модифицирующее действие вида вскармливания на другие факторы риска, что может использоваться при планировании программ профилактики и ранней коррекции.

В ходе ретроспективной оценки состояния здоровья детей, перенесших ЖДА в раннем возрасте, установлено ее негативное влияние заболевания на речевое развитие и инфекционную заболеваемость.

Впервые обоснована возможность использования показателя Ret-He в качестве метода дифференциальной диагностики ЖДА и ДЖ без анемии у детей первого года жизни, а также невозможность применения традиционных индексов эритроцитов для диагностики ДЖ без анемии.

Обосновано применение показателя Ret-He для выявления абсолютного дефицита железа при нефрогенной анемии, как частного варианта анемии хронических заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена частота ЖДА и ЛДЖ у доношенных детей I-II группы здоровья первого года жизни в Самарской области, а также факторы риска ЖДС, что позволяет формировать программы групповой профилактики в амбулаторном звене здравоохранения.

Внедрены электронные информационные системы, что повысит качество оказания амбулаторной медицинской помощи детям первого года жизни, в том числе с ЖДС.

Разработана комплексная схема ведения детей из группы риска по развитию ДЖ на амбулаторном этапе с использованием Ret-He для диагностики ЖДС. Внедрение схемы позволит оптимизировать диагностику ЖДА без увеличения стоимости обследования и проведения венопункции, а также выявлять пациентов с ДЖ без анемии, что снизит негативное влияние ДЖ на состояние нервно-психического и физического развития детей.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по проблеме дефицита железа у детей; проведении ретроспективного исследования состояния здоровья детей, перенесших ЖДА; когортном проспективном исследовании детей от рождения до 1 года. Диссертационная работа проводилась поэтапно по плану, соответствующему ее цели и задачам. Объектами исследования стали дети разного возраста – здоровые и с железодефицитными состояниями. В ходе выполнения работы использовались современные клинико-статистические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Железодефицитные состояния, преимущественно в латентной форме, встречаются с высокой частотой у детей первого года жизни в Самарской области. с ростом во втором полугодии.
2. Особенности тактики ведения детей раннего возраста с ЖДА в амбулаторных условиях является позднее выявление, отсутствие оценки индексов эритроцитов и биохимических показателей, а также неадекватный контроль эффективности проведенного лечения, что приводит к высокой частоте повторных эпизодов снижения гемоглобина.
3. Железодефицитные состояния оказывают негативное влияние на инфекционную заболеваемость, физическое и нервно-психическое развитие детей, ограничивающееся младшим детским возрастом.

4. В современных условиях социально-экономические, также, как и антенатальные факторы оказывают незначительное влияние на формирование ЖДС в младшем возрасте. Ферротерапия гестационной анемии снижает риск развития ДЖ на первом году жизни. Продолжительность естественного вскармливания является важным модифицирующим фактором для всех других факторов риска железодефицитных состояний.
5. Особенности питания матерей, также, как и состояние их запасов железа, не оказывает прямого влияния на риск развития железодефицитных состояний у детей.
6. Ret-He может использоваться для диагностики ДЖ с анемией и без нее у детей первого года жизни в амбулаторных условиях. Диагностическая ценность Ret-He позволяет использовать данный показатель в амбулаторных условиях для выявления детей с нефрогенной анемией из группы риска по абсолютному дефициту железа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия по области исследования «Обмен веществ у детей. Микронутриентная недостаточность», «Внутренние болезни у детей».

Степень достоверности результатов

Использование достаточного объема клинического материала, наличие репрезентативной выборки обследованных определяют достоверность полученных в ходе научного исследования результатов. Дизайн исследования соответствует целям и задачам. Выбранные методы статистической обработки отвечают современным требованиям доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедр педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России 26.03.2020 г., протокол №9.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межрегиональном научном форуме по вопросам педиатрии «Детский Врач. Инновации. Наука. Практика». (Самара, 2014, 2015, 2017), Поволжском региональный научный форум по вопросам охраны женского, мужского и детского здоровья «Мы и наши дети» (Самара, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Российском конгрессе «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2016, 2019), региональной научно-образовательной

конференции «Педиатрия. Наука и практика» (Тольятти, 2017), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина» (Оренбург, 2017), научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии 2017» в рамках цикла конференций для врачей-педиатров России (Самара, 2017), общероссийской конференции с международным участием «Flores vitae. Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Москва, 2018), всероссийской педиатрической научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетотерапия в педиатрической практике» (Пенза, 2018), XXI Конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2019)

Внедрение результатов исследования в практику

Использование Ret-He для диагностики ЖДА у детей первого года жизни внедрено в практическую деятельность ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №15» (акт внедрения от 19.02.2020), ГБУЗ СО «Самарская городская больница №7» (акт внедрения от 20.02.2020) и ГБУЗ СО «Тольяттинская городская поликлиника №2» (акт внедрения от 02.03.2020).

Основные научные положения используются в научной и педагогической работе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (акт внедрения от 20.02.2020).

Личный вклад автора

Подбор и клинико-anamnestическое обследование детей, разработка протоколов исследования, анализ литературы, сбор материала для проведения лабораторных исследований, динамический контроль за лечением пациентов с ЖДА, интерпретация клинико-лабораторных результатов, статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме исследования, оформление работы выполнены лично автором диссертационной работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, из них 16 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, получен 1 патент на программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 262 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 95 работ отечественных и 253 работы иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 55 таблицами и 55 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Исследование выполнено на базе детских поликлинических отделений города Самара и города Тольятти, детского уронефрологического центра Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина.

Исследование состояло из трех этапов (рис. 1). На первом этапе проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» факторов риска развития ЖДА у детей раннего и ретроспективное исследование ее влияния на состояние соматического здоровья детей, инфекционную заболеваемость.

Критерии включения: прикрепление к детским поликлиническим отделениям, входящим в исследование (ГБУЗ СО СГКП №15, ГБУЗ СО СГП №9 (с 09.12.2019 в составе ГБУЗ СОДКБ им. Н.Н. Ивановой), ГБУЗ СО СГБ №10); возраст на момент начала исследования полных 3 года (группа I – 228 детей) и полных 13 лет (группа II – 184 ребенка).

Критерии исключения – однократное снижение уровня гемоглобина; перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции; отсутствие нормализации гемоглобина по данным формы 112/у; наличие уточненного диагноза анемии другой этиологии. Для группы 13-летних дополнительно – первая манифестация анемии после 3 полных лет жизни.

Группы разделены на подгруппы в зависимости от уровня гемоглобина в ОАК, отраженных в форме 112/у. В подгруппу а включены дети, у которых по данным формы 112/у минимум дважды уровень гемоглобина в ОАК был ниже возрастной нормы: подгруппа Ia 135 человек, подгруппа IIa 101 человек. В подгруппу б включены дети, у которых уровень гемоглобина во всех имеющихся ОАК был в пределах возрастной нормы: подгруппа Ib 93 человека, подгруппа IIб 83 человека.

На основании результатов, полученных на первом этапе, спланирован и проведен второй этап – проспективное исследование по изучению распространенности ЖДС у здоровых доношенных детей первого года жизни в Самарской области, актуализации их факторов риска, и оценки диагностической ценности индексов эритроцитов и Ret-He для диагностики ЖДС. Место проведения исследования – детские поликлинические отделения г. Самары (ГБУЗ СО СГКП №15; ГБУЗ СО СГБ №10; ГБУЗ СО СГП №3 ДПО №2, ДПО №3; ГБУЗ СО СГБ №7 АПО №1, АПО №3; ГБУЗ СО СГП №10, ГБУЗ СО Самарская МСЧ №5) и Тольятти (ГБУЗ СО ТГП №4, ГБУЗ СО ТГП №2, ГБУЗ СО ТГП №1). Дети отобраны методом сплошной выборки.

Критерии включения: доношенные дети I и II группы здоровья, установленной на первом патронаже по результатам опроса родителей и физикального обследования участковым педиатром; письменное

информированное добровольное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

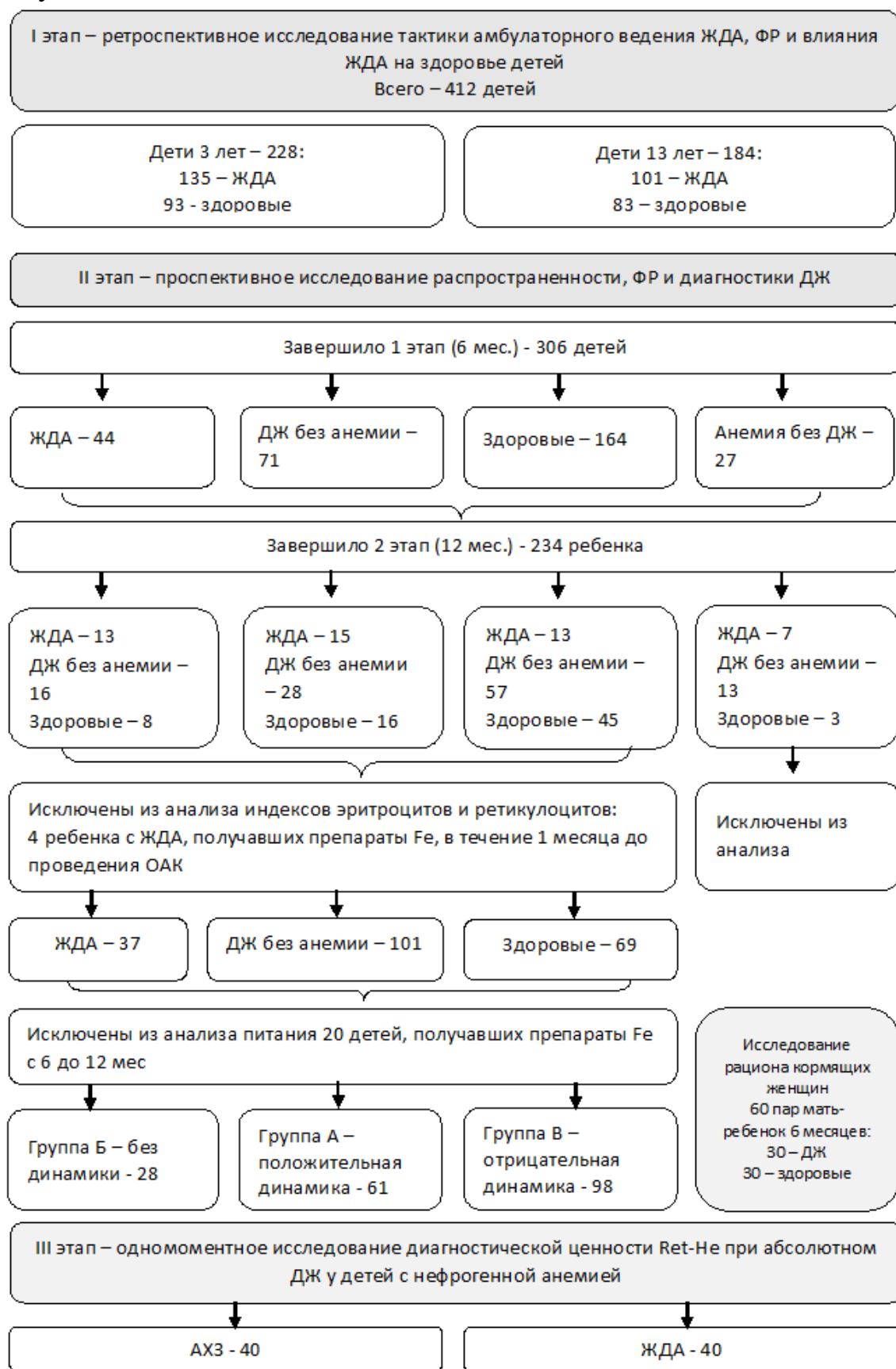


Рис.1 Общий дизайн исследования

Критерии исключения: перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и/или вирусным гепатитам (по данным обменной карты, форма 113/у); прикрепление к детской поликлинике, участвующей в исследовании, позднее 14 суток жизни; отказ родителей или законных представителей от участия на любом этапе исследования; снятие ребенка с учета в поликлиническом отделении, участвовавшем в исследовании; невозможность проведения общего анализа крови и/или биохимического анализа крови (образование сгустка, гемолиз, недостаточный объем материала для исследования, острое заболевание на момент проведения лабораторной диагностики); нарушение условий участия в исследовании (пропуск ≥ 2 запланированных визитов в поликлиническое отделение по любым причинам или лабораторных исследований в возрасте 6 и 12 месяцев).

Всего включено 449 детей, 1 этап исследования (в 6 месяцев) закончили 306 (68,2%) детей, а исследование в полном объеме (в 6 и 12 месяцев) завершили 234 (52,1%) ребенка. Осмотры с фиксацией антропометрических данных, вскармливания, острой заболеваемости и назначения лекарственных средств проводился ежемесячно. В 6 месяцев ребенку проводится определение ОАК с определением Ret-He и состояния запасов железа (СФ как маркер запасов железа и СРБ для исключения ложноотрицательного результата в условиях воспаления). Общий анализ крови и подсчет ретикулоцитов по степени зрелости проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i методом флуоресцентной проточной цитометрии. Определение уровня СФ и С-реактивного белка проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus, Roche иммунотурбидиметрическим методом. В 12 месяцев проводилось контрольное определение ОАК и состояния запасов железа всем детям, независимо от полученных ранее результатов.

В момент достижения ребенком возраста 6 месяцев с целью анализа влияния запасов железа матери на развитие ЖДС у ребенка, матерям проводилось аналогичное лабораторное обследование вне зависимости от вида вскармливания ребенка. Оценка частоты гестационной анемии, проведенной во время беременности ферротерапии проводилась ретроспективно по данным медицинской документации (форма 113/у) и опроса матерей.

Анемией у ребенка считалось снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л, анемией у матери считалось снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л. Дефицит железа диагностировался при снижении уровня СФ менее 30 нг/мл при нормальном уровне СРБ, определенном количественным методом.

Питание детей оценивалось в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. В 12 месяцев производилась оценка пищевых привычек ребенка (любимые и нелюбимые продукты ребенка, оценка мамой общего отношения к еде).

Особенности питания матери до и во время беременности устанавливались ретроспективно по результатам опроса женщин в момент включения в исследование. Питание женщин вне зависимости от вида вскармливания в первые полгода жизни ребенка оценивалось частотным методом ежемесячно. Анализ рациона за 6 месяцев проводится с использованием программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4, свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ 2004610397 от 09.02.2004, ГУ НИИ Питания РАМН).

Для более полной оценки рациона лактирующих женщин дополнительно проведено одномоментное исследование 60 пар «мать-ребенок».

Критерии включения: доношенный ребенок, у которого при первом врачебном патронаже определена I-II группа здоровья; возраст ребенка на момент включения в исследование 6 месяцев ± 14 дней; продолжающееся на момент включения естественное вскармливание; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: соматические заболевания в периоде новорожденности, потребовавшие стационарного лечения и/или трансфузий компонентов крови; перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и/или вирусным гепатитам (по данным формы 113/у); объем заменителей грудного молока $>50\%$ от общего суточного объема; острые инфекционные заболевания в течение 1 месяца до лабораторного исследования. Данные о состоянии здоровья детей получены из формы 112/у и при опросе матерей в момент включения в исследование.

Лабораторное обследование детей (ОАК, СФ, СРБ) проведено аналогично обследованию в проспективном исследовании однократно в период ± 7 дней от момента включения в исследование.

Анализ фактического питания женщин проводился методом 24-часового воспроизведения трехкратно (два будних дня и один выходной день) с определением средних значений для всех показателей. Использовалась программа «Нутри-проф» (версия 2.9, свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ 2018616124 от 23.05.2018; авторский коллектив: Батулин А.К., Мартинчик А.Н., Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Михайлов Н.А.). Уровень физической активности у всех женщин считался очень низким (коэффициент 1,40). Пары «мать-ребенок» разделены на две группы в зависимости от состояния красной крови и запасов железа у ребенка: I группа – 30 детей с ДЖ (из них – 7 с ЖДА), II группа – 30 детей с нормальными показателями ОАК и сывороточного ферритина.

На третьем этапе на базе уронефрологического центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина проведена оценка возможности дифференциальной диагностики абсолютного дефицита железа при анемии хронических заболеваний на примере нефрогенной анемии.

Критерии включения – возраст от 0 до 18 лет, клинический диагноз, установленный в соответствии с существующими клиническими рекомендациями и протоколами, наличие анемии в ОАК при поступлении на стационарное лечение, согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения – отсутствие установленного клинического диагноза, тяжелое общее состояние ребенка, наличие известного гематологического заболевания за исключением ЖДА, наличие в анамнезе онкологического заболевания (нефробластома), уровень гемоглобина в ОАК при поступлении в пределах нормы, прием препаратов железа и/или терапия препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина в течение 1 месяца, предшествовавшего исследованию, отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании.

В исследование включено 40 человек с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями или с ХБП любой этиологии, снижением гемоглобина и абсолютным дефицитом железа (сывороточный ферритин <30 нг/мл). В группу нефрогенной анемии включены 40 детей с ХБП III-V стадии в соответствии с критериями KDIGO, снижением уровня гемоглобина и уровнем сывороточного ферритина >100 нг/мл. Всем детям проведен ОАК с определением Ret-He и биохимический анализ крови с определением СРБ количественным методом и сывороточного ферритина.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc) и IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 228 трехлетних детей проведен ретроспективный анализ соответствия частоты и сроков назначения ОАК на первом году жизни рекомендованным приказами, а в подгруппе Ia (135 детей с ЖДА) – назначенного лечения, фармакологической группы и дозы препарата, длительности курса лечения, назначения препаратов помимо препаратов железа и контрольного ОАК.

Обнаружено, что в подгруппе Ia только в 11,9% (16) случаев кратность и сроки назначения ОАК соответствовали стандарту наблюдения детей на первом году жизни. В 24,4% (33) случаев отмечалось полное несоответствие стандарту, а у 2,2% (3) детей не проведено ни одного ОАК на первом году жизни. В подгруппе здоровых детей частота соответствия обследованию стандартам выше – 34,4% (32),

а изучение произвольных таблиц сопряженности показало, что различия между подгруппами достоверны: $\chi^2(2, n=228) = 27,1$ $p < 0,001$. Таким образом, выявление ЖДА в подгруппе Ia не является просто результатом большего числа ОАК.

У 33,3% (45) детей подгруппы Ia отмечалось больше одного эпизода снижения гемоглобина, причем у 5 (3,7%) детей – более одного раза. У 7 (5,2%) детей произошло изменение степени тяжести анемии с легкой до среднетяжелой. Ретроспективно невозможно определить, являются ли эти эпизоды самостоятельными вновь возникшими заболеваниями или одним продолжающимся заболеванием из-за неадекватного лечения, поэтому все эпизоды снижения гемоглобина рассматривались как одно заболевание, а тактика ведения пациента оценивалась по наилучшему варианту.

В абсолютном большинстве случаев ЖДА была легкой степени тяжести – 81,5% (110), еще у 17,8% (24) детей – анемия средней степени тяжести и у 1 ребенка (0,7%) тяжелая анемия. Исследование параметров обмена железа проведено только одному ребенку (0,7%).

В 51,1% (69) случаев в форме 112/у отсутствовали записи о назначении препаратов железа, у 23,7% (32) детей лечение начато только после повторного обнаружения анемии в ОАК, проведенном через 1 месяц и позднее от первого ОАК. Только в 25,2% (34) случаев лечение начато своевременно. При этом, отмечается низкий уровень коррекции ЖДА только с помощью диетотерапии (3,0% - 4) и назначения поливитаминных комплексов (2,2% - 3).

Наиболее часто назначались препараты ГПМ железа – 27,4% (37), тогда как соли железа – только в 17,0% (23) случаев. 4 детям (3,0%) были назначены препараты, не разрешенные в детском возрасте.

Оценить дозу препарата железа возможно у 57 детей. Из них большинство (45 – 78,9%) получало адекватную дозу железа, 10,5% (6) – избыточную и 10,5% (6) – недостаточную. Обнаружено, что адекватную дозу препарата железа получили 88,6% (31) детей, которым был назначен ГПМ железа, и только 63,6% (14) в случае назначения солей железа ($p=0,049$). Данные препараты выгодно отличались от солевых препаратов низким уровнем ошибок дозирования – $\chi^2(2, n=57) = 6,5$ $p=0,040$.

Контроль эффективности проведенной терапии, независимо от того, была ли она начата вовремя, через 1 месяц ± 2 недели от начала терапии проведен 31 (47,0%) ребенку из 66. Отсутствие биохимического подтверждения диагноза и неоптимальный контроль за эффективностью терапии, на наш взгляд, привели к высокой частоте повторных эпизодов снижения гемоглобина, общей высокой продолжительности течения анемии и необоснованной смене препаратов железа, часто в пределах одного класса.

Продолжительность анемии определялась как число месяцев от первого ОАК со сниженным уровнем гемоглобина до первого ОАК с нормальным уровнем гемоглобина. У большинства детей (77 – 57,0%) продолжительность анемии не превышала 3 месяцев, тем не менее у трети детей низкий уровень гемоглобина наблюдался в течение 6-12 месяцев, а еще у 9,6% (13) – больше года.

В связи с тем, что оказание медицинской помощи детям с ЖДА, особенно на этапе активного выявления, неразрывно связано диспансерным наблюдением здоровых детей, мы провели оценку качества оказания медицинской помощи детям первого года жизни в амбулаторных условиях всем детям группы I вне зависимости от наличия или отсутствия у них ЖДА, всего 228 детей. Качество заполнения медицинской документации оценивалось по наличию в форме 112/у данных, являющихся обязательными к отражению в индивидуальной истории развития ребенка: антропометрические данные при рождении и в 12 месяцев, продолжительность естественного вскармливания.

Обнаружено, масса тела при рождении не отражена в форме 112/у только у 0,9% (2) детей, а длина тела при рождении – у 1,3% (3) детей. В 12 месяцев отмечается отрицательная динамика в фиксации антропометрических показателей: масса тела не указана у 21,5% (49) детей, а длина тела – у 22,8% (52). Таким образом, у 20% детей невозможно оценить уровень физического развития в 1 год и, соответственно, провести профилактику и корректировку его отклонений. Кроме того, в тех случаях, когда антропометрические показатели нашли отражение в истории развития, более чем у 80% детей анализ физического развития (уровень и гармоничность физического развития) проведен не был. Продолжительность грудного вскармливания в форме 112/у не отражена у 46,1% (105) детей. В первые три месяца жизни на искусственное вскармливание переведено 16,7% (38) детей, при этом расчет питания не обнаружен ни в одном случае. Таким образом, несмотря на высокий процент охвата детей первого года жизни профилактическими осмотрами, качество его проведения находится на недостаточном уровне, отсутствует систематический анализ собранной информации.

Анализ факторов риска ЖДА в раннем возрасте проведен ретроспективно путем изучения данных формы 112/у 135 детей с ЖДА в сравнении с 93 здоровыми, всего 228 детей. Проанализированы особенности семейного, социального и акушерского анамнеза, физического развития, соматической и инфекционной заболеваемости.

Изучение социально-экономического уровня семей по занимаемой должности родителей показало, что детей из семей с низким социально-экономическим уровнем в обеих группах было всего 5% ($p=1,000$). Неполные семьи в подгруппе детей с ЖДА встречались не чаще, чем в подгруппе здоровых: 6,7% (9) и 5,4% (5) соответственно ($p=0,784$). Несмотря на несколько большую частоту

многодетных семей в подгруппе с ЖДА, различия со здоровыми не достоверны: в подгруппе Ia 4,4% (6) и 1,1% (1) в подгруппе Ib ($p=0,245$).

Возраст и состояние здоровья родителей также оказывали незначительное влияние на риск ЖДА. Фактором риска ЖДА у детей является хроническая патология желудочно-кишечного тракта у матери: ОШ 2,883 (95% ДИ 1,036-8,021). В подгруппе ЖДА матери чаще страдали аллергическими заболеваниями: 8,9% (12) против 2,2% (2) ($p=0,048$). Тем не менее, при изучении таблиц сопряженности, атопия у матери не является фактором риска: ОШ 4,439 (95% ДИ 0,970-20,323).

Большинство детей обеих подгрупп рождены от первой беременности: 59,3% (80) в подгруппе Ia и 49,5% (46) в подгруппе Ib. Несмотря на данные литературы, высокий паритет беременности встречался в подгруппе детей с ЖДА не чаще, чем в подгруппе здоровых: ($\chi^2(4, n=228) = 3,6 p=0,457$).

Изучение частоты патологических состояний во время беременности показало, что наиболее часто в обеих подгруппах встречалась гестационная анемия и хроническая плацентарная недостаточность (таб. 1). Анализ отношения шансов риска возникновения ЖДА в раннем возрасте показал, что ни один из видов патологии беременности не явился значимым фактором риска. Тем не менее, в Ia подгруппе значимо чаще встречались недоношенные дети: 7,4% (10) по сравнению с 1,1% (1) в группе здоровых ($p=0,030$). В обеих подгруппах обнаружена высокая частота гестационной анемии: 38,5% (52) в подгруппе Ia и 41,9% (39) в подгруппе Ib, однако различия между подгруппами не обнаружено ($p=0,605$) и гестационная анемия не является фактором риска ЖДА (ОШ 0,867 95% ДИ 0,506-1,486).

Таблица 1. Особенности течения беременности в подгруппах

Вид патологии беременности	Группа I, n=228		p_{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
гестационная анемия	38,5% (52)	41,9% (39)	0,605
хроническая плацентарная недостаточность	28,1% (38)	31,2% (29)	0,622
угроза прерывания беременности I и II половины	20,0% (27)	20,4% (19)	0,937
гестационный пиелонефрит	14,8% (20)	14,0% (13)	0,860
преэклампсия	26,7% (36)	24,7% (23)	0,743
хроническая урогенитальная инфекция	8,9% (12)	6,5% (6)	0,498
хроническая внутриутробная гипоксия	20,7% (28)	17,2% (16)	0,504
острые инфекционные заболевания во время беременности	8,1% (11)	12,9% (12)	0,246
никотиновая интоксикация	1,5% (2)	2,2% (2)	1,000

У детей с анемией средняя масса тела при рождении была ниже, однако различия не достоверны. Длина тела при рождении детей из подгрупп с ЖДА была ниже, чем у здоровых. Так, длина тела при рождении, более чем на 2 сигмальных

отклонения превышающая среднюю, обнаружена у 64,5% (60) детей подгруппы Ib и у 54,1% (73) детей подгруппы Ia ($p=0,155$).

Частота искусственного вскармливания с рождения или перевод на искусственное вскармливание в первые 3 месяца жизни практически не отличалась: 16,3% (22) во подгруппе Ia и 17,2% (16) в подгруппе Ib ($p=0,857$). В то же время дети с ЖДА в раннем возрасте достоверно чаще находились на естественном вскармливании более 9 месяцев: 23,0% (31) против 11,8% (11) среди здоровых ($p=0,030$) и это является фактором риска ЖДА: ОШ 2,222 (95% ДИ 1,054-4,687). Однако необходимо отметить, что практически в половине случаев (43,7% (59) в подгруппе Ia и 49,5% (46) в подгруппе Ib) в форме 112/у отсутствовали сведения о продолжительности грудного вскармливания, что, несомненно, могло повлиять на полученные результаты.

По результатам, полученным в ретроспективном исследовании и литературным данным спланировано и проведено проспективное исследование. Анализ особенностей факторов риска и состояния здоровья детей с железодефицитными состояниями проводился с учетом вида вскармливания. Из включенных в анализ, на естественном вскармливании менее 3 месяцев из 279 детей находилось 83 ребенка (29,7%). Таким образом, пары мать-ребенок разделены на группы в зависимости от состояния запасов железа у детей в 6 месяцев и вида вскармливания: I группа – дети с ДЖ в 6 месяцев на естественном вскармливании (71), II группа – здоровые дети на естественном вскармливании (125); Ia группа – дети с ДЖ в 6 месяцев на искусственном вскармливании (44), IIa группа – здоровые дети на искусственном вскармливании (39).

Ранний перевод (в первые 3 месяца жизни) или искусственное вскармливание с рождения почти в 2 раза чаще ($p=0,010$) встречались при ДЖ – 38,3% (44) – по сравнению со здоровыми (28,8% – 39). Различия еще больше увеличились при выделении группы детей с манифестной формой ДЖ: 54,6% (24) детей с ЖДА в 6 месяцев находились на искусственном вскармливании и только 28,2% (20) детей с ДЖ без анемии ($p=0,005$).

Частота антенатальных факторов риска вне зависимости от вида вскармливания практически не отличалась. Исключение – преэклампсия и рвота беременных в группе последующего естественного вскармливания. Полученные данные подтверждают результаты ретроспективного исследования и позволяют уточнить повышение значимости патологии беременности при дальнейшем естественном вскармливании. Отсутствие значимых отличий в акушерском анамнезе можно объяснить активацией адаптационных механизмов, но нельзя исключить влияние выборки, а именно в исследование не включались недоношенные и дети с тяжелой соматической патологией, у которых частота антенатальных факторов риска и их комбинаций выше.

По результатам ретроспективного этапа обнаружено, что гестационная анемия не являлась фактором риска ЖДА в раннем возрасте. В проспективном исследовании гестационная анемия осложняла течение беременности у 48,7% (136) женщин. Анемия чаще ($p=0,147$) осложняла течение беременности у женщин, дети которых в дальнейшем получали искусственное вскармливание: 45,9% (90) против 55,4% (46). При сравнении без учета вида вскармливания оказалось, что частота гестационной анемии в анамнезе у детей с ДЖ была достоверно ниже ($p=0,028$) – 40,9% (47 из 115), тогда как у здоровых детей – 54,3% (89 из 164). Эти различия оставались достоверными в группе естественного вскармливания, тогда как в группе искусственного вскармливания частота гестационной анемии не отличалась.

В дальнейшем обнаружено, что все случаи анемии во время беременности были пролечены препаратами железа, а в некоторых случаях ферротерапию проводили при нормальном уровне гемоглобина. Таким образом, оказалось, что матери детей с ДЖ с одной стороны реже страдали анемией, а с другой – почти в два раза реже получали препараты железа ($p=0,041$). Негативное влияние снижения гемоглобина полностью нивелируется положительным влиянием проведенной ферротерапией.

Из особенностей семейного анамнеза, только в отношении отягощенного аллергологического анамнеза и только в подгруппах естественного вскармливания получены достоверные различия: 29,6% (21) против 16,0% (20) ($p=0,031$). В группах искусственного вскармливания различия по частоте атопии у родственников менее выраженные и не достигают необходимого уровня достоверности: 29,5% (13) и 23,1% (9) ($p=0,505$). Дальнейшее наблюдение показало и ассоциацию ДЖ с атопическим дерматитом у самих детей. Дети, получавшие искусственное вскармливание страдали атопическим дерматитом несколько чаще, чем дети на естественном вскармливании ($p=0,055$), в тоже время у детей с ДЖ, независимо от вида вскармливания, чаще диагностировано данное заболевание: в группе I – 28,2% (20), тогда как в группе II – 12,8% (16) ($p=0,009$). В группах Ia и IIa частота атопического дерматита 38,6% (17) и 17,9% (7) соответственно ($p=0,036$).

Таблица 2. Значимые факторы риска реализации дефицита железа в 6 месяцев жизни у детей на естественном вскармливании

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)
Рвота беременных	1,845 (1,014-3,359)
Преэклампсия	2,681 (1,024-7,020)
Гестационная анемия	0,456 (0,249-0,835)
Высшее образование у матери	3,126 (1,635-5,977)
Хроническая соматическая патология у сиблингов (при наличии)	5,379 (1,830-15,809)
Аллергические заболевания у сиблингов (при наличии)	5,903 (1,543-22,589)
Отягощенный аллергологический анамнез	2,205 (1,096-4,435)

Таким образом, у детей, находившихся на естественном вскармливании более 3 месяцев, влияние оказывает большее число факторов (таб. 2).

В то же время, само искусственное вскармливание повышает риск железодефицитных состояний ОШ 1,986 (95% ДИ 1,181-3,342) и особенно ЖДА ОШ 3,846 (95% ДИ 1,922-7,697). Вероятно, ранний перевод на искусственное вскармливание является настолько значимым модифицирующим фактором, что его воздействие превышает по значимости все антенатальные факторы и дети, рано переведенные на искусственное вскармливание, находятся в одинаково неблагоприятных условиях.

Дети I группы достоверно чаще по сравнению со здоровыми находились на исключительно грудном вскармливании до 6 месяцев: 22,5% (16) по сравнению с 4,8% (6) во II группе ($p < 0,001$), исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев повышает риск железодефицитных состояний в 5,770 раз (95% ДИ 2,141-15,546).

Частота функциональных расстройств ЖКТ на первом году жизни составила 62,4% (174), при этом частота функциональных расстройств была незначительно выше ($p = 0,311$) в группах естественного вскармливания: 64,3% (126) против 57,8% (48). Однако детей, у которых эпизоды функциональных нарушений сохранялись ≥ 4 месяцев, было больше в группах искусственного вскармливания: 27,7% (23) против 8,7% (17) в группах естественного вскармливания ($p < 0,001$). Анализ в группах обнаружил значимые различия в группах с естественным вскармливанием ($p = 0,004$), но не в группах с искусственным ($p = 0,256$).

Пробиотики были назначены 12,7% (9) детей группы I и 34,4% (43) группы II, различия достоверны ($p < 0,001$). Если сравнить детей независимо от вида вскармливания, сохраняется достоверность различий в частоте назначения пробиотиков сохраняются достоверными: 7,8% (9) против 26,2% (43) ($p < 0,001$). Таким образом, ФНП повышают риск железодефицитных состояний в 6 месяцев: ОШ 2,614 (95% ДИ 1,352-5,057), тогда как назначение пробиотиков – снижает риск: ОШ 0,277 (95% ДИ 0,126-0,610). Влияние пробиотиков можно объяснить уменьшением тяжести проявлений функциональных нарушений на фоне их приема, что косвенно подтверждается высокой частотой длительно протекавших функциональных нарушений пищеварения у детей на искусственном вскармливании, которые не получали пробиотики. С другой стороны, функциональные нарушения пищеварения могут отражать неблагоприятный видовой состав микрофлоры кишечника на фоне дефицита железа.

Для оценки возможной связи дефицита железа с особенностями введения прикорма, мы провели анализ в группах, сформированных по результатам обследования в 12 месяцев, при этом дети, получавшие препараты железа во втором полугодии жизни (24 человека) исключены из анализа. Анализ

вскармливания проведен для 187 детей, которые были разделены в соответствии с динамикой показателей красной крови и обмена железа на группу А (здоровые и с улучшением), группу Б (без динамики) и группу В (больные и с ухудшением). Группу А составили дети, которые были здоровы и в 6 и в 12 месяцев (45), а также дети с улучшением: дети, у которых в 6 месяцев обнаружен ДЖ, но здоровые в 12 месяцев (16), всего 61 человек. Группа Б – дети, имевшие ДЖ без анемии в 6 месяцев и сохранившие его в 12 месяцев (28 человек), то есть те дети, у которых не отмечается какой-либо динамики. В группу В включены дети с персистированием ЖДА в 6 и 12 месяцев (13), дети с ДЖ в 6 месяцев, у которых произошел переход в манифестную форму – ЖДА (15), здоровые дети в 6 месяцев, у которых в 12 месяцев обнаружен ДЖ без анемии (57) или с анемией (13), всего 98 детей.

В связи с обнаруженной ранее связи естественного вскармливания до 9 месяцев и ДЖ, а также повышенного риска ДЖ у детей на исключительно грудном вскармливании, мы оценили продолжительность естественного вскармливания в группах после 6 месяцев. Оказалось, что на естественном вскармливании до 12 месяцев находилось только 26,2% (16) детей группы А. В группе Б таких детей было 64,3% (18), а в группе В – 59,2% (58) ($p < 0,05$). Изучение произвольных таблиц сопряженности обнаружило достоверные различия в продолжительности грудного вскармливания в группах: $\chi^2 (2, n=187) = 19,3$ $p < 0,001$. Естественное вскармливание до 12 месяцев является фактором риска прогрессивного снижения запасов железа по сравнению с улучшением (ОШ 4,078 95% ДИ 2,028-8,199. Не отрицая значительных преимуществ естественного вскармливания, данная группа детей требует дополнительной профилактики ДЖ. Причиной такой связи может быть объем грудного молока и, соответственно, прикорма в рационе ребенка. Вероятно, дети на искусственном вскармливании получают продукты прикорма несколько раньше и в большем объеме по сравнению с детьми, находящимися на естественном вскармливании.

В нашем исследовании сроки введения первого прикорма в большинстве случаев соответствовали рекомендуемым. До 4 месяцев жизни получали прикорм только 1,6% (3) ребенка, а позднее 6 месяцев – 10,2% (19) детей. Хотя различия не достоверны, для детей группы В характерно более позднее введение прикорма: позднее 6 месяца жизни прикорм начали получать 6,6% (4) детей группы А, тогда как в группе В таких детей было 14,3% (14). Для группы В характерно достоверно более позднее введение каш в рацион по сравнению с группой А ($p=0,039$) и группой Б ($p=0,022$). Обнаружена достоверная связь между сроком введения каш в рацион и динамикой показателей запасов железа и красной крови: $\chi^2 (4, n = 187) = 11,2$ $p < 0,05$. Дети группы А по сравнению с детьми группы В несколько реже получали молочные каши в возрасте до 8 месяцев: 37,7% (23) и 46,9% (46) соответственно ($p=0,254$).

Таблица 3. Сроки введения прикорма в рацион детей групп сравнения

Продукты прикорма	группа А, n=61	группа Б, n=28	группа В, n=98
Зерновой прикорм			
до 4 месяцев	0% (0)	0% (0)	3,1% (3)
после 6 месяцев	23,0% (14)	14,3% (4)	37,8% (37)
Фруктовое пюре			
до 6 месяцев	32,8% (20)	32,1% (9)	49,0% (48)
после 7 месяцев	24,6% (15)	10,7% (3)	12,2% (12)
Фруктовый сок			
до 6 месяцев	13,1% (8)	14,3% (4)	23,5% (23)
после 7 месяцев	39,3% (24)	50,0% (14)	38,8% (38)
Мясное пюре			
до 6 месяцев	11,5% (7)	7,1% (2)	7,1% (7)
после 7 месяцев	26,2% (16)	25,0% (7)	39,8% (39)

Выявлено, что в изучаемых группах статистически значимо отличаются сроки введения фруктового прикорма и фруктовых соков (таб. 3). Дети группы А по сравнению с детьми группы В чаще получали фруктовый прикорм, как в виде пюре ($p=0,045$), так и в виде соков ($p=0,044$) после 6 месяцев.

В ходе анализа обнаружена менее ожидаемая разница в сроках введения мясного прикорма в группах сравнения. Также не обнаружено достоверной разницы в частоте употребления в пищу нативного коровьего молока: 9,8% (6) детей в группе А, 3,6% (1) – в группе Б и 10,2% (10) – в группе В ($p>0,05$). Нужно отметить, что в целом частота употребления коровьего молока была значительно ниже, чем в других исследованиях. В то же время, в группе А практически не было детей, которые получали кефир в возрасте до 8 месяцев (4,9% - 3), тогда как в группе Б таких детей было 10,7% (3), а в группе В – 16,3% (16) (различия между группами А и В достоверны, $p=0,032$).

К 12 месяцам оказалось, что дети группы А достоверно менее привередливы в еде (рис. 2), хотя и в группе А и в группе В не было детей, родители которых испытывали бы значительные сложности с кормлением $\chi^2(6, n = 187) = 27,4 p < 0,01$. Также, мамы детей группы А перечислили большее число любимых продуктов. Так, в группе А у 26,2% (16) детей было 4 и более любимых продукта, тогда как в группе В аналогичное количество любимых продуктов отмечали только 11,2% (11) детей ($p=0,015$).



Рисунок 2. Отношение детей групп сравнения к еде в возрасте 12 месяцев

Таким образом, дети, находящиеся на естественном вскармливании до 12 месяцев жизни, являются группой риска по развитию дефицита железа. Несомненно, данный факт не является основанием для каких-либо ограничений естественного вскармливания, однако в ходе построения рациона питания необходимо контролировать начало введения прикорма продуктами, обогащенными железом. Помимо вида вскармливания, позднее введение каш и раннее введение фруктов является одним из основных алиментарных факторов, ассоциированных с дефицитом железа у детей в 12 месяцев жизни.

Состояние красной крови и обмена железа определялось у матерей на момент достижения ребенком 6 месяцев. Всего железодефицитные состояния обнаружены у 56,6% (111) женщин, сохранивших естественное вскармливание, и у 73,5% (61) женщин, не кормивших грудью, при этом манифестная форма встречалась достаточно редко – всего в 7,9% (22) случаев. Достоверных различий частоты железодефицитных состояний у матерей детей с железодефицитными состояниями и здоровых вне зависимости от вида вскармливания не обнаружено ($p > 0,05$). Вероятно, обмен железа в паре мать-грудной ребенок происходит по тем же закономерностям, что и во время беременности или же негативное влияние ДЖ во время лактации прямо пропорционально степени тяжести и обнаружить его можно только при тяжелой анемии.

Анализ питания частотным методом и с использованием программы «Анализ состояния питания человека» показал отсутствие разницы рационов и среднего потребления железа кормящими женщинами в группах сравнения (таб. 4). В тоже время при изучении рациона в зависимости от состояния запасов железа самих женщин (с ДЖ – 172 человека, здоровы – 107 человек) обнаружено, что женщины,

страдающие ДЖ во время лактации, чаще здоровых соблюдали диету во время беременности ($p=0,036$), редко употребляли в пищу фрукты, овощи, мясо и мясные продукты и часто употребляли молочные продукты ($p<0,05$). Различия еще больше усиливались у женщин, сохранивших лактацию после 3 месяцев.

Таблица 4. Рацион кормящих женщин в группах сравнения

Характеристики рациона, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	I группа, n=71	II группа, n=125	p
Энергетическая ценность, ккал	1931,28 (1572,20; 2254,46)	1825,47 (1432,31; 2273,24)	0,283
Белок, г	82,97 (69,33; 118,84)	80,48 (64,76; 101,78)	0,189
Общий жир, г	87,38 (71,79; 120,61)	88,45 (68,55; 110,32)	0,407
Общие углеводы, г	177,18 (141,39; 226,19)	180,89 (123,11; 239,00)	0,973
Железо, мг	14,59 (11,47; 18,20)	14,91 (11,06; 20,91)	0,831

В связи с тем, что метод 24-часового воспроизведения может дать более точные результаты оценки рациона, мы провели дополнительное исследование. По основным показателям анамнеза, в том числе акушерского, женщины групп сравнения значимо не отличались, за исключением возраста. В группе с ДЖ средний возраст составил $29,0\pm 3,9$ лет, тогда как в группе здоровых – $31,4\pm 4,6$ лет ($p=0,032$). Также в группах сравнения не отличался ИМТ: $22,8\pm 2,6$ и $22,8\pm 3,9$ ($p=0,970$). Анализ рациона методом 24-часового воспроизведения не показал значимых различий между группами (таб. 5).

Таблица 5. Рацион кормящих женщин в группах сравнения (оценка методом 24-часового воспроизведения)

Характеристики рациона,	Группа с ДЖ у детей в 6 мес., n=30	Группа без ДЖ у детей в 6 мес., n=30	p
Энергетическая ценность, ккал	1569,75 (363,50)	1585,36 (334,60)	0,863
Белок, г	70,41 (23,18)	71,16 (24,11)	0,903
Белок, г/кг/сут	1,13 (0,38)	1,14 (0,41)	0,891
Общий жир, г	73,90 (17,11)	73,54 (20,35)	0,941
Общие углеводы, г	154,15 (41,44)	157,17 (36,96)	0,767
Железо, мг	14,53 (10,91; 117,37)	13,07 (11,34; 118,85)	0,704

Примечание. В таблице для показателя «Железо» указана медиана (25; 75-й процентиля) для других показателей – среднее значение (стандартное квадратичное отклонение)

При анализе рациона в соответствии с методическими рекомендациями «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» обнаружено, что риска развития недостаточности потребления железа нет у 50,0% (15) женщин группы с ДЖ у детей и у 43,3% (13) группы без ДЖ у детей ($p=0,617$). В группе с ДЖ у детей низкий риск развития дефицита обнаружен у 13,3% (4), средний риск – у 23,3% (7), высокий риск – у 13,3% (4). В группе без ДЖ у детей 6,7% (2), 46,7% (14) и 3,3% (1) соответственно ($p>0,05$).

Влияние ЖДА на состояние соматического здоровья детей оценивалось на этапе ретроспективного исследования путем анализа записей в форме 112/у. Проведен анализ заболеваемости детей за первые три года у детей подгрупп Ia и Ib,

а также изучены долгосрочные эффекты ЖДА за период от 4 до 13 лет у детей подгрупп Ia и Ib. Так как у абсолютного большинства детей (86,7% – 117) первый эпизод снижения гемоглобина зарегистрирован в первые 12 месяцев жизни, а у 51,9% (70) – в первые 3 месяца, можно считать, что обнаруженные различия в заболеваемости связаны именно с ЖДА.

В среднем дети подгруппы Ia болели острыми респираторными инфекциями на первом году 1,93 раза, тогда как дети подгруппы Ib – 1,40 раз ($p=0,008$). Также достоверно чаще ($\chi^2(2, n=228) = 12,7$ $p=0,002$) дети подгруппы Ia имели более 4 эпизодов острых респираторных инфекций за первый год жизни.

Показателем развития детей на первом году можно считать антропометрические данные. Масса тела большинства детей обеих подгрупп в возрасте 1 года была в зоне средних значений со статистически не значимыми различиями (после исключения 26 детей подгруппы Ia и 21 ребенка подгруппы Ib с отсутствующими данными массы тела $p=0,983$). Однако в Ia подгруппе обнаружен достоверно больший процент детей с массой тела меньше стандартного значения ($p=0,018$): 17,0% (23) в Ia подгруппе и 6,5% (6) в подгруппе Ib ($p=0,014$). При изучении длины тела в возрасте 12 месяцев достоверные различия не обнаружены.

При оценке состояния здоровья за первые три года жизни обнаружено, что инфекции кожи и мягких тканей, персистирующие инфекции встречались в подгруппах одинаково часто. Исключения составляют ИМП ($p=0,017$) и ОКИ ($p=0,009$), которые чаще встречались у детей с анемией: для ИМП 9,6% (13) против 2,2% (2), для ОКИ 25,9% (35) против 11,8% (11).

В целом дети Ia подгруппы воспринимались участковыми педиатрами как менее здоровые: частота установления «диагноза» «часто болеющий ребенок» или «вторичная иммунная недостаточность» в подгруппе Ia составила 6,7% (9) и только 1,1% (1) в подгруппе Ib ($p=0,043$).

Значимых различий в частоте соматической патологии между подгруппами не обнаружено. Исключением является частота установления дисбактериоза. В связи с ретроспективным характером исследования, нам не доступны критерии постановки диагноза, тем не менее, у детей с ЖДА данный диагноз встречался достоверно чаще.

В качестве косвенного показателя состояния здоровья можно использовать частоту госпитализаций в группах. Дети с ЖДА достоверно чаще находились на стационарном лечении, по сравнению со здоровыми. Частота госпитализаций составила 45,2% (61) у детей Ia подгруппы и 31,2% (29) у детей Ib подгруппы ($p=0,034$).

Таблица 6. Соматическая патология детей групп сравнения в раннем детском возрасте

Вид патологии	Группа I		
	Ia, n=135	Ib, n=93	p _{Ia-Ib}
Атопия	31,9% (43)	33,3% (31)	0,815
Функциональные нарушения пищеварения	19,3% (26)	16,1% (15)	0,544
Хронический гастродуоденит	0,7% (1)	0% (0)	1,000
Хронический запор	3,7% (5)	1,1% (1)	0,405
Дисбактериоз	24,4% (33)	10,8% (10)	0,008
Ожирение	3,0% (4)	0% (0)	0,147
Дефицит массы тела	2,2% (3)	1,1% (1)	0,647

Возможное влияние на психомоторное развитие детей оценивали по частоте установления задержки речевого и моторного развития, а также невротических расстройств и судорожного синдрома (рис. 6.5). К трем годам диагноз задержки речевого развития устанавливался у детей с ЖДА чаще, чем у здоровых: в подгруппе Ia 29,6% (40), тогда как в подгруппе Ib – 17,2% (16) ($p=0,030$). В то же время моторные нарушения отмечались чаще у здоровых детей: 9,7% (9) в Ib подгруппе по сравнению с 2,2% (3) в Ia подгруппе ($p=0,013$). Невротические реакции (тики, нарушения сна, энурез) встречались в подгруппах одинаково часто ($p_{Ia-Ib}=1,000$). Судорожный синдром отмечался только у детей с ЖДА. Таким образом, отмечается определенное влияние ЖДА преимущественно на речевое развитие детей.

Таблица 7. Анамнез и состояние здоровья детей группы II за первые 3 года жизни

Социальный уровень семьи	Группа II		
	IIa, n=101	IIb, n=83	p _{IIa-IIb}
Гельминтозы	2,0% (2)	1,2% (1)	1,000
Инфекции мягких тканей, пиодермия	14,9% (15)	6,0% (5)	0,061
Инфекции мочевой системы	7,9% (8)	2,4% (2)	0,117
Острые кишечные инфекции	16,8% (17)	7,2% (6)	0,045
Отнесены в категорию часто болеющих	15,8% (16)	3,6% (3)	0,007
Аллергические заболевания	41,6% (42)	31,3% (26)	0,151
Дисбактериоз	20,8% (21)	2,4% (2)	<0,001
Стационарное лечение	56,4% (57)	32,5% (27)	0,002
Задержка речевого развития	24,8% (25)	9,6% (8)	0,007
Невротические реакции	2,0% (2)	1,2% (1)	1,000
Судорожный синдром	3,0% (3)	0% (0)	0,253

Оценка возможного долгосрочного влияния ЖДА проведена путем одномоментного ретроспективного изучения состояния здоровья 183 детей за период с 3 лет 1 месяца до 13 лет 11 месяцев (по данным форм 112/у). Социально-экономический статус, биологический и акушерский анамнез детей групп сравнения не отличались. В первые три года жизни распределение инфекционной заболеваемости в подгруппах повторяла паттерн группы I с разной степенью достоверности различий (таб. 7). Также, как и в группе I, дети с ЖДА из группы II чаще страдали задержкой речевого развития. Судорожный синдром в группе II встречался только у детей с ЖДА.

Анализ в подгруппах после трех лет показал практически полное отсутствие различий. Инфекционная заболеваемость в подгруппах Па и Пб стала одинаковой, а процент детей, отнесенных педиатром к диспансерной группе «часто болеющих детей», в подгруппе Па стал даже ниже, чем в подгруппе Пб (таб. 8). Исключением являются гельминтозы, острые кишечные инфекции и ИМП, которые, как и в младшем возрасте, встречаются чаще у детей с ЖДА, однако различия между подгруппами не достоверны.

Таблица 8. Частота инфекционных заболеваний в группе II за период с трех до тринадцати лет

Заболевания	Подгруппа Па, n=101	Подгруппа Пб, n=83	p
Гельминтозы	7,9% (8)	3,6% (3)	0,350
Инфекции кожи и мягких тканей	24,8% (25)	20,5% (17)	0,492
Хронические персистирующие инфекции	34,7% (35)	39,8% (33)	0,476
ИМП	6,9% (7)	4,8% (4)	0,757
ОКИ	14,9% (15)	7,2% (6)	0,100
«Часто болеющие дети»	8,9% (9)	13,3% (11)	0,348

Частота соматической патологии также не отличается (таб. 9). Тем не менее, дети подгруппы Па достоверно чаще ($p=0,032$) находились на стационарном лечении – 45,5% (46), тогда как дети подгруппы Пб – только 30,1% (25).

Таблица 9. Частота неинфекционных заболеваний в группе II за период с трех до тринадцати лет

Заболевания	Подгруппа Па, n=101	Подгруппа Пб, n=83	p
Атопия	27,7% (28)	25,3% (21)	0,712
Хронический гастродуоденит	6,9% (7)	6,0% (5)	1,000
Патология кишечника	4,0% (4)	3,6% (3)	1,000
Эндокринная патология	18,8% (19)	9,6% (8)	0,076
Патология опорно-двигательной системы	24,8% (25)	16,9% (14)	0,190

Частота задержки речевого развития в подгруппе Пб была даже выше, чем в подгруппе Па: 32,5% (27) и 19,8% (20) соответственно ($p=0,050$). С одинаковой частотой у детей подгрупп сравнения был установлен диагноз нейроциркуляторной дистонии: 20,8% (21) в подгруппе Па и 21,7% (18) в подгруппе Пб ($p=0,883$).

Так как по результатам ретроспективного этапа нам не удалось установить достоверную связь между ЖДА и показателями физического развития детей в 12 месяцев, мы провели анализ физического развития на проспективном этапе исследования в зависимости от пола и периода жизни, в котором впервые возник ДЖ.

Таблица 10. Численный и половой состав групп сравнения

Группы сравнения	Мальчики, n=118	Девочки, n=93	Всего
Гестационная анемия «+»	43	40	83
Гестационная анемия «-»	75	53	128
ДЖ в 6 месяцев «+»	50	46	96
ДЖ в 6 месяцев «-»	68	47	115
ДЖ в 12 месяцев «+»	79	63	142
ДЖ в 12 месяцев «-»	39	30	69

Дети независимо распределены на группы: гестационная анемия, ДЖ в 6 месяцев и ДЖ в 12 месяцев. Численный состав групп сравнения и распределение по полу представлен в таблице 10.

Гестационная анемия после терапии оказывает ограниченное влияния на массу тела детей (рис. 3). У девочек масса тела как при рождении, так и на первом году практически не отличалась ($p>0,05$), у мальчиков гестационная анемия привела к достоверно более низкой массе тела при рождении ($p=0,047$) и в 3 месяца ($p=0,028$). После 3 месяцев масса тела мальчиков в группе гестационной анемии оставалась ниже, однако различия статистически не значимы ($p>0,05$).

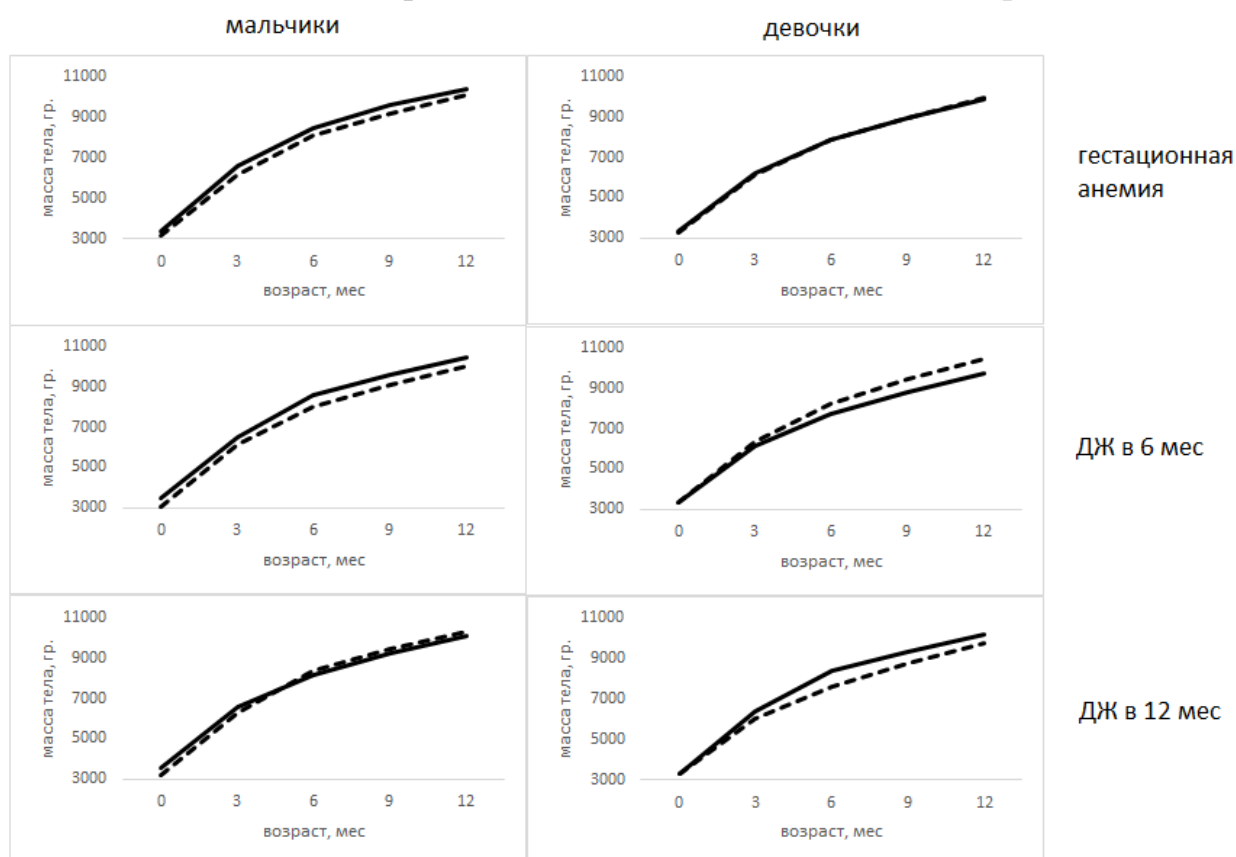


Рисунок 3. Зависимость массы тела детей (М) от наличия и сроков возникновения дефицита железа

Примечание: пунктирной линией обозначены значения группы с дефицитом железа, сплошной линией – с его отсутствием

Для мальчиков более низкая масса при рождении является фактором риска ДЖ в 6 месяцев: в группе ДЖ средняя масса при рождении $3026,8 \pm 619,6$ грамм, тогда как в группе здоровых – $3496,8 \pm 470,9$ грамм ($p<0,001$).

Начиная с 6 месяцев жизни и до 12 месяцев масса тела мальчиков остается достоверно ниже, чем у здоровых сверстников ($p<0,05$). У девочек выявлено прямо противоположное влияние ДЖ в 6 месяцев. При рождении масса тела девочек групп сравнения не отличалась, но, начиная с 3 месяцев, масса тела у девочек в группе ДЖ выше, чем в группе здоровых, причем с разницей прогрессивно нарастает (табл. 11).

Таблица 11. Масса тела девочек на первом году жизни в зависимости от ДЖ в 6 месяцев

Группы сравнения	Масса тела, М±σ									
	При рождении	p	3 месяца	p	6 месяцев	p	9 месяцев	p	12 месяцев	p
ДЖ в 6 месяцев «+»	3340,0 ±537,7	0,828	6334,0 ±1020,3	0,259	8248,3 ±1425,0	0,038	9428,3 ±1050,9	0,002	10426,7 ±1032,2	0,003
ДЖ в 6 месяцев «-»	3316,7 ±487,8		6128,7 ±682,8		7741,9 ±784,1		8775,0 ±928,2		9719,2 ±1232,1	

Нами проведено проспективное наблюдательное когортное исследование, задачами которого было установление распространенности ЖДА и дефицита железа без анемии у детей на первом году жизни. В 6 месяцев ЖДА, согласно описанным критериям, обнаружена у 14,4% (44) детей, дефицит железа без анемии – у 23,2% (71).

У 8,8% (27) детей выявлена анемия легкой степени без дефицита железа, однако у 48,1% (13) из них определение обмена железа проводилось на фоне приема препаратов железа или непосредственно после окончания приема в связи со снижением уровня гемоглобина в 3 месяца. У остальных 14 детей (51,9%) в процессе дополнительного обследования других причин развития анемии, включая воспаление, обнаружено не было. В связи с тем, что формально у данной группы детей диагноз не был установлен, данная группа детей и их матерей исключена из последующего анализа. Тем не менее, необходимо отметить, что в 12 месяцев 87,0% (20) из обследованных детей данной группы реализовали одну из форм ДЖ: 30,4% (7) – ЖДА, 56,5% (13) – ДЖ без анемии.

У большинства детей с ЖДА анемия была легкой степени тяжести, только у двух детей (0,7%) зафиксирована анемия средней степени тяжести: уровень гемоглобина 75 г/л и 86 г/л.

В 12 месяцев ОАК проведен 234 детям. Общая частота анемии в 12 месяцев составила 19,4% (41), при этом все случаи анемии были связаны с дефицитом железа в соответствии с выбранными критериями. Частота ДЖ без анемии увеличилась более чем в 2 раза и составила 47,9% (101). Таким образом общая частота ДЖ с анемией и без нее у детей в 12 месяцев – 67,3% ($p < 0,001$ по сравнению с 6 месяцами). Результаты обследования, полученные в динамике в группах, сформированных в 6 месяцев, представлены на рисунке 4.

Получены достоверные различия между группами: χ^2 (4, $n=211$) = 13,3 $p=0,010$ с наихудшей ситуацией в группе ЖДА в 6 месяцев. Тем не менее, у детей с ЖДА к 12 месяцам отмечается положительная динамика в отношении показателей красной крови: медиана уровня эритроцитов $4,65 \times 10^{12}/л$ (4,32; 5,16) ($p=0,002$), медиана уровня гемоглобина – 113,0 г/л (107,5; 120,0) ($p < 0,001$). Однако, уровень сывороточного ферритина практически не изменился: медиана в 6 месяцев 14,6 (11,95; 21,53) нг/мл, тогда как в 12 месяцев – 14,2 (10,1; 27,0) нг/мл. В результате из всех обследованных в 12 месяцев детей группы, улучшение с

сохранением ДЖ без анемии отмечается у 43,2% (17), еще в 35,1% (13) случаях произошло персистирование ЖДА. Только 21,6% (8) детей с ЖДА в 6 месяцев можно считать здоровыми в 12 месяцев.

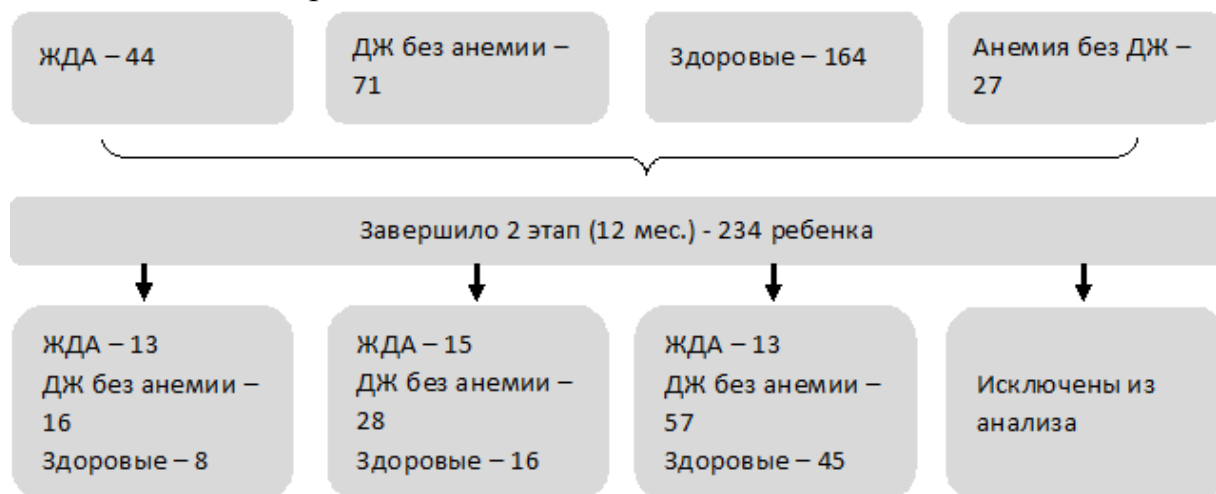


Рисунок 4. Динамика показателей ОАК и сывороточного ферритина в группах сравнения, сформированных в 6 месяцев

В группе детей с ДЖ в 6 месяцев практически не произошло изменений исследуемых параметров (таб. 12). Прогрессирование до ЖДА отмечено у 25,4% (15) детей группы, еще у 47,5% (28) детей сохраняется ДЖ без анемии и только у 27,1% (16) детей произошла нормализация показателей красной крови и обмена железа.

Таблица 12. Динамика основных показателей ОАК и запасов железа в группах сравнения в 12 месяцев

Показатель	Результаты в 6 мес., Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Результаты в 12 мес., Ме (Q ₁ ; Q ₃)	p
Группа ЖДА			
РВС, $\times 10^{12}/л$	4,29 (4,03; 4,68)	4,65 (4,32; 5,16)	0,002
НЬ, г/л	104,5 (101,0; 107,0)	113,0 (107,5; 120,0)	<0,001
ФС, мкг/л	14,6 (12,0; 21,5)	14,2 (10,1; 27,0)	0,289
Группа ДЖ без анемии			
РВС, $\times 10^{12}/л$	4,62 (4,19; 4,91)	4,76 (4,50; 5,01)	0,031
НЬ, г/л	118 (115,0; 125,0)	119 (110,0; 127,25)	0,337
ФС, мкг/л	20,9 (18,1; 25,4)	21,0 (10,28; 39,40)	0,252
Группа здоровых детей			
РВС, $\times 10^{12}/л$	4,49 (4,18; 4,81)	4,82 (4,62; 5,02)	<0,001
НЬ, г/л	119,5 (114,0; 125,0)	120,0 (115,0; 124,0)	0,078
ФС, мкг/л	79,2 (55,3; 107,0)	27,2 (14,7; 45,1)	<0,001

В группе изначально здоровых детей, ЖДА в 12 месяцев развилась у 11,3% (13) детей, ДЖ без анемии – у 49,6% (57) детей. Только 39,1% (45) детей сохранили нормальные показатели красной крови и обмена железа.

Проведен анализ возможности использования эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) и эритроцитарных индексов в диагностике ЖДА и ДЖ без анемии в 6 месяцев и в 12 месяцев у 207 детей, полностью завершивших все этапы исследования (исключено 4 детей, получавших препараты железа в предшествующие лабораторному исследованию 30 суток и 27 детей с

анемией без дефицита железа в 6 месяцев). В связи с тем, что для детей первого года жизни характерны значительные изменения всех параметров ОАК, мы оценили возможность использования индексов эритроцитов в 12 месяцев для диагностики ЖДА и ДЖ без анемии. Распределение детей по группам проводилось только по результатам ОАК в 12 месяцев без учета результатов в 6 месяцев (таб. 13).

Таблица 13. Число детей, у которых получены результаты лабораторного обследования

	ЖДА	ДЖ без анемии	Здоровы	Всего
6 месяцев	39	56	112	207
12 месяцев	37	101	69	207

Для определения чувствительности и специфичности индексов эритроцитов и Ret-He в диагностики ЖДА проводилось сравнение группы детей с ЖДА с группами детей с нормальным уровнем гемоглобина (ДЖ без анемии и здоровые). Для определения чувствительности и специфичности использования эритроцитарных индексов в диагностики ДЖ проводилось сравнение группы детей со сниженным сывороточным ферритином (ЖДА и ДЖ без анемии) со здоровыми детьми.

Сравнение исследуемых параметров показало, что Ret-He обладает наибольшей диагностической ценностью (по индексу J и AUC) как в отношении ЖДА, так и всех железодефицитных состояний (таб. 14).

Таблица 14. Характеристика индексов эритроцитов и Ret-He в качестве метода диагностики ЖДА в 6 и 12 месяцев (оптимальная точка разделения)

Показатель	Cutoff point	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	+PV, %	-PV, %	E, %
6 месяцев									
MCV	75,80 фл	83,93	48,42	51,58	16,07	32,35	65,70	71,90	66,70
MCH	24,15 пг	66,07	62,11	37,89	33,93	28,18	67,30	60,80	63,30
RDW-CV	12,95%	63,39	54,74	36,60	45,30	18,13	62,30	55,90	60,40
Ret-He	27,55 пг	60,71	81,05	18,90	39,30	41,77	79,10	63,6	69,10
12 месяцев									
MCV	76,85 фл	81,16	60,14	39,86	18,84	41,30	50,50	86,50	72,00
MCH	24,15 пг	86,96	54,35	45,65	13,04	41,30	48,80	89,30	71,00
RDW-CV	13,25%	52,17	70,29	29,71	47,83	22,46	46,80	74,60	65,70
Ret-He	26,65 пг	72,46	85,51	14,49	27,54	57,97	71,40	86,10	79,20

Для всех параметров характерно падение диагностической ценности в диагностике ДЖ по сравнению с диагностикой ЖДА (таб. 15).

Таблица 15. Характеристика индексов эритроцитов и Ret-He в качестве метода диагностики ДЖ в 6 и 12 месяцев (оптимальная точка разделения)

Показатель	Cutoff point	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	+PV, %	-PV, %	E, %
6 месяцев									
MCV	75,80 фл	83,93	48,42	51,58	16,07	32,35	65,70	71,90	66,70
MCH	24,15 пг	66,07	62,11	37,89	33,93	28,18	67,30	60,80	63,30
RDW-CV	12,95%	63,39	54,74	36,60	45,30	18,13	62,30	55,90	60,40
Ret-He	27,55 пг	60,71	81,05	18,90	39,30	41,77	79,10	63,6	69,10
12 месяцев									
MCV	73,55 фл	62,16	78,24	21,76	37,84	40,40	38,30	90,50	84,10
MCH	22,75 пг	40,54	86,47	13,53	59,46	27,01	39,50	87,00	84,50
RDW-CV	12,45%	64,86	13,53	86,47	35,14	21,61	14,00	63,90	82,10
Ret-He	24,15 пг	67,57	80,59	19,41	32,43	48,16	43,10	91,90	85,50

RDW-CV, по нашим данным, не может быть использован для диагностики ДЖ.

Сравнение площади под кривой для исследуемых параметров представлено в таблице 16.

Таблица 16. AUC для индексов ретикулоцитов и Ret-He в диагностике ЖДА и ДЖ в 6 и 12 месяцев

Показатель	Диагностика железодефицитных состояний		Диагностика ЖДА	
	AUC (95% ДИ)	p	AUC (95% ДИ)	p
6 месяцев				
MCV, фл	0,669 (0,594-0,745)	0,001	0,793 (0,709-0,876)	0,001
MCH, пг	0,678 (0,605-0,751)	0,001	0,818 (0,740-0,896)	0,001
RDW-CV, %	0,593 (0,514-0,671)	0,022	0,636 (0,523-0,749)	0,001
Ret-He, пг	0,747 (0,679-0,816)	0,001	0,826 (0,754-0,898)	0,001
12 месяцев				
MCV, фл	0,736 (0,646-0,825)	0,001	0,745 (0,673-0,816)	0,001
MCH, пг	0,669 (0,569-0,769)	0,001	0,732 (0,661-0,804)	0,001
RDW-CV, %	0,511 (0,382-0,641)	0,829	0,593 (0,510-0,676)	0,029
Ret-He, пг	0,790 (0,708-0,871)	0,001	0,865 (0,809-0,920)	0,001

Ret-He по сравнению с индексами эритроцитов имеет более высокую диагностическую ценность в диагностике ЖДА (по AUC и индексу J), характеризуется большей специфичностью. Статистически проверено и доказано, что при ЖДА между Ret-He и уровнем СФ существует прямая взаимосвязь (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Кенделла значимы с достоверностью 95%), однако, мы не можем исключать, что высокая диагностическая ценность Ret-He при ЖДА связана с низким уровнем Hb, а не только с уровнем дефицита железа. Ret-He может использоваться у непрелеченных пациентов в амбулаторных условиях для диагностики железодефицитных состояний.

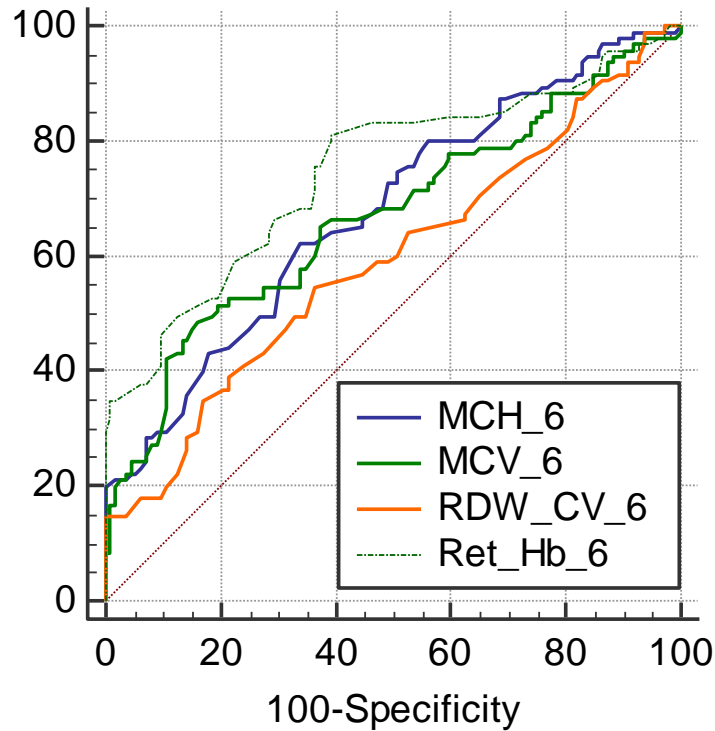


Рисунок 5. Сравнение AUC в диагностике ДЖ в 6 месяцев

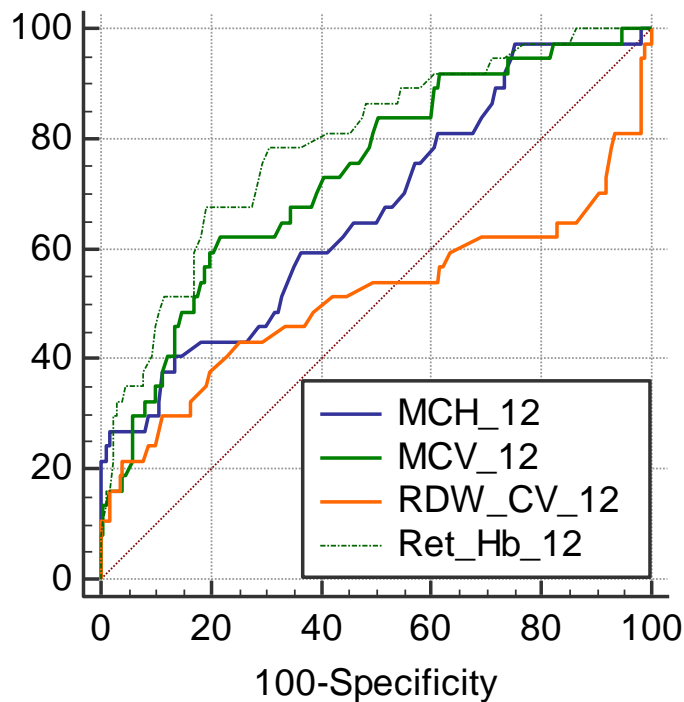


Рисунок 6. Сравнение AUC в диагностике ДЖ в 12 месяцев

Сравнение AUC классических эритроцитарных индексов и Ret-He (рис. 5 и 6) в диагностике ДЖ показало достоверные отличия Ret-He от всех индексов в 6 месяцев (для MCH $p=0,018$, для MCV $p=0,011$, для RDW-CV $p=0,001$) и от всех,

кроме MCV, в 12 месяцев (для MCH $p=0,014$, для MCV $p=0,290$, для RDW-CV $p<0,001$).

В амбулаторной практике наиболее перспективным является параллельное использование MCV и Ret-He для диагностики железодефицитных состояний.

В связи со снижением доли ДЖ как этиологического фактора анемии, большее значение приобретает необходимость дифференциальной диагностики от других видов анемии, в первую очередь от АХЗ. Мы оценили возможность использования Ret-He выявления абсолютного дефицита железа при нефрогенной анемии как частном варианте АХЗ. Сформировано две группы: 40 детей с нефрогенной анемией и 40 детей с ЖДА. Гендерный состав групп не отличался: мальчиков в группе ЖДА было 37,5% (15), тогда как в группе АХЗ – 42,5% (17) ($p=0,648$). Средний возраст в группе ЖДА был в два раза меньше – 5,4 (5,4) года против 12,1 (6,0) года в группе АХЗ ($p <0,001$), что является отражением нозологической структуры в группах. В группе ЖДА наиболее часто встречались ИМП – 57,5% (23), на втором месте – пороки развития мочевой системы до хирургической коррекции – 37,5% (15). Еще у 7,5% (3) детей установлен диагноз дизметаболической нефропатии. В группе нефрогенной анемии наиболее часто встречались пороки развития – 32,5% (13), на втором месте с практически одинаковой частотой – хронический тубулоинтерстициальный нефрит (22,5% – 9) и гломерулонефрит (27,5% – 11). Инфекции мочевых путей в виде хронического пиелонефрита обнаружен у 17,5% (7) детей.

В группе ЖДА реже встречалась 4 и 5 стадия ХБП: 7,5% (4) против 17,5% (7) в группе АХЗ, изучение таблиц сопряженности не обнаружило значимых различий между группами ($\chi^2(2, n=80) = 2,0$ $p=0,360$). Также не отличалась и средняя СКФ: в группе ЖДА она составила 68,0 (42,0) мл/мин/1,73м², в группе АХЗ – 56,9 (32,8) мл/мин/1,73м² ($p=0,193$).

Сравнение основных показателей ОАК детей с ЖДА и АХЗ представлено в таблице 17.

Таблица 17. Сравнительная характеристика показателей ОАК у детей с ЖДА и АХЗ

Показатели	Группа ЖДА, n=40	Группа АХЗ, n=40	p
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	8,87 (3,9)	7,15 (2,2)	0,017
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,19 (3,99; 4,37)	3,67 (3,35; 3,74)	<0,001
Hb, г/л	102 (100; 106,5)	99 (89,5; 102)	0,001
MCV, фл	77,1 (75,75; 79,15)	87,05 (84,55; 89,3)	<0,001
MCH, пг	24,45 (24,1; 25,15)	27,15 (26,55; 27,7)	<0,001
Ret-He	24,05 (22,1; 25,9)	27,8 (27,5; 28,35)	<0,001

Для показателя Ret-He обнаружена прямая корреляция как с показателями красной крови (для RBC $r_s=-0,564$ $p<0,001$ для Hb $r_s=-0,299$ $p=0,007$), так и с уровнем сывороточного ферритина ($r_s=0,524$ $p<0,001$). При использовании Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ получено очень хорошее

качество модели, AUC $0,886 \pm 0,037$ (95% ДИ $0,813-0,958$; $p=0,000$). Чувствительность показателя 79,1%, специфичность – 83,8%, оптимальная точка разделения, соответствующая наиболее высокому значению Youden's индекса ($J = 67,5$) – 27,35-27,50. Таким образом, Ret-He может использоваться для дифференциальной диагностики ЖДА и нефрогенной анемии.

На основании полученных данных о распространенности, факторах риска и возможностях диагностики ДЖ у детей нами разработана схема профилактики и раннего выявления ЖДС в амбулаторных условиях.

Первым этапом является антенатальная профилактика ЖДС путем раннего выявления анемии у беременных и своевременное проведение терапии в полном объеме. Несмотря на то, что в задачи нашего исследования не входило изучение схем ферропрофилактики во время беременности, а также возможных побочных эффектов, обнаруженные преимущества коррекции гестационной анемии позволяют рекомендовать раннее медикаментозное вмешательство при выявлении манифестной формы ДЖ и продолжение терапии на весь период лактации. Кроме того, необходимо информирование женщин о факторах риска ДЖ у детей и возможностях неспецифической профилактики в рамках школы «Молодых матерей».

На втором этапе осуществляется выделение детей из группы риска в первом и втором полугодии жизни.

Согласно приказу МЗ РФ №514 от 10.08.2017, скрининговый ОАК проводится в 2 месяца. Однако, именно в 2 месяца может развиваться так называемая «физиологическая анемия», кроме того, в 2 месяца основным источником железа в организме ребенка являются антенатальные запасы, которые, при условии доношенной беременности и нормальной массы при рождении, должны быть достаточными. С другой стороны, с 4 месяцев, согласно Национальной программе вскармливания, возможно начать введение прикорма и, таким образом, профилактику ЖДС наиболее физиологичным образом. В связи с этим, у здоровых доношенных детей более рациональным будет проведение ОАК с определением Ret-He в 4 месяца с принятием решения о пролонгации исключительно грудного вскармливания или введении обогащенного железом прикорма в зависимости от результатов.

При обнаружении в ОАК ЖДА или ДЖ без анемии (по уровню гемоглобина и Ret-He) рекомендуется назначение препаратов железа, предпочтительно в форме ГПМ с последующим контролем Ret-He через 1 неделю терапии. В диагностически сложных случаях (осложненный семейный анамнез, клинические проявления или факторы риска других дефицитных анемий, отсутствие эффекта от ферротерапии) рекомендован контроль уровня сывороточного ферритина и других параметров обмена железа.

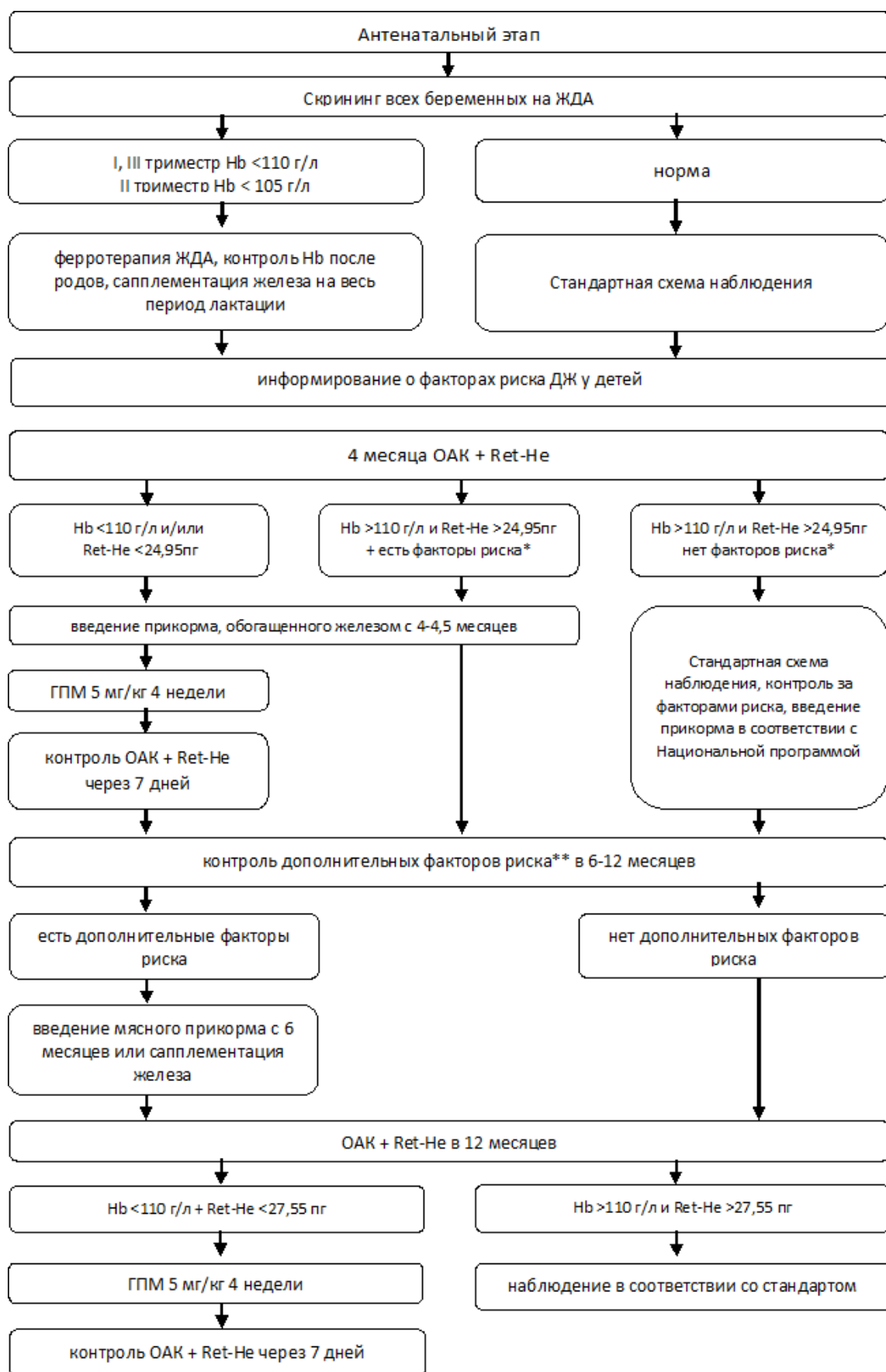


Рисунок 7. Схема организации ведения детей на амбулаторном этапе

Примечание: *- маловесный ребенок, низкая масса тела для мальчиков, высокая масса тела для девочек, ИВ, исключительно ГВ до 6 месяцев + дополнительные факторы риска: рвота беременных, преэклампсия, отягощенный аллергологический анамнез, ФНП ** - продолжающееся ЕВ, отсутствие прикорма, низкая масса тела, ЧБД, в анамнезе ИМП, ОКИ, ЗРР

При обнаружении в ОАК в 4 месяца нормальных значений гемоглобина и Ret-He проводится оценка факторов риска. При их наличии рекомендуется введение обогащенного железом зернового прикорма в 4-4,5 месяцев. При невозможности введения прикорма или отказе родителей необходимо проводить саплементацию железа в профилактической дозе до момента введения обогащенного железом прикорма в объеме одного полного кормления. Кроме того, рекомендуется ограничить объем фруктовых соков и пюре, а также кисломолочных продуктов и вводить их в рацион позднее.

Если результаты лабораторного обследования в пределах нормы и факторы риска отсутствуют, рекомендуется стандартная схема наблюдения и рациональное вскармливание с исключением цельного молока до 12 месяцев.

Третий этап – с 6 месяцев до 12 месяцев – заключается в обнаружении факторов риска ДЖ (продолжающееся грудное вскармливание, особенно в сочетании с ранним введением в рацион фруктовых соков и пюре, поздним введением каш и низкой массой тела, а также ИМП и ОКИ в анамнезе, частые ОРЗ и ЗРР).

При наличии факторов риска рекомендуется дополнительный контроль за сроками введения прикорма, введение мясного прикорма в 6 месяцев или саплементация железа. Лабораторное обследование в 12 месяцев проводится аналогичном 4 месяцам. Графическое изображение схемы представлено на рисунке 7.

Поскольку данная схема должна быть частью стандартного наблюдения здоровых детей на участке, рассчитана на длительный промежуток времени, а также с учетом выявленных дефектов диспансерного наблюдения, нами разработана система помощи принятия решений с функцией планирования. В программу интегрирован модуль наблюдения детей с риском железодефицитных состояний на первом году жизни в соответствии с разработанной схемой. При наличии факторов риска, в форме осмотра дополнительно выделяются уточняющие вопросы и клинические проявления, имеющие отношение к анемическому и сидеропеническому синдрому, участковый педиатр получает возможность распечатать дополнительные рекомендации по вскармливанию детей из группы риска. Кроме того, все последующие лабораторные исследования помечаются как требующие дополнительного внимания. При установлении диагноза ЖДА, участковый педиатр может ознакомиться со справочной информацией по назначению препаратов железа. Программой автоматически планируется контрольный общий анализ крови через 1 месяц. СППР внедрена в работу детских поликлинических отделений.

ВЫВОДЫ

1. Частота ЖДА у доношенных детей I-II группы здоровья в 6 месяцев

составила 14,4%, а ДЖ без анемии – 23,2%. В 12 месяцев обнаружена частота 19,4% и 47,9% соответственно, значительный рост частоты латентной формы говорит о низкой эффективности профилактических мероприятий во втором полугодии жизни.

2. Тактика ведения детей раннего возраста с ЖДС в амбулаторных условиях характеризуется поздним выявлением ЖДС в связи с отсутствием выделения групп риска и диагностики ДЖ без анемии. Наиболее частыми дефектами является отсутствие ферротерапии (51,1%), отсрочка начала ферротерапии до повторного патологического ОАК (42,5%) и отсутствие контроля нормализации гемоглобина в ОАК (53,0%). Преимущественное использование препаратов гидроксидполимальтозного комплекса железа позволило уменьшить процент ошибок в дозировании по сравнению с солевыми препаратами с 36,4% до 11,4% ($p=0,040$), практически полностью отказаться от терапии ЖДА только с применением диетотерапии и поливитаминных комплексов.
3. ЖДА повышает риск инфекционной заболеваемости в раннем возрасте, инфекций мочевых путей (ОР 4,478 95% ДИ 1,035-19,380), острых кишечных инфекций (ОР 2,192 95% ДИ 1,175-4,090), задержки речевого развития (ОР 1,722 95% ДИ 1,028-2,886) и массы тела ниже средней к 1 году (ОР 2,526 95% ДИ 1,065-5,988), однако нами не установлено долгосрочное негативное влияние ЖДА на соматическую и инфекционную заболеваемость детей.
4. Независимыми факторами риска железодефицитных состояний являются естественное вскармливание менее 3 месяцев (ОШ 1,986 95% ДИ 1,181-3,342), вес при рождении <2500 г, высокая прибавка массы тела в первые 6 месяцев у девочек, при этом социально-экономические факторы в современных условиях оказывают незначительное влияние на формирование ЖДА в младшем возрасте. При условии естественного вскармливания после 6 месяцев (ОШ 4,078 95% ДИ 2,028-8,199), помимо дефектов введения продуктов прикорма, факторами риска являются: рвота беременных (ОШ 1,845 95% ДИ 1,014-3,359), преэклампсия (ОШ 2,681 95% ДИ 1,024-7,020) и отягощенный аллергологический анамнез (ОШ 2,205 95% ДИ 1,096-4,435).
5. Адекватная терапия препаратами железа во время беременности обеспечивает профилактику ЖДС у детей на первом году жизни (ОР 0,787 95% ДИ 0,622-0,997). Состояние запасов железа у матери (ОР 1,103 95% ДИ 0,917-1,326), также, как и особенности рациона во время лактации не оказывают существенного влияния на риск развития дефицита железа у детей на первом году жизни.
6. Ret-He обладает большей диагностической ценностью по сравнению с традиционными индексами эритроцитов как в отношении ЖДА, так и всех

железодефицитных состояний в 6 и 12 месяцев. В оптимальной точке разделения 24,95 пг в 6 месяцев Ret-He обладает чувствительностью 60,7%, специфичностью 81,1%, Yonden's index 41,8% в диагностике ЖДС. В 12 месяцев чувствительность Ret-He 67,6%, специфичность – 80,6%, Yonden's index 48,2%, оптимальная точка разделения – 24,15 пг. Традиционные индексы эритроцитов не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики ДЖ без анемии, RDW-CV не может быть использован для диагностики дефицита железа. Наиболее перспективным для диагностики железодефицитных состояний является параллельное использование Ret-He и MCV.

7. В условиях детской поликлиники Ret-He может быть использован для дифференциальной диагностики абсолютного дефицита железа при нефрогенной анемии в рамках диспансерного наблюдения. При оптимальной точке разделения 27,35-27,50 пг, AUC 0,886, чувствительность 79,1%, специфичность 83,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение «Электронной информационной сетевой системы ведения первого года жизни новорожденных детей с функцией планирования (поликлиническая часть)» может повысить качество наблюдения детей, его соответствие существующим стандартам, а также облегчить систематизацию информации о физическом развитии и состоянии соматического здоровья детей.
2. Учитывая выявленную высокую частоту ЖДС у здоровых доношенных детей в 6 месяцев и ее рост к 12 месяцам, рекомендуется проведение мер неспецифической профилактики ЖДА всем детям, перенос скринингового общего анализа крови и Ret-He с 2 месяцев на 4 месяца и проведение специфической профилактики или лечения по результатам обследования.
3. Детям, рожденным маловесными, девочкам с высоким темпом прибавки массы тела, детям на искусственном вскармливании с рождения или переведенным на него в первые 3 месяца жизни, а также находящимся на естественном вскармливании после 6 месяцев, рекомендовано введение продуктов прикорма в виде обогащенных железом каш с 4,5-5 месяцев. При пролонгации исключительно грудного вскармливания до 6 месяцев, рекомендуется проведение саплементации железа препаратами.
4. Высокая частота гестационной анемии и неудовлетворительные запасы железа у женщин через 6 месяцев после родов требуют обязательной терапии манифестной формы ДЖ во время беременности и продолжение саплементации железа как минимум в течение полугода после родов.

5. Разработанная комплексная схема профилактики и раннего выявления ЖДС с использованием Ret-He может быть использована в амбулаторных условиях.
6. Ret-He рекомендован в качестве критерия отбора детей с нефрогенной анемией для исключения абсолютного ДЖ при их диспансерном наблюдении.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Заложенные в диссертационном исследовании принципы и положения требуют дальнейшего развития и внедрения. Большое теоретическое и практическое значение имеет дальнейшее изучение метаболизма железа при заболеваниях нервной системы, а также поиск методов коррекции. Перспективным является исследование взаимосвязи ДЖ и микробиоты, а также их влияние на соматическую и инфекционную заболеваемость детей.

Требует дальнейшего изучения ассоциация атопии и ДЖ не только как заболеваний, в определенной степени связанных с питанием и рестриктивным рационом, но и с точки зрения общих патогенетических механизмов и генетических особенностей.

Важным является дальнейшее изучение возможностей применения Ret-He для дифференциальной диагностики других видов анемий, особенно сопровождающихся изменением формы эритроцитов. Потенциально большое практическое значение имеет изучение Ret-He у онкологических пациентов.

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маковецкая Г.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2009. - №3 (87). – С. 6-12.
2. Мазур Л.И. Факторы риска формирования нефрогенной анемии у детей /Л.И. Мазур, Г.А. Маковецкая, Е.А. Балашова // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** - Самара, - 2009. 11(1-5) – С.895-900.
3. Балашова Е.А. Состояние здоровья детей младшего возраста с железодефицитной анемией / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, Е.В. Калинина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. - №3; URL: www.science-education.ru/123-17423
4. Балашова Е.А. Ошибки ферротерапии у детей младшего возраста на амбулаторном этапе / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // **Педиатрическая фармакология.** – 2015. – 12(3). – С. 340-344.

5. Балашова Е.А. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2015. – 4(60). – С. 31-37.
6. Балашова Е.А. Динамика биологических факторов риска железодефицитной анемии у детей раннего возраста за десятилетний период / Е.А. Балашова, М.В. Комарова // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2015. – 5-6. – С. 60-65.
7. Жирнов В.А. Динамика социальных условий детей раннего возраста с железодефицитной анемией и их здоровых сверстников за десятилетний период / В.А. Жирнов, Е.А. Балашова // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2015. – 5-6. – С. 70-74.
8. Мазур Л.И. Железодефицитная анемия: влияние на развитие детей и пути профилактики / Л.И. Мазур, Е.А. Балашова, Г.А. Маковецкая // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2015. - №6 (94). – С. 145-150.
9. Мазур Л.И. Роль питания и нутрициологии в развитии ребенка. Диагностика и коррекция нутритивных нарушений / Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // **Ремедиум Приволжье.** – 2016. - №5. – С. 28-32.
10. Балашова Е.А. Использование ретикулоцитарного гемоглобина в качестве маркера железодефицитной анемии у детей первого года жизни / Е.А. Балашова, С.А. Пыркова, Л.И. Мазур // **Сборник научных работ: Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи. Актуальные вопросы гематологии.** – Самара. – 2017. – 38-41.
11. Балашова Е.А. Использование ретикулоцитарного гемоглобина в качестве маркера железодефицитной анемии у детей первого года жизни / Е.А. Балашова, С.А. Пыркова, Л.И. Мазур // **Сборник материалов межрегиональной конференции: Развитие системы комплексной реабилитации инвалидов, службы ранней помощи детям с ограниченными возможностями здоровья, в том числе детям-инвалидам, и социального сопровождения их семей.** – Самара. – 2017. – 26-30.
12. Балашова Е.А. Качество диспансеризации детей первого года жизни в поликлинике / Е.А. Балашова // **Российский педиатрический журнал.** – 2017. – 20(3). – С. 152-155.
13. Балашова Е.А. Распространенность дефицита железа и железодефицитной анемии у детей первого года жизни в Самарской области / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // **Оренбургский медицинский вестник.** – 2017. – 3(19). – 37-40.
14. Маковецкая Г.А. Врожденные обструктивные уропатии у детей: нефропротективная стратегия / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова, С.С. Терехин // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2017. - №5 (96). – С. 38-43.

- 15.Балашова Е.А. Распространенность железодефицитных состояний у детей первого года жизни в Самарской области / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, Т.В. Казюкова // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2019. - №4 (98). – С. 240-248.
- 16.Балашова Е.А. Системы помощи при принятии решений в амбулаторной педиатрической практике / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // **Практическая медицина.** -2019. - №5(17). – С. 185-191.
- 17.Мазур Л.И. Алиментарные факторы, влияющие на развитие железодефицитных состояний на первом году жизни ребенка / Л.И. Мазур, О.В. Сазонова, Е.А. Балашова, М.Ю. Гаврюшин // **Вопросы детской диетологии.** – 2019. - №17 (5). – С. 5-11.
- 18.Балашова Е.А. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах в диагностике абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек у детей / Е.А. Балашова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29486>
- 19.Балашова Е.А. Дефицит железа и физическое развитие на первом году жизни/ Е.А. Балашова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29578>
- 20.Балашова Е.А. Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2020. - №65 (1). – С. 51-58.
- 21.Мазур Л.И. Питание кормящей матери и его влияние на развитие железодефицитных состояний у ребенка в первые 6 месяцев жизни / Л.И. Мазур, О.В. Сазонова, Е.А. Балашова, Д.О. Горбачев, М.Ю. Гаврюшин // **Вопросы детской диетологии.** – 2020. - №18 (1). – С. 13-19.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ (№2017661754) «Электронная информационная сетевая система ведения первого года жизни новорожденных детей с функцией планирования (поликлиническая часть)»

Список сокращений

+PV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата теста

-PV (negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата теста

AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой

E (exactness) – точность

FN (false negative) – ложноотрицательный результат

FP (false positive) – ложноположительный результат

J – Youden индекс

MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита

P (prevalence) – распространенность

RDW-CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов

Ret-He (reticulocyte hemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах

ROC (Receiver Operator Characteristic) – рабочая характеристическая кривая

Se (sensitivity) – чувствительность

Sp (specificity) – специфичность

TN (true negative) – истинно отрицательный результат

TP (true positive) – истинно положительный результат

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ДЖ – дефицит железа

ДИ – доверительный интервал

ЖДА – железодефицитная анемия

ИМТ – индекс массы тела

ЛДЖ – латентный дефицит железа

ОАК – общий анализ крови

ОШ – отношение шансов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

СФ – сывороточный ферритин

ФНП – функциональные нарушения пищеварения

ХБП – хроническая болезнь почек