

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БАЛАШОВА

Елена Анатольевна

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

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Л.И. Мазур

Самара – 2020

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в педиатрической практике (Обзор литературы)	15
1.1 Частота железодефицитных состояний. Доля ЖДА в структуре анемий у детей.....	16
1.2 Факторы риска железодефицитных состояний	18
1.2.1 Антенатальные факторы риска	19
1.2.2 Пищевые факторы риска развития дефицита железа	21
1.2.3 Непищевые факторы риска дефицита железа	25
1.3 Влияние дефицита железа и ЖДА на физическое развитие детей	26
1.4 Влияние дефицита железа и ЖДА на нервно-психическое развитие детей	27
1.5 Диагностика анемии, ЖДА, дефицита железа	32
1.6 Лечение ЖДА в современных условиях	41
1.7 Профилактика дефицита железа и ее влияние на развитие детей	46
Выводы	50
Глава 2. Материалы и методы	51
2.1 Дизайн исследования	51
2.1.1 I (ретроспективный) этап исследования	51
2.1.2 II (проспективный) этап исследования	54
2.1.3 III этап исследования	62
2.2 Методы статистической обработки результатов исследования	63
Глава 3. Особенности терапии ЖДА в раннем возрасте в первичном звене здравоохранения	73
3.1 Ретроспективный анализ тактики ведения пациентов с ЖДА на педиатрическом участке	73
3.2 Анализ соответствия тактики диспансерного наблюдения здоровых детей на педиатрическом участке стандартам	84

Резюме	87
Глава 4. Результаты ретроспективного анализа факторов риска развития ЖДА у детей в раннем возрасте в динамике	89
4.1 Социальные факторы риска ЖДА в раннем возрасте	89
4.2 Биологические и антенатальные факторы риска ЖДА в раннем детском возрасте	92
4.2.1 Состояние здоровья родителей	92
4.2.2 Особенности течения антенатального периода	95
4.2.3 Особенности интранатального и раннего неонатального периода	97
4.2.4 Влияние отдельных состояний на первом году жизни на развитие ЖДА в раннем детском возрасте	99
Резюме	102
Глава 5. Железодефицитные состояния у здоровых доношенных детей первого года жизни. Результаты проспективного исследования	104
5.1 Антенатальные факторы риска и ДЖ в 6 месяцев	104
5.2 Особенности вскармливания детей и железодефицитные состояния в 6 месяцев	113
5.3 Особенности вскармливания детей во втором полугодии жизни и ДЖ в 12 месяцев	115
5.4 Состояние красной крови и запасы железа матерей	123
5.5 Особенности питания матерей и состояние запасов железа у детей в 6 месяцев	124
Резюме	132
Глава 6. Особенности состояния здоровья детей, перенесших ЖДА в раннем возрасте	136
6.1 Состояние здоровья детей групп сравнения на первом году жизни	136
6.2 Состояние здоровья детей групп сравнения в раннем детском возрасте	139
6.3 Состояние здоровья детей группы сравнения в старшем детском возрасте	142
6.4 ДЖ и физическое развитие детей	147

Резюме	152
Глава 7. Распространенность ЖДА и дефицита железа без анемии у детей первого года жизни в Самарской области	155
7.1 Результаты лабораторного обследования в диадах «мать-ребенок» в 6 месяцев	155
7.2 Результаты лабораторного обследования детей в 12 месяцев	160
Резюме	163
Глава 8. Возможности диагностики железодефицитных состояний с использованием индексов эритроцитов и эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He)	165
8.1 Диагностика ЖДА в 6 месяцев	166
8.2 Диагностика ДЖ без анемии в 6 месяцев	171
8.3 Диагностика ЖДА в 12 месяцев	174
8.4 Диагностика ДЖ без анемии в 12 месяцев	179
8.5 Возможности использования эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ на примере нефрогенной анемии	185
Резюме	189
Глава 9. Системный подход к организации ведения детей с железодефицитными состояниями на амбулаторном этапе.....	191
Заключение	200
Выводы	209
Практические рекомендации	211
Перспективы дальнейшей разработки темы	212
Список литературы	213
Список сокращений	251
Приложение 1	253
Приложение 2	255

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ анемией страдает примерно треть населения планеты и более 800 миллионов женщин и детей [218, 311, 340]. Анемия ассоциирована с неблагоприятными исходами беременности (низкий вес при рождении, недоношенность), повышением материнской и младенческой смертности. У детей анемия приводит к более низким результатам когнитивного и моторного развития. 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 [173]. При этом наибольшая частота данной патологии у детей первых пяти, и особенно, первых двух лет жизни [340].

По данным российских авторов, железодефицитная анемия (ЖДА) остается серьезной медико-социальной проблемой в РФ и встречается с частотой 6-40% [31, 67]. 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% [339]. Также и по данным российских авторов в некоторых регионах, например, в условиях Севера, частота анемии у новорожденных составляет 47,3%, а латентного дефицита железа – 77,9% [41].

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 [78, 167]. 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 [115, 207, 239].

Дифференциальная диагностика ЖДА представляет определенные трудности, в первую очередь, с анемией хронических заболеваний (АХЗ). Особенностью ЖДА у детей является частое отсутствие четкой клинической симптоматики: к проявлениям ЖДА традиционно относят слабость, вялость, утомляемость, снижение когнитивных функций, эмоциональные нарушения, которые по природе своей субъективны, требуют вдумчивого и внимательного отношения со стороны врача и могут быть связаны с широким спектром других заболеваний. Проявления сидеропенического синдрома, наиболее специфичным проявлением которого является извращение вкуса [118], обладают высоким предикативным значением, однако частота бессимптомного течения ЖДА, особенно легкой степени и у детей крайне высока [25, 29]. Таким образом, диагностика ЖДА преимущественно основана на лабораторных данных, а в амбулаторной педиатрической практике, к сожалению, широко распространена постановка диагноза *ex juvantibus* – по наличию ответа на терапию пероральными препаратами железа. При проведении дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ только по индексам эритроцитов без определения параметров обмена железа необходимо учитывать, что при длительном течении АХЗ может становиться гипохромной и микроцитарной, т.е. мимикрировать под ЖДА. При нефрогенной анемии, являющейся частным вариантом АХЗ, помимо основного механизма развития – неадекватной продукции эритропоэтина в ответ на снижение гемоглобина – описано и влияние сопутствующего дефицита железа [252]. Таким образом, существует потребность в разработке новых методов диагностики ЖДА, возможных 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).

При лечении ЖДА существует плохой контроль и документирование эффективности, поздняя диагностика и нарушение стандартов лечения [23, 114,

255, 286], что объясняет скромные мировые результаты по снижению частоты ЖДА: при изучении динамики за последние 20 лет обнаружено, что среди детского населения (по сравнению с ситуацией среди женщин фертильного возраста и беременных) произошло наименьшее улучшение ситуации по ЖДА [217, 218]. Крайне важным является изучение реальной клинической практики в отношении ЖДА с поиском и устранением возможных причин отступления от методических рекомендаций.

В связи с вышеперечисленными проблемами возникает необходимость совершенствования оказания помощи детям с железодефицитными состояниями в первичном звене здравоохранения, разработки новых организационных форм оказания медицинской помощи данной части детского населения, 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. Так, по данным Минздрава РФ, частота анемии увеличилась за последние 10 лет более чем в 6 раз [83]. С другой стороны, в последние годы акцент изучения проблемы ЖДА сместился на особые группы пациентов – недоношенных и маловесных детей, тогда как 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 [144, 324, 328]. При исследовании пациентов, получающих терапию препаратами рекомбинантного человеческого

эритропоэтина, Ret-He показал себя как хороший показатель железодефицитного эритропоэза [330]. Повышение концентрации Ret-He может быть методом мониторинга ответа на терапию ЖДА [250]. В отечественной литературе существуют единичные статьи о применении Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА у взрослых и у подростков [2, 28, 52]. 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 тактику 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

По результатам когортного проспективного исследования установлена частота дефицита железа у здоровых доношенных детей первого года жизни. В 6 месяцев дефицит железа обнаружен у 37,6% детей, а в 12 месяцев – у 67,3%.

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 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).

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.

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 клиничко-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, приложений. Диссертация иллюстрирована 55 таблицами и 55 рисунками.

Глава 1. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в педиатрической практике (Обзор литературы)

Согласно МКБ-10, к железодефицитным состояниям (ЖДС) относятся следующие нозологические единицы: D50.0 – железодефицитная анемия вторичная вследствие потери крови (хроническая), D50.1 – сидеробластная дисфагия, D50.8 – другие железодефицитные анемии и D50.9 – железодефицитная анемия неуточненная. Кроме того, формой ЖДС является недостаточность железа – E61.1, которая относится к классу расстройств питания.

Сидеробластная или сидеропеническая дисфагия – синдром Пламмера-Винсона – характеризуется классической триадой симптомов: дисфагией, ЖДА и стриктурой пищевода [91]. Данное заболевание встречается крайне редко, преимущественно у женщин 40 лет и старше и является предраковым состоянием – вероятность развития плоскоклеточного рака шейного отдела пищевода составляет 3-15% [91]. В связи с этим, в нашей работе мы не рассматриваем сидеробластную дисфагию как вариант ЖДС.

Под недостаточностью железа в отечественной литературе подразумевают два состояния – прелатентный ДЖ и латентный ДЖ [21], тем не менее, прелатентный дефицит железа в связи с отсутствием четких критериев диагностики, не имеет самостоятельного значения [32]. Термин «Латентный дефицит железа» (ЛДЖ), то есть скрытый, не соответствует действительности: уже при ЛДЖ у детей можно выявить проявления сидеропенического синдрома [26]. С другой стороны, согласно данным клинических исследований, ЖДА – манифестная форма ДЖ – может протекать бессимптомно у 70% пациентов [213]. Таким образом, ЖДА и ЛДЖ в своей основе имеют дефицит железа, который в обоих случаях иногда может не иметь клинических проявлений, то есть быть латентным, а ЖДА отличается дополнительным снижением уровня гемоглобина и/или эритроцитов в ОАК и также иногда может не иметь клинических проявлений.

В связи с этим, в нашей работе мы использовали термин «ДЖ без анемии», под которым понимали снижение запасов железа в организме, определенное по

уровню сывороточного ферритина (СФ). Термин «ЖДА» применялся для обозначения ДЖ в сочетании со снижением гемоглобина в ОАК ниже возрастной нормы. Под «ЖДС» подразумевались все формы ДЖ, независимо от наличия или отсутствия клиники и уровня гемоглобина.

1.1 Частота железодефицитных состояний. Доля ЖДА в структуре анемий у детей

ДЖ, несмотря на усилия здравоохранения, остается основным и наиболее распространенным нарушением питания в мире [340]. От дефицита железа страдает большее число людей, чем от какого-либо другого нарушения здоровья, представляющего собой проблему общественного здравоохранения, соизмеримую с эпидемией [218, 340]. При этом наибольшая частота данной патологии отмечается среди беременных женщин (42%), небеременных женщин репродуктивного возраста (30%) и дошкольников (47%) [340]. По результатам исследования N.J. Kassebaum et al. наибольшая частота анемии в мире выявляет у детей в постнеонатальном периоде и с несколько меньшей частотой – у детей 1-4 лет, а при изучении динамики за последние 20 лет обнаружено, что именно среди детского населения произошло наименьшее улучшение ситуации по ЖДА [217]. Например, в исследовании L.C. Holmes et al. при общей распространенности ЖДА в детской популяции на Гаити 33%, среди детей первых двух лет жизни она составила 92% [200]. По результатам систематического анализа, начиная с 1995 года, отмечается небольшая положительная динамика по снижению частоты ЖДА во всех группах риска, однако частота ЖДА у детей до 5 лет в мире составляет 43% [311].

Помимо детей раннего возраста [31, 37, 49, 69, 140, 340], высокая частота ЖДА отмечается у недоношенных [34, 66, 114] и маловесных детей [122, 161], а также у подростков [31, 340].

Наибольшая частота ЖДА регистрируется в развивающихся странах [274]: в Индии – 75,3-80% [226], в Уганде – 61-72% [251], в Китае – 43,7-65,5% [140], в Саудовской Аравии – 49% [101], при этом до 8-10% детей страдает анемией тяжелой степени [177, 251]. В развивающихся странах дефицит железа остается

наиболее частым изолированным дефицитом нутриентов и обычно связан с неадекватным питанием [329].

По данным российских авторов, ЖДА встречается у детей в 6-40%, что в целом соответствует мировым значениям [31, 41]. В то же время имеются данные о крайне высокой распространенности ЖДА в некоторых регионах РФ: в районах Севера, Восточной Сибири распространенность ЖДА достигает 50% [41]. По мнению некоторых авторов, разброс частоты ЖДА в РФ еще значительно больше – от 4% до 76%, что может быть связано как с региональными особенностями, так и с различиями в методических подходах к определению анемии и дефицита железа [57]. Позиция ВОЗ в отношении ЖДА заключается в следующем: частота ЖДА оценивается как нормальная при ее распространенности в популяции 4,9% и ниже, слабая – 5-19,9%, умеренная – 20-39,9%, при частоте 40% и более распространенность считается сильной, и данная проблема перестает быть исключительно медицинской и требует принятия решений на государственном уровне [340]. Таким образом, частота ЖДА в РФ является от средней до значительной и нет сомнений, что ЖДА – серьезная медико-социальная проблема.

Частота ДЖ без анемии в мире составляет от 11,4% до 76% [24, 30, 290]. Объективные сложности в диагностике ДЖ приводят к тому, что латентный дефицит железа в РФ не регистрируется, поэтому говорить о его истинной распространенности достаточно сложно. Однако по мнению Т.В. Казюковой с учетом известного соотношения частоты ЖДА и дефицита железа в детской популяции в мире частота ДЖ должна составлять не менее 80% [31]. Существует достаточно мало высококачественных клинических исследований данной проблемы в РФ, но по существующим данным распространенность ЛДЖ у школьников 11-17 лет составила только 17% (35,4% у девушек и 12,4% у юношей) [29], а в исследовании У.М. Лебедевой у новорожденных детей ЛДЖ встречался с частотой 77,9% [41].

Важным аспектом распространенности ЖДА в популяции является и ее вклад в общее число анемий различной этиологии. Традиционно считается, что дефицит

железа является самой частой причиной развития анемии у детей и по результатам мирового исследования анемии за период 1990-2010 гг. ЖДА остается наиболее частой из анемий детского возраста [217, 272]. Так, например, исследование распространенности ЖДА у детей до двух лет в Кыргызстане также показало, что 90,1% всех анемий связаны с дефицитом железа [30]. В то же время доля ЖДА значительно изменилась в отдельных, преимущественно экономически развитых регионах [217]. Например, частота ЖДА у детей 6-12 месяцев в странах Западной Европы и США не превышает 5%, тогда как в Восточной Европе достигает 50% [191, 331]. Такое снижение частоты ЖДА приводит к повышению значимости анемии хронических заболеваний (АХЗ), гемолитических анемий и анемий, связанных с дефицитом других нутриентов. Системный анализ показал, что в странах Западной Европы и Южной Латинской Америки у лиц женского пола анемия, связанная с хронической болезнью почек (ХБП), занимает третье ранговое место среди всех анемий. В Австралии, высокоразвитых странах Азии и Северной Америки, а также в Центральной и Восточной Европе – четвертое место [217]. Однако даже в высокоразвитых странах проблема ЖДА не решена полностью и до сих пор в детской популяции встречается ЖДА тяжелой степени, преимущественно связанная с избыточным потреблением молока [241, 268].

Российские авторы на сегодняшний день придерживаются теории о том, что ЖДА составляет более 70-80% [37] от всех анемий у детей.

Таким образом, существует острая необходимость в проведении как общенациональных, так и региональных исследований по изучению частоты ЖДА у детей разного возраста и ее доли в общем числе анемий в РФ.

1.2 Факторы риска железодефицитных состояний

Выделение факторов риска заболевания является основой создания программ раннего вмешательства. Традиционно выделяют две группы факторов риска дефицита железа у детей: пищевые и непищевые. Также, считается, что важный

вклад в формирование дефицита железа в раннем возрасте вносят антенатальные факторы.

1.2.1 Антенатальные факторы риска

Наиболее часто под антенатальными факторами риска понимают анемию во время беременности у матери, недоношенность и малый вес при рождении [9].

При изучении влияния гестационной анемии на развитие анемии у ребенка можно встретить две прямо противоположные точки зрения. По мнению многих ученых анемия у матери является важным фактором риска развития ЖДА у ребенка [34, 114, 226]. Так, по данным Л.В. Кравченко и соавторов, новорожденные с анемией в 100% случаев рождены от беременности, осложненной анемией [36].

Однако существует и другая точка зрения о том, что при наличии ЖДА у матери плод все равно получит необходимые запасы железа (при условии доношенной беременности и адекватного плацентарного кровотока), так как трансплацентарный транспорт железа является активным и проходит против градиента концентрации [226]. Авторы делают вывод о том, что гестационная анемия легкой или средней степени тяжести не приводят к развитию дефицита железа у ребенка за счет активации адаптивных механизмов, которые позволяют сформировать достаточный запас железа у плода и поддерживают адекватное содержание железа в грудном молоке [226]. При развитии у беременной анемии тяжелой степени происходит срыв адаптации и формирование дефицита железа у новорожденного.

Еще одним возможным объяснением связи гестационной анемии и анемии у новорожденного является влияние запасов железа у матери исходы беременности. В целом дефицит железа во время беременности связан с неблагоприятными перинатальными исходами: ЖДА ассоциирована с выкидышами, преждевременными родами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты [22]. Запасы железа и цинка определяют активность инсулиноподобного фактора роста-1, подавление которого приводит задержке

внутриутробного развития плода, рождению недоношенных и маловесных детей, что в свою очередь является фактором риска ЖДА [273]. Антенатальный дефицит железа ассоциирован с артериальной гипертензией у ребенка в будущем, возможным снижением числа нефронов и ожирением [228].

Особый интерес представляет исследование М.О. Mireku и соавторов взаимосвязи анемии во время беременности и уровнем нервно-психического развития детей в течение первого года жизни [253]. При исследовании уровня нервно-психического развития по опроснику Муллен 636 детей первого года жизни авторы получили данные о более высоком уровне развития моторной функции у детей, рожденных от женщин с легкой анемией (гемоглобин 90-100 г/л). В качестве объяснения своей находки, авторы предположили, что снижение уровня гемоглобина во время беременности связано с гемоделицией и носит адаптивный характер и как снижение ниже «оптимального» уровня, так и повышение уровня гемоглобина негативно влияют на развитие ребенка (так называемая зависимость в форме U). На наш взгляд, более реалистичное объяснение такой зависимости кроется в дизайне исследования: все женщины с уровнем гемоглобина от 70 г/л до 110 г/л получали лечение в виде 200 мг сульфата железа 2 раза в день, таким образом скорее всего уровень обмена железа у них был на более оптимальном уровне, чем у женщин с нормальным уровнем гемоглобина, которые не получали дополнительное железо (место проведения исследования – Бенин, вопрос о дополнительной саплементации беременных витаминами и микроэлементами авторами не описан, но, видимо, она не проводилась).

Систематический обзор шести рандомизированных контролируемых и тринадцати наблюдательных клинических исследований выявил связь между ДЖ и ЖДА у беременных и неблагоприятным нервно-психическим, моторным и когнитивным развитием, а также проблемами в поведении у детей [203].

По мнению российских ученых, большее влияние на развитие ЖДА оказывает дефицит железа у матери не во время беременности, а во время лактации, т.е. основным фактором развития ЖДА все-таки является пищевая [18].

Помимо гестационной анемии, антенатальными факторами риска ЖДА считают преэклампсию, артериальную гипертензию, хронические болезни матери, гестационный диабет, перинатальную кровопотерю [31, 34, 114], обнаружена даже связь ЖДА в 12 и 58 месяцев жизни с оперативным родоразрешением [232]. Тем не менее наибольшее значение имеет недоношенность и низкий вес при рождении [9, 31, 34, 114].

Особенность трансплацентарного перехода железа от матери к ребенку заключается в его активации в 2-4 раза на 20-37 неделе беременности [99], поэтому недоношенные дети изначально находятся в условиях дефицита железа. Задержка внутриутробного развития, как и недоношенность, обуславливает необходимость ускоренного роста в постнатальном периоде, что приводит к быстрому истощению неадекватных запасов железа. В результате дефицит железа у недоношенных детей развивается гораздо чаще (25-85% случаев) и раньше (в первые 6 месяцев жизни), чем у доношенных [256]. Также и дети, рожденные доношенными, но с низким весом при рождении, входят в группу риска по ДЖ [248, 266]. Интересно отметить, что в последнее время появились работы, посвященные ассоциации ДЖ не с низким весом при рождении, а с избыточным набором вес плодом и высоким весом при рождении [249, 282]. Кроме того, и материнское ожирение, и избыточная прибавка веса во время беременности, вероятно, через повышение уровня гепсидина, также негативно влияют на состояние запасов железа ребенка [163, 248].

Таким образом, наиболее вероятной будет теория о кумулятивном влиянии различных антенатальных факторов на состояние обмена железа у новорожденных [249].

1.2.2 Пищевые факторы риска развития дефицит железа

Пищевые факторы риска являются наиболее частой причиной формирования ЖДА в раннем возрасте. Это представление о формировании заболевания даже отражено в международной классификации болезней 10 пересмотра: ЖДА, код

D50, относится к классу «Анемии, связанные с питанием». Однако понимание того, какие именно дефекты питания негативно влияют на запасы железа, отличаются

Традиционно, под нерациональным вскармливанием на первом году жизни, приводящем к дефициту железа, большинством исследователей понимает вскармливание неадаптированными смесями, ранее введение цельного коровьего молока и кисломолочных продуктов, их избыточное употребление и несвоевременное введение прикорма [31, 41, 93]. Так, по результатам исследования С. Daniel et al. (195 детей в возрасте до 4 лет) причиной развития ЖДА у 68% детей было избыточное потребление коровьего молока, еще у 16% детей – диета в целом бедная железом, 13% - продолжительное грудное вскармливание без введения дополнительных пищевых добавок, содержащих железо и только у 6% детей - мальабсорбция и еще у 5% - недоношенность [286].

Потребности детей в железе на первом полугодии жизни до конца не известны, особенно с учетом того, что значительную роль играют антенатальные запасы [130]. Тем не менее, основным источником железа в первые 6 месяцев является грудное вскармливание. С точки зрения обмена железа, грудное молоко является уникальным продуктом: несмотря на небольшое содержание железа – всего 0,35 мг/л – биодоступность железа из грудного молока составляет 50-60%, тогда как биодоступность железа из продуктов растительного происхождения не превышает 10%, а из продуктов животного происхождения – 30% [62]. Биодоступность железа из смесей, даже обогащенных железом, не превышает 10% [316]. Кроме того, Н.И. Rady et al. в своем исследовании показали, что кормление смесью провоцирует диapedезные кровотечения из ЖКТ ребенка в 8% случаев, что несравнимо ниже, чем при вскармливании нативным коровьим молоком (40%), однако достоверно выше, чем при грудном вскармливании (2%) [292]. В связи с этим, ранний перевод на искусственное вскармливание является фактором риска развития ЖДС [69].

С другой стороны, необходимо отметить все большее число работ, показывающих связь ДЖ с грудным вскармливанием [213, 286]. Часть работ

посвящена связи исключительно грудного вскармливания до 6 месяцев, то есть выполнения рекомендаций ВОЗ, с ДЖ. Фактически в данном случае рассматривается не столько грудное вскармливание, сколько позднее введение продуктов прикорма, богатых железом [114, 213, 286]. Например, в исследовании R.M. Burke et al. исключительно грудное вскармливание более 4 месяцев повышало риск развития ДЖ в 2 раза, а свыше 6 месяцев – в 3,3 раза [129]. В то же время исследование G.A. Olaya et al. не обнаружило связи между продолжительностью исключительно грудного вскармливания и риском железодефицитных состояний в 6 месяцев, хотя авторы и отмечают, что не исследовали отсроченное влияние [264].

Помимо влияния исключительно грудного вскармливания и его продолжительности, существуют исследования, показывающие повышение риска ЖДС у детей на грудном вскармливании. Так, по данным K.M. Clark et al., в 9 месяцев дети на естественном вскармливании имеют риск развития ЖДА в 78,8 раз (95% ДИ 27,2-228,1) выше, чем дети на смешанном вскармливании, а дети на смешанном вскармливании – в 21,0 раз выше (95% ДИ 7,3-60,9), чем дети на искусственном вскармливании [147]. Похожие результаты получены и в исследовании S.M. Chen et al. [143]. J.L. Maguire et al. приводят следующие результаты собственного исследования (1647 детей в возрасте 1-6 лет): вероятность формирования дефицита железа возрастает на 4,8% на каждый дополнительный месяц грудного вскармливания, общий риск дефицита железа при пролонгировании грудного вскармливания после 12 месяцев повышается в 1,71 раза [244]. Таким образом, влияние вида вскармливания в первые 6 месяцев на риск ЖДС требует дальнейшего изучения.

Во втором полугодии жизни продукты прикорма, их вид и объем играют ведущую роль в формировании ЖДС, так как ни грудное молоко, ни его заменители не могут покрыть растущие потребности в железе [114, 130]. Особенно большое значение имеет выбор в качестве основного прикорма продуктов, бедных железом и цельного коровьего молока [31, 93]. Несмотря на рекомендации ВОЗ и ЮНИСЕФ по введению неадаптированного коровьего молока не ранее 9 месяцев, а

оптимально – с 12 месяцев [10], в РФ ситуация по потреблению детьми грудного возраста коровьего молока остается сложной. Так, исследование У.М. Лебедевой и соавторов показало, что на исключительно грудном вскармливании в 4 месяца находятся только 4,9% детей в городе и 0,9% - в селе. Остальные дети получают докорм: смесь 66,3% в городе и 58% в селе, коровье молоко – 19,4% и 25,2% соответственно и кефир – 19,4% и 15,9% [41]. Средний возраст введения неадаптированных молочных продуктов – 7 месяцев. В этих условиях особую важность приобретают результаты исследования L. Jaber et al., согласно которому только подробное информирование матерей о необходимости введения продуктов прикорма, богатых железом, привело к снижению частоты ЖДА [205].

В целом железо содержится в широком спектре продуктов, как животного, так и растительного происхождения. Причем если рассмотреть его содержание в различных продуктах питания, можно легко найти и растительные и животные продукты, богатые железом. Однако доступность железа для организма преимущественно определяется не его абсолютным содержанием, а формой и наличием в составе продукта питания веществ, активирующих и ингибирующих всасывание железа. К известным активаторам всасывания железа относятся аскорбиновая, лимонная, янтарная кислота, животные белки, а также фруктоза, метионин, цистеин [70, 74]. Ингибируют всасывание железа фитаты, фосфаты, оксалаты и соли кальция, танины, этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта, растительные волокна [70, 74]. В то же время необходимо отметить, что несмотря на низкую биодоступность и присутствие ингибиторов всасывания, именно каши вероятно являются основным источником железа у детей первого года жизни [42]. Особенностью обмена железа у младенцев до 6 месяцев жизни является практически полное отсутствие регуляции на этапе кишечного транспорта [234]. Таким образом, организм ребенка не может повысить всасывание железа при его низком содержании в продуктах питания, что объясняет высокую предрасположенность детей данного возраста к ЖДА.

Необходимо отметить, что согласно некоторым исследованиям и ранее введение продуктов прикорма является фактором риска развития ЖДА. Так, в исследовании F. Wang et al. введение прикорма, особенно углеводов в рацион детей в возрасте 3-6 месяцев в Китае ассоциировано с более высоким риском развития ЖДА в возрасте 4-6 лет [335]. На наш взгляд, данное исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь – отсутствие данных об уровне гемоглобина и, при его снижении, данных о лечении в группах, а также действии других факторов риска, таких как продолжающееся нерациональное питание. В связи с этим, исследование не может однозначно исключить случайную ассоциацию сроков введения прикорма и развития анемии у детей. Вторым ограничением, на наш взгляд, является определение раннего введения прикорма – от 3 до 6 месяцев, что не совпадает с позицией российских педиатров о сроках введения прикорма.

Интерес представляют исследования, доказавшие связь ЖДА с некоторыми пищевыми привычками: длительным кормлением детей из бутылочки, значительным употреблением сока и перекусами вероятно за счет меньшего употребления полноценных продуктов, богатых железом [269].

Последним пищевым фактором, влияющим на развитие ЖДС, является низкий социально-экономический статус. Многие исследователи отмечают связь между низким доходом, проживанием за чертой бедности, необеспеченность едой (т.н. отсутствие продовольственной безопасности – food insecurity) и ЖДА [242, 251] вероятно за счет недостаточного употребления продуктов прикорма, богатых железом.

1.2.3 Непищевые факторы риска дефицита железа

Непищевые факторы риска имеют значение в первую очередь для детей старшего возраста, подростков, хотя имеет значение и приверженность к диетам и вегетарианство [29]. Одним из новых факторов риска считается инфицирование *Helicobacter pylori* [185, 291, 320]. Кроме того, проводились исследования связи дефицита железа и ЖДА с другими непищевыми факторами возможного риска, такими как дефицит витамина D [109, 113, 210, 309, 342, 343]. Также существуют

исследования, позволяющие говорить об отравлении свинцом не только как о известном последствии ЖДА, но и как о возможном факторе риска ее развития [206]. Тем не менее, основным непищевым фактором риска остается оккультная кровопотеря, которая оказывает свое влияние преимущественно в старшем возрасте.

1.3 Влияние дефицита железа и ЖДА на физическое развитие детей

Несмотря на очевидность проблемы, необходимо определить, в чем заключается опасность дефицита железа и ЖДА для организма. На сегодняшний день накоплено достаточное количество сведений, позволяющих говорить о несомненном влиянии дефицита железа на физическое развитие детей. Так, ЖДА ассоциирована с более низким весом и ростом детей разной степени статистической достоверности [111, 195, 201]. Кроме того, дефицит железа повышает всасывание свинца при наличии контакта с ним [169, 221], может приводить к нарушению функций почек [171], нарушениям иммунной системы [27, 293] и, следовательно, к росту заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, кишечными инфекциями, затяжному и осложненному течению бактериальных инфекций [208, 308]. Развивающееся на фоне сидеропении извращение вкуса может приводить к инфицированию детей, формированию трихобезоаров, в редких случаях с формированием синдрома Рапунцели [204].

Интерес представляют исследования, обнаружившие связь ЖДА с инсультом у детей. По данным YL Chang et al. вероятность ЖДА у детей, перенесших ишемический инсульт, в 1,45 раз выше, чем у здоровых [142], а по данным SF. Azab et al. – в 3,8 раз выше [112]. Предложены следующие механизмы влияния ЖДА на развитие ишемического инсульта у детей: гиперкоагуляция, спровоцированная дефицитом железа, тромбоцитоз вторичный к ЖДА и гипоксия, вызывающая дисбаланс между поступлением кислорода и потребностью конечных артериол и в следствие этого – ишемия. Более позднее исследование на взрослой популяции доказало, что анемия является фактором риска тромбоза церебральных вен как независимо, так и после поправки на другие факторы риска [152].

Заслуживает внимание популяционное исследование в Тайване, которое не является педиатрическим, но тем не менее освещает важную проблему связи ЖДА с онкологическими заболеваниями. Данное исследование проводилось в период с 2000 по 2009 гг. и всего в выборку вошло 4373 человек с диагностированной ЖДА. Так как ЖДА может быть первым признаком онкологии, а не самостоятельным заболеванием, в дальнейшем из исследования были исключены все пациенты, у которых онкологическое заболевание развилось в течение одного года от начала исследования. В результате статистической обработки полученных данных обнаружено, что вероятность развития онкологической патологии у людей с ЖДА была достоверно выше, чем в общей популяции, причем наибольшая зависимость выявлена в отношении рака почек, мочевого пузыря, печени и колоректального рака [233]. Системный анализ показал ассоциацию дефицита железа с раком груди [141]. Основным механизмом влияния ЖДА на риск развития онкологии считается усиление повреждения ДНК и нестабильности генома за счет дисбаланса ферментов, участвующих в повреждении и репарации ДНК. Помимо этого, описанные при ЖДА нарушения иммунной системы, повышают риск инфицирования патогенами, которые в свою очередь приводят к онкологическим заболеваниям [348].

В то же время, необходимо отметить, что на результаты исследований влияния дефицита железа на показатели физического развития получены на популяции с крайне низким социально-экономическим статусом и вероятно ЖДА, как и низкие показатели роста и веса детей могут быть результатом не собственно дефицита железа, общего дефицита питания. Кроме того, понимания какая именно степень тяжести дефицита железа и/или продолжительность его существования является достаточной для проявления негативных эффектов.

1.4 Влияние дефицита железа и ЖДА на нервно-психическое развитие детей

Практически все занимающиеся данной проблемой исследователи признают влияние ЖДА и дефицита железа на психомоторное развитие детей [318], однако

нет единой точки зрения на степень выраженности и долгосрочность данного влияния [326].

Существует несколько теорий, объясняющих влияние дефицита железа на психомоторное развитие детей, но наиболее распространена теория нарушения метаболизма нейромедиаторов ЦНС, в первую очередь – дофамина, а также серотонина и γ -аминомасляной кислоты [238]. Дофамин является основным нейромедиатором экстрапирамидальной системы и, следовательно, поддерживает когнитивные и аффективные реакции, а серотонин и γ -аминомасляная кислота регулируют сон, поведение, двигательную активность и эмоциональный тонус [31]. Железо является ко-фактором тирозингидроксилазы – ограничивающего фермента синтеза дофамина [261]. Также в моделях на животных дефицит железа приводил к изменению плотности и активности D1 и D2 дофаминовых рецепторов [261]. Кроме того, существуют данные о влиянии железа на процессы миелинизации в ЦНС [34, 189], на процесс организации полосатого тела, гипокампа, мозолистого тела [189, 325] и ветвление дендритов нейронов коры головного мозга [189]. Нарушения координации [34] и моторного развития, наблюдаемые при дефиците железа, неспецифично связаны с недостаточностью миоцитов, также содержащих железо [34].

При изучении влияния дефицита железа обычно оцениваются следующие составляющие психомоторного развития детей: моторное развитие (сроки прохождения ребенком «контрольных точек» развития, т.е. когда ребенок начинает ползать, ходить и т.д.), речевое развитие, когнитивное развитие и особенности поведения. Большинство исследований показывают наличие, как минимум, краткосрочных негативного эффекта дефицита железа на психомоторное развитие детей [178, 238, 306].

В целом складывается впечатление, что наибольшее влияние дефицит железа оказывает на поведение детей: дети менее разговорчивые, более пугливые, неуверенные, неактивные, быстрее утомляются, имеют меньшую толерантность к нагрузкам и более тесный физический контакт с матерью [238]. Например, в

результате исследования, проведенного в бедных областях Китая в период 2001-2003 гг. обнаружено, что дети с хронической ЖДА более пассивны, более осторожны, меньше склонны проявлять положительный аффект, больше времени проводят за физическим самоуспокоиванием (самопоглаживания, раскачивание и т.д.) [140]. Такое поведение детей с ЖДА расценивается как «функциональная изоляция». Дети с ЖДА в меньшей степени требуют стимулирующего воздействия от матери и других опекунов, а отсутствие активной потребности приводит к снижению стимулирующего влияния со стороны матери, что в свою очередь приводит к нарушению нормального нервно-психического развития [140, 168], а также в дальнейшем к проблемам в общении со сверстниками [168]. Более низкое позитивное эмоциональное социальное реагирование обнаружено у детей с ЖДА и В. Lozoff et al., причем последствия ЖДА сохранялись через 25 лет [239].

Основой для долгосрочных исследований по влиянию дефицита железа на нервно-психическое развитие детей является экспериментальная модель на животных накопления железа в головном мозге. Согласно экспериментальным данным гематоэнцефалический барьер проницаем для железа только во внутриутробном периоде и в первые недели неонатального периода [34, 105, 178]. Таким образом, дефицит железа на ранних этапах онтогенеза приводит к необратимым нарушениям когнитивной функции, который невозможно устранить какой-либо последующей терапией [34, 37]. Соответствуют экспериментальным данным и результаты клинических исследований. По данным V. Adisetiyo et al. при обследовании детей, страдающих синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, обнаружено более низкое содержание железа в головном мозге без какой-либо корреляции с содержанием сывороточного железа [98].

Большая проблема в изучении долгосрочных последствий дефицита железа заключается в отсутствии понимания того, какая продолжительность существования и степень его тяжести будет приводить к клинически или социально значимым последствиям. Кроме того, большая сложность в изучении ЖДА заключается во временной фиксации начала заболевания, так как установить

момент начала ЖДА клинически невозможно. На практике мы начинаем «отсчет» продолжительности ЖДА с момента первого ОАК, в котором зафиксировано снижение гемоглобина, в то же время абсолютно точно понятно, что до этого у ребенка достаточно продолжительное время существовал вначале прелатентный дефицит железа, затем латентный дефицит, затем собственно ЖДА с постепенно нарастающей степенью тяжести. Высчитать момент начала дефицита, т.е. истинную продолжительность негативного воздействия на сегодняшний день невозможно. Поэтому при проведении исследования, если не проводить популяционное исследование с ежемесячным контролем ОАК, что является не этичным, в выборку могут попасть дети как с недавно возникшим дефицитом железа без анемии, так и дети с фактически хронически протекающей ЖДА, сравнивать которых не корректно. В связи с этим необходима осторожная интерпретация результатов исследований долгосрочного влияния ЖДА.

Результаты исследований влияния тяжелой хронической ЖДА в младенчестве предсказуемо говорят о сохранении проблем в младшем школьном возрасте. Дети отстают в когнитивном и моторном развитии, медленнее выполняют заданий, связанные с абстрактным мышлением и быстрой переключаемостью психических процессов, менее внимательный и хуже переносят физические нагрузки [69, 140, 167, 209].

Помимо влияния ЖДА на память, когнитивные функции и поведение детей, в последние годы увеличивается число работ, связывающих дефицит железа с неврологическими заболеваниями: синдромом беспокойных ног [164, 219], синдромом гиперактивности с дефицитом внимания [151, 278, 336], мигренью [321] и даже с нейросенсорной тугоухостью [300].

Однозначного ответа на вопрос об обратимости негативного воздействия и возможности его устранения ферротерапией на сегодняшний день не существует. Существуют как исследования, говорящие о сохраняющемся несмотря на лечение интеллектуальном дефекте [140, 150, 162], так и исследования, показывающие полную коррекцию нарушений после устранения дефицита железа [162].

Мета-анализ 15 исследований по влиянию препаратов железа с долгосрочным контролем позволил авторам сделать вывод о наличии положительного влияния дополнительного железа на уровень гемоглобина и ферритина детей, отсутствии влияния на физическое развитие и о минимальном улучшении когнитивных функций под влиянием дополнительного железа [322]. Мета-анализ M. Low et al. (32 исследования, 7089 детей) также обнаружил, что саплементация железа безопасно улучшает гематологические и негематологические (общие когнитивные функции, уровень интеллекта, внимание) исходы у школьников в странах с низким и средним уровнем развития [237]. В результате, в Кохрановском обзоре сделано заключение об отсутствии окончательного ответа об эффективности лечения препаратами железа на нервно-психическое развитие детей. Однако там же отмечено существование вероятных доказательств улучшения психомоторного развития после лечения препаратами железа, если оно продолжалось более 30 дней [334].

Большой интерес представляют исследования динамики взаимодействий в диаде мать-младенец на фоне дефицита железа у матери и/или ребенка. Существующие данные позволяют говорить о значительном влиянии дефицита железа на когнитивные функции, эмоциональное состояние и общее качество жизни женщин [259]. Очевидно, такие изменения эмоциональной и когнитивной сферы как раздражительность, апатия, слабость, утомляемость, сложность в концентрации внимания, депрессивные симптомы окажут влияние на взаимодействие матери с ребенком и, в конечном итоге, – на нервно-психическое развитие ребенка [107, 123, 192].

Таким образом, длительно существующий дефицит железа и ЖДА оказывает как минимум краткосрочный отрицательный эффект на психомоторное развитие детей, которое может быть скорректировано в некоторой степени введением дополнительного железа в виде лекарственных препаратов, обогащенных смесей или фортифицированных продуктов.

1.5 Диагностика анемии, ЖДА, ДЖ

Диагностика ЖДС является крайне важным вопросом, однако часто воспринимается как не составляющая затруднений [258]. В то же время при изучении существующей литературы можно обнаружить принципиально разные подходы и критерии к диагностике. Необходимо отметить, что выбор метода диагностики, пороговых значений вместе с особенностями обследуемой популяции может существенно исказить представления о распространенности ЖДА и дефицита железа.

Диагноз ЖДА может быть выставлен клинически – по наличию сидеропенического синдрома, наиболее специфичным проявлением которого является извращение вкуса [118]. В исследовании В.Ж. Bryant et al., проведенном на 1236 донорах извращение вкуса обнаружено у 11% добровольцев с дефицитом железа и только у 4% с нормальным содержанием железа в организме. При этом среди женщин с уровнем ферритина менее 9 нг/мл частота встречаемости извращения вкуса, преимущественно в виде пагофагии составила 21% [128], поэтому авторы делают вывод о высоком предикативном значении данного синдрома. В то же время многие авторы отмечают высокую частоту бессимптомного течения ЖДА, особенно легкой степени и у детей [213, 327], что ограничивает практическое применение данного метода.

Другой подход основан на высокой частоте дефицита железа в качестве этиологического фактора анемии у детей, что позволяет устанавливать диагноз ЖДА по уровню гемоглобина. Наиболее часто нижней границей нормы для детей считается уровень гемоглобина менее 110 г/л. По определению ВОЗ, анемия – это снижение гемоглобина на 2 и более сигмальных отклонения ниже среднего уровня гемоглобина у здоровых людей того же пола и возраста [340], то есть определение ВОЗ предусматривает проведения национальных популяционных исследований для определения среднего уровня гемоглобина у детей всех возрастов и обоих полов. По результатам такого национального исследования в США (NHANES, 1992-2002 гг.) и было получено значение 110 г/л для детей обоего пола в возрасте

12-35 месяцев [137], которое использует большинство исследователей. Однако встречаются и другие критерии анемии [24]. Например, в исследовании S. Berglund et al. нижняя граница нормы гемоглобина у детей в 6 недель – 90 г/л, в 12 недель – 95 г/л, в 6 месяцев – 105 г/л [122]. Необходимо отметить, что уровень гемоглобина определялся в венозной крови и сравнение с результатами определения гемоглобина в капиллярной крови является неправомерным, что отмечено и авторами исследования [137]. Разница между значениями, полученными из венозной и капиллярной крови может составлять 10% [63], однако существуют исследования, показавшие отсутствие разницы между капиллярной и венозной кровью [55].

В российской практике применение определения уровня гемоглобина как скрининг-метода до последнего времени было закреплено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.04.2007 №307 «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни» (утратил силу) [59], затем – приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 №1346н «Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них» [61], а с 2018 года – приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 №514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». Причем необходимо отметить, что если в соответствии с приказами №307 и №1346н ОАК на первом году жизни проводился четыре раза (1, 3, 9, 12 месяцев – приказ №307 и 3, 6, 9, 12 месяцев – приказ №1346н), то в соответствии с новым приказом, кратность проведения ОАК на первом году жизни сокращается до двух раз, а после 12 месяцев контроль будет проведен только в 3 года [59, 61].

Фактически продолжением постановки диагноза ЖДА по уровню гемоглобина является диагностика *ex juvantibus* – по наличию ответа (повышение гемоглобина не менее чем на 10 г/л и гематокрита не менее чем на 3%) на 4-х

недельную терапию пероральными препаратами железа в дозировке 3 мг/кг [340]. Многими авторами данная позиция, также, как и постановка диагноза только по уровню гемоглобина, т.е. анемия у ребенка заведомо считается железодефицитной, считается устарелой в связи с резким снижением доли ЖДА среди всех анемий детского возраста в развитых странах [305].

Способом повышения специфичности гемоглобина как маркера ЖДА является введение групп риска. В качестве возможных вариантов предлагаются следующие параметры: недоношенность, низкий вес при рождении, контакт со свинцом, исключительно грудное вскармливание после 4 месяцев жизни в отсутствии дотации железа, прикорм в виде цельного коровьего молока или продуктов бедных железом, проблемы с питанием, плохая прибавка в весе и низкий социально-экономический статус [114]. В то же время, такое разнообразие и количество факторов риска, например, в исследовании JE. Velasquez-Hurtado et al. их выделено 12 [333], а в исследовании В.А. Шашель и соавт. – 25 [93], резко снижает пригодность в реальной практике.

Таким образом, для постановки диагноза ЖДА определение уровня гемоглобина должно сочетаться с другими методами определения состояния обмена железа, а ОАК остается методом контроля ответа на проводимую терапию. В связи с этим большой интерес представляют методы неинвазивного определения уровня гемоглобина у детей, которые хотя и не смогут заменить традиционные методы диагностики ЖДА, дадут неоценимый инструмент быстрого и безболезненного контроля за эффективностью проводимой терапии [183, 302].

Так как ЖДА является гипохромной и микроцитарной анемией [64], повысить ценность ОАК в диагностике ЖДА могут эритроцитарные индексы. Достоинство данного метода заключается в его общедоступности – MCV (средний объем эритроцита) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) определяют все гематологические анализаторы, в отличие от биохимических показателей обмена железа, они являются частью ОАК, в связи с этим не требуют дополнительных расходов и венепункции (в случае если анализ проводится с

использованием капиллярной крови) [81, 274]. По результатам некоторых исследований уровень гемоглобина и МСН является предиктором ответа на терапию железом [332]. Вместе с тем, изменение индексов (микроцитоз и гипохромия) не является строго специфичным для ЖДА: снижение МСV наблюдается при талассемии, включая гетерозигот, и примерно в 50% случаев при анемии хронических заболеваний [346]. Кроме того, эритроцитарные индексы характеризуют зрелые эритроциты, а значит снижение МСV и МСН является поздним маркером дефицита железа [64]. В связи с этим, на сегодняшний день определение индексов эритроцитов имеет ограниченное значение и используется только в комплексе данных.

В простой клинической ситуации, когда очевидна этиологическая роль дефицита железа в генезе анемии, выявляются типичные проявления сидеропенического синдрома, диагностика ЖДА по уровню гемоглобина с учетом изменений эритроцитарных индексов имеет право на существование [258]. Однако применение данного способа невозможно в условиях коморбидности, а также при ДЖ без анемии. На сегодняшний день не существует единого параметра, который может однозначно сказать о наличии или отсутствии дефицита железа в организме [100]. Единственный способ точно установить дефицит железа – это проведение костномозговой пункции с последующим окрашиванием сидеробластов с помощью реакции на берлинскую лазурь [134], что является практически невозможным в рутинной педиатрической практике. Поэтому в ходе клинических исследований и в практической деятельности определение состояния обмена железа основываться на определении суррогатных маркеров, к которым относятся: уровень сывороточного ферритина, процент насыщения трансферрина железом, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточное железо, уровень цинк-протопорфирина или свободного эритроцитарного порфирина, сывороточный эритропоэтин и гепсидин [69, 72, 114, 121, 187, 231, 288].

Определение содержания сывороточного железа – наиболее «старый» метод оценки состояния обмена железа в организме, при котором определяется та часть

железа, которая циркулирует в сыворотке крови в связанном с трансферрином состоянии [281]. Таким образом, определяется лабильная часть железа, которая находится в транзитном состоянии между местом всасывания и местом назначения. Данный параметр является крайне лабильным и при определении сывороточного железа необходимо учитывать изменение его концентрации после еды, т.е. постпрандиальные значения сывороточного железа отражают текущую абсорбцию железа из пищи [281]. Таким образом, уровень сывороточного железа подвержен суточным колебаниям в пределах 10-20%, может изменяться в течении нескольких дней на примерно 15%, а его нормальные значения могут выражено отличаться от общепринятых в виду индивидуальных особенностей организма [281]. В определении уровня сывороточного железа существуют и технические трудности: при проведении забора крови и последующего анализа необходимо исключить контаминацию образцов железом из окружающей среды и оборудования [281].

Концентрация трансферрина и общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖССС) менее подвержены колебаниям по сравнению с сывороточным железом, однако данные параметры снижаются относительно нормы только при полном истощении депо железа в организме, что не позволяет рекомендовать их использование как методов ранней диагностики дефицита железа [281].

Наиболее ценным параметром обмена железа считается уровень сывороточного ферритина (СФ) [114, 134, 273]. По рекомендациям ВОЗ нижней границей нормы СФ является 12 мкг/л для детей младше 5 лет и 15 мкг/л для детей обоего пола старше 5 лет [340]. Актуальные рекомендации ВОЗ повторяют экспертное заключение 1987 года [341], которое в свою очередь основывается на обзоре Dallman et al. 1980 года [153]. Согласно обзору, уровень сывороточного ферритина ниже 10 или 12 мкг/л в любом возрасте соответствует истощение запасов железа. Эти значения определены в оригинальном исследовании 1974 года, в которое включены дети от рождения до 15 лет (анемия устанавливалась при гематокрите <33%, запасы железа определялись у части детей по общей

железосвязывающей способности сыворотки). Из всей выборки детей с ЖДА было 13 и уровень сывороточного ферритина у них определялся в пределах от 1,5 мкг/л до 9 мкг/л [304]. И даже в этом обзоре отмечается, что значения содержания сывороточного ферритина в пределах нормальных не исключают дефицит железа.

Другой проблемой таких исследований, помимо отсутствия верификации дефицита железа, является определение «здоровых детей». Так как большинство детей с ЛДЖ не имеют ярко выраженных клинических проявлений, они, вероятно, будут расценены как здоровые [270]. Поэтому некоторые популяционные исследования предлагают в качестве пороговых значений не 5 перцентиль (общепринятое определение патологического отклонения параметра от нормы), а то значение СФ, при котором уровень гемоглобина достигает плато [96]. По данным Р.С. Parkin et al. плато гемоглобина достигается при значении сывороточного ферритина 23,7 мкг/л [270].

Единственное современное исследование сывороточного ферритина в сравнении с костномозговой пункцией у условно здоровых детей проведено Jonker et al. [211]. Среднее содержание сывороточного ферритина у детей с подтвержденной костномозговой пункцией ЖДА – 19 мкг/л. Чувствительность сывороточного ферритина для порогового значения 12 мкг/л была 44,7%, специфичность – 89,6%. При повышении порогового значения до 18 мкг/л чувствительность и специфичность были 73,7% и 77,1%.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что 15 мкг/л – специфичное, но мало чувствительное пороговое значение и его применение приведет к пропуску значительного числа пациентов с дефицитом железа, возможно, вплоть до половины [154]. Кроме того, степень снижения СФ не равнозначна степени тяжести дефицита железа [281].

Пороговое значение 30 мкг/л позволяет повысить чувствительность сывороточного ферритина в диагностике дефицита железа [258, 323], но приводит к повышению ложноположительных результатов. По данным некоторых авторов

обнаружение уровня сывороточного ферритина <30 мкг/л считается наиболее чувствительным и специфичным тестом для обнаружения дефицита железа, тогда как ниже уровня 12 мкг/л сывороточный ферритин опускается при полном истощении железа в красном костном мозге и развитии ЖДА [133]. Обычно пороговое значение сывороточного ферритина 30 мкг/л используется в присутствии воспаления [340], однако некоторые исследования говорят о необходимости повышения нижней границы даже в популяциях с высокой распространенностью воспаления [283]. Например, исследование A. Behl et al. показало, что у детей с инфекционными заболеваниями при уровне сывороточного ферритина >30 мкг/л 44% пациентов имели другие параметры, указывающие на ЖДА [119].

На выбор порогового значения влияет распространенность заболевания в популяции. При высокой распространенности использование порогового значения с большей чувствительностью позволит сократить долю ложноотрицательных результатов, тогда как при низкой распространенности большинство положительных результатов будут ложноположительными и можно использовать более низкое пороговое значение. Соответственно в популяции детей младшего возраста, которые являются группой риска по развитию дефицита железа, возможно использование более высокого порогового значения сывороточного ферритина [154].

К новым параметрам в диагностике дефицита железа относятся свободный протопорфирин, растворимые трансферриновые рецепторы, гепсидин и содержание гемоглобина в ретикулоцитах.

Повышение уровня цинк-протопорфина является одним из первых индикаторов недостаточного количества железа в красном костном мозге [199]. Он повышается в течение $1-2$ недель после возникновения дефицита железа и остается повышенным в течение месяца и более после начала ферротерапии [199]. Достоинством метода является то, что определение протопорфина проводится в капле цельной крови с использованием портативного гематофлуометра, что

позволяет использовать его при массовых обследованиях у постели больного [215]. Основным ограничением использования данного параметра является его низкая специфичность [345].

Уровень растворимых трансферриновых рецепторов (рТР) – это тест, который на сегодняшний день считается наиболее перспективным для дифференциальной диагностики между ЖДА и АХЗ [114, 273]. Трансферриновые рецепторы экспрессируются на поверхности мембран практически все клеток организма, но в наибольшем количестве они обнаруживаются на эритроидных предшественниках и могут быть определены путем твердофазного иммуноферментного анализа [127]. Так как уровень рТР отражает изменения эритропоэза, вызванные любой причиной, данный параметр не является строго специфичным по отношению к ЖДА и, по данным системного анализа, диагностическая ценность параметра напрямую связана с выбранными критериями включения в исследование и пороговыми значениями для сравниваемых параметров, обычно СФ [127]. Тем не менее, отдельные исследования показывают эффективность соотношения рТР/ферритин в диагностике ЖДА [170]. Основная проблема в использовании уровня рТР в рутинной практике – это высокая стоимость и низкая доступность метода, а также вопрос стандартизации и возрастных норм [114, 170, 273]. Кроме того, концентрация рТР не повышается до тех пор, пока тканевые запасы железа полностью не истощатся, что не позволяет использовать данный метод на этапах прелатентного дефицита железа [114].

Также существуют попытки использовать уровень гепсидина для диагностики ЖДА и ДЖ без анемии. Необходимо отметить, что часто результаты таких исследований прямо противоречат друг другу. Например, в исследовании HS. Choi et al. сывороточный гепсидин показал чувствительность 79,2% и специфичность 82,8% в диагностике ДЖ без анемии [146]. Однако, необходимо отметить маленький размер групп – всего в исследование включено 59 детей, а также значительный разброс пациентов по возрасту – от 5 месяцев до 17 лет. С другой стороны, в исследовании P. Dewan et al. Доказана невозможность

использования сывороточного гепсидина для диагностики ЖДА у детей до 5 лет [159]. Таким образом, вероятно основная точка применения гепсидина – в дифференциальной диагностик ЖДА и АХЗ [76, 245].

Последний из кандидатов на роль универсального индикатора дефицита железа – содержание гемоглобина в ретикулоцитах (СНг) или его эквивалент (Ret-He). Особенностью использования данного метода является то, что он отражает уровень железа в организме «в реальном времени». В нормальных условиях после выхода из красного костного мозга ретикулоцитам нужно 24 часа чтобы стать зрелыми эритроцитами, поэтому СНг отражает недавний синтез гемоглобина, т.е. показывает запасы в организме доступного для эритропоэза железа в последние 48 часов [131, 284]. Возможность использования СНг доказана в исследованиях на популяции больных на программном диализе [131, 135], у онкологических пациентов [275]. По данным S. Davidkova et al., Ret-He при пороговом значении 28,9 пг определял абсолютный ДЖ у детей на диализе с чувствительностью 90% и специфичностью 75% и превосходил по диагностической ценности сывороточный ферритин [155]. В исследовании A. Amer et al. показатель Ret-He не уступал трансферриновым рецепторам в точности диагностики дефицита железа без анемии [103], а в исследовании J. Cai et al. на взрослой популяции пациентов AUC для СНг составила 0,929, т.е. приближалась к идеальным значениям и превосходила трансферриновые рецепторы по диагностической ценности [132]. Кроме того, повышение концентрации СНг может быть методом мониторинга ответа на терапию ЖДА [114, 131, 271, 284].

В отечественной литературе существуют единичные статьи о применении СНг для диагностики ЖДА. Исследование Захаровой И.Н. и соавторов показало высокую чувствительность и специфичность использования СНг для диагностики ЖДА у подростков [28, 52].

Достоинством метода является доказанная валидность в качестве индикатора дефицита железа у детей разного возраста [131], в том числе недоношенных [236], что выгодно отличает его от концентрации растворимых трансферриновых

рецепторов. Кроме того, СHг и Ret-He определяется в составе ОАК, поэтому не требует проведения дополнительных исследований, забора венозной крови и трат времени и средств на определение параметров обмена железа [184]. При этом ряд исследований показывает, что данный параметр превосходит классические эритроцитарные индексы [52, 236].

Вместе с тем, в некоторых исследованиях преимущества определения Ret-He для диагностики ЖДА подтверждены не были [216]. Более того, было показано, что установление железодефицитных состояний в условиях реальной клинической практики на основании результатов определения только Ret-He, но не ферритина, привело к гипердиагностике [197]. Также быстрое, в течение 2-4 дней изменение концентрации Ret-He на фоне терапии препаратами железа, ограничивает его использование на фоне начатой эмпирической терапии железом [131].

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту проблемы, диагностика ЖДА и особенно ДЖ без анемии представляет определенные сложности и у всех подходов к диагностике имеются как преимущества, так и недостатки. Наибольшие сложности, связанные с стоимостью, необходимостью забора венозной крови и отсутствием технической возможности определения отдельных параметров, очевидно ожидаются в амбулаторном звене здравоохранения и при обследовании детей младшего возраста.

1.6 Лечение ЖДА в современных условиях

В связи со всем вышесказанным, необходимость быстрого и адекватного лечения ЖДА не представляет сомнений.

Начало ферротерапии было положено в 1681 году английским клиницистом Thomas Sydenham, который считал хлороз вариантом женской истерики, однако предлагал лечить его железом [312]. В 1845 Auguste Saint-Arroman предлагал лечить данное состояние шоколадом с железными опилками [148], в начале 20 века впервые применен хлорид железа для подкожного и внутривенного введения [198].

На сегодняшний день врач не ограничен в выборе способа терапии. Так, существуют препараты для парентерального и перорального применения, ионные и не ионные препараты, содержащие только железо или комплексные. Критерии ответа на терапию также не сложны и доступны. Такое разнообразие терапевтических средств в сочетании с недооценкой тяжести проблемы ЖДА и дефицита железа привело к тому, что на практике диагностика, лечение и профилактика ЖДА находятся на субоптимальном уровне [16]. Известно, что при лечении ЖДА существует плохой контроль и документирование его эффективности [114]. В то же время отсутствие адекватного контроля фактически сводит к нулю эффективность скрининга на анемию, т.к. эффективность любого скрининга зависит от своевременности его проведения и наличия документированного ответа на терапию: если скрининг проведен не своевременно, то он является бессмысленным, если же не зафиксирован ответ на терапию, значит в процессе диагностики упущены какие-либо другие аномалии и диагноз поставлен неверно, либо терапия проведена неадекватно. В обоих случаях цель скрининг-исследования – выявление и устранение какой-либо часто встречающейся в выбранной популяции аномалии – не была достигнута. В результате оказывается, что даже в странах с высоким экономическим уровнем все еще встречаются случаи тяжелой ЖДА [241, 268]. Важно отметить, что дети имели доступ к медицинской помощи, не входили в социальную группу риска и основной причиной длительного существования анемии было несвоевременное проведение скрининга [241].

Выбор тактики лечения в реальной практике также далек от идеального. JM. Powers et al. провели анализ терапии ЖДА у детей (195 человек младше 4 лет и 60 человек 11-18 лет) в первичном звене здравоохранения [286]. 59% детей на момент обращения в специализированную клинику получили как минимум один курс препаратами железа амбулаторно (62 – сульфат железа, 27 – карбонил железа, 5 – полисахарид железа, 15 – поливитамины, содержание железа). В тех случаях, когда доза назначенного железа известна, а это всего 59 человек, более половины пациентов получали железо в дозах, не соответствующих рекомендуемым (3-6

мг/кг/сутки). После консультации в специализированной клинике 86% детей был назначен препарат железа амбулаторно, при этом 1/3 детей имели отметки о плохом комплаенсе. При этом причиной отказа от рекомендованного врачом лечения были: непереносимость препарата (19%), диспепсические явления (11%), неправильно поняты рекомендации врача (14%), и в большинстве случаев пациент и/или его родители посчитали дозу препарата избыточной и самостоятельно ее снизили (41%). Исследования показывают нерациональное ведение детей с ЖДА, как в первичном звене здравоохранения, так и в специализированном стационаре, проблемы с дозированием препарата, необоснованное назначение трансфузий эритроцитарной массы, а также низким комплаенсом и отсутствием контроля за терапией [213, 287, 310].

Исследования тактики лечения ЖДА в РФ практически не проводятся. Однако по результатам Жуковой Л.Ю. и соавт. для российских педиатров характерны те же ошибки: отсутствие верификации характера анемии, нарушение режима дозирования препарата железа, отсутствие контроля эффективности лечения, несоблюдение необходимой длительности курсов терапии [23]. Таким образом, в терапии ЖДА, особенно легкой степени, формируется следующий паттерн: снижение уровня гемоглобина в ОАК → назначение препаратов железа → контроль ОАК через 10-15 дней → обнаружение нормального уровня гемоглобина → отмена препаратов железа → рецидив ЖДА → повтор терапии... [38].

При выборе пути введения препаратов железа большинство отечественных и зарубежных педиатров, особенно в амбулаторных условиях, отдает предпочтение пероральным препаратам [15, 27, 78, 285]. Парентеральные препараты считаются высоко токсичными, с высоким риском развития системных аллергических реакций [172]. Однако по данным исследований вероятность развития побочных реакций гораздо ниже, чем считается [285], а аллергические реакции возможны, хотя и крайне редко, и на пероральные препараты железа [265]. Кроме этого, парентеральные препараты железа не оказывают негативного влияния на энтероциты, их терапевтическая эффективность не зависит от состояния

всасывания в кишечнике и от уровня гепсидина. Так, например, введение препаратов железа внутривенно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника дает рост уровня гемоглобина в 10 раз быстрее, чем прием пероральных препаратов [182]. При наличии адекватной диагностики, парентеральные препараты железа, особенно с возможностью болюсного введения, могут стать реальной альтернативой с высоким комплаенсом пероральным препаратам на амбулаторном этапе [12, 196, 247, 263]. Тем не менее, пероральные препараты железа являются простым, дешевым и достаточно эффективным способом лечения дефицита железа [186] и в отечественной практике остаются первой линией терапии особенно в первичном звене здравоохранения.

Основными проблемами при назначении пероральных препаратов железа являются плохой комплаенс, высокая частота побочных эффектов, например, частота гастроинтестинальной токсичности достигает 30-70%, неэффективность при мальабсорбции и/или продолжающейся кровопотере, необходимость длительного курса применения [186, 285]. В большей степени данные побочные эффекты относятся к препаратам неорганических солей железа или ионных препаратов [32, 65, 79, 125, 194]. Также чаще применение солей железа приводит к острым отравлениям [89], хотя и необходимо отметить, что по данным Павленко Т.Н. и соавт. в структуре всех отравлений препараты железа занимают менее 1% [56].

Высокая частота побочных эффектов привела к тому, что в РФ традиционно используют «трапециевидный» план лечения ЖДА: с постепенным повышением дозировки препарата железа, достижением плато и последующим постепенным снижением [15, 79, 89, 90], что закономерно усложняет их применение в первичном звене и приводит к снижению комплаенса. Вместе с тем, необходимо сказать, что современные лекарственные формы ионных препаратов, например, с замедленным высвобождением, дают значительно меньше побочных эффектов [17], а в исследовании Мачневой Е.Б. и соавт. у детей не получено достоверной разницы в

частоте побочных эффектов между группами, получавшими железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (ГПК) и сульфат железа [51].

В качестве мер по повышению комплаенса при профилактике дефицита железа была предложена интермиттирующая схема приема препаратов. По данным Кохрановского обзора интермиттирующая схема у небеременных менструирующих женщин, беременных женщин и детей до 12 лет имеет минимальные преимущества в виде снижения частоты побочных эффектов и повышения приверженности к лечению, однако расплатой за это становится снижение эффективности [157, 174, 276]. Тем не менее, ВОЗ рекомендует данный вариант назначения препаратов железа в популяциях с высокой частотой ЖДА [337]. По данным новых исследований дополнительным преимуществом интермиттирующей схемы назначения препаратов железа может быть снижение тормозящего влияния гепсидина на абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте [257, 301].

К преимуществам солевых препаратов относится более быстрый клинический и лабораторный эффект и дешевизна [17, 75]. Задержка эффекта от терапии препаратами гидроксидполимальтозного комплекса железа связана с их депонированием в ретикуло-эндотелиальной системе и последующим медленным высвобождением в течение 3-4 недель [17, 75]. Отсрочка эффекта приводит к тому, что препараты железа(III)гидроксидполимальтозата оцениваются даже как неэффективные [296]. С другой стороны, существуют исследования, показывающие, что стоимость курса лечения данными группами препаратов является сопоставимой, так как препараты III валентного железа обычно содержат значительно большее количество элементарного железа [79, 82]. Также авторы отмечают, что устранение последствий побочных эффектов от солевых препаратов может значительно превысить любую стоимость лечения менее токсичными несолевыми препаратами [79, 82].

В конечном итоге можно сказать, что препараты солей железа и гидроксидполимальтозного комплекса железа сравнимы по переносимости и

эффективности [65, 78], а препараты гидроксидполимальтозного комплекса железа являются препаратами выбора для детей с сопутствующей аллергической патологией и детей первого года жизни.

1.7 Профилактика дефицита железа и ее влияние на развитие детей

Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста должна начинаться в антенатальном периоде. Даже без учета возможной прямой связи гестационной анемии и анемии у новорожденных, анемия во время беременности повышает риск преждевременных родов и низкого веса при рождении [227], что в свою очередь является фактором риска дефицита железа. Несмотря на это, результаты интервенционных исследований не по лечению гестационной анемии, а по профилактическому назначению препаратов железа, значительно отличаются. Так, по одним данным антенатальная профилактика препаратами железа приводит к повышению оценки по шкале Апгар [277]. С другой стороны, исследование S. Chang не показало, что дети, рожденные от женщин с ЖДА имели более низкий уровень психического развития, однако дети, рожденные в группе женщин, получавших дополнительное железо, не имели преимуществ по сравнению с детьми других групп [138, 139].

Профилактика дефицита железа регулируется соотношением риск-польза. С одной стороны, дефицит железа и ЖДА потенциально может нарушать физическое и нервно-психическое развитие детей, повышать их общую заболеваемость и снижать качество жизни. С другой стороны, профилактика железом в любой форме может давать побочные эффекты, особенно при его назначении детям с изначально достаточным содержанием железа в организме [299]. Так, например, дополнительное назначение железа негативно влияет на линейный рост детей [235], потенциально повышает риск инфекционных заболеваний, в том числе за счет стимулирования роста неблагоприятной микрофлоры [165, 267, 319]. Влияние саплементации железом на нервно-психическое развитие также неоднозначно – результаты исследований часто прямо противоположны. Например, в исследовании L. Iglesias Vázquez et al. использование с 6 до 12 месяцев

фортифицированного железом заменителя грудного молока привело к более высокому уровню СФ, более низкой частоте ДЖ и ЖДА, но не повлияло на психомоторное развитие детей [202]. А по данным В. Lozoff et al. вскармливание детей смесью с повышенным содержанием железа по сравнению со смесью с низким содержанием железа приводит к негативным эффектам на нервно-психическое развитие, которое сохраняется через 10 лет [240]. В то же время применение фортифицированных детских каш также с 6 до 12 месяцев не только повысило запасы железа и показатели красной крови, но и улучшило показатели речевого, моторного, социально-эмоционального развития [110]. Крупномасштабное исследование R.M. Angulo-Barrago и соавторов (1482 ребенка) саплементация железом в периоде с 6 недели жизни по 9 месяц положительно влияла на моторное развитие детей по сравнению с отсутствием добавки железа или с саплементацией только во время беременности [106].

В целом, на сегодняшний день нет достаточных доказательств необходимости саплементации железом здоровых доношенных, родившихся с нормальным весом, новорожденных в странах Европы [160], но многие страны проводят рутинную профилактику ЖДА всем детям или детям из групп риска. Например, по рекомендациям Американской педиатрической академии все дети должны получать дополнительное железо с 4 месяцев жизни до момента введения в рацион продуктов, богатых железом, а недоношенные дети – с 1 месяца жизни [114]. Однако, существуют клинические исследования, не доказавшие преимуществ рутинного назначения препаратов железа всем детям первого года жизни. L.M. Furman при проведении плацебо-контролируемого исследования детей 4 месяцев, находившихся на исключительно грудном вскармливании, не обнаружила разницы между группами сравнения по MCV, уровню сывороточного ферритина, протопорфирина и трансферриновых рецепторов [179].

Отечественные авторы рекомендуют проводить профилактику ЖДА детям на искусственном вскармливании и недоношенным начиная с двухмесячного возраста до 12-18 месяцев жизни [15]. Также рекомендуется проведение

профилактики у детей старше 3 лет, входящих в группу риска по развитию ЖДА [15].

Принципиально существует три способа профилактики дефицита железа у детей: прием лекарственных препаратов железа, фортификация продуктов питания, в том числе и домашняя фортификация, и диетическая коррекция за счет потребления пищи, богатой железом [193].

Первый путь – прием лекарственных препаратов железа – наиболее простой и прямолинейный, однако, как и с лечением ЖДА, возникают проблемы с переносимостью и комплаенсом. Кроме того, у детей младшего возраста, и особенно первого года жизни, возникает желание максимально сократить число применяемых лекарственных препаратов. В связи с этим, данный путь профилактики наиболее целесообразен у детей, которые не могут получать достаточное количество железа из пищи [104] в силу социальных (семьи за чертой бедности), идеологических (вегетарианство, исключительно грудное вскармливание после 6 месяцев жизни) и других причин.

Фортификация продуктов питания железом является эффективным методом профилактики дефицита железа, но также имеет ряд ограничений. Фортификация не должна приводить к появлению токсических эффектов, не должна изменять органолептические свойства пищи и снижать ее «аппетитность» для детей и не должна значительно повышать стоимость пищи [273]. Фортификация может быть промышленным, например, обогащение муки, риса, молока, апельсинового сока железом при их производстве, или домашним [124, 279, 317]. Кроме того, возможна промышленная фортификация маиса, риса, приправ (соль, карри, рыбный и соевый соус), сладостей в соответствии с культурными и пищевыми нормами страны [98]. Подвидом фортификации можно считать биоинженерное увеличение биодоступности железа из продуктов питания на этапе их выращивания [98].

Домашняя фортификация заключается в добавлении порошков с микронутриентами, в том числе и с железом, инкапсулированным в липидную оболочку, в обычную пищу ребенка. По данным Кохрановского обзора (29 исследований, 33147 детей) домашняя фортификация у детей до 2 снижает риск ЖДА на 18%, а риск дефицита железа – на 53% по сравнению с плацебо и не отличалась по эффективности от сапплементации препаратами железа [313].

Наиболее естественным путем профилактики дефицита железа и ЖДА является употребление пищи богатой железом и снижение потребления ингибиторов абсорбции железа. Достичь повышения потребления железа с пищей можно путем изменения пищевых привычек, паттернов обработки и приготовления пищи. Образовательные программы с разной степенью достоверности показали свою эффективность [225, 294, 298, 303, 347], однако все они проведены в экономически малоразвитых странах и оценить их влияние на развитие дефицита железа в странах с более высоким уровнем развития невозможно.

В связи со всем вышесказанным наиболее рациональные рекомендации по профилактике дефицита железа вероятно выглядят следующим образом: доношенные дети на грудном вскармливании начиная с 4-6 месяцев должны получать 1 мг/кг/сутки железа преимущественно из пищи, т.е. 2 приема пищи в день должны быть представлены фортифицированными кашами или мясом. В случае если детям невозможно обеспечить как минимум два приема пищи, богатых железом, в день, они должны получать дополнительное железо в виде лекарственного препарата [104].

Выводы

Таким образом, в современной зарубежной и отечественной литературе имеется большое количество работ, посвященных дефициту железа и ЖДА. Однако ни по одному из аспектов, касающихся данной проблемы, не существует хоть сколько-то единой точки зрения, что находит отражение и в крайне осторожных выводах Кохрановского обзора. Несмотря на то, что наличие влияния ЖДА на

физическое и нервно-психическое развитие детей можно считать доказанным, остается не изученным вопрос того, дефицит, степень тяжести и продолжительность какой степени способны вызывать негативные эффекты. По результатам исследования отечественной литературы можно сделать вывод о том, что большинство рекомендаций по ведению детей с ЖДА и дефицитом железа механически перенесены из зарубежных источников без оценки реальной ситуации в России. Остается не решенной проблема интеграции существующих теоретических знаний о диагностике и лечении ЖДА в практическую деятельность первичного звена здравоохранения, что, возможно, связано с недооценкой тяжести проблемы практикующими врачами.

Эти особенности литературных данных определили направление нашего исследования.

Глава 2. Материалы и методы

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

Исследование состояло из трех этапов. 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.

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, выявлению связи с особенностями обмена железа и питания матери ребенка. Также проведена оценка диагностической ценности индексов эритроцитов и Ret-He для диагностики ЖДА и ДЖ без анемии.

На третьем этапе с учетом результатов второго этапа проведена оценка возможности дифференциальной диагностики ЖДА и анемии хронических заболеваний на примере нефрогенной анемии. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

2.1 Дизайн исследования

2.1.1 I (ретроспективный) этап исследования

На первом этапе проведено одномоментное ретроспективное исследование факторов риска ЖДА, ее влияния на состояние здоровья детей и особенностей тактики ведения на амбулаторном этапе. Место проведения исследования – детские поликлинические отделения г.о. Самара, время проведения 01.07.2012-01.11.2012.

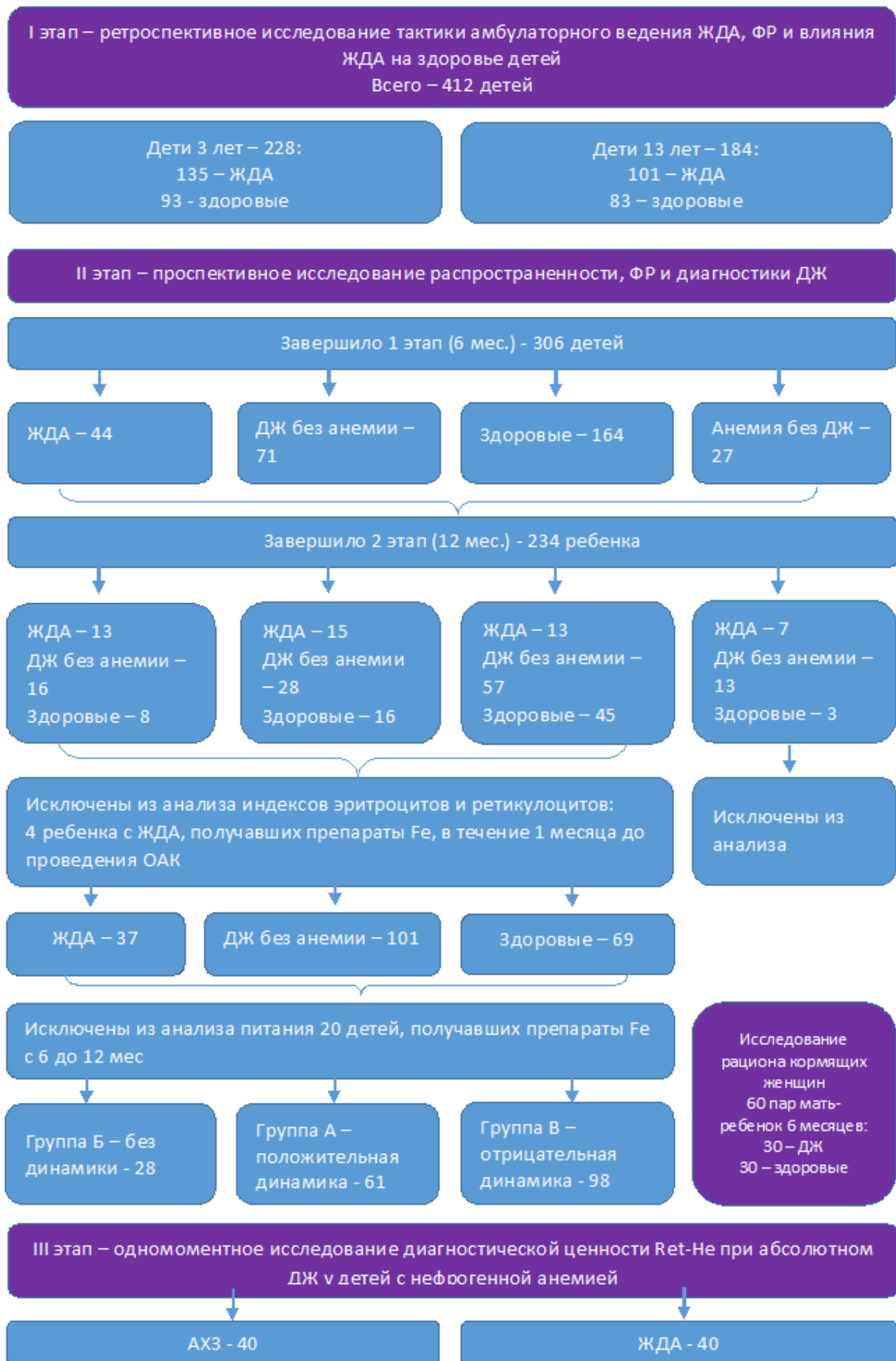


Рисунок 2.1 Общий дизайн исследования

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) и полных 13 лет (группа II).

Критерии исключения – однократное снижение уровня гемоглобина (невозможность исключить случайный или ошибочный результат ОАК); перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции (потенциальное влияние профилактической антиретровирусной терапии и самого вируса на гемопоэз, соответственно не железодефицитная анемия); отсутствие нормализации гемоглобина по данным формы 112/у; наличие уточненного диагноза анемии другой этиологии. Для группы 13-летних дополнительным критерием исключения была манифестация анемии после 3 полных лет жизни.

Группы разделены на подгруппы в зависимости от уровня гемоглобина в ОАК, отраженных в форме 112/у. За возрастную норму приняты значения гемоглобина, рекомендованные ВОЗ: для детей в возрасте 6-59 месяцев более 110 г/л, 5-11 лет – 115 г/л, 12-14 лет – 120 г/л [340]. В подгруппу а включены дети, у которых по данным формы 112/у минимум дважды уровень гемоглобина в ОАК был ниже возрастной нормы. В группу b включены дети, у которых уровень гемоглобина во всех имеющихся ОАК был в пределах возрастной нормы.

В связи с тем, что доля ЖДА в общем числе анемий у детей составляет по данным различных российских авторов составляет до 80-90% [31, 41, 57] и отсутствием подтверждения диагноза биохимическим анализом крови, все случаи анемии у детей условно считались вызванными дефицитом железа.

Итоговый состав групп представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 Численный состав групп сравнения ретроспективного этапа исследования

	подгруппа а (ЖДА)	подгруппа b (здоровые)	Итого
дети 3 лет (группа I)	135	93	228
дети 13 лет (группа II)	101	83	184
Итого	236	176	412

II (перспективный) этап исследования

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), время проведения – с 01.10.2015 по 01.11.2018. Дети отобраны методом сплошной выборки. В период с октября 2015 г. по август 2018 г. Всего в Самарской области за этот период было зарегистрировано 106 758 детей до 1 года, из которых 68 520 (64,18%) – в г.о. Самара и г. Тольятти. В связи с тем, что в г.о. Самара и г. Тольятти сосредоточена большая часть детского населения Самарской области, мы считаем, что полученные в ходе данного исследования результаты могут достаточно объективно отражать картину по распространенности железодефицитных состояний в регионе в целом.

Критерии включения в исследование: дата рождения не ранее 01.10.15 (дата начала исследования); доношенные дети I и II группы здоровья, установленной на первом патронаже по результатам опроса родителей и физикального обследования участковым педиатром; согласие родителей или законных представителей приходить с ребенком на прием в поликлинику 1 раз в месяц до наступления 1 года жизни (ежемесячный осмотр участковым педиатром регламентирован Приказом Минздрава РФ №1346 от 21.12.12 и №514 от 10.08.2017); письменное информированное добровольное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

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 в исследование включено 449 детей. При этом 1 этап исследования (в 6 месяцев) закончили 306 (68,15%) детей, а исследование в полном объеме (в 6 и 12 месяцев) завершили 234 (52,12%) ребенка. Полностью завершить программу в 6 месяцев не смогли 143 ребенка (41 - отказ родителей от участия; 9 - смена места жительства; 18 - не получены результаты ОАК и/или биохимического анализа крови; 75 - нарушение плана наблюдения). В возрасте 12 месяцев из программы выбыло еще 72 ребенка (29 - отказ родителей от участия; 2 - смена места жительства; 11 - не получены результаты ОАК и/или биохимического анализа крови; 30 - нарушение плана наблюдения). План проспективного этапа представлен на рисунке 2.2.

Все дети наблюдались с момента прикрепления к детской поликлинике до момента наступления 1 года. Общий план наблюдения соответствовал порядку прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них (приказ Минздрава РФ №1346 от 21.12.2012; с 01.01.2018 – приказ Минздрава РФ №514 от 10.08.2017). Сведения о ребенке заносились в разработанную карту (Приложение 2).

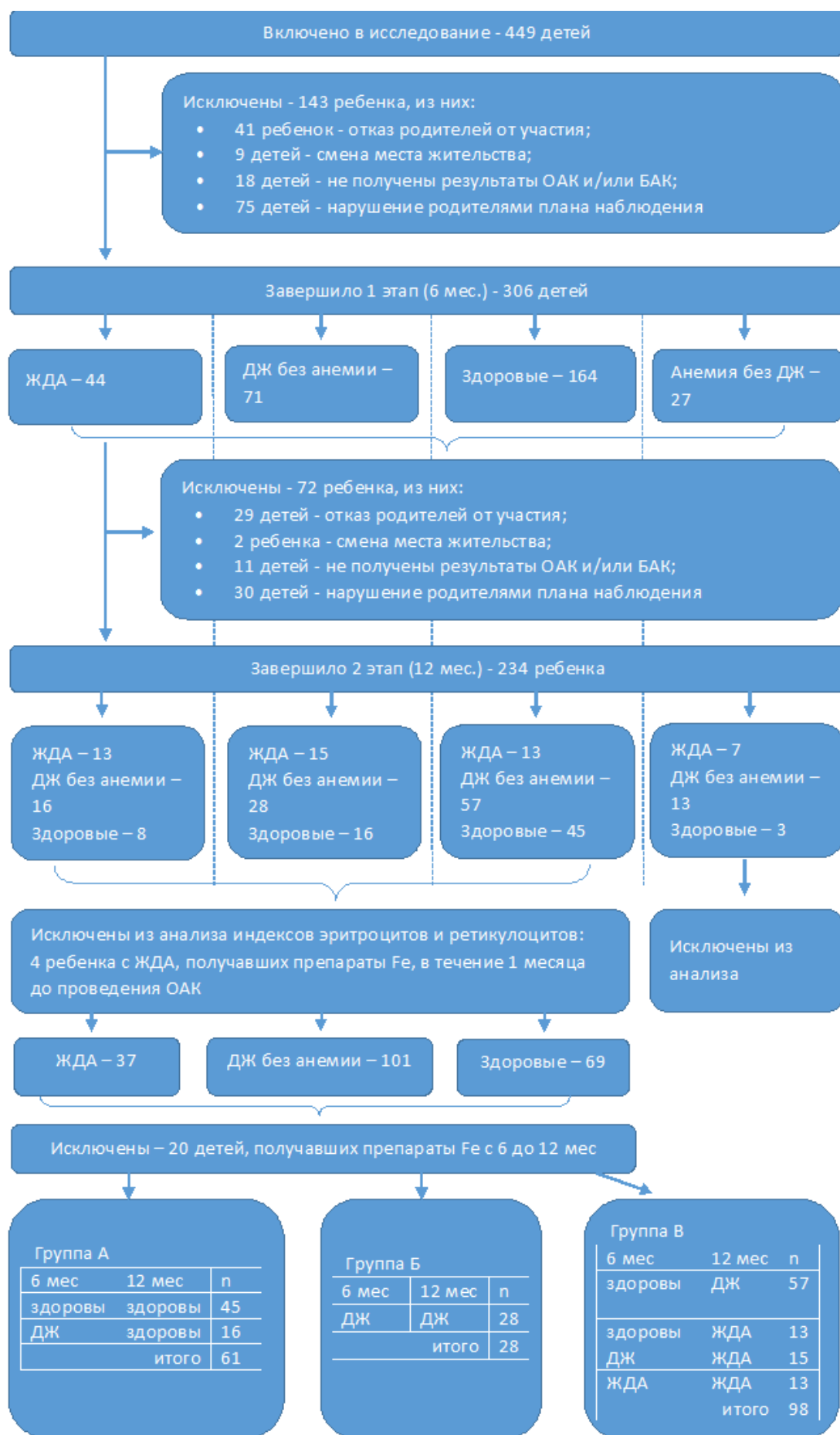


Рисунок 2.2 Схема проспективного этапа исследования

Осмотры с фиксацией антропометрических данных, вскармливания, острой заболеваемости и назначения препаратов витамина Д, поливитаминов, пробиотиков проводился ежемесячно.

В 6 месяцев ребенку проводится определение ОАК с определением эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) и состояния запасов железа (ферритин как маркер запасов железа и СРБ для исключения ложноотрицательного результата в условиях воспаления). Забор венозной крови проводится в пробирки Vacuett с активатором свертывания (4,5 мл) для определения ферритина и С-реактивного белка в сыворотке и Vacuett с 3ЭДТА (4,5 мл) для определения общего анализа крови и Ret-He. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в течение не более 3 часов с момента забора. Общий анализ крови и подсчет ретикулоцитов по степени зрелости проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i методом флуоресцентной проточной цитометрии. Определение уровня ферритина 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, что соответствует значениям, рекомендуемым ВОЗ [340].

Анемией у матери считалось снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л [340].

Дефицит железа диагностировался при снижении уровня ферритина менее 30 нг/мл при нормальном уровне СРБ, определенном количественным методом [86, 134].

При наличии ЖДА и/или ДЖ у ребенка и/или матери давались рекомендации по коррекции рациона, приему препаратов железа. Окончательное решение по назначению терапии и контролем за его выполнением, принималось лечащим участковым педиатром. В задачи исследования не входил контроль за эффективностью работы педиатра. В анкете фиксировалось назначенное лечение или причина отказа от его назначения.

Искусственным считалось вскармливание, когда доля грудного молока составляла менее 1/5 суточного рациона ребенка или, когда естественное, или смешанное вскармливание продолжалось не более 3 месяцев жизни. В случае перевода ребенка на искусственное вскармливания, оценивалось содержание железа в смеси. Информация о составе взята с официальных сайтов в сети Интернет (www.nestlebaby.ru/brands, www.2heartsbeatas1.ru, www.similac.ru, www.nutriclub.ru/products, www.promalysha.ru, www.friso.com.ru) (Приложение 1). Содержание железа в последующих формулах, предназначенных для вскармливания детей от 6 до 12 месяцев отличалось незначительно: разница между максимальным и минимальным содержанием железа в 100 мл смеси составляет 8%. В тоже время разница в начальных формулах была значительной – 33%. В связи с этим, все смеси разделены на условно «бедные» железом (содержание железа в 100 мл готовой смеси 0,53-0,6 мг) и условно «богатые» железом (содержание железа в 100 мл готовой смеси 0,7-0,78 мг).

Так как в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации введение прикорма в питание детей рекомендуется в возрасте 4-6 месяцев, начиная с 4 месяца жизни предусмотрено заполнение данных о прикорме (вид, домашнего или промышленного производства, если промышленного – фирма-производитель, примерный объем к концу месяца).

Употребление продуктов прикорма ребенком оценивалось в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации по срокам, порядку введения, объему (Приложение 1) [53], а также глобальной стратегией по кормлению детей грудного и раннего

возраста ВОЗ [10] и рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов [175].

Оценка по срокам введения отдельных видов прикорма проводилась следующим образом:

- овощное пюре, фруктовое пюре, молочная каша: избыточно раннее введение – ранее 4 месяцев, избыточно позднее введение – позднее 6 месяцев
- каша на молоке и глютенсодержащие каши: избыточно раннее введение – ранее 8 месяцев
- фруктовое пюре, соки: избыточно раннее введение – ранее 6 месяцев, избыточно позднее введение – позднее 7 месяцев
- творог: избыточно раннее введение – ранее 6 месяцев, избыточно позднее введение – позднее 7 месяцев
- мясное пюре: избыточно раннее введение – ранее 6 месяцев, избыточно позднее введение – позднее 7 месяцев
- рыбное пюре: избыточно раннее введение – ранее 8 месяцев, избыточно позднее введение – позднее 9 месяцев
- кефир и другие неадаптированные кисломолочные напитки: избыточно раннее введение – ранее 8 месяцев, избыточно позднее введение – позднее 9 месяцев
- цельное коровье молоко или цельное молоко других животных: избыточно раннее введение – ранее 12 месяцев.

Введение прикорма расценивалось как нерациональное при несоответствии сроков введения в рацион ребенка 5 и более продуктов, а также при начале введения прикорма с многокомпонентных продуктов и при введении в рацион более 3 продуктов за 1 месяц.

Несмотря на то, что в соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, позднее введение глютенсодержащих продуктов в рацион ребенка дает крайне умеренные полезные эффекты, в том числе по профилактике глютенной энтеропатии [315], в

соответствии с Национальной программой нерациональным считалось введение глютенсодержащих каш в рацион ребенка ранее 8 месяцев [53].

Оценивался объем кисломолочных и мясных продуктов в питании ребенка в 12 месяцев. Избыточным количеством считался объем кисломолочных продуктов больше 300 миллилитров в день, недостаточным количеством считался объем мясного прикорма 30 и менее грамм в день.

В 12 месяцев производилась оценка пищевых привычек ребенка. Перечислялись любимые и нелюбимые продукты ребенка, а также мамой оценивалось общее отношение к еде: ест все, что дают; разборчив в разумных пределах; ребенку трудно угодить.

Ограничения в питании матери до и во время беременности устанавливались ретроспективно по результатам опроса женщин в момент включения в исследование. Фиксировалось ограничение общей калорийности, исключение высоко аллергенных продуктов, молочных продуктов, мясных продуктов, сладостей. Питание женщин в первые 6 месяцев жизни ребенка оценивались путем определения частоты употребления за месяц (0 раз, 1-2 раза в месяц, 1-2 раза в неделю, 1-2 раза в день, 3 и больше раз в день) одной порции различных продуктов с последующим расчетом средней частоты употребления за 6 месяцев. Анализ частоты употребления продуктов проводился в соответствии с рекомендуемым среднесуточным набором продуктов питания для кормящих женщин (приложение 1) [53] и оценивалось следующим образом:

- редкое употребление овощей – реже, чем 1-2 раза в день
- редкое употребление фруктов – реже, чем 1-2 раза в день
- редкое употребление мяса – реже, чем 1-2 раза в день
- редкое употребление рыбы – реже, чем 1-2 раза в неделю
- редкое употребление молока и молочных продуктов – реже, чем 1-2 раза в день по двум и более видам молочных продуктов (п. 15, 16 и 17 таблицы)
- избыточное употребление углеводов – употребление кондитерских изделий 1-2 раза в день и чаще или употребление двух и более видов углеводов (п. 1-3 и 6 таблицы)

- избыточное употребление мясных продуктов – 1-2 раза в день и чаще.

Употребление женщиной мяса оценивалось с точки зрения содержания железа в различных видах мяса в соответствии с таблицами содержания основных химических веществ в пищевых продуктах (Приложение 1) [88]. В соответствии с таблицей, все виды мяса были условно разделены на богатые (говядина, телятина, баранина, кролик) и бедные (свинина, куриное мясо, мясо индейки) железом. При употреблении женщиной во время лактации видов мяса, богатых железом, 1-2 раза в неделю и реже, диета женщины расценивалась как обедненная железом.

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. Всего в него включено 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, сывороточный ферритин, 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: Батурич А.К., Мартинчик А.Н., Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Михайлов Н.А.). Фиксировались рост и вес женщины на момент исследования. 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. Критерии ЖДА, ДЖ и нормы аналогичны основному исследованию.

2.1.3 III этап исследования

Третий этап исследования по возможностям дифференциальной диагностики различных типов анемий у детей проводился на базе уронефрологического центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина в период с 01.09.2017 по 01.09.2018.

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, отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании.

Анемией считалось снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л у детей от 6 месяцев до 59 месяцев, ниже 115 г/л у детей от 5 до 11 лет, ниже 120 г/л у детей от 12 до 14 лет, ниже 120 г/л у девушек 15 лет и старше, и ниже 130 г/л у юношей 15 лет и старше [340].

В исследование включено 40 человек с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями (инфекции мочевой системы, острый пиелонефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит) 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 [220], снижением уровня гемоглобина и уровнем сывороточного ферритина >100 нг/мл. Так как исследуемый показатель – высоко лабилен на фоне ферротерапии, в исследование не включались дети, принимавшие препараты железа в течение 1 месяца, предшествовавшего исследованию, а также получавшие терапию препаратами рекомбинантного человеческого ЭПО.

Всем детям проведен ОАК с определением Ret-He и биохимический анализ крови с определением СРБ количественным методом и сывороточного ферритина.

2.2 Методы статистической обработки результатов исследования

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).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых

проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где: M_1 и M_2 – сравниваемые средние величины, m_1 и m_2 – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера по следующей формуле:

$$F = \frac{MS_1}{MS_2}$$

где MS_1 – факторная дисперсия, MS_2 – остаточная дисперсия.

В том случае, если расчетное значение критерия Фишера F было меньше критического, делался вывод об отсутствии статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений признака. В противном случае признавалось существенное влияние независимого фактора на разброс средних значений при определенном уровне статистической значимости.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Критерий Краскела-Уоллиса вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок.

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{(A+B)! \cdot (C+D)! \cdot (A+C)! \cdot (B+D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}$$

где А, В, С, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, ! – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера Р более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение Р менее 0,05 – об их наличии.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального,

использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (таб. 2.2).

Таблица 2.2 Интерпретация значений коэффициента корреляции ρ

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение следующего вида:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

где y – результативный количественный признак, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – константа.

Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результативного признака y .

В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Таблица 2.3. Характеристики диагностического теста

Тест	Болезнь (ДЖ, ЖДА)	
	присутствует	отсутствует
Положительный	a (истинно положительный результат, или true positive – TP)	b (ложноположительный результат, или false positive – FP)
Отрицательный	c (ложноотрицательный результат, или false negative – FN)	d (истинно отрицательный результат, или true negative – TN)

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – кривая, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации.

Поскольку классов два, то один из них называется классом с положительными исходами, второй – с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

У идеальной модели кривая проходит через верхний левый угол, где доля истинноположительных случаев составляет 100%. Поэтому, чем больше выгнута ROC-кривая, тем более точным является прогнозирование результатов модели. Индикатором этого свойства служит площадь под ROC-кривой – AUC - Area Under the Curve (Площадь под кривой) (таб. 2.4):

Таблица 2.4. Качество модели в зависимости от площади под ROC-кривой

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Идеальная модель имеет 100% чувствительность и специфичность. Это означает, что все примеры - как положительные, так и отрицательные - распознаны верно. Однако на практике добиться этого сложно, более того, практически невозможно одновременно повысить и чувствительность, и специфичность модели. Компромисс находится с помощью порога отсечения, т.к. пороговое значение влияет на соотношение Se и Sp . Можно говорить о задаче нахождения оптимального порога отсечения (optimal cut-off value).

Чувствительность (sensitivity – Se) – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием, вычислялась по формуле:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

Специфичность (specificity – Sp) – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни, вычислялась по формуле:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value, +PV) вычислялась по формуле:

$$+PV = \frac{a}{a + b}$$

Прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value, -PV)

$$-PV = \frac{c}{c + d}$$

Распространенность (prevalence – P) – доля лиц с изучаемым заболеванием в определенной популяции в данный момент времени, вычислялась по формуле:

$$P = \frac{a + c}{a + c + b + d}$$

Формула, связывающая чувствительность, специфичность и распространенность заболевания с прогностической ценностью положительного результата, выводится из теоремы Байеса:

$$+PV = \frac{Se \times P}{(Se \times P) - (1 - Se) \times (1 - P)}$$

Точность (E) теста - долю правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов вычисляли по формуле:

$$E = \frac{a + d}{a + c + b + d}$$

Совокупную оценку чувствительности и специфичности теста определяли с помощью Youden индекса, который рассчитывали по формуле:

$$J = Se, \% + Sp, \% - 100$$

Чем меньше доля ложно негативных и ложно позитивных результатов, тем выше Youden индекс и тем выше совокупная оценка чувствительности и специфичности.

За оптимальную точку разделения (cut-off point) диагностического теста принимали то значение показателя, для которого получено наиболее высокое значение чувствительности и специфичности, соответствующее наиболее высокому значению Youden индекса.

Глава 3. Особенности терапии ЖДА в раннем возрасте в первичном звене здравоохранения

3.1 Ретроспективный анализ тактики ведения пациентов с ЖДА на педиатрическом участке

Рациональная тактика ведения пациентов с ЖДА в амбулаторном звене складывается из следующих составляющих: ранее, до появления жалоб и выраженной клиники анемического и сидеропенического синдрома, выявление с использованием скрининг-методов; применение современных препаратов железа в соответствующих возрасту лекарственных формах и индивидуально рассчитанных дозах, а также контроль эффективности лечения по фиксированным критериям [80]. В связи с этим, мы оценили следующие параметры: соответствие частоты и сроков назначения ОАК на первом году жизни рекомендованным приказами, назначенное лечение, фармакологическую группу препарата, дозу препарата, длительность курса лечения, назначение препаратов помимо препаратов железа, проведение контроля лечения в виде ОАК.

В качестве скрининг-метода ЖДА в Российской Федерации используется ОАК. На момент наблюдения детей кратность ОАК на первом году регламентировалась приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.04.2007 №307 «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни» [59]. Если все ОАК были проведены в срок или не более чем на 1 месяц раньше или позже, то констатировалось полное соответствие стандарту. Если проведена хотя бы половина (два) ОАК в срок или не более чем на 1 месяц раньше или позже – частичное соответствие. В случае если проведено менее двух ОАК или отмечалось отклонение в сроке их проведения более чем на 1 месяц, констатировалось полное несоответствие обследования стандарту.

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. Необходимо отметить, что в подгруппе Ib ОАК на первом году не проведен в 1 случае (1,1%), полное соответствие стандарту отмечено в 34,4% (32), а частичное соответствие – в 61,3% (57). Изучение произвольных таблиц сопряженности показало, что различия между подгруппами достоверны: $\chi^2(2, n=228) = 27,1$ $p < 0,001$. Таким образом, с одной стороны, выявление ЖДА в подгруппе Ia не является просто результатом большего числа ОАК, а с другой стороны возможно частое отклонение от стандартов наблюдения в подгруппе Ia является косвенным признаком общего неблагоприятия ребенка. Например, ОАК не проводился из-за неявки ребенка по причине отказа родителей или из-за болезни.

У 33,3% (45) детей подгруппы Ia отмечалось больше одного эпизода снижения гемоглобина (максимум - 6), всего 180 случаев анемии. Ретроспективно невозможно определить, являются ли эти эпизоды самостоятельными вновь возникшими заболеваниями или одним продолжающимся заболеванием из-за неадекватного лечения. В связи с этим, мы рассматривали все эпизоды снижения гемоглобина как одно заболевание и оценивали тактику ведения пациента по наилучшему варианту.

Возраст первого эпизода снижения уровня гемоглобина приходился преимущественно на первые три месяца жизни (рис. 3.1). Однако, необходимо учесть, что диагноз ЖДА установлен в результате активного обращения к врачу только в 15,6% (21) случаев, то есть частота выявления анемии в значительной степени отражает частоту проведения планового ОАК.

Степень тяжести ЖДА определялась в соответствии с общепринятой классификацией [64, 71]. В абсолютном большинстве случаев в обеих группах 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.

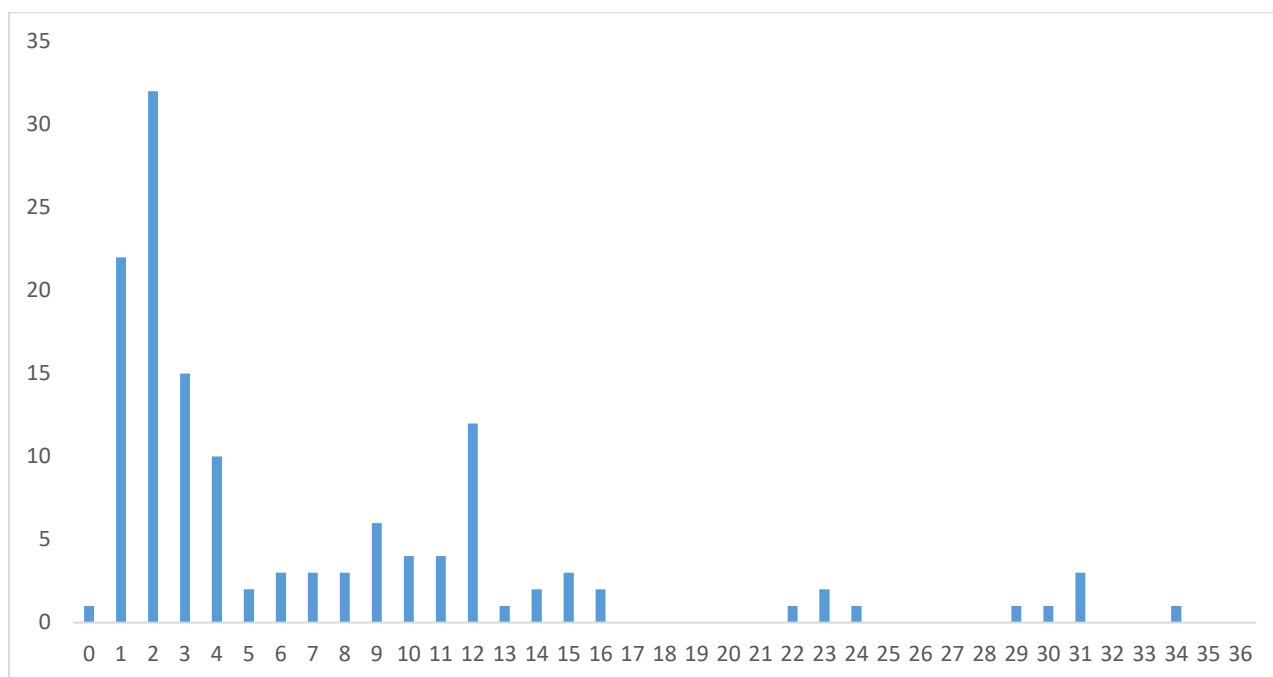


Рисунок 3.1 Возраст первого эпизода снижения гемоглобина

Нами изучен характер анемии по содержанию гемоглобина в эритроците у детей. В том случае, если ОАК проводился на гематологическом счетчике, характер анемии определялся по уровню МСН, при этом нормальными считались значения от 80 до 95 fl [64]. В случаях ручного определения ОАК, рассчитывался цветовой показатель по формуле: гемоглобин (г/л) *3 / эритроциты (первые три цифры без запятой). Нормой цветового показателя считались значения от 0,85 до 1,05 [86].

В 31,1% (42) случаев в Ia подгруппе определить данные параметры невозможно, так как в ОАК отсутствовали данные об уровне эритроцитов, МСН, цветового показателя. В случаях, когда установить характер анемии было возможно, анемия была преимущественно гипохромной – 41,5% (56), однако в четверти случаев – 25,9% (35) – отмечался нормохромный характер анемия. Так как в литературе можно найти данные об использовании эритроцитарных индексов для диагностики ЛДЖ и прогнозирования развития ЖДА, мы провели анализ предшествующего ОАК. Оказалось, что в абсолютном большинстве случаев (63,0% – 85) установить МСН или цветовой показатель невозможно из-за отсутствия данных и отсутствия предыдущих анализов (то есть анемия выявлена в первом ОАК). В остальных случаях гипохромию удалось обнаружить только у 9 детей

(6,7%), тогда как у 30,4% (41) детей эритроцитарные индексы были в пределах нормы.

Исследование параметров обмена железа проведено только одному ребенку (0,7%).

Далее мы проанализировали тактику участкового педиатра при обнаружении снижения уровня гемоглобина ниже возрастной нормы: сроки начала терапии в соответствии с записями в форме 112/у, назначенные препараты железа, дозировка и длительность назначения, а также назначение других препаратов, направление на консультацию гематолога и сроки проведения контроля.

В большом проценте случаев в форме 112/у отсутствовали записи о назначении препаратов железа (рис. 3.2). В тех случаях, когда ферротерапия была проведена, у половины детей лечение начато с опозданием – только после повторного обнаружения анемии в ОАК, проведенном через 1 месяц и позднее от первого ОАК, в котором обнаружено снижение гемоглобина.

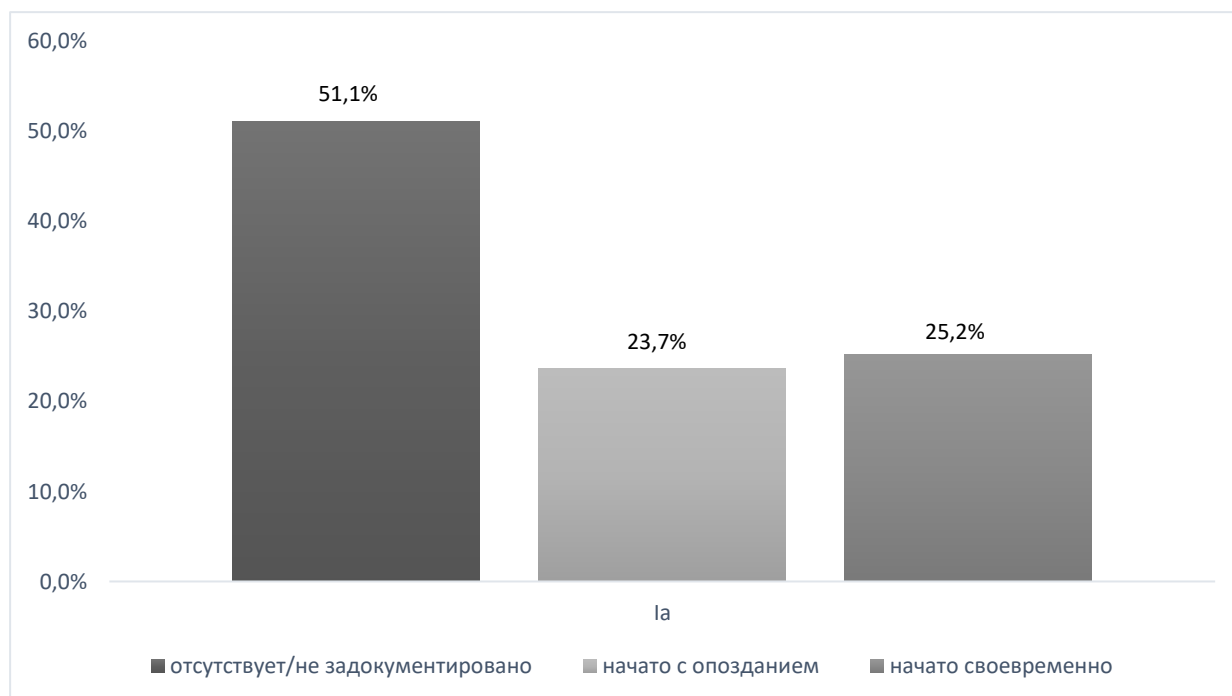


Рисунок 3.2 Сроки начала ферротерапии

Несмотря на это, отмечается низкий уровень коррекции ЖДА только с помощью диетотерапии или назначения поливитаминных комплексов. Так,

процент диетической коррекции без назначения препаратов железа составил 3,0% (4), а назначение только витаминов – 2,2% (3).

Оценка назначения и дозы препарата проводилась в соответствии с официальной инструкцией.

- **Феррум Лек** (железа (III) гидроскид полимальтозат) в сиропе: дети до 1 года 2,5-5 мл (25-50 мг железа); дети 1-12 лет 5-10 мл (50-100 мг железа).
- **Мальтофер** (железа (III) гидроскид полимальтозат) в каплях: дети до 1 года 10-20 капель; дети 1-12 лет 20-40 капель; дети старше 12 лет 40-120 капель. В сиропе: дети до 1 года 2,5-5 мл (содержание железа 25-50 мг); дети 1-12 лет 5-10 мл (содержание железа 50-100 мг); дети старше 12 лет 10-30 мл (содержание железа 100-300 мг). Длительность лечения – не менее 2 месяцев.
- **Ферлатум** (железа (III) протеин сукциниллат) начиная с периода новорожденности по 1,5 мл/кг массы тела в сутки (в количестве, эквивалентном 4 мг/кг/сутки Fe^{3+}) в 2 приема.
- **Активферрин** (железа (II) сульфат гептагидрат + серин) в каплях: суточная доза устанавливается из расчета 5 капель/кг, кратность назначения – 2-3 раза в сутки. Грудные дети: средняя доза составляет 10-15 капель 3 раза в сутки; дети дошкольного возраста: средняя доза 25-35 капель 3 раза в сутки; дети школьного возраста: средняя доза – по 50 капель 3 раза в сутки. Детям старше 2 лет предпочтительнее назначать препарат в форме сиропа. Суточная доза составляет 5 мл/12 кг массы тела. Средние дозы для детей дошкольного возраста составляют 5 мл 1-2 раза в сутки; для детей школьного возраста – 5 мл 2-3 раза в сутки.
- **Гемофер** (железа (II) хлорид): до 1 года – 15-30 мг (9-19 капель) в сутки; 1-12 лет – 45 мг (28 капель) 1-2 раза в сутки; старше 12 лет – 45 мг (28 капель) 2 раза в сутки. Длительность лечения не менее 2 месяцев (в тяжелых случаях 2-3 месяца). После достижения терапевтического эффекта прием препарата в профилактических дозах должен быть продолжен в течение нескольких месяцев.

- **Фенюльс** (железа (II) сульфат + аскорбиновая кислота) противопоказан в детском возрасте.

Наиболее часто назначались препараты ГПМ железа. В 3% случаев были назначены препараты, не разрешенные в детском возрасте (рис. 3.3).

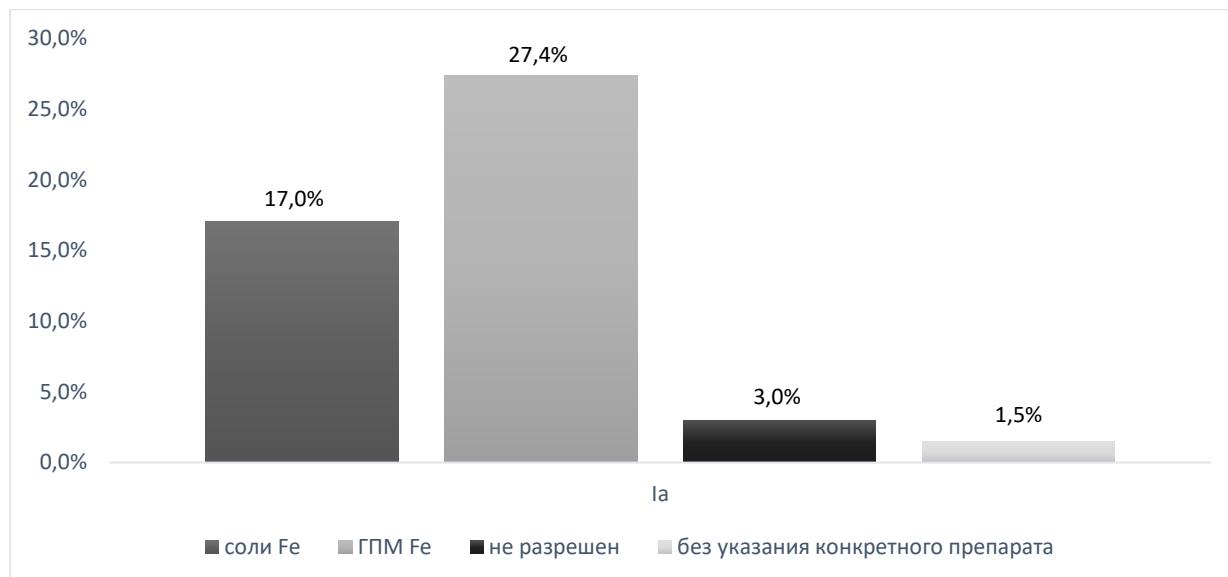


Рисунок 3.3 Выбор препаратов железа в подгруппах сравнения

Еще в 3 случаях, когда указан конкретный препарат, в форме 112/у отсутствовали данные о назначенной дозе препарата. Таким образом, 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 (рис. 3.4). Мы проанализировали в каких случаях происходило нарушение дозирования. Оказалось, 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 ($p=0,049$). Изучение произвольных таблиц сопряженности показало достоверные различия между группами: $\chi^2(2, n=57) = 6,5$ $p=0,040$.

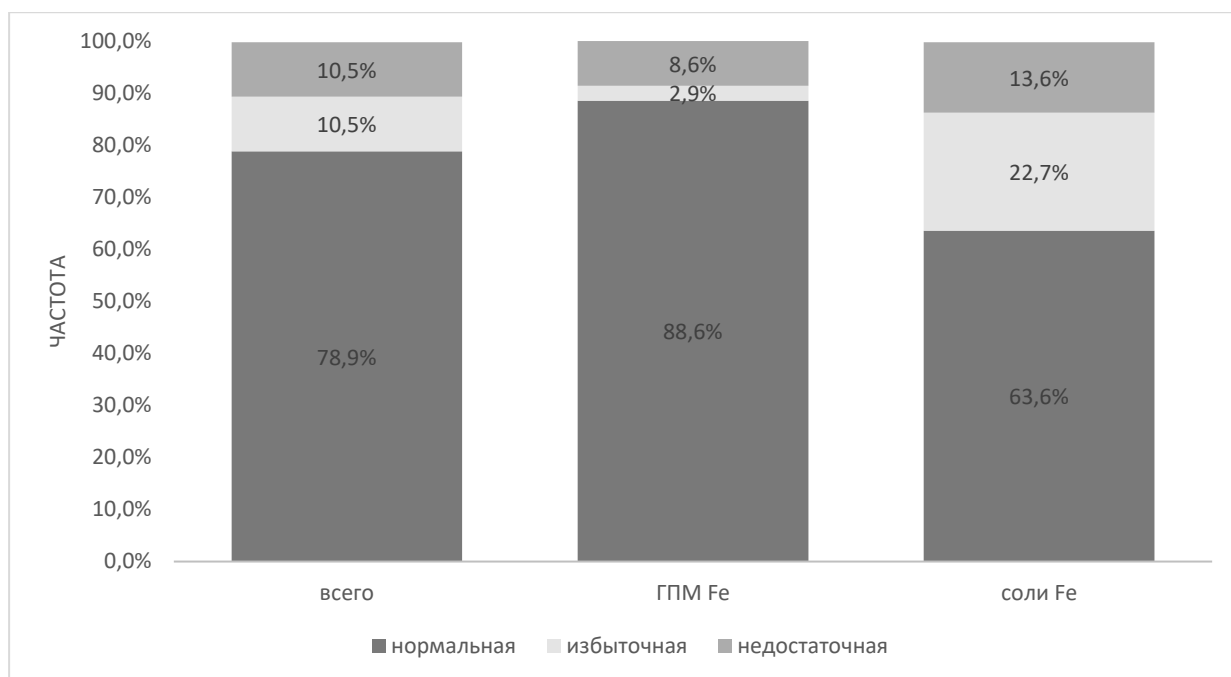


Рисунок 3.4 Дозировка железа в зависимости от класса препарата

Данные о продолжительности лечения имелись в форме 112/у только у 19 детей (28,8% из тех, кому назначен препарат железа) и в половине случаев (11 – 57,9%) ферротерапия назначена только на 2 недели, в остальных случаях – на 4 недели.

Консультация гематолога проведена в 4,4% (6) случаев, одному ребенку потребовалось стационарное лечение по поводу ЖДА.

Контроль эффективности проведенной терапии, независимо от того, была ли она начата вовремя, через 1 месяц \pm 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.

Данную тенденцию иллюстрирует следующий **клинический пример**.

Пациент Г.Д., родился от 3 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, хронической внутриутробной гипоксии, хронической никотиновой интоксикации, 3 родов в заднем виде затылочного предлежания, с ранним излитием околоплодных вод. Маме 40 лет, занимается неквалифицированным трудом, папе 26 лет (брак не зарегистрирован). Вес при рождении 2970 г (при выписке – 2820 г), длина – 55 см. Находился на естественном вскармливании до 9 месяцев. На первом году жизни дважды переболел ОРВИ. По поводу ОРВИ в 6 месяцев находился на стационарном лечении, где на прием фенспирида отмечалась аллергическая реакция в виде сыпи. В год вес 12,3 кг, рост 78 см.

Ребенок имеет множественные «классические» факторы риска ЖДА: высокий паритет беременности, низкий уровень образования матери, осложненный акушерский анамнез, значительная прибавка в весе на первом году жизни.

Первый ОАК проведен в 3 месяца: WBC $6,8 \times 10^9$ /л, Hb 106 г/л, СОЭ 5 мм/ч. Другие параметры не определялись. Обнаружено снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы. На следующий день проведен повторный ОАК, видимо, для исключения ошибочного определения анемии. В повторном ОАК уровень гемоглобина 92 г/л. Назначена ферротерапия солевым препаратом (Актиферрин) в возрастной дозировке и поливитаминный комплекс. Следующий ОАК проведен через месяц: WBC $4,6 \times 10^9$ /л, RBC $4,04 \times 10^{12}$ /л, Hb 117 г/л, Ht 27,7%, MCV 68,6 фл, MCH 29,0 пг, MCHC 42,2 г/л, RDW 10%, PLT 267×10^9 /л, СОЭ 4 мм/ч. Несмотря на сохраняющуюся гипохромию, учитывая нормализацию уровня гемоглобина, было констатировано выздоровление ребенка и ферротерапия прекращена.

Следующий ОАК проведен в стационаре в возрасте 6 месяцев, обнаружена гипохромная (цветовой показатель 0,77) анемия средней степени тяжести (Эр $3,31 \times 10^{12}$ /л, Hb 85 г/л), проведена терапия солевым препаратом (Гемофер), дозировка и продолжительность терапии не известна. Кроме того, назначены препараты группы В (В6 и В12) и противодиарейное средство, средство

нормализующее микрофлору кишечника (Хилак форте). Рекомендовано лечение анемии амбулаторно, контроля ОАК не было.

Записей о выполнении рекомендаций в форме 112/у нет. ОАК проведен через месяц (7 месяцев жизни). Обнаружена гипохромная (цветовой показатель 0,78) анемия легкой степени тяжести ($\text{Эр } 3,58 \times 10^{12}/\text{л}$, $\text{Hb } 93 \text{ г/л}$). Вновь назначен препарат железа, однако уже другой группы – железа (III) гидроскид полимальтозат (Феррум Лек), видимо, в связи с «неэффективностью» предыдущей терапии. Контроль проведен только через 4 месяца (11 месяцев жизни), в ОАК положительной динамики не отмечалось ($\text{Hb } 93 \text{ г/л}$ – определен один показатель), ферротерапия продолжена, но добавлено противодиарейное средство, средство нормализующее микрофлору кишечника (Хилак форте) и поливитаминный комплекс. Доза препарата железа соответствует инструкции – 5 мл 1 раз в день, однако расчет на килограмм массы тела не проведен и, учитывая вес ребенка в год, доза является недостаточной.

В 12 месяцев проведен контроль ОАК, гипохромия сохраняется ($\text{MCV } 71,4 \text{ фл}$, $\text{MCH } 20,4 \text{ пг}$, $\text{MCHC } 28,6 \text{ г/л}$, $\text{RDW } 16,1\%$), но уровень гемоглобина соответствует нижней границе возрастной нормы ($\text{RBC } 5,39 \times 10^{12}/\text{л}$, $\text{Hb } 110 \text{ г/л}$). За последующие два года жизни ребенку не проведено ни одного анализа крови. Таким образом, общая продолжительность анемии составила почти 1 год, ребенок необоснованно получал ряд препаратов из-за недостаточной продолжительности терапии и отсутствия адекватного контроля.

Продолжительность анемии определялась как число месяцев от первого ОАК со сниженным уровнем гемоглобина до первого ОАК с нормальным уровнем гемоглобина. Очевидно, что на полученные результаты повлиял промежуток между лабораторными исследованиями. Однако ретроспективный характером наблюдения не позволяет оценить продолжительность заболевания другим образом и, даже учитывая эти ограничения, дает представление о реальной продолжительности. Мы не ожидаем, что в период времени, разделяющий анализы, произошло спонтанное выздоровление, а затем – повторное снижение гемоглобина.

У большинства детей (77 – 57,0%) продолжительность анемии не превышала 3 месяцев (рис. 3.5), тем не менее у трети детей низкий уровень гемоглобина наблюдался в течение 6-12 месяцев, а еще у 9,6% (13) – больше года.

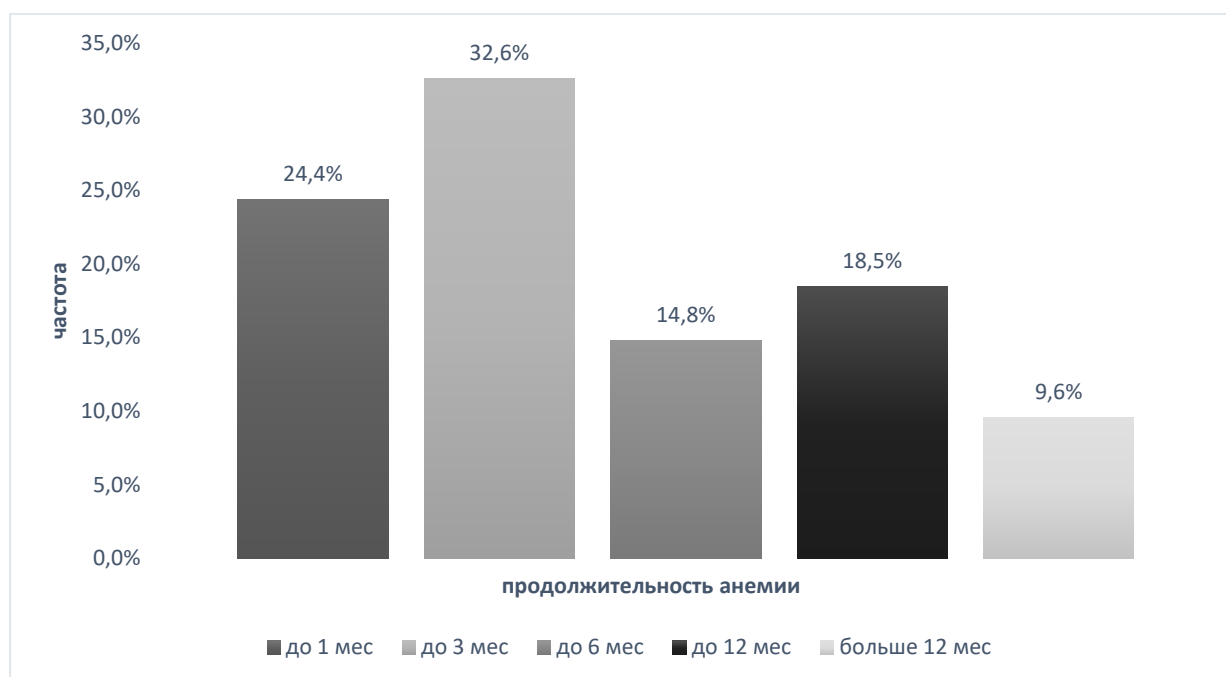


Рисунок 3.5 Продолжительность течения анемии, определенная по ОАК

Повторный эпизод анемии определялся как обнаружение гемоглобина ниже возрастной нормы, которому предшествовал ОАК с нормальным уровнем гемоглобина после предыдущего снижения. Повторные эпизоды анемии отмечались у 33,3% (45), причем у 5 (3,7%) детей – более одного раза. У 7 (5,2%) детей произошло изменение степени тяжести анемии с легкой до среднетяжелой.

Так как в рамках изучения долгосрочного влияния ЖДА в раннем возрасте мы собрали информацию о состоянии здоровья, результатах лабораторного и инструментального обследования детей от рождения до 13 лет, мы смогли проанализировать динамику уровня гемоглобина в старшем возрасте. Оказалось, что повторные эпизоды снижения гемоглобина в ОАК обнаруживаются и после 3 лет (рис. 3.6).

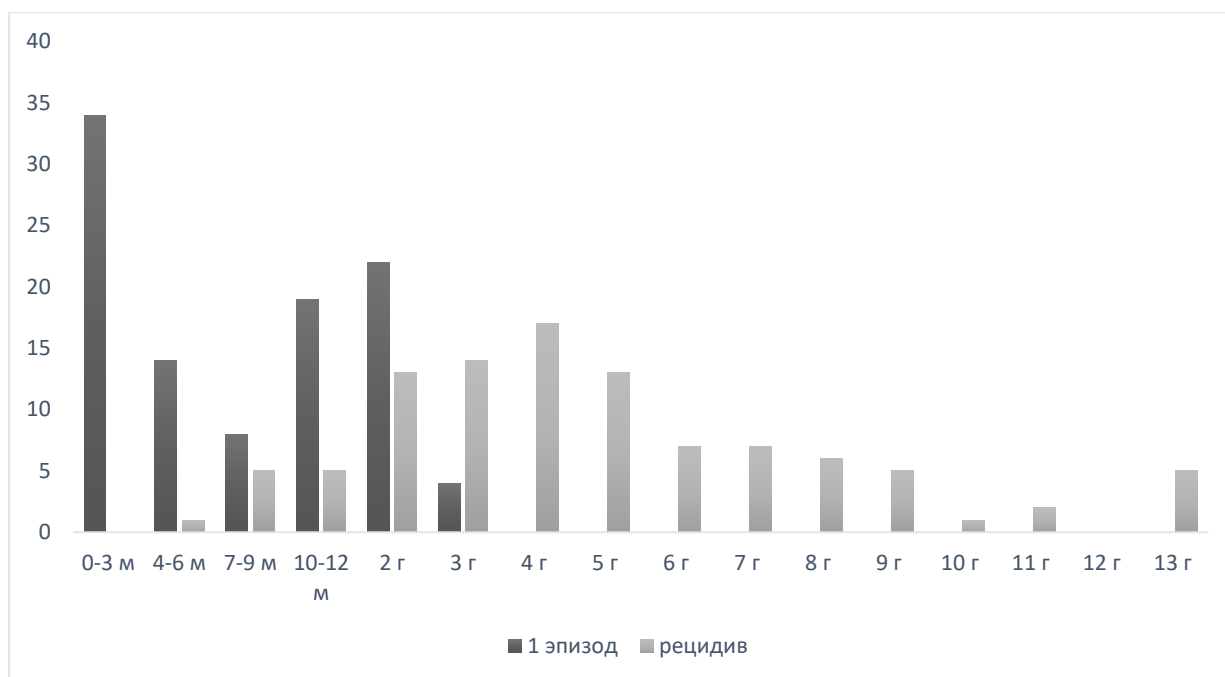


Рисунок 3.6 Снижение уровня гемоглобина в ОАК у детей 13 лет

Клинический пример 2.

Пациент Б.М. (подгруппа Па). Родился от 5 беременности, протекавшей на фоне носительства стафилококка, 2 срочных самопроизвольных родов. Вес при рождении 3100 г (при выписке – 3200 г), длина – 50 см. Находился на естественном вскармливании до 1 месяца. В год вес 11,1 кг, рост 75 см.

Первый ОАК проведен в 3 месяца, обнаружена анемия легкой степени тяжести (Hb 96 г/л). Назначен солевой препарат, не разрешенный к применению в детском возрасте (Ферроплекс) и фолиевая кислота. Контроль проведен через 4 месяца (7 месяц жизни), анемия сохраняется (Hb 88 г/л), продолжена терапия Ферроплексом. В 10 месяцев жизни в ОАК уровень гемоглобина 100 г/л, терапия прекращена, в 12 месяцев уровень гемоглобина – на тех же значениях. На третьем году жизни уровень гемоглобина находился в пределах от 108 до 90 г/л, на четвертом году – от 113 до 90 г/л, на пятом году – 100 г/л. Первый ОАК с нормальным значением гемоглобина зафиксирован в возрасте 6 лет 3 месяцев (рис. 3.7).

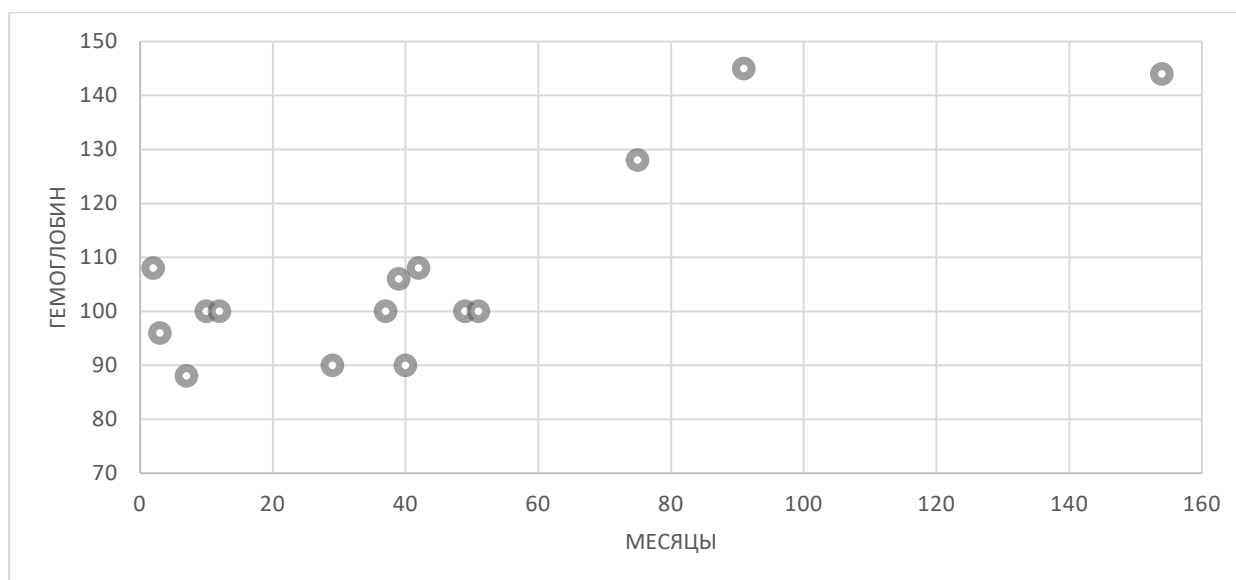


Рисунок 3.7 Уровень гемоглобина пациента Б.М. в течение 13 лет жизни

Таким образом, терапия ЖДА в первичном звене здравоохранения, или, как минимум, ее документирование, не полностью соответствует существующим клиническим рекомендациям. Основными проблемами ведения детей с ЖДА в амбулаторном звене, при условии использования препаратов ГПМ железа, является несоответствие частоты и сроков проведения скрининга стандартам, короткая продолжительность терапии и отсутствие адекватного контроля ее эффективности.

3.2 Анализ соответствия тактики диспансерного наблюдения здоровых детей на педиатрическом участке стандартам

В связи с тем, что оказание медицинской помощи детям с ЖДА, особенно на этапе активного выявления, неразрывно связано диспансерным наблюдением здоровых детей и обнаруженном низком соответствии частоты проведения ОАК стандартам, 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.

Деятельность детской поликлиники осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». Работа участкового врача педиатра регулируется Приказом Минздравсоцразвития

России №28 от 18.01.2006, а оценка эффективности и качества профессиональной деятельности врача участкового педиатра проводится на основании критериев, разработанных Министерством здравоохранения и социального развития России (Приказ №283 от 19.04.2007). В соответствии с ним, критериями эффективности профилактической работы – основного направления деятельности детской поликлиники – является выполнение дородового патронажа беременных и врачебных патронажей детям первого года жизни, охват профилактическими прививками в соответствии с национальным календарем, охват профилактическими осмотрами в декретированные сроки, динамика состояния здоровья детей, удельный вес детей, находящихся на грудном вскармливании. Согласно приказу Минздрава России от 15.07.2016 №520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», ведение медицинской документации и качество осуществления диспансерного наблюдения являются основными критериями качества медицинской помощи в амбулаторных условиях. Введение критерия качества заполнения амбулаторной карты (заполнение всех разделов, предусмотренных амбулаторной картой) позволяет однозначно отождествлять качество медицинской помощи с качеством ведения медицинской документации, а также говорит о необходимости не механического ее заполнения, а об отражении клинического мышления врача [73]. Переход от оценки диспансеризации по объемным показателям на качественные, отражающие состояние здоровья населения, позволит повысить ее результативность [13].

Качество заполнения медицинской документации оценивалось по наличию в форме 112/у данных, являющихся обязательными к отражению в индивидуальной истории развития ребенка: вес тела и длина тела при рождении, продолжительность естественного вскармливания, вес тела и длина тела в возрасте 12 месяцев.

Оценка физического развития с выделением групп риска является основной задачей диспансерного наблюдения детского населения. Уже в Приложении №9 к Приказу Минздрава СССР от 19 января 1983 г. №60 главными задачами в работе участкового врача - педиатра были названы дальнейшее снижение заболеваемости

и смертности детей всех возрастов, обеспечение оптимального физического и нервно-психического развития детей путем широкого внедрения комплекса профилактических мероприятий как специфического, так и неспецифического характера [1]. Обнаружено, что антропометрические показатели при рождении отражены в обменной карте у большинства детей. Вес при рождении не отражен 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.

Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что питание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Питание на первом году жизни «программирует» метаболизм таким образом, что те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний: таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие. В настоящее время питание детей первого года жизни в РФ во многих случаях является неадекватным и характеризуется недостаточной распространенностью грудного вскармливания, ранним введением в питание неадаптированных молочных смесей, неоптимальными сроками назначения и ассортиментом продуктов прикорма [53]. В связи с этим важной задачей педиатрической службы является организация естественного вскармливания как минимум на протяжении первых 9-12 месяцев жизни ребенка. Данные о раннем переводе на искусственное вскармливание помогут выделить детей групп риска по развитию различных заболеваний и провести их профилактику. Недостаточное внимание участкового педиатра к проблемам вскармливания в процессе наблюдения за ребенком несет опасности чрезмерного раннего назначения прикорма до 4 месяцев, использование

неадекватных молочных смесей и как следствие развитие аллергических реакций и серьезных расстройств пищеварения [95]. 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.

Проанализировано оформление отказов родителей ребенка от проведения профилактических вакцинаций на первом году жизни. Всего по данным формы 112/у зарегистрировано 11,8% (27) отказов и ни в одном случае форма отказа не была прикреплена к форме 112/у.

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 [4].

Резюме

Обнаружено низкое соответствие обследования детей стандартам: только 11,9% (16) детей с ЖДА ОАК на первом году проведен в сроки, регламентированные приказом. У 2,2% (3) детей не проведено ни одного ОАК на первом году жизни. В подгруппе здоровых детей частота соответствия обследования стандартам выше – 34,4% (32), а изучение произвольных таблиц сопряженности показало, что различия между подгруппами достоверны: $\chi^2 (2, n=228) = 27,1 p < 0,001$.

Наиболее часто анемия выявлена у детей в первые три месяца жизни (70 – 51,9%), однако на долю случаев, выявленных при активном обращении пациента с жалобами, приходится только 15,6% (21) случаев.

В большинстве случаев обнаружена гипохромная (56 – 41,5%) анемия легкой степени тяжести (110 – 81,5%). В то же время в трети случаев характер анемии определить невозможно.

Терапия ЖДА в первичном звене здравоохранения не полностью соответствует клиническим протоколам и рекомендациям: в форме 112/у

отсутствовали записи о проведенном лечении ЖДА у 51,1% (69) детей Ia подгруппы, однако произошел отказ от терапии ЖДА только с применением диетотерапии (4 – 3,0%) и поливитаминных комплексов (3 – 2,2%). Наиболее часто назначались препараты гидроксидполимальтозного комплекса (ГПМ) железа – в 27,4% (37) случаев. Данные препараты выгодно отличались от солевых препаратов низким уровнем ошибок дозирования – $\chi^2(2, n=57) = 6,5, p=0,040$.

Сохраняется проблема неадекватного контроля за терапией. 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. Результатом неверной тактики лечения и контрольного обследования является высокая частота повторных эпизодов снижения гемоглобина (45 – 33,3% детей) и высокая продолжительность анемии – в 28,1% (38) более 6 месяцев.

Основными проблемами ведения детей с ЖДА в амбулаторном звене, при условии использования препаратов ГПМ железа, является несоответствие частоты и сроков проведения скрининга стандартам, короткая продолжительность терапии и отсутствие адекватного контроля ее эффективности.

Оценка качества оказания медицинской помощи детям первого года жизни в амбулаторных условиях по результатам изучения формы 112/у показала высокий процент отсутствия в 1 год антропометрических показателей и, соответственно, отсутствие оценки физического развития. Вес в 1 год не указан у 21,5% (49) детей I группы, рост – у 22,8% (52). Продолжительность естественного вскармливания не отражена у 46,1% (105) детей I группы. При переводе на искусственное вскармливание расчет питания не обнаружен ни в одном случае. В случае отказа родителей ребенка от проведения профилактических вакцинаций на первом году жизни (27 – 11,8%) форма отказа не оформлена ни в одном случае. Несмотря на высокий процент охвата детей первого года жизни профилактическими осмотрами, качество его проведения находится на недостаточном уровне, отсутствует систематический анализ собранной информации.

Глава 4. Результаты ретроспективного анализа факторов риска развития ЖДА у детей в раннем возрасте

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.

4.1. Социальные факторы риска ЖДА в раннем возрасте

Традиционно низкий уровень образования родителей считается фактором риска ЖДА у детей [116, 145, 188, 262], вероятно, через особенности питания ребенка, а также обращаемость за медицинской помощью и последующую приверженность лечению. С другой стороны, необходимо отметить, что, говоря о низком уровне образования и социально-экономическом статусе семей, большинство статей подразумевают крайние проявления. Например, в статье L.N. Nobre et al. уровень образования половины женщин был менее 9 классов, что не позволяет переносить данные результаты на РФ [262]. В связи с этим, мы оценили социальный уровень семьи по занимаемой должности родителей. Все виды деятельности были распределены по категориям: руководитель, специалист, специалист среднего звена, неквалифицированный труд, учащийся, временно безработный (для мужчин), домохозяйка (для женщин). В виду невозможности определения квалификации выполняемого труда индивидуальные предприниматели выделены в отдельную категорию. Социальный уровень семьи в целом определялся по наиболее высокому уровню квалификации.

Достаточно часто авторы, занимающиеся проблемой ЖДА и дефицита железа, отмечают низкий социальный уровень семьи как фактор развития данных состояний, поэтому ожидаемым результатом в нашем исследовании был более высокий процент семей с низким социальным статусом в основной группе [37, 38]. Однако, дети из семей с низким социально-экономическим уровнем в обеих

группах было всего 5%. Ни одна из категорий социально-экономического уровня семьи не является достоверным фактором риска ЖДА в младшем возрасте (таб. 4.1).

Таблица 4.1 Социальный уровень семей групп сравнения

Социальный уровень семьи	Группа I		
	Ia, n=135	Ib, n=93	p _{Ia-Ib}
безработный	5,2% (7)	5,4% (5)	1,000
неквалифицированный труд, среднее специальное образование, учащийся	37,0% (50)	40,9% (38)	0,561
специалист, руководитель	46,7% (63)	41,9% (39)	0,480
нет данных, ИП	11,1% (15)	11,8% (11)	0,868

Наиболее часто матери детей в подгруппе Ia работали специалистом или на руководящих должностях (27,4% - 37), тогда как в подгруппе Ib преобладали домохозяйки (31,2% - 29) (рис. 4.1). Разница в проценте домохозяек в подгруппах является достоверной ($p=0,013$) и данный фактор является защитным в отношении ЖДА (ОШ 0,453 95% ДИ 0,242-0,849). Однако необходимо ответить, что в обеих подгруппах высок процент неполной информации и при изучении произвольных таблиц сопряженности достоверных различий не получено ($\chi^2 (6, n=228) = 9,1 p > 0,05$).

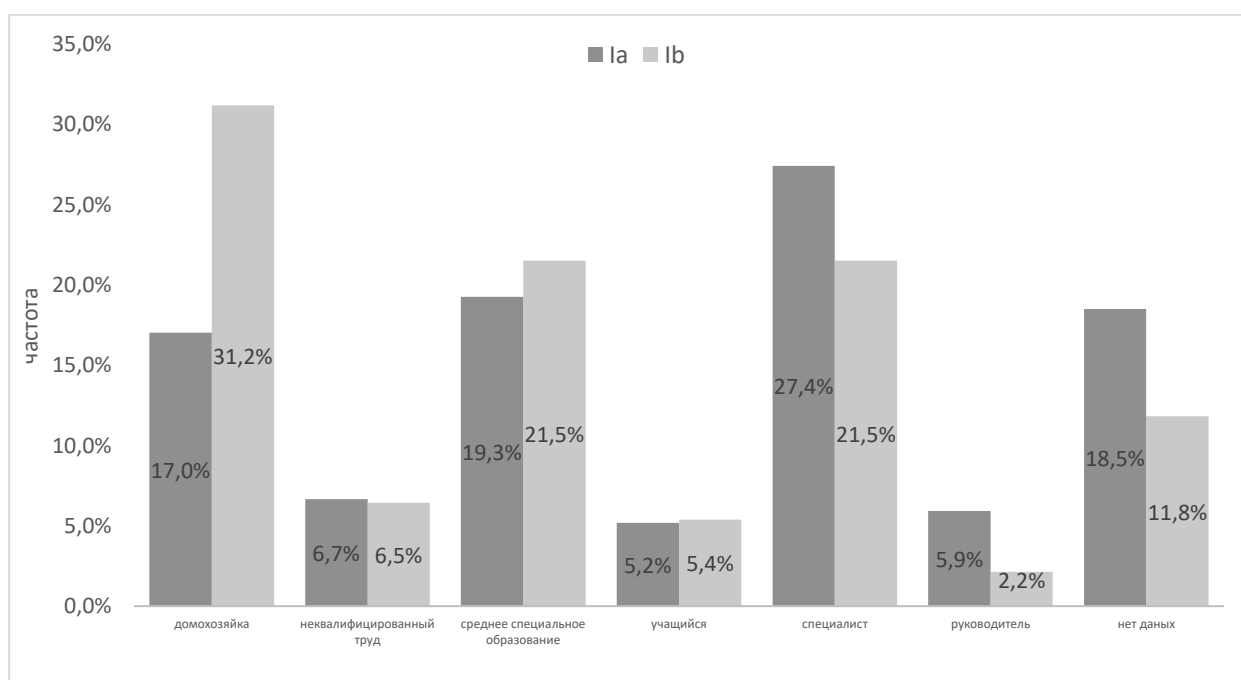


Рисунок 4.1 Социальный уровень матерей детей групп сравнения

Объяснением протективного влияния статуса домохозяйки на ЖДА может быть взаимосвязь между профессией и состоянием здоровья матери, особенностями акушерского анамнеза, то есть риск ЖДА повышает не род занятий женщины, а особенности состояния здоровья в данной социально-экономической группе. Для изучения данной гипотезы мы оценили частоту основной соматической патологии в подгруппах с учетом профессии матери. Ни по одному из видов соматической патологии, так же, как и по видам патологии беременности статистически значимые различия обнаружены не были (таб. 4.2). Единственные значимые отличия касаются острой асфиксии, что, вероятно, является случайным ($p=0,044$).

Таблица 4.2 Особенности состояния здоровья матерей в группе I в зависимости от профессии

Особенности состояния здоровья до беременности, осложнения беременности и родов	Группа I, n=228		p
	Домохозяйка, n=52	Прочее, n=176	
Анемия до беременности	3,8% (2)	4,5% (8)	1,000
Гепатит В, С	5,8% (3)	2,3% (4)	0,197
Сифилис, в т.ч. в анамнезе	1,9% (1)	1,7% (3)	1,000
Патология мочевой системы	19,2% (10)	15,3% (27)	0,511
Патология ЖКТ	5,8% (3)	11,9% (21)	0,303
Ожирение	1,9% (1)	2,8% (5)	1,000
Аллергические заболевания	9,6% (5)	5,1% (9)	0,320
Патология сердечно-сосудистой системы	15,4% (8)	13,6% (24)	0,752
Гинекологическая патология до беременности	0% (0)	6,8% (12)	0,073
Многодетная семья	3,8% (2)	2,8% (5)	0,660
Бесплодие	0% (0)	2,3% (4)	0,576
Гестационная анемия	38,5% (20)	40,3% (71)	0,808
Фето-плацентарная недостаточность	30,8% (16)	29,0% (51)	0,804
Угроза прерывания беременности	15,4% (8)	21,6% (38)	0,316
Гестационный пиелонефрит	17,3% (9)	13,6% (24)	0,516
Преэклампсия	17,3% (9)	28,4% (50)	0,098
Хронические урогенитальные инфекции	11,5% (6)	6,8% (12)	0,288
Риск реализации ВУИ	9,6% (5)	10,2% (18)	1,000
Хроническая никотиновая интоксикация	3,8% (2)	1,1% (2)	0,224
Многоплодная беременность	1,9% (1)	3,4% (6)	1,000
Преждевременные роды	7,7% (4)	4,0% (7)	0,278
Оперативное родоразрешение	32,7% (17)	32,4% (57)	0,967
Крупный плод	7,7% (4)	6,8% (12)	0,764
Острая асфиксия	0% (0)	8,0% (14)	0,044
Патология плаценты	0% (0)	4,0% (7)	0,356
Многоводие	3,8% (2)	0,6% (1)	0,131

Маловодие	0% (0)	1,1% (2)	1,000
Отсутствие наблюдения во время беременности	5,8% (3)	1,1% (2)	0,080
I беременность	36,5% (19)	58,0% (102)	0,007

Неполные семьи в подгруппе детей с ЖДА встречались не чаще, чем в подгруппе здоровых: 6,7% (9) и 5,4% (5) соответственно ($p=0,784$).

Таким образом, несмотря на данные литературы, социальный уровень не оказывает значительного влияния на риск развития ЖДА в раннем возрасте. Фактором, влияющими на развитие ЖДА в раннем возрасте, является профессия мамы, вероятно, за счет особенностей организации ухода за ребенком.

4.2. Биологические и антенатальные факторы риска ЖДА в раннем детском возрасте

4.2.1 Состояние здоровья родителей

Одним из факторов, определяющих здоровье детей, и риск ЖДА в частности, является состояние здоровья родителей до и во время беременности. Состояние здоровья матери детей оценивалось по протоколам дородовых патронажей и данным формы 113/у.

Возраст матери абсолютного большинства детей обеих подгрупп был от 18 до 35 лет (таб. 4.3). Около 10% составляют женщины старшего возраста, самой малочисленной категорией являются юные первородящие – не превышают 4%. Достоверных различий возраста матерей здоровых детей и детей с ЖДА не обнаружено.

Таблица 4.3 Возраст матерей детей групп сравнения

Возраст	Группа I, n=228		p_{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
18-35 лет	87,4% (118)	83,9% (78)	0,453
до 18 лет	0,7% (1)	0% (0)	1,000
старше 35 лет	7,4% (10)	10,8% (10)	0,256
нет данных	4,4% (6)	5,4% (5)	0,762
Всего	100,0% (135)	100,0% (93)	

Возраст отца детей подгрупп сравнения так же достоверно не отличался (таб. 4.4).

Таблица 4.4 Возраст отцов детей групп сравнения

Возраст	Группа I, n=228		p _{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
18-45 лет	79,3% (107)	83,9% (78)	0,379
до 18 лет	0% (0)	0% (0)	-
старше 45 лет	4,4% (6)	1,1% (1)	0,245
нет данных	16,3% (22)	15,1% (14)	0,800
Всего	100,0% (135)	100,0% (93)	

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_{Ia-Ib}=0,245).

Анализ состояния здоровья матерей показал отсутствие различий по большинству видов патологии (рис. 4.2).

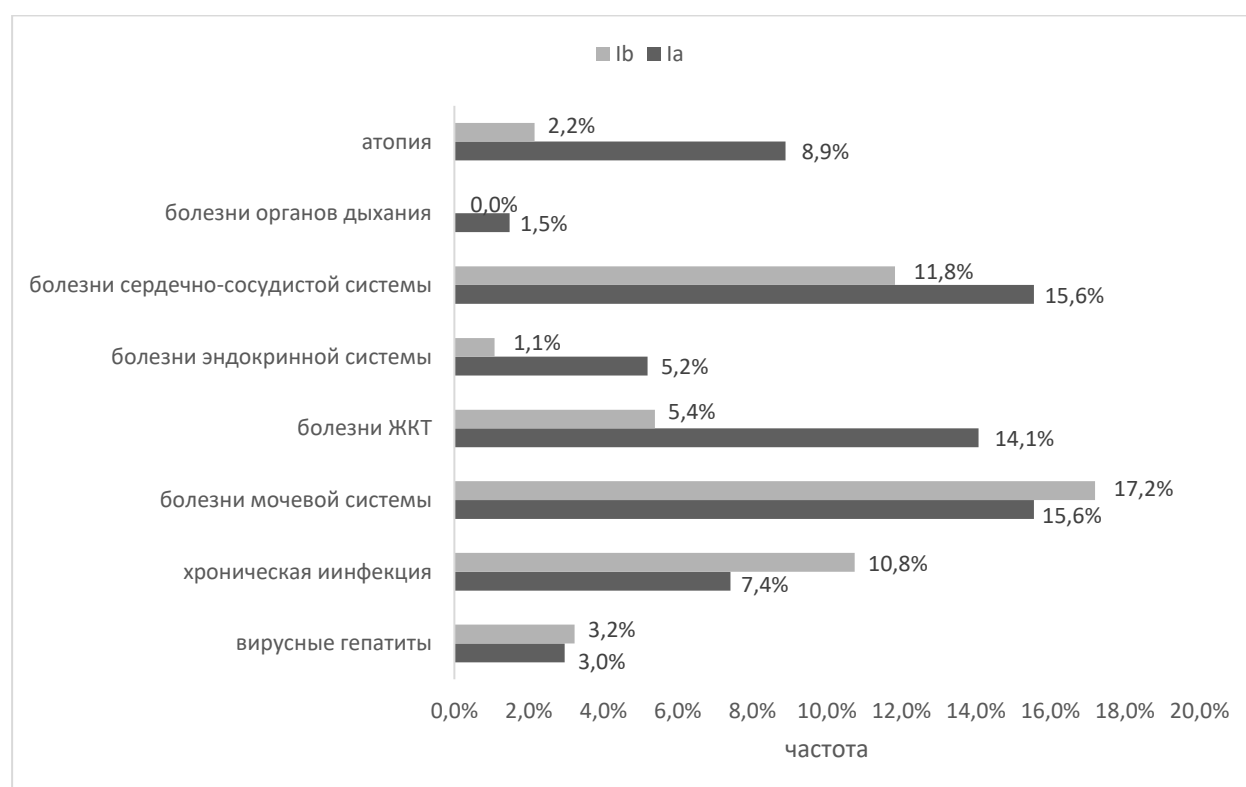


Рисунок 4.2 Заболеваемость матерей в подгруппах

Исключение составляет патология ЖКТ и аллергические заболевания, которые достоверно чаще (таб. 4.5).

Исключение составляет патология ЖКТ и аллергические заболевания, которые встречались у матерей детей с ЖДА достоверно чаще (таб. 4.5).

Таблица 4.5 Частота отдельных видов соматической патологии у матерей детей групп сравнения

Вид патологии	Группа I, n=228		p _{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
хронические заболевания ЖКТ	14,1% (19)	5,4% (5)	0,047
аллергические заболевания	8,9% (12)	2,2% (2)	0,048

Кроме того, в подгруппе с ЖДА у матерей чаще встречалась гинекологическая патология: 8,2% (11) по сравнению с 1,1% (1) в группе Ib (p=0,030).

При изучении таблиц сопряжения обнаружено, что риск ЖДА в первые три года жизни повышает наличие у матери болезней ЖКТ ОШ 2,883 (95% ДИ 1,036-8,021) и гинекологической патологии ОШ 8,161 (95% ДИ 1,035-64,344), возможно, как предиктора общего неблагоприятного течения беременности.

4.2.2 Особенности течения антенатального периода

Одним из факторов риска развития ЖДА у детей младшего возраста могут быть особенности течения пренатального и раннего неонатального периода. Так, к известным факторам риска относится недоношенность и низкий вес при рождении [31, 34, 114, 273]. С учетом этого, а также выявленных различий в частоте гинекологической патологии, проведен анализ акушерского анамнеза детей в подгруппах.

Процент женщин, не наблюдавшихся во время беременности в женской консультации, был небольшим в обеих подгруппах: 3,0% (4) в подгруппе Ia и 1,1% (1) в подгруппе Ib, несмотря на несколько большую частоту в подгруппе с ЖДА, достоверной разницы не обнаружено (p_{Ia-Ib}=0,651).

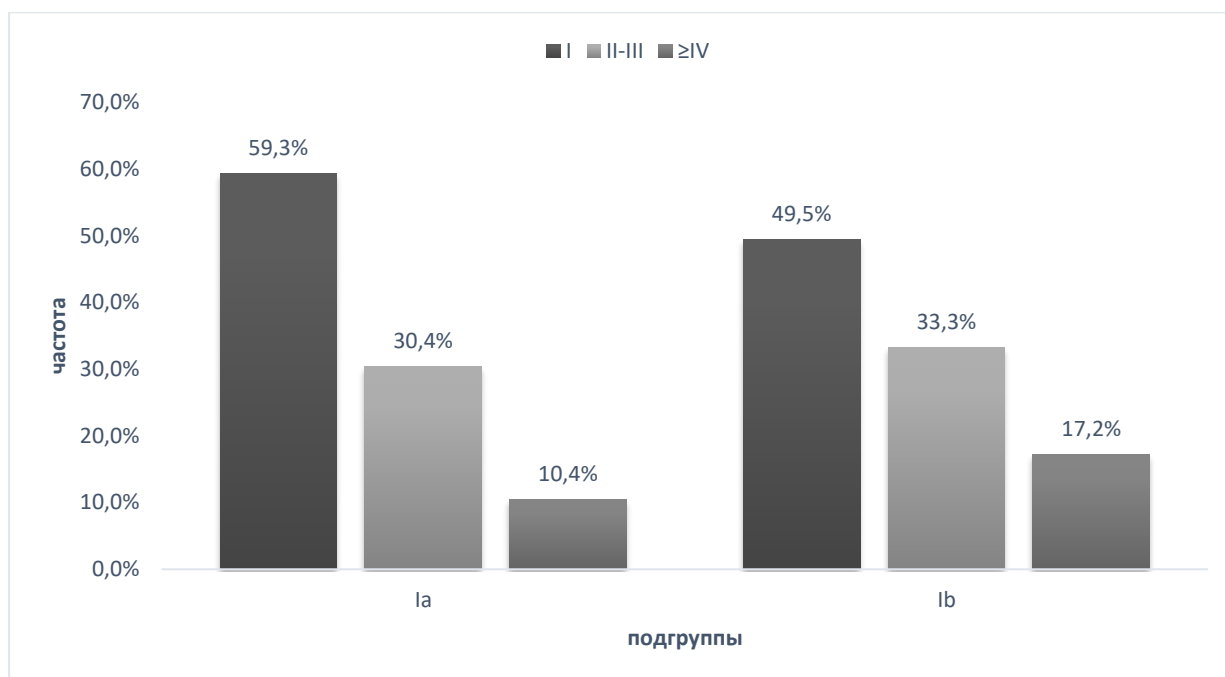


Рисунок 4.3 Порядковый номер беременности, от которой были рождены дети групп сравнения

Традиционно высокий паритет беременности считается фактором риска ЖДА за счет истощения запасов железа у матери и, соответственно, к неадекватного накопления железа в период внутриутробного развития [9]. Несмотря на это, большинство детей обеих подгрупп рождены от первой беременности (рис. 4.3) и порядковый номер беременности значимо не отличался ($\chi^2(4, n=228) = 3,6$ $p=0,457$). С одинаковой частотой в группах сравнения встречались дети, рожденные от беременности с высоким порядковым номером, обусловленным бесплодием: 1,5% (2) в Ia подгруппе и 2,2% (2) в Ib подгруппе ($p=1,000$).

Изучение частоты патологических состояний во время беременности показало, что наиболее часто в обеих подгруппах встречалась гестационная анемия и хроническая плацентарная недостаточность (таб. 4.6). При этом ни один из видов патологии беременности не встречался в подгруппе с ЖДА чаще, чем в подгруппе здоровых. Анализ отношения шансов риска возникновения ЖДА в раннем возрасте при различных видах патологии беременности показал, что ни один из видов патологии беременности не явился значимым фактором риска.

Таблица 4.6 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

Особого внимания заслуживает частота гестационной анемии – основного, по мнению многих исследователей, фактора риска ЖДА у новорожденных [34, 36, 114, 226]. По нашим данным, разницы между подгруппами не получено. Однако, возможным объяснением данному явлению может быть, не только истинное отсутствие влияния низкого уровня гемоглобина у матери во время беременности на риск развития анемии у ребенка, но и неправильная оценка результатов ОАК в женской консультации. В нашем исследовании только незначительный процент амбулаторных карт содержал данные об уровне гемоглобина матери, в абсолютном большинстве случаев был только диагноз анемии легкой степени. Снижение уровня гемоглобина с наступлением беременности происходит у всех здоровых, не имеющих дефицит железа беременных женщин с целью приспособления к гиперволемии и потребностям плода в железе [214, 344]. Значения гемоглобина у здоровых беременных уменьшаются в течение всего первого триместра, достигают своего минимума во втором триместре и повышаются в третьем [20, 340]. Поэтому нижняя граница нормы уровня гемоглобина для беременных установлена на уровне 105 г/л в I и III триместре и 110 г/л во II триместре [20].

В Ia подгруппе значимо чаще встречались недоношенные дети: 7,4% (10) по сравнению с 1,1% (1) в группе здоровых ($p=0,030$), тем не менее, при расчете отношения шансов не получено достоверных различий: ОШ 7,360 (95% ДИ 0,926-

58,515), что, на наш взгляд, в первую очередь связано с низкой частотой преждевременных родов в подгруппах.

Таким образом, связь между высоким паритетом и ЖДА у новорожденного, также, как и между гестационной анемией и ЖДА у новорожденного, не является строго прямолинейной, неблагоприятное течение беременности оказывает ограниченное влияние на риск развития ЖДА в раннем детском возрасте.

4.2.3 Особенности интранатального и раннего неонатального периода

При анализе особенностей течения родов обнаружено, что практически все виды патологии встречались в подгруппах одинаково часто (таб. 4.7). Исключение составляет острая асфиксия, которая встречалась в подгруппе Ia реже, чем у здоровых ($p=0,023$), что, вероятно, связано со случайным распределением.

Таблица 4.7 Особенности течения родов в подгруппах

Патология родов	Группа I, n=228		p_{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
быстрые, стремительные роды	1,5% (2)	0% (0)	0,515
оперативное родоразрешение	36,3% (49)	26,9% (25)	0,134
раннее излитие околоплодных вод	35,6% (48)	26,9% (25)	0,166
обвитие пуповиной	17,0% (23)	16,1% (15)	0,857
крупный плод	4,4% (6)	10,8% (10)	0,041
острая асфиксия	3,0% (4)	10,8% (10)	0,023
родоусиление, родостимулирование	5,2% (7)	10,8% (10)	0,072
патология плаценты	4,4% (6)	1,1% (1)	0,245
патология предлежания плода	9,6% (13)	3,2% (3)	0,070

Таким образом, интранатальные факторы не влияют на риск развития ЖДА в раннем возрасте.

В два раза реже, чем в подгруппе Ib в подгруппе Ia устанавливался диагноз «крупный плод» ($p=0,041$), однако расчет отношения шансов не показал значимого влияния данной особенности на риск ЖДА в раннем возрасте (ОШ 0,381 95% ДИ 0,134-1,089). Также и синдром задержки внутриутробного развития встречался

чаще, хотя и без нужной степени достоверности, у детей без ЖДА: 22,6% (21) против 15,6% (21) у детей с ЖДА ($p=0,182$).

Таблица 4.8 Масса тела детей групп сравнения при рождении

Масса тела при рождении	Группа I, n=228		P_{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
$> -3\sigma$	1,5% (2)	0% (0)	0,515
$-2-3 \sigma$	2,2% (3)	0% (0)	0,272
$-1-2 \sigma$	9,6% (13)	9,7% (9)	0,991
-1σ	28,1% (38)	36,6% (34)	0,181
$+1 \sigma$	47,4% (64)	34,4% (32)	0,050
$+1-2 \sigma$	9,6% (13)	17,2% (16)	0,095
$+2-3 \sigma$	1,5% (2)	2,2% (2)	1,000
Me, г $\pm \sigma$	3306,3 \pm 493,8	3403,4 \pm 467,7	0,136

Антропометрические данные при рождении оценены в соответствии с рекомендациями ВОЗ [7]. Масса тела при рождении у абсолютного большинства детей обеих групп ожидаемо оказалась в пределах средних значений (от -1σ до $+1\sigma$) и средняя масса тела составила $3346,8\pm 484,4$ грамм. У детей с анемией средняя масса тела при рождении была на 100 грамм ниже, а также чаще отмечалась низкая масса тела при рождении (таб. 4.8), однако различия не достоверны. Также не отличалась и потеря массы тела после рождения: по сравнению с весом при выписке до 6% массы тела потеряли 66,7% (90) детей подгруппы Ia и 73,1% (68) детей подгруппы Ib ($p=0,298$). Патологическая потеря массы тела $\geq 11\%$ зафиксирована у 0,7% (1) и 2,2% (2) детей соответственно ($p=0,569$).

Значения длины тела при рождении по сравнению со стандартами смещены в сторону более высоких (рис. 4.4). 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 ($p=0,155$).

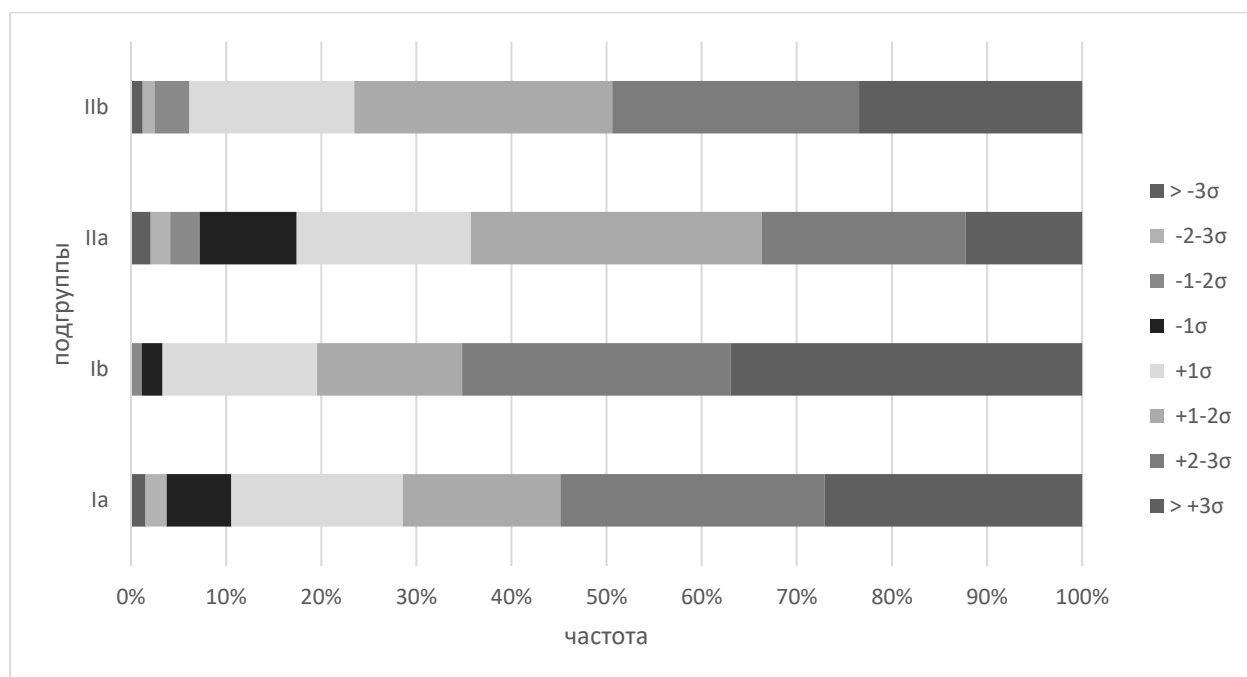


Рисунок 4.4 Длина тела детей групп сравнения при рождении

Изучение массы тела в зависимости от длины детей показало, что в большинстве случаев значения смещены в сторону меньше средних. В подгруппе Ia меньше 2 сигмальных отклонений масса тела по длине находилась у 27,4% (37) детей, в подгруппе Ib – у 35,5% (33), различия не достоверны ($p=0,196$).

4.2.4 Влияние отдельных состояний на первом году жизни на развитие ЖДА в раннем детском возрасте

Одним из наиболее важных факторов в развитии ЖДА в раннем возрасте является характер питания. В зарубежной литературе существуют исследования, описывающие связь раннего перевода детей на искусственное вскармливание с ЖДА. Кроме того, определенную роль в развитии ЖДА может играть чрезмерная продолжительность грудного вскармливания [97, 244] и, как следствие, позднее и в неадекватном объеме введение прикорма [286]. В связи с этим, мы изучили особенности вскармливания детей групп сравнения. Так как оценка проводилась по записям в форме 112/у, данные о продолжительности естественного вскармливания получены только у части детей, а сроки, характер и порядок введения прикорма отражен только в единичных случаях и в дальнейшем исследовании не учитывался.

Таблица 4.9 Продолжительность естественного вскармливания в группах сравнения

Продолжительность естественного вскармливания	Группа I, n=228		p _{Ia-Ib}
	Ia, n=135	Ib, n=93	
< 3 месяцев	16,3% (22)	17,2% (16)	0,857
3-9 месяцев	17,0% (23)	21,5% (20)	0,399
> 9 месяцев	23,0% (31)	11,8% (11)	0,030
нет данных	43,7% (59)	49,5% (46)	0,392

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 (таб. 4.9) и это является фактором риска ЖДА: ОШ 2,222 (95% ДИ 1,054-4,687). Однако необходимо отметить, что практически в половине случаев в форме 112/у отсутствовали сведения о продолжительности грудного вскармливания, что, несомненно, могло повлиять на полученные результаты.

Мы оценили частоту патологии неонатального периода, которая с крайне малой вероятностью связана с развитием ЖДА, однако отражает изначальное состояние здоровья ребенка. К данным видам патологии мы отнесли неонатальную желтуху, риск реализации ВУИ, СЗВУР, респираторный дистресс-синдром, родовые травмы и, отдельной категорией, врожденные пороки и аномалии развития.

Наиболее частой патологией в обеих подгруппах было перинатальное поражение ЦНС, частота которого составила у детей с ЖДА 85,9% (116), а у здоровых – 82,8% (77). Такая высокая частота установления данной патологии говорит в первую очередь о гипердиагностике и, так как в связи с ретроспективным характером исследования мы не можем оценить использованные критерии диагноза, проанализировать взаимосвязь ПП ЦНС, например, как маркера неблагоприятного течения перинатального и интранатального периода невозможно. Однако, в случае обнаружения различий в психомоторном развитии у

детей с ЖДА и здоровых, одинаковая частота ПП ЦНС в подгруппах ($p=0,522$) позволяет сказать, что особенности перинатального развития не оказали значимого влияния.

К возможным факторам, оказывающим влияние на риск ЖДА, можно отнести неонатальную желтуху и гемолитическую болезнь новорожденных. Неонатальная желтуха отмечена у детей с ЖДА реже, чем у здоровых: 25,2% (34) в подгруппе Ia и 37,6% (35) в подгруппе Ib ($p=0,046$). Гемолитической болезнью новорожденных страдали только 4 ребенка и все они относились к подгруппе Ia ($p=0,147$).

Также мы проанализировали частоту врожденных пороков и аномалий развития в подгруппах. Оказалось, что без необходимого уровня достоверности ($p=0,213$) в целом врожденные аномалии встречались чаще в группе детей с ЖДА, причем в 3 случаях потребовалась хирургическая коррекция. Среди врожденных пороков и аномалий развития наиболее часто встречались малые аномалии развития сердца: открытый артериальный проток, открытое овальное окно, дополнительные трабекулы. Однако обнаружены и пороки развития: ДМЖП выявлен у 3,0% (4) детей подгруппы Ia и у 1 ребенка (1,1%) подгруппы Ib ($p=0,651$).

Второй по частоте находкой группы явилась пиелэктазия и гидронефроз: 4,4% (6) в подгруппе Ia и 1,1% (1) в подгруппе Ib ($p=0,245$). Считать ли пиелэктазию, обнаруженную по результатам УЗИ пороком развития, остается открытым вопросом. Существующие исследования показывают, что в большинстве случаев дилатации мочевого тракта, выявленные антенатально и в раннем неонатальном периоде, спонтанно саморазрешаются, не требуя никакого вмешательства [156, 243]. Другие врожденные пороки и состояния у детей подгрупп сравнения – это расщелина верхней губы, гидронефроз, мегауретр, эпидермальная киста, врожденная тугоухость, полидактилия, пилоростеноз (встречались по одному случаю).

Интересно отметить, что в группе детей с ЖДА достоверно выше частота отказов от вакцинаций: в Ia подгруппе – 15,6% (21) по сравнению с 6,5% (6) в подгруппе Ib ($p=0,042$), что формально повышает риск ЖДА (ОШ 2,671 95% ДИ 1,034-6,901). Конечно очевидной причинно-следственной связи между отказами от вакцинаций и ЖДА не существует, но, во-первых, отказ от вакцинации может быть признаком общего неблагополучия ребенка и, соответственно, скрывать под собой другие риски ЖДА. Во-вторых, отказ от вакцинации может говорить о низком уровне доверия мамы ребенка участковому педиатру, что, в свою очередь, может приводить к невыполнению рекомендаций по уходу, вскармливанию и лечению.

Резюме

Несмотря на литературные данные, социально-экономические факторы в современных условиях оказывают незначительное влияние на формирование ЖДА в младшем возрасте. Наибольшая связь ЖДА обнаружена с уровнем профессиональной квалификации матери, при этом дети домохозяек имеют меньший риск ЖДА в младшем возрасте: ОШ 0,453 (95% ДИ 0,242-0,849). По-видимому, условия ухода за ребенком, организация его питания имеют большее значение, чем социально-экономический уровень семьи.

Состояние здоровья женщин в подгруппах значимо не отличалось. 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). Вероятным объяснением влияния данных состояний является рестриктивный рацион женщины и, возможно, ребенка (назначение элиминационной диеты с целью профилактики развития пищевой аллергии, диетические ограничения при болезнях ЖКТ без пищевой коррекции). Кроме того, фактором риска, возможно, как маркер общего неблагополучия

течения беременности, является гинекологическая патология: ОШ 8,161 (95% ДИ 1,035-64,344).

Несмотря на данные литературы, высокий паритет беременности встречался в подгруппе детей с ЖДА не чаще, чем в подгруппе здоровых. В подгруппе ЖДА достоверно чаще встречались недоношенные дети: 7,4% (10) против 1,1% (1) ($p=0,030$) и достоверно реже дети с высокой массой тела при рождении: 4,4% (6) против 10,8% (10) ($p=0,041$). Тем не менее, изучение отношения шансов для данных параметров не показало необходимую степень достоверности.

В обеих подгруппах обнаружена высокая частота гестационной анемии: 38,5% (52) в подгруппе Ia и 41,9% (39) в подгруппе Ib, однако разницы между подгруппами не обнаружено ($p=0,605$) и гестационная анемия не является фактором риска ЖДА (ОШ 0,867 95% ДИ 0,506-1,486).

Интранатальные факторы не влияют на риск развития ЖДА в раннем возрасте.

Антропометрические показатели при рождении в подгруппе ЖДА имели тенденцию к более низким значениям, однако различия не достоверны. Заболеваемость в неонатальном периоде в подгруппах также не отличалась.

Фактором риска ЖДА является естественное вскармливание более 9 месяцев: ОШ 2,222 (95% ДИ 1,054-4,687). Возможным объяснением является необоснованное снижение объема прикорма в пользу грудного молока, однако требует дальнейшего изучения.

Глава 5. Железодефицитные состояния у здоровых доношенных детей первого года жизни. Результаты проспективного исследования

При планировании проспективного исследования мы руководствовались результатами, полученными в ретроспективном исследовании и литературными данными.

Поскольку на первом году жизни фактором, оказывающим наибольшее влияние на состояние здоровья ребенка, является питание, анализ особенностей факторов риска и состояния здоровья детей с железодефицитными состояниями проводился с учетом вида вскармливания. На естественном вскармливании менее 3 месяцев из 279 детей находилось 83 ребенка (29,7%). При сравнении детей, получавших естественное и искусственное вскармливание, обнаружены статистически значимые различия частоты отдельных осложнений беременности, а также возраста и состояния здоровья матерей (таб. 5.1), что, вероятно, и стало причиной раннего перевода детей на искусственное вскармливание. По остальным параметрам группы сопоставимы.

Таблица 5.1 Статистически значимые отличия акушерского и семейного анамнеза детей, находящихся на естественном и искусственном вскармливании

Характеристики пациентов	Естественное вскармливание, n=196	Искусственное вскармливание, n=83	p
Акушерский анамнез			
Возраст матери ≥ 35 лет	18,4% (36)	6,0% (5)	0,005
Рвота беременных	37,2% (73)	53,0% (44)	0,016
Преэклампсия	9,2% (18)	19,3% (16)	0,023
Оперативное родоразрешение	19,9% (39)	56,6% (47)	<0,001
Вес при рождении $< 2\sigma$	1,5% (3)	8,4% (7)	0,009
Семейный анамнез			
Хроническая соматическая патология у матери	49,5% (97)	30,1% (25)	0,003

5.1 Антенатальные факторы риска и ДЖ в 6 месяцев

По результатам ретроспективного исследования интранатальные факторы практически не оказывают влияние на риск ЖДА, что противоречит литературным данным. В связи с этим, мы оценили особенности акушерского и семейного

анамнеза 115 детей с железодефицитными состояниями (из них, 44 с ЖДА) и 164 здоровых с учетом вида вскармливания.

Изучение особенностей детей с манифестной и латентной формой ДЖ обнаружило некоторые различия: достоверно отличался возраст матерей, частота гестационной анемии и низкого веса при рождении (таб. 5.2).

Таблица 5.2 Характеристика детей в зависимости от состояния запасов железа и красной крови

Характеристика пациентов	ЖДА (n=44)	ДЖ без анемии (n=71)	p
Мужской пол	61,4% (27)	60,6% (43)	0,932
Акушерский анамнез			
Рождены от 1 беременности	75,0% (33)	78,9% (56)	0,631
Юные первородящие (≤ 18 лет)	6,8% (3)	0% (0)	0,054
Возраст матери ≥ 35 лет	0% (0)	21,1% (15)	$<0,001$
Осложненный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная, замершая беременность)	18,2% (8)	29,6% (21)	0,165
Оперативное родоразрешение	34,1% (15)	33,8% (24)	0,975
Вес при рождении $< 2\sigma$	20,5% (9)	0% (0)	$<0,001$
Гестационная анемия	27,3% (12)	49,3% (35)	0,021
Семейный анамнез			
Высшее образование у матери	70,5% (31)	74,6% (53)	0,624
Хроническая соматическая патология у матери	43,2% (19)	38,0% (27)	0,585
Хроническая соматическая патология у отца	20,5% (9)	16,9% (12)	0,634
Хроническая соматическая патология у сиблингов (при наличии)	9,1% (4)	18,3% (13)	0,279
Неполная семья	6,8% (3)	9,9% (7)	0,739
Многодетная семья (≥ 3 детей)	0% (0)	0% (0)	1,000
Вскармливание			
Перевод на искусственное вскармливание в первые 3 мес	54,6% (24)	28,2% (20)	0,005
Исключительно грудное вскармливание в первые 6 мес	18,2% (8)	11,3% (8)	0,304
Острая заболеваемость			
Частые (≥ 4) рекуррентные инфекции верхних дыхательных путей	18,2% (8)	26,8% (19)	0,286
Функциональные нарушения пищеварения	72,7% (32)	71,8% (51)	0,917
Острые кишечные инфекции	0% (0)	1,4% (1)	1,000
Атопический дерматит	31,8% (14)	32,4% (23)	0,949

Кроме того, дети с ЖДА чаще находились на искусственном вскармливании с рождения или в первые 3 месяца жизни, чем дети с ДЖ без анемии. Несмотря на

обнаруженные различия, в связи с небольшим размером групп дальнейший анализ проводился только с учетом обмена железа без разделения на ЖДА и ДЖ без анемии.

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). Таким образом, 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 ($p=0,005$).

Характеристика групп сравнения представлена в таблице 5.3 и 5.4.

Таблица 5.3 Характеристика детей, находившихся на естественном вскармливании, в зависимости от состояния запасов железа

Характеристики пациентов	I группа ДЖ, n=71	II группа Здоровые, n=125	Всего, n=196	p
Мужской пол	63,4% (45)	52,8% (66)	56,6% (111)	0,150
Акушерский анамнез				
Рождены от 1 беременности	77,5% (55)	80,8% (101)	79,6% (156)	0,580
Юные первородящие (≤ 18 лет)	0% (0)	0,8% (1)	0,5% (1)	1,000
Возраст матери ≥ 35 лет	21,1% (15)	17,6% (22)	18,4% (36)	0,547
Осложненный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная, неразвивающаяся беременность)	23,9% (17)	20,8% (26)	21,9% (43)	0,611
Рвота беременных	45,1% (33)	32,0% (40)	37,2% (73)	0,045
Преэклампсия	12,7% (11)	6,4% (8)	9,2% (18)	0,044
Гестационная анемия	39,4% (24)	52,8% (66)	45,9% (90)	0,010
Оперативное родоразрешение	23,9% (17)	17,6% (22)	19,9% (39)	0,290
Вес при рождении $< 2\sigma$	4,2% (3)	0% (0)	1,5% (3)	0,046
Вес при рождении $> 2\sigma$	0% (0)	3,2% (4)	2,0% (4)	0,299
Семейный анамнез				

Высшее образование у матери	76,1% (54)	50,4% (63)	59,7% (117)	<0,001
Высшее образование у отца	49,3% (35)	56,0% (70)	53,6% (105)	0,366
Неполная семья	9,9% (7)	4,0% (5)	6,1% (12)	0,109
Многодетная семья (≥ 3 детей)	0% (0)	7,2% (9)	4,6% (9)	0,028
Хроническая соматическая патология у матери	42,3% (30)	53,6% (67)	49,5% (97)	0,127
Хроническая соматическая патология у отца	21,1% (15)	16,8% (21)	18,4% (36)	0,456
Хроническая соматическая патология у сиблингов (при наличии)	18,3% (13)	4,0% (5)	9,2% (18)	0,002

Таблица 5.4 Характеристика детей, находившихся на искусственном вскармливании, в зависимости от состояния запасов железа

Характеристики пациентов	Ia группа ДЖ, n=44	IIa группа Здоровые, n=39	Всего, n=83	p
Мужской пол	56,8% (25)	48,7% (19)	53,0% (44)	0,461
Акушерский анамнез				
Рождены от 1 беременности	75,0% (33)	74,4% (29)	74,7% (62)	0,970
Юные первородящие (≤ 18 лет)	6,8% (3)	2,6% (1)	4,8% (4)	0,619
Возраст матери ≥ 35 лет	6,8% (3)	5,1% (2)	6,0% (5)	1,000
Осложненный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная, неразвивающаяся беременность)	27,3% (12)	28,2% (11)	27,7% (23)	0,925
Рвота беременных	52,3% (23)	53,8% (21)	53,0% (44)	0,887
Преэклампсия	22,7% (10)	15,4% (6)	19,3% (16)	0,395
Гестационная анемия	52,3% (23)	59,0% (23)	55,4% (46)	0,540
Оперативное родоразрешение	50,0% (22)	64,1% (25)	56,6% (47)	0,195
Вес при рождении $< 2\sigma$	13,6% (6)	0% (0)	7,2% (6)	0,027
Вес при рождении $> 2\sigma$	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1,000
Семейный анамнез				
Высшее образование у матери	68,2% (30)	53,8% (21)	61,4% (51)	0,181
Высшее образование у отца	45,5% (20)	56,4 (22)	50,6% (42)	0,319
Неполная семья	6,8% (3)	10,3% (4)	8,4% (7)	0,701
Многодетная семья (≥ 3 детей)	0% (0)	2,6% (1)	1,2% (1)	0,470
Хроническая соматическая патология у матери	36,4% (16)	23,1% (9)	30,1% (25)	0,186
Хроническая соматическая патология у отца	13,6% (6)	12,8% (5)	13,3% (11)	0,913
Хроническая соматическая патология у сиблингов (при наличии)	9,1% (4)	7,7% (3)	8,4% (7)	1,000

Сравниваемые группы детей, получавших искусственное вскармливание, сопоставимы по большинству факторов социального, акушерского и биологического анамнеза.

В группе естественного вскармливания обнаружены достоверные различия: в группе здоровых детей на естественном вскармливании высшее образование у мамы встречалось достоверно реже (таб. 5.3). Таким образом, подтверждается предположение, сделанное в главе 4, о том, что высокий уровень образования мамы связан с повышенным риском ЖДА у ребенка. С одной стороны, высшее образование женщины может приводить к более раннему выходу на работу, раннему переводу на искусственное вскармливание и тому, что ежедневный уход за ребенком осуществляется преимущественно родственниками (бабушками). С другой стороны, высокий уровень образования в сочетании с высокой доступностью не всегда достоверной информации о правилах вскармливания ребенка первого года жизни в интернете, может способствовать более самостоятельному поведению мамы в вопросах введения прикорма и игнорированию рекомендаций врача.

В нашем исследовании мы практически не получили отличий в частоте антенатальных факторов риска вне зависимости от вида вскармливания, за исключением преэклампсии и рвоты беременных у детей на естественном вскармливании (таб. 5.3). Большинство детей всех групп рождены от первой беременности, несмотря на имеющиеся данные литературы, высокий паритет беременности и промежуток между беременностями меньше 2 лет встречался в группах одинаково часто, а многодетные семьи были только в группе здоровых детей. Всего путем кесарева сечения родилось 30,8% детей, при этом значимых отличий между группами не обнаружено. Полученные данные подтверждают результаты ретроспективного исследования, однако позволяют уточнить повышение значимости патологии беременности при дальнейшем естественном вскармливании.

Отсутствие значимых отличий в акушерском анамнезе можно объяснить активацией адаптационных механизмов. Исследование А. Kumar et al. показало, что трансплацентарный транспорт железа является активным, проходит против градиента концентрации и только при глубоком ДЖ у беременной происходит срыв

адаптации с развитием ДЖ у новорожденного [226]. С другой стороны, нельзя исключить влияние выборки: в исследование не включались недоношенные и дети с тяжелой соматической патологией, у которых частота антенатальных факторов риска и их комбинаций выше. Учитывая данные исследования Н.М. McLimore et al., возможно именно сочетанное влияние факторов риска приводит к ДЖ [249].

Из особенностей акушерского анамнеза наибольший интерес представляет гестационная анемия, терапия препаратами железа и факторы, нарушающие трансплацентарный транспорт железа. По результатам ретроспективного этапа обнаружено, что гестационная анемия являлась фактором риска ЖДА в раннем возрасте для детей группы 3 лет, но не для детей группы 13 лет. В проспективном исследовании гестационная анемия осложняла течение беременности у 48,7% (136) женщин, что несколько выше, чем в целом по РФ: по данным Федеральной службы государственной статистики, из числа женщин, закончивших беременность родами, страдали анемией 32,0% (2014 год) до 34,0% (2017 год) [84]. 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 (таб. 5.2), тогда как в группе искусственного вскармливания частота гестационной анемии не отличалась (таб. 5.3). Также необходимо отметить, что у матерей детей, страдавших ЖДА в 6 месяцев, достоверно реже диагностирована анемия во время беременности по сравнению с детьми, страдавшими ДЖ без анемии в 6 месяцев: 27,3% (12) против 49,3% (35) ($p=0,021$).

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 (у всех женщин анемия была легкой степени) полностью нивелируется положительным влиянием проведенной ферротерапией.

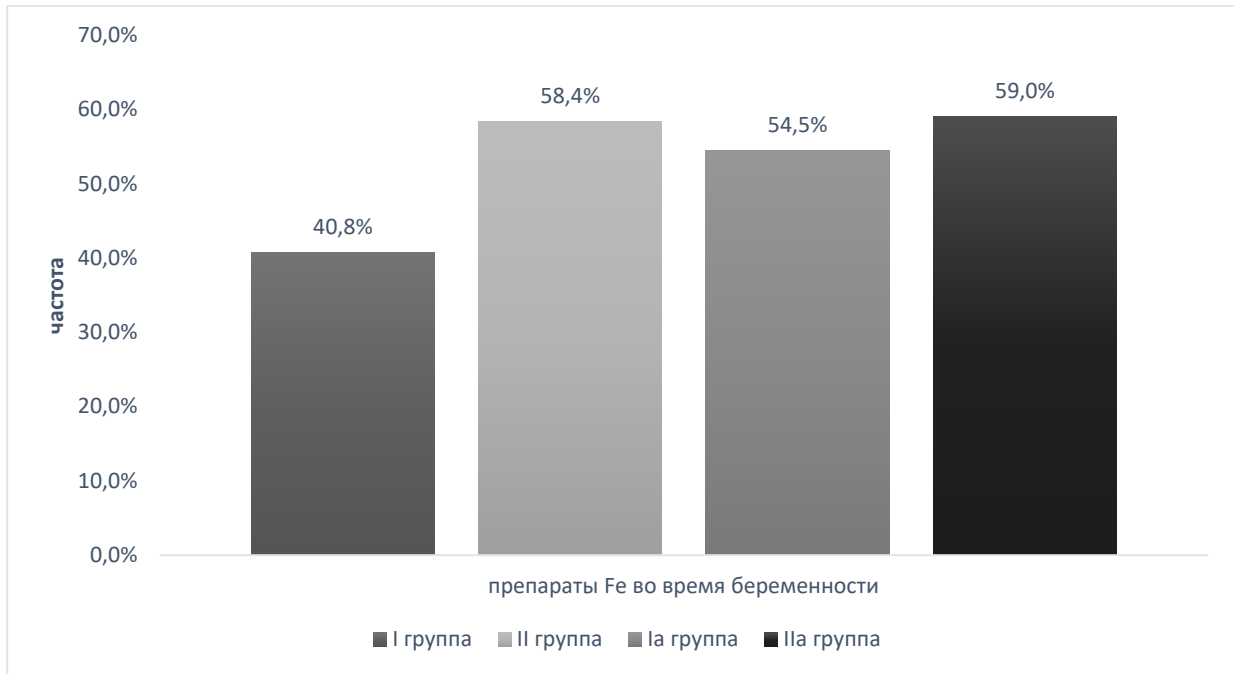


Рисунок 5.1 Частота гестационной анемии и проведения ферротерапии в группах сравнения

Полученные данные подтверждают результаты ретроспективного этапа исследования, представленные в главе 4. Ведущим фактором, влияющим на взаимоотношения ЖДА в раннем возрасте и гестационной анемии, является проводимая терапия.

Состояние здоровья ближайших родственников (родители и сиблинги, при наличии) оценивалось по наличию хронических заболеваний. Частота хронических заболеваний у матерей составила 43,7%, у отцов – в два раза меньше – 16,8%, что можно объяснить низкой осведомленностью матерей, заполнявших анкеты, о медицинском анамнезе отцов детей. Распространенность хронических соматических заболеваний в группах сравнения не отличалась.

При изучении хронической соматической патологии сиблингов обнаружены достоверные различия только у детей, находившихся на естественном вскармливании: братья и сестры детей группы I чаще страдали хронической

соматической патологией. Кроме того, при изучении структуры патологии сиблингов выявлены различия по атопии.

Поскольку по результатам ретроспективного анализа оказалось, что матери детей с ЖДА В подгруппах с ЖДА матери чаще страдали аллергическими заболеваниями, но данный фактор не является фактором риска ЖДА, особое внимание мы уделили аллергологическому анамнезу. Оказалось, что у детей на естественном вскармливании аллергологический анамнез чаще отягощен у детей с железодефицитными состояниями (таб. 5.5).

Таблица 5.5 Частота аллергических заболеваний у ближайших родственников детей I и II группы

Характеристики пациентов	I группа ДЖ, n=71	II группа Здоровые, n=125	Всего, n=196	p
Аллергические заболевания у матери	14,1% (10)	12,0% (15)	12,8% (25)	0,676
Аллергические заболевания у отца	8,5% (6)	4,8% (6)	6,1% (12)	0,315
Аллергические заболевания у сиблингов (при наличии)	12,7% (9)	2,4% (3)	6,1% (12)	0,010
Аллергические заболевания хотя бы у 1 члена семьи	29,6% (21)	16,0% (20)	20,9% (41)	0,031
Аллергические заболевания более, чем у 1 члена семьи	7,0% (5)	2,4% (3)	4,1% (8)	0,141

В группах искусственного вскармливания различия по частоте атопии у родственников менее выраженные и не достигают необходимого уровня достоверности (таб. 5.6).

Таблица 5.6 Частота аллергических заболеваний у ближайших родственников детей Ia и IIa группы

Характеристики пациентов	Ia группа ДЖ, n=44	IIa группа Здоровые, n=39	Всего, n=83	p
Аллергические заболевания у матери	15,9% (7)	17,9% (7)	16,9% (14)	0,805
Аллергические заболевания у отца	4,5% (2)	5,1% (2)	4,8% (4)	1,000
Аллергические заболевания у сиблингов (при наличии)	15,9% (7)	2,6% (1)	9,6% (8)	0,061
Аллергические заболевания хотя бы у 1 члена семьи	29,5% (13)	23,1% (9)	26,5% (22)	0,505
Аллергические заболевания более, чем у 1 члена семьи	6,8% (3)	2,6% (1)	4,8% (4)	0,619

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 ($p=0,055$, различия не достоверны), 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 ($p=0,036$).

Ассоциация ЖДА и аллергических заболеваний уже была описана [230], однако она преимущественно объясняется потерями железа при гастроинтестинальной форме аллергии. По данным К.Е. Drury et al., полученным на основе национального исследования в США, все виды атопии, особенно атопический дерматит и пищевая аллергия повышают риск гипохромной анемии [166]. В нашем исследовании мы обнаружили корреляцию железодефицитных состояний и атопии. Возможными объяснениями такой взаимосвязи может быть несбалансированная элиминационная диета, влияние генетических особенностей, а также хронического аллергического воспаления.

Таким образом, среди всех антенатальных факторов риска при условии искусственного вскармливания оказывает влияние на запасы железа только вес при рождении $<2\sigma$. У детей, находившихся на естественном вскармливании более 3 месяцев, влияние оказывает большее число факторов (таб. 5.7).

Таблица 5.7 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)

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.

5.2 Особенности вскармливания детей и железодефицитные состояния в 6 месяцев

Как было сказано выше, низкая продолжительность естественного вскармливания повышает риск железодефицитных состояний. Кроме этого, мы оценили частоту докорма детей заменителями грудного молока. Докорм смесью получало 32,1% (63) детей на естественном вскармливании, при этом в I группе таких детей было 26,8% (19), тогда как во II группе – 35,2% (44), различия между группами не достоверны ($p=0,221$). При анализе содержания железа в смеси в соответствии с принципами, описанными в главе 2, обнаружено, что в группе I дети реже получали смесь с большим содержанием железа – 12,7% (9) по сравнению с детьми II группы – 24,0% (30) ($p=0,050$).

Необходимо отметить, что в отношении детей на искусственном вскармливании достоверных различий по количеству железа в смеси получено не было: смесь, содержащую 0,7-0,78 мг/100 мл железа, получали дети группы Ia 47,7% (21) и IIa 33,3% (13) детей ($p=0,182$).

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 ($p<0,001$). Таким образом, исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев повышает риск железодефицитных состояний в 5,770 раз (95% ДИ 2,141-15,546).

Так как формирование ДЖ тесно связано с питанием, кроме того, по результатам ретроспективного этапа дисбактериоз кишечника встречался достоверно чаще в подгруппах детей с ЖДА ($p < 0,05$). Поэтому мы проанализировали частоту функциональных расстройств ЖКТ (регургитация, колики новорожденных, функциональная диарея, дисхезия новорожденных, функциональный запор) у детей. Их частота 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 (рис. 5.2) обнаружил значимые различия в группах с естественным вскармливанием ($p = 0,004$), но не в группах с искусственным ($p = 0,256$).

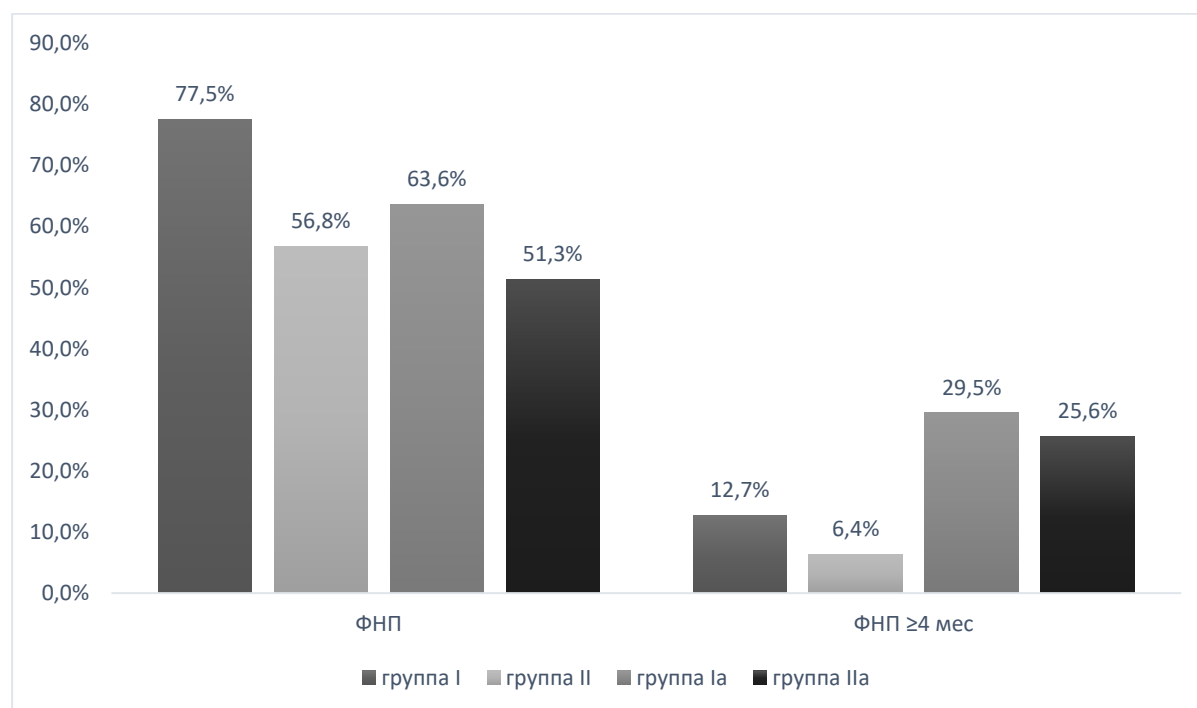


Рисунок 5.2 Частота функциональных нарушений ЖКТ за 12 месяцев у детей групп сравнения

Пробиотики были назначены 18,6% (52) детей, причем только детям на естественном вскармливании. При этом в группе I частота назначений данной группы препаратов 12,7% (9), тогда как в группе II – 34,4% (43), 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. Уменьшение проявлений функциональных нарушений пищеварения могло оказать благотворное влияние на нутритивный статус, например, за счет снижения частоты и объема срыгивания. С другой стороны, по данным N.F. Krebs et al., употребление в пищу зерновых и мясных продуктов прикорма не только влияет на состояние запасов железа, но и на видовой состав микрофлоры кишечника [224], что, в свою очередь, влияет на развитие функциональных нарушений.

5.3 Особенности вскармливания детей во втором полугодии жизни и ДЖ в 12 месяцев

Введение прикорма рекомендуется начинать в 4-6 месяцев [53], поэтому в первые 6 месяцев данный фактор не оказывал значимого влияния на риск развития железодефицитных состояний. В то же время, именно особенности введения прикорма могли привести к улучшению или ухудшению состояния обмена железа у детей в 12 месяцев по сравнению с 6 месяцами. Для оценки возможной связи, мы провели анализ в группах, сформированных по результатам обследования в 12 месяцев (таб. 5.8) [45].

В связи с тем, что вклад ферротерапии в состояние запасов железа очевидно превышает пищевые и непищевые факторы, дети, получавшие препараты железа во втором полугодии жизни (24 человека) исключены из анализа. Анализ

вскармливания проведен для 187 детей (схема исследования в главе «Материалы и Методы»). Все дети 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). Численный состав групп представлен в таблице 5.8.

Таблица 5.8 Число детей, распределенным по группам в 12 месяцев

Результат ОАК в 12 месяцев	Результат ОАК в 6 месяцев		
	Норма	ДЖ без анемии	ЖДА
Норма	Группа А – 45	Группа А – 16	–
ДЖ без анемии	Группа В – 57	Группа Б – 28	–
ЖДА	Группа В – 13	Группа В – 15	Группа В – 13
Итого			
Группа А	61		
Группа Б	28		
Группа В	98		

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.

По литературным данным, не только ранний перевод на вскармливание смесью, но и длительное исключительно грудное вскармливание [213] или преимущественно грудное вскармливание [327] повышают вероятность ЖДА. Появилось и российское исследование, показывающее ту же закономерность, хотя и на небольшой группе пациентов [39]. Нами обнаружено негативное влияние исключительно грудного вскармливания на запасы железа. В связи с этим, мы повторно 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) ($p < 0,05$) (рис. 5.3).

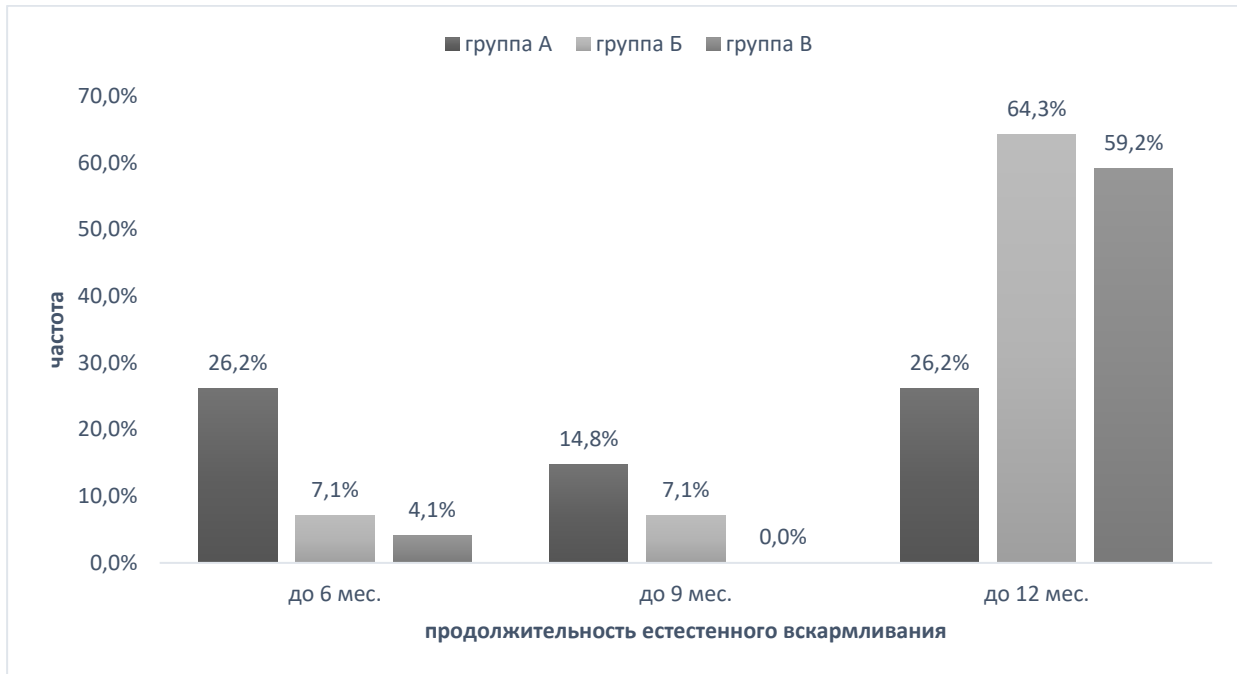


Рисунок 5.3 Продолжительность естественного вскармливания после 6 месяцев в группах сравнения

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). Грудное вскармливание является наиболее физиологичным и предпочтительным для вскармливания детей [338]. Не отрицая его значительных преимуществ, существуют исследования, показывающие повышение риска дефицита железа при пролонгации грудного вскармливания после 6 или 12 месяцев жизни ребенка [147, 213, 244]. На наш взгляд, 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). Оптимальные сроки введения прикорма как фактора профилактики ДЖ остаются на сегодняшний день не определены. По данным F.Wang et al., у детей, получивших первый прикорм в 3-6 месяцев, уровень Hb в 4-6 лет был выше, чем у детей, получавших исключительно грудное вскармливание первые 6 месяцев [335]. По результатам О.Н. Jonsdottir et al., частота ЖДА и ДЖ у детей, получавших прикорм с 4 месяцев и находившихся на исключительно грудном вскармливании не отличалась, но уровень сывороточного ферритина в группе с прикормом был достоверно выше [212]. С другой стороны, введение прикорма после 6 месяцев, также, как и пролонгированное естественное вскармливание и социально-экономический уровень родителей, был основным фактором развития анемии у детей 6-23 месяцев в исследовании Sailaja K. et al. [297]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал преимущество введение прикорма в 4 месяца по сравнению с 6 месяцами в отношении профилактики ЖДА [289]. Вероятно, при отсутствии грубого нарушения сроков введения прикорма, большее значение имеет содержание железа в основном продукте прикорма, а возраст ребенка на момент его введения.

Так как в абсолютном большинстве случаев первым прикормом у детей было овощное пюре, его позднее введение встречалось в группах практически с той же частотой, что и позднее введение прикорма в целом: 6,6% (4) в группе А, 3,6% (1) в группе Б и 16,3% (16) в группе В ($p>0,05$).

Для группы В характерно достоверно более позднее введение каш в рацион по сравнению с группой А ($p=0,039$) и группой Б ($p=0,022$) (таб. 5.9).

Таблица 5.9 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)

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 ($p=0,254$). Полученные данные согласуются с результатами кросс-секционного исследования в США, согласно которым рацион детей 4-17,9 месяцев, употреблявших каши, содержал достоверно больше железа. Среди детей, не употреблявших каши, в 33-46% случаев суточное потребление железа было ниже рекомендованной [176].

Выявлено, что в изучаемых группах статистически значимо отличаются сроки введения фруктового прикорма и фруктовых соков (таб. 5.9). 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 (таб. 5.9). Мясной прикорм раньше рекомендованных 8 месяцев дети групп сравнения получали практически с одинаковой частотой. Более позднее введение мясного прикорма в рацион отмечалось чаще среди детей группы В (39,8% – 39 детей) по сравнению с 26,2% (16) детей в группе А, однако различия не были статистически достоверны

($p=0,081$). Несмотря на то, что мясо является источником гемового железа с наибольшей биодоступностью, многие исследования показывают, мясо не является основным пищевым источником железа в рационе детей младшего возраста [224]. Например, в национальном исследовании в США 2005-2012 гг. у детей 12-23,9 месяцев мясо покрывало 1% суточной потребности в железе [190], в исследовании К. Finn et al. у детей 9-11,9 месяцев – 1,7%, а у детей младшего возраста – 2% [176].

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. Так, по данным исследования Мартиничка А.Н. и соавт., до 4 месяцев жизни питьевое молоко получали 2,3% детей, от 4 до 6 месяцев – 17,0%, а после 6 месяцев – 31,2% детей [50].

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, $p=0,032$).

Помимо этого, при анализе питания детей групп сравнения было обнаружено, что некоторые продукты, наиболее часто рыба, творог и соки, не были введены в рацион. Оказалось, что в группе А какие-либо продукты не введены в рацион среди 34,4% (21) детей, тогда как в группе Б – 28,6% (8), а в группе В – 25,5% (25) детей ($p>0,05$). Вероятно, негативное влияние более разнообразного рациона обусловлено сокращением объема продуктов прикорма, богатых железом, таких как каши и мясное пюре.

Также для детей группы В характерно очень быстрое (более 3 за 1 месяц) введение продуктов прикорма: 15,3% (15) по сравнению с 9,84% (6) в группе А ($p=0,322$).

Сроки введения 5 и более продуктов были нарушены у 47,54% (29) детей группы А, 42,9% (12) группы Б и 51,0% (50) группы В ($p > 0,05$).

Имеющиеся исследования показали связь ЖДА с некоторыми пищевыми привычками, например, длительным кормлением детей из бутылочки, значительным потреблением сока, перекусами и нездоровой пищей (junk food) [120]. Вероятно, избыточное потребление молока и сока, спровоцированное длительным кормлением из бутылочки, приводит к снижению аппетита и меньшему потреблению полноценных продуктов, богатых железом, а следовательно – к развитию дефицита железа.

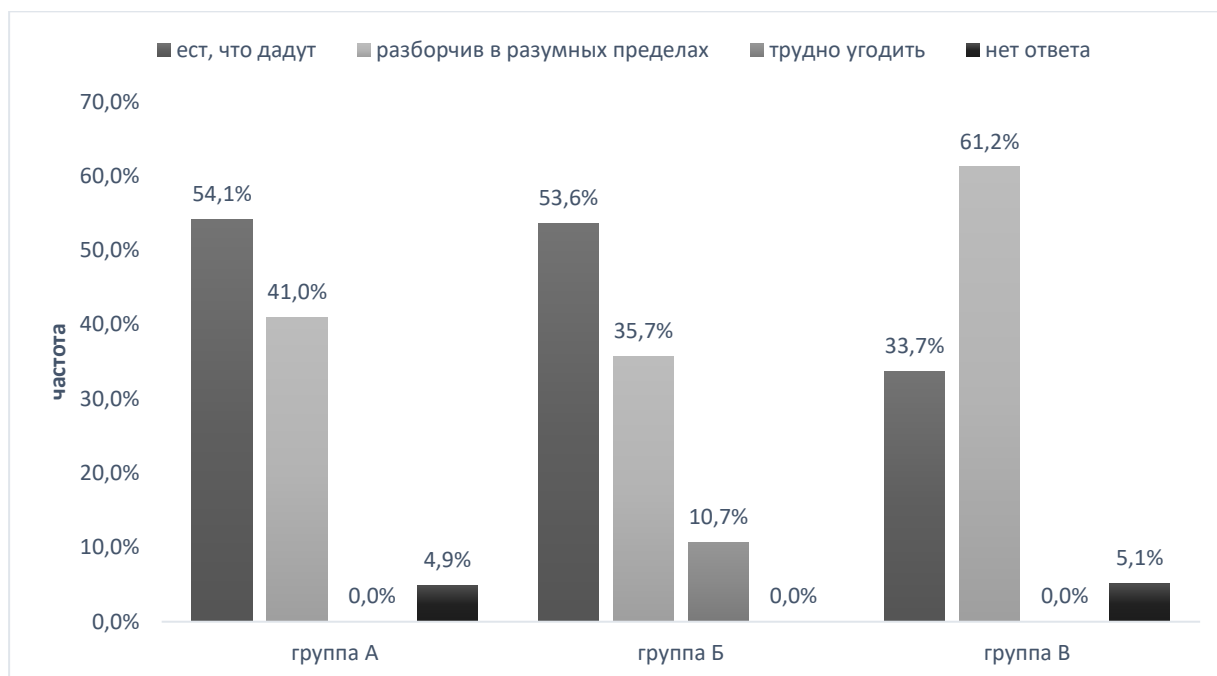


Рисунок 5.4 Отношение детей групп сравнения к еде в возрасте 12 месяцев

В нашем исследовании оказалось, что дети группы А достоверно менее привередливы в еде (рис. 5.4), 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 по сравнению с аналогичным перечнем среди детей группы Б и В. 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

($p=0,015$). Наиболее часто в качестве любимых продуктов своих детей мамы всех групп называли продукты, богатые углеводами: каши, макароны, детское печенье, хлеб (таб. 5.10).

Таблица 5.10 Результаты анкетирования родителей об отношении детей к потребляемым продуктам

Продукты	группа А, n=61	группа Б, n=28	группа В, n=98
Любимые продукты			
Продукты, богатые углеводами	42,6% (26)	46,4% (13)	40,8% (40)
Овощи	29,5% (18)	21,4% (6)	21,4% (21)
Фрукты	23,0% (14)	28,6% (8)	35,7% (35)
Фруктовые соки	3,3% (2)	10,7% (3)	13,3% (13)
Молоко, молочные продукты	19,7% (12)	21,4% (6)	17,3% (17)
Мясо, мясные продукты	9,8% (6)	17,9% (5)	28,6% (28)
Нелюбимые продукты			
Продукты, богатые углеводами	14,8% (9)	14,3% (4)	11,2% (11)
Овощи	14,8% (9)	28,6% (6)	26,5% (26)
Фрукты	0,0% (0)	0,0% (0)	4,1% (4)
Фруктовые соки	0,0% (0)	0,0% (0)	2,0% (2)
Молоко, молочные продукты	0,0% (0)	10,7% (3)	9,2% (9)
Мясо, мясные продукты	9,8% (6)	7,1% (2)	9,2% (9)
Рыба	4,9% (3)	0,0% (0)	7,1% (7)

У детей группы В по сравнению с детьми группы А чаще любимыми продуктами были фрукты ($p>0,05$) и фруктовые соки ($p=0,049$). Стоит отметить, что дети с отрицательной динамикой запасов железа чаще отдавали предпочтение мясу и мясным продуктам ($p=0,004$).

В отношении нелюбимых продуктов достоверных отличий не выявлено, однако все виды продуктов, за исключением богатых углеводами, дети группы В чаще выбирали в качестве нелюбимых (таб. 5.9). Также только мамы детей с отрицательной динамикой запасов железа отметили наличие трех и более нелюбимых продуктов – 5,1% (5).

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 для детей на естественном вскармливании необходимо в первую очередь

контролировать начало введения прикорма с продуктов, обогащенных 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. Дальнейшего изучения требует обнаруженная тенденция к быстрому введению новых продуктов прикорма и высокому разнообразию рациона у детей с отрицательной динамикой запасов железа во втором полугодии.

5.4 Состояние красной крови и запасы железа матерей

Состояние красной крови и обмена железа определялось у матерей на момент достижения ребенком 6 месяцев. Всего железодефицитные состояния обнаружены более, чем у половины женщин, при этом манифестная форма встречалась достаточно редко – всего в 7,9% (22) случаев. При этом частота ДЖ у женщин достоверно выше ($p=0,008$) в группе искусственного вскармливания, что может быть следствием менее благоприятного течения беременности и большей частоты гестационной анемии в группе (рис. 5.5).

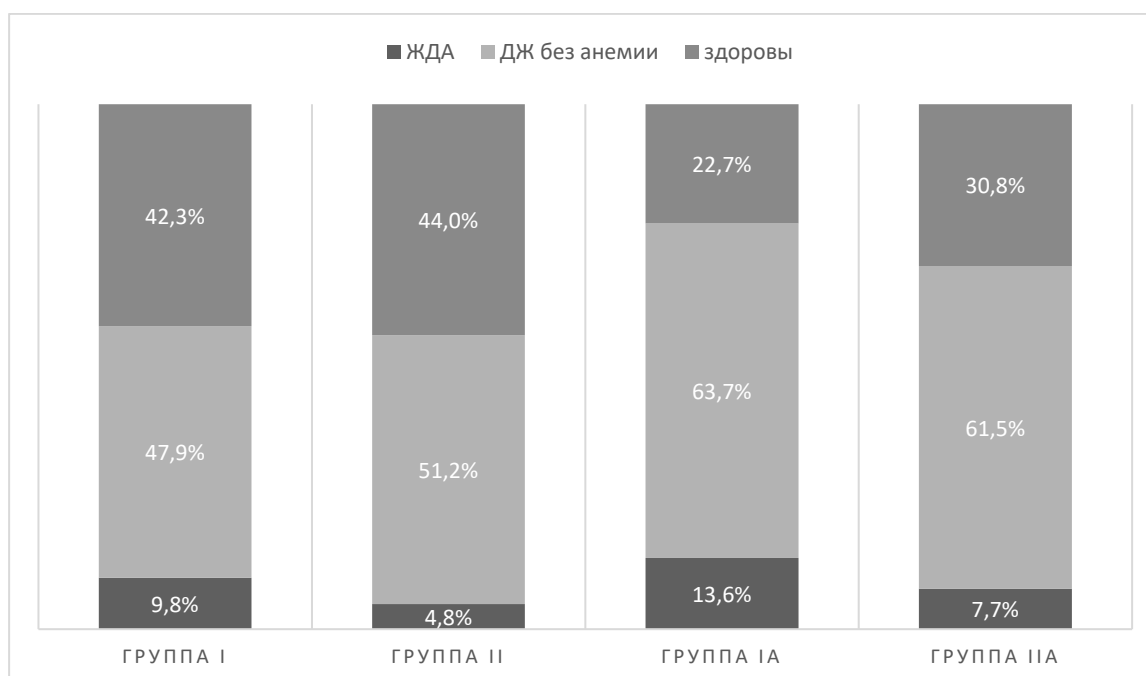


Рисунок 5.5. Состояние красной крови и запасы железа у матерей детей групп сравнения через 6 месяцев после родов

В группах естественного вскармливания на момент достижения ребенком 6 месяцев ДЖ обнаружен у половины женщин, из них манифестная форма – у 6,6%

(13). Несмотря на то, что в группах с ДЖ частота ЖДА у матерей выше, достоверных различий частоты железодефицитных состояний у матерей I и II группы не получено ($p=0,181$ для ЖДА, $p=0,656$ для ДЖ без анемии), также, как и у матерей групп Ia и IIб ($p=0,490$ для ЖДА, $p=0,844$ для ДЖ без анемии).

Также не выявлено каких-либо различий при сравнении состояния красной крови и запасов железа в зависимости от формы ДЖ у детей. Так, манифестная форма ДЖ у матерей обнаружена в 9,1% (4) случаев, когда дети также страдали ЖДА в 6 месяцев, и в 12,7% (9) случаев при ДЖ без анемии у детей ($p=0,764$). ДЖ без анемии у матерей диагностирован в 52,3% (23) и 54,9% (39) случаев соответственно при ЖДА и ДЖ без анемии у детей ($p=0,782$).

Некоторыми авторами ДЖ во время лактации признается основной причиной ЖДА у детей грудного возраста [63]. В нашем исследовании мы обнаружили высокую частоту ДЖ у женщин через 6 месяцев после родов, однако значимых различий между группами не было. На наш взгляд, обмен железа в паре мать-грудной ребенок происходит по тем же закономерностям, что и во время беременности [226]. Возможно, как и при гестационной ЖДА, негативное влияние ДЖ во время лактации прямо пропорционально степени тяжести и обнаружить его можно только при тяжелой анемии.

5.5 Особенности питания матерей и состояние запасов железа у детей в 6 месяцев

Фактором благополучия ребенка на первом году жизни является качество питания матери во время лактации. Российские исследования показывают существенный дефицит рациона кормящих женщин по основным макро- и микронутриентам, включая железо [44]. В связи с этим, мы оценили питание женщин.

Особенности рациона матерей до и во время беременности оценивались по результатам самоотчета. В группах с естественным вскармливанием по данным самоотчета, до беременности диету с общим ограничением калорийности

соблюдадо 18 женщин (9,2%), еще 7 женщин (3,6%) с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, нейродермит) исключали из рациона облигатные аллергены. Различий между группами не обнаружено (табл. 5.11).

Таблица 5.11 Особенности питания матерей в группах I и II до и во время беременности (по результатам самоотчета)

Особенности питания	I группа, n=71	II группа, n=125	p
До беременности			
Диета с ограничением калорийности	11,3% (8)	8,0% (10)	0,452
Гипоаллергенная диета	4,2% (3)	0,8% (1)	0,136
Ограничение кондитерских изделий	7,0% (5)	8,8% (11)	0,663
Во время беременности			
Диета с ограничением калорийности	11,3% (8)	9,6% (12)	0,713
Гипоаллергенная диета	18,3% (13)	7,2% (9)	0,035
Ограничение кондитерских изделий	4,2% (3)	10,4% (13)	0,177

Во время беременности частота соблюдения женщинами диеты с ограничением калорийности увеличилась до 10,2% (20 человек), а гипоаллергенной диеты – до 11,2% (22 человека). Большинство женщин соблюдали гипоаллергенную диету по рекомендации врача с целью профилактики атопии у ребенка. Выявлено, что женщины, дети которых реализовали ДЖ в 6 месяцев, достоверно чаще соблюдали гипоаллергенную диету во время беременности.

Женщины из групп искусственного вскармливания по данным самоотчета достоверно чаще соблюдали диету с ограничением калорийности до беременности ($p=0,002$) и во время беременности ($p=0,008$), чем в группах с естественным вскармливанием. Женщин, соблюдавших гипоаллергенную диету до беременности в группах Ia и IIa не было. Значимых различий между группами Ia и IIa не выявлено (табл. 5.12).

Таблица 5.12 Особенности питания матерей в группах Ia и IIa до и во время беременности (по результатам самоотчета)

Особенности питания	Ia группа, n=44	IIa группа, n=39	p
До беременности			
Диета с ограничением калорийности	25,0% (11)	23,1% (9)	0,838
Гипоаллергенная диета	0% (0)	0% (0)	1,000
Ограничение кондитерских изделий	15,9% (7)	17,9% (7)	0,805
Во время беременности			
Диета с ограничением калорийности	22,7% (10)	23,1% (9)	0,726
Гипоаллергенная диета	20,5% (9)	7,7% (3)	0,125
Ограничение кондитерских изделий	15,9% (7)	17,9% (7)	0,805

Питание женщин во время первых 6 месяцев лактации оценивалось по результатам анкетирования, принципы которого описаны в главе «Материалы и методы».

Анализ анкет питания в группах естественного вскармливания показал, что в частота употребления в пищу продуктов питания не соответствовала рекомендуемой в 36,7% (72) случаев. Наиболее часто отмечалось избыточно частое употребление углеводных продуктов (59,2% – 116) и редкое употребление рыбы (55,6% – 109) (табл. 8.16). Изучение частоты употребления отдельных продуктов в группах показало отсутствие значимых отличий (табл. 5.13). Достоверные различия получены по частоте употребления углеводных продуктов, кроме того, женщины II группы чаще отдавали предпочтение кашам и макаронным изделиям, а не простым углеводам и кондитерским изделиям (I группа 31,0% (22), II группа 58 – 46,4% (58), $p=0,034$).

Таблица 5.13 Распространенность несоответствия частоты употребления отдельных видов продуктов, рекомендуемым женщинами во время лактации

Особенности питания	I группа, n=71	II группа, n=125	Всего, n=196	p
Редкое употребление овощей	33,8% (24)	39,2% (49)	37,2% (73)	0,452
Редкое употребление фруктов	35,2% (25)	45,6% (57)	41,8% (82)	0,155
Редкое употребление рыбы	59,2% (42)	54,4% (68)	56,1% (110)	0,519
Редкое употребление мяса	32,4% (23)	36,8% (46)	35,2% (69)	0,534
Преимущественное употребление видов мяса, бедных железом	39,4% (28)	42,4% (53)	41,3% (81)	0,686
Избыточно частое употребление углеводных продуктов	69,0% (49)	53,6% (67)	59,2% (116)	0,034
Избыточно частое употребление мясных продуктов	9,9% (7)	9,6% (12)	9,7% (19)	0,954
Избыточно частое употребление молочных продуктов	45,1% (32)	48,8% (61)	47,4% (93)	0,616

Анализ анкет питания в группах искусственного вскармливания показал, что в частота употребления в пищу продуктов питания не соответствовала рекомендуемой в 30,1% (25) случаев (отличия от групп естественного вскармливания не достоверны, $p=0,286$). Женщины, не кормившие грудью, чаще употребляли в пищу фрукты, рыбу, сорта мяса, богатые железом (таб. 5.14).

Полученные отличия говорят об избыточных пищевых ограничениях без должного восполнения у женщин, сохранивших естественное вскармливание.

Таблица 5.14 Распространенность несоответствия частоты употребления отдельных видов продуктов, рекомендуемым женщинам

Особенности питания	Естественное вскармливание, n=196	Искусственное вскармливание, n=83	p
Редкое употребление овощей	37,2% (73)	31,3% (26)	0,343
Редкое употребление фруктов	41,8% (82)	30,1% (25)	0,064
Редкое употребление рыбы	56,1% (110)	33,7% (28)	<0,001
Редкое употребление мяса	35,2% (69)	33,7% (28)	0,814
Преимущественное употребление видов мяса, бедных железом	41,3% (81)	22,9% (19)	0,003
Избыточно частое употребление углеводов продуктов	59,2% (116)	54,2% (45)	0,444
Избыточно частое употребление мясных продуктов	9,7% (19)	4,8% (4)	0,236
Избыточно частое употребление молочных продуктов	47,4% (93)	44,6% (37)	0,661

При сравнении частоты употребления продуктов женщинами Ia и IIa группы, за исключением мясных продуктов, значимые различия не обнаружены (таб. 5.15).

Таблица 5.15 Распространенность несоответствия частоты употребления отдельных видов продуктов рекомендуемым женщинами, не кормящими грудью, в первые 6 месяцев после родов

Особенности питания	I группа, n=44	II группа, n=39	Всего, n=83	p
Редкое употребление овощей	27,3% (12)	35,9% (14)	31,3% (26)	0,398
Редкое употребление фруктов	27,3% (12)	35,9% (13)	30,1% (25)	0,549
Редкое употребление рыбы	29,5% (13)	38,5% (15)	33,7% (28)	0,392
Редкое употребление мяса	31,8% (14)	35,9% (14)	33,7% (28)	0,695
Преимущественное употребление видов мяса, бедных железом	20,5% (9)	25,6% (10)	22,9% (19)	0,575
Избыточно частое употребление углеводов продуктов	52,3% (23)	56,4% (22)	54,2% (45)	0,706
Избыточно частое употребление мясных продуктов	0% (0)	10,3% (4)	4,8% (4)	0,045
Избыточно частое употребление молочных продуктов	40,9% (18)	48,7% (19)	44,6% (37)	0,475

Обнаруженные особенности фактического питания женщин в целом соответствуют результатам оценки питания населения работоспособного возраста в Российской Федерации [40] и Самарской области [14].

Анализ анкет питания за 6 месяцев 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) и последующим расчетом средних значений, показал отсутствие разницы рационов кормящих женщин в группах сравнения (таб. 5.16). Также не отличалось среднее потребление железа в группах.

Таблица 5.16 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

Частота употребления отдельных видов продуктов, в том числе мяса, кормящими женщинами оказывает незначительное влияние на риск развития железодефицитных состояний у ребенка в первые 6 месяцев. Полученные результаты согласуются с данными исследований об отсутствии корреляции между рационом кормящих женщин и содержанием железа в грудном молоке [8, 43].

В связи с тем, что метод 24-часового воспроизведения может дать более точные результаты оценки рациона, мы провели дополнительное исследование (подробное описание пациентов, методов исследования приведено в главе «Материалы и методы»).

Второй этап исследования показал схожие результаты. 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 $22,8 \pm 3,9$ ($p=0,970$). Несмотря на отсутствие значимых отличий, необходимо отметить, что в группе здоровых было больше женщин с массой тела, отличающейся от нормальной (таб. 5.17).

Таблица 5.17 Индекс массы тела женщин групп сравнения

Масса тела матери	Группа с ДЖ у детей в 6 мес, n=30	Группа без ДЖ у детей в 6 мес, n=30	p
Дефицит (ИМТ<18,5)	0% (0)	3,3% (1)	1,000
Нормальная (ИМТ 18,5-24,99)	83,3% (25)	73,3% (22)	0,371
Избыточная (ИМТ 25-30)	16,7% (5)	16,7% (5)	1,000
Ожирение (ИМТ ≥30)	0% (0)	6,7% (2)	0,246

Анализ рациона методом 24-часового воспроизведения не показал значимых различий между группами (таб. 5.18).

При анализе рациона в соответствии с методическими рекомендациями [54] 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 ($p>0,05$).

Таблица 5.18 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)

Хотя фактическое питание женщин во время лактации не оказывает значительного влияния на состояние обмена железа у детей, мы проанализировали особенности питания женщин с различным состоянием обмена железа. Для этого мы повторно оценили рацион женщин, разделив их на две группы независимо от запасов железа и состояния красной крови у детей: с ДЖ (172 человека) и без него (107 человек). Оказалось, что женщины, страдающие ДЖ во время лактации, чаще здоровых соблюдали диету. До беременности диету с общим ограничением калорийности соблюдали 9,9% (17) женщин с ДЖ и только 5,6% (6) здоровых ($p=0,196$). Разница частоты соблюдения диеты во время беременности был еще

более значительной: 12,8% (22) в группе ДЖ и 4,8% (5) в группе здоровых ($p=0,036$).

Таблица 5.19 Особенности питания женщин с ДЖ и без него

Особенности питания	Женщины с ДЖ, n=172	Здоровые женщины, n=107	p
Редкое употребление овощей	40,7% (70)	27,1% (29)	0,020
Редкое употребление фруктов	44,8% (77)	28,0% (30)	0,005
Редкое употребление мяса	43,6% (75)	20,6% (22)	<0,001
Преимущественное употребление видов мяса, бедных железом	40,1% (69)	29,0% (31)	0,058
Избыточно частое употребление мясных продуктов	5,2% (9)	13,1% (14)	0,023
Избыточно частое употребление молочных продуктов	52,3% (90)	37,4% (40)	0,015

Мы обнаружили значительные отличия питания женщин с ДЖ во время лактации: чаще здоровых они редко употребляли в пищу фрукты, овощи, мясо и мясные продукты (таб. 5.19). Одновременно с этим для женщин с ДЖ характерно избыточное употребление молочных продуктов.

Проведение сравнения особенностей питания женщин с учетом вида вскармливания показало, что частота употребления в пищу мяса не соответствовала рекомендуемой чаще у женщин с ДЖ, продолжавших естественное вскармливание более 3 месяцев (рис. 5.6).

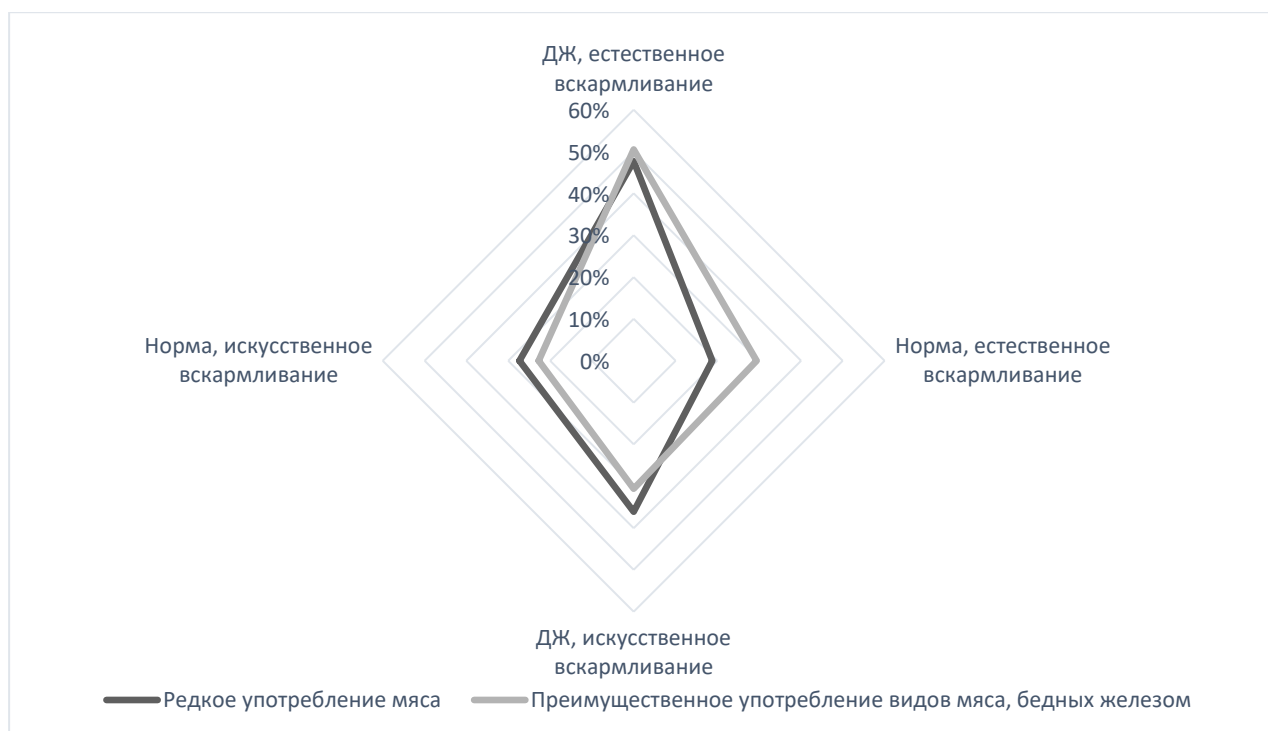


Рисунок 5.6 Частота употребления мяса женщинами с разным запасом железа с учетом продолжительности лактации

По сравнению со здоровыми женщинами, которые также продолжали естественное вскармливание более 3 месяцев, различия достоверны: 47,7% против 18,8% ($p < 0,001$). У женщин, сохранивших лактацию менее 3 месяцев, редкое употребление мяса также чаще встречалось при ДЖ – 36,1%, чем при нормальных запасах железа – 27,3%, однако различия не достоверны ($p = 0,450$). Такие же различия выявлены в отношении частоты употребления видов мяса, бедных железом: частота употребления таких продуктов выше при ДЖ у женщин и разница достоверна при естественном вскармливании ($p = 0,003$).

Таким образом, женщины, сохранившие лактацию в течение 4-6 месяцев, чаще ограничивают употребление различных видов продуктов. Недостаточное употребление мяса и преимущественное употребление видов мяса, бедных железом, негативно сказывается на состоянии обмена железа самой женщины, особенно в условиях продолжающейся лактации.

Резюме

Дети с ЖДА по сравнению с детьми, страдавшими ДЖ без анемии, чаще рождены маловесными (20,5% (9) против 0% (0), $p < 0,001$) и находились на искусственном вскармливании (54,6% (24) против 28,2% (20), $p=0,005$), но реже рождены от женщин 35 лет и старше (0% (0) против 21,1% (15), $p < 0,001$), страдавших гестационной анемией (27,3% (12) против 49,3% (35), $p=0,021$). Несмотря на обнаруженные различия, в связи с небольшим размером групп дальнейший анализ проводился только с учетом обмена железа без деления на ЖДА и ДЖ без анемии.

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).

Сравниваемые группы детей, получавших искусственное вскармливание, сопоставимы по большинству факторов социального, акушерского и биологического анамнеза. Дети с ДЖ на естественном вскармливании отличались по уровню образования матерей (высшее образование в группе ДЖ – 76,1% (54), тогда как в группе здоровых – 50,4% (63), $p < 0,001$). Отличия в частоте антенатальных факторов риска отсутствовали, за исключением преэклампсии (12,7% (11) против 6,4% (8) у здоровых, $p=0,044$) и рвоты беременных (45,1% (33) против 32,0% (40) у здоровых, $p=0,045$).

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), однако с учетом вида вскармливания, различия оставались достоверными только в группе естественного (39,4% (24) против 52,8% (66), $p=0,010$), но не искусственного вскармливания (52,3% (23) против 59,0% (23), $p=0,540$).

Чаще у детей с железодефицитными состояниями на естественном вскармливании отягощен аллергологический анамнез ($p=0,031$), особенно наличием атопии у сиблингов ($p=0,010$). Дети с ДЖ вне зависимости от вида вскармливания чаще страдали атопическим дерматитом ($p=0,009$ при естественном вскармливании, $p=0,036$ при искусственном вскармливании).

Независимо от вида вскармливания, дети с ДЖ в 6 месяцев достоверно чаще рождены маловесными ($p=0,046$ при естественном вскармливании, $p=0,027$ при искусственном вскармливании), данные различия особенно выражены при манифестной форме ДЖ ($p<0,001$).

Среди всех антенатальных факторов риска при условии искусственного вскармливания оказывает влияние на запасы железа только вес при рождении $<2\sigma$. 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). Ранний перевод на искусственное вскармливание почти в 2 раза чаще ($p=0,010$) встречались в 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 ($p=0,005$). В группе I дети реже получали докорм смесью, обогащенной железом ($p=0,050$). 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 ($p<0,001$).

У детей, находившихся на естественном вскармливании более 3 месяцев, влияние оказывает рвота беременных ОШ 1,845 (95% ДИ 1,014-3,359), преэклампсия ОШ 2,681 (95% ДИ 1,024-7,020), высшее образование у матери ОШ 3,126 (95% ДИ 1,635-5,977), хроническая соматическая патология у сиблингов ОШ 5,379 (95% ДИ 1,830-15,809), отягощенный аллергологический анамнез ОШ 2,205 (95% ДИ 1,096-4,435) и аллергические заболевания у сиблингов ОШ 5,903 (95% ДИ

1,543-22,589). Терапия препаратами железа во время беременности обладает протективным влиянием: ОШ 0,456 (95% ДИ 0,249-0,835).

Функциональные расстройства ЖКТ значительно чаще встречались у детей с ДЖ на естественном вскармливании ($p=0,004$), но не на искусственном ($p=0,256$), и при этом достоверно реже получали пробиотики ($p<0,001$).

На момент достижения ребенком 6 месяцев железодефицитные состояния обнаружены у 56,6% (111) женщин, сохранивших естественное вскармливание, и у 73,5% (61) женщин, не кормивших грудью. Достоверных различий частоты железодефицитных состояний у матерей детей с железодефицитными состояниями и здоровых вне зависимости от вида вскармливания не обнаружено ($p>0,05$).

Проведен анализ вскармливания во втором полугодии жизни 187 детей, разделенных в соответствии с динамикой показателей красной крови и обмена железа по сравнению с 6 месяцами на группу А (61) – здоровые и с улучшением, группу Б (28) – без динамики и группу В (98) – больные и с ухудшением.

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 (ОШ 4,078 95% ДИ 2,028-8,199). Сроки введения первого прикорма в большинстве случаев соответствовали рекомендуемым. В рацион детей группы В прикорм введен позднее: после 6 месяца жизни прикорм начали получать 6,6% (4) детей группы А, тогда как в группе В таких детей было 14,3% (14) (различия не достоверны). 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 чаще

получали фруктовый прикорм, как в виде пюре ($p=0,045$), так и в виде соков ($p=0,044$) после 6 месяцев. Межгрупповые различия в сроках введения мясного прикорма, частоты употребления в пищу нативного коровьего молока статистически не достоверны. 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, $p=0,032$). Кроме того, рацион детей группы менее разнообразен – 34,4% (21) детей, тогда как в группе Б – 28,6% (8), а в группе В – 25,5% (25) детей ($p>0,05$). Дети группы А достоверно менее привередливы в еде: $\chi^2(6, n = 187) = 27,4$ $p < 0,01$, у 26,2% (16) детей группы было 4 и более любимых продукта, тогда как в группе В аналогичное количество любимых продуктов отмечали только 11,2% (11) детей ($p=0,015$).

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 ($p>0,05$). 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.

Дополнительное исследование рациона 60 кормящих женщин через 6 месяцев после родов (30 детей с ДЖ, 30 здоровых детей) методом 24-часового воспроизведения показал отсутствие значимых различий между группами по энергетической ценности рациона ($p=0,863$), среднему содержанию белка ($p=0,903$), общего жира ($p=0,941$), общих углеводов ($p=0,767$) и железа ($p=0,704$).

Глава 6. Особенности состояния здоровья детей, перенесших ЖДА в раннем возрасте

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 IIa и IIb.

6.1. Состояние здоровья детей подгрупп сравнения на первом году жизни

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 (рис. 6.1).

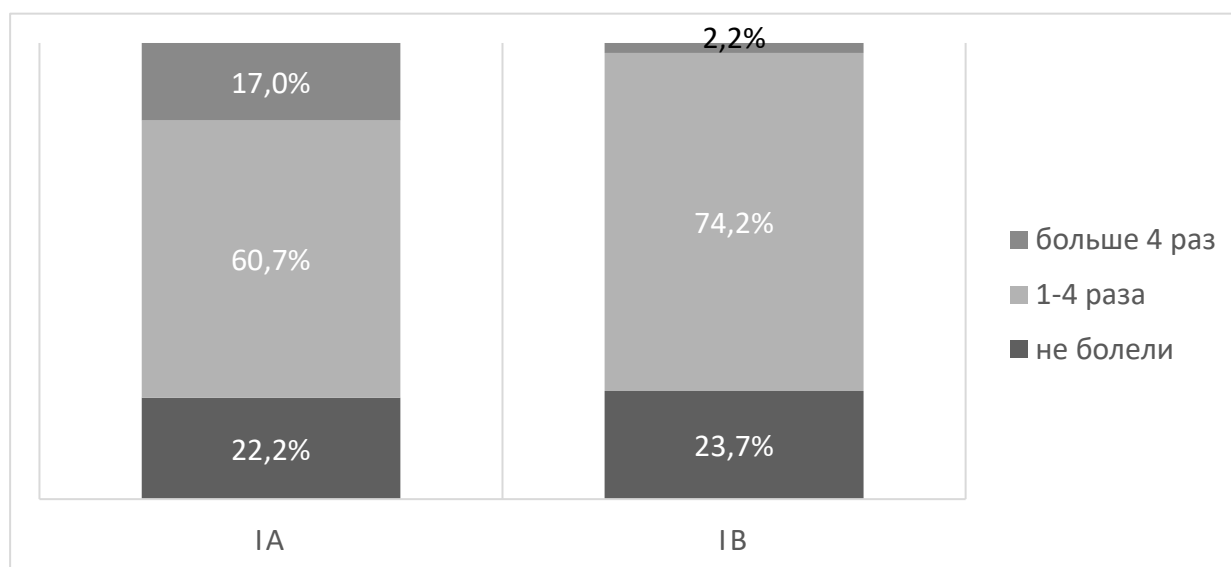


Рисунок 6.1 Частота эпизодов ОРВИ в подгруппах

В то же время частота отдельных видов инфекций у детей с ЖДА и здоровых достоверно не отличалась (таб. 6.1), однако необходимо отметить, что уже на первом году жизни двое детей Ia подгруппы (1,5%) страдали энтеробиозом, чего не отмечалось у здоровых детей.

Таблица 6.1 Соматическая патология детей групп сравнения на первом году жизни

Вид патологии	Группа I		
	Ia, n=135	Ib, n=93	p _{Ia-Ib}
Гельминтозы	1,5% (2)	0% (0)	0,515
Инфекции мягких тканей, пиодермия	2,2% (3)	0% (0)	0,272
Стоматит	2,2% (3)	0% (0)	0,272
Инфекции мочевыводящих путей	5,9% (8)	2,2% (2)	0,206

В отечественной литературе из-за связи данных заболеваний с питанием и схожими факторами риска, принято относить ЖДА к так называемым дефицитным состояниям вместе с рахитом и гипотрофией [46]. В связи с этим, мы оценили частоту выставления диагноза «Рахит» детям групп сравнения. Оказалось, что рахит обнаружен только у 2 детей (подгруппа Ia – 0,7% (1), подгруппа Ib – 1,1% (1), p=1,000), что может быть связано как с действительной низкой частотой заболевания на фоне популяционной профилактики, так и с гиподиагностикой.

Итогом развития на первом году можно считать показатели антропометрических данных. Масса тела (рис. 6.1) 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). Масса тела значительно выше средних значений встречалась у небольшого процента детей и практически с одинаковой частотой.

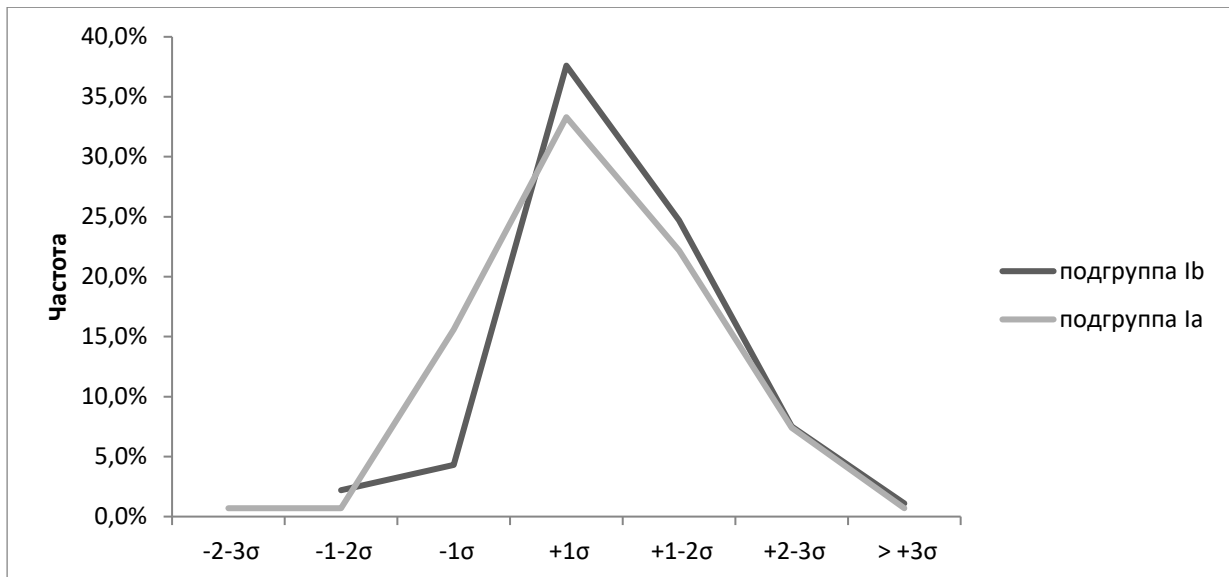


Рисунок 6.2 Масса тела детей групп сравнения в возрасте 1 года

При изучении длины тела в возрасте 12 месяцев, также, как и при рождении, отмечается расположение основного числа детей обеих подгрупп в значениях, превышающих среднее (рис. 6.3), различия между подгруппами не являются достоверными.

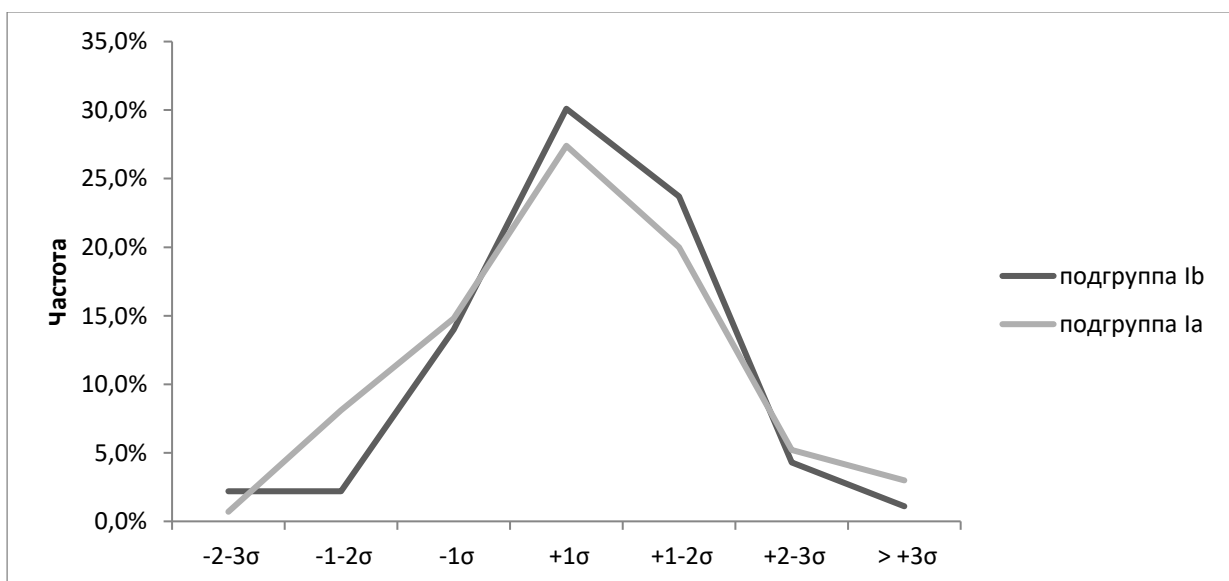


Рисунок 6.3 Длина тела детей группы I в 12 месяцев

Таким образом, дети с ЖДА имели более низкую массу тела в 12 месяцев и более высокую частоту острых респираторных инфекций.

6.2. Состояние здоровья детей групп сравнения в раннем детском возрасте

При оценке состояния здоровья за первые три года жизни, мы выделили следующие блоки: инфекционная заболеваемость, хронические заболевания и психомоторное развитие.

Оценка инфекционной заболеваемости детей групп сравнения показала, что большинство отдельных видов инфекций, таких как инфекции кожи и мягких тканей, персистирующие инфекции, встречались в группах одинаково часто. Исключение составляют ИМП ($p=0,017$) и ОКИ ($p=0,009$), которые чаще встречались у детей с анемией (рис. 6.4). Полученные данные особенно интересны в свете новых экспериментальных исследований по ингибирующему влиянию микробиоты мышей на экспрессию двухвалентного транспортера металлов и цитохрома b [158]. Кроме того, в исследовании JAAS. Jayaweera et al. у детей с ДЖ выявлена более высокая частота ОРЗ и гастроэнтерита [208].

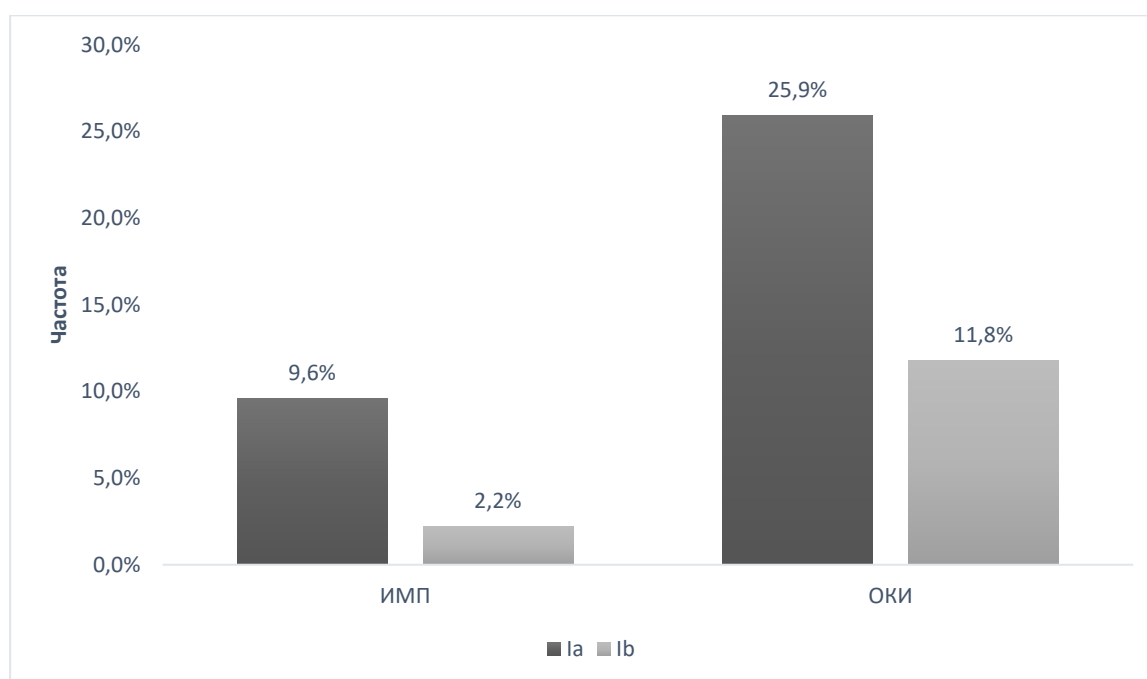


Рисунок 6.4 Частота отдельных инфекций у детей групп сравнения в раннем детском возрасте

Кроме того, для детей подгруппы Ia характерно сохранение обнаруженной на первом году жизни высокой инфицированности гельминтами: в подгруппе Ia

гельминтозы выявлены у 3,7% (5) детей по сравнению с 1,1% (1) в подгруппе Ib ($p=0,405$).

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 ($p=0,043$).

Среди хронических заболеваний мы уделили внимание преимущественно аллергическим заболеваниям, патологии ЖКТ и избытку и дефициту массы тела в связи с тем, что данные заболевания имеют общие патогенетические механизмы с ЖДА и влияют на питание ребенка.

Таблица 6.2 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

Значимых различий в частоте соматической патологии между подгруппами не обнаружено (таб. 6.2). Частота атопии в подгруппах практически не отличается и составляет приблизительно 30% (таб. 6.2). 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 (таб. 6.2).

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 ($p=0,034$).

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 (рис. 6.5), что соответствует данным современной литературы, как на животной модели [295], так и на детской популяции [229].

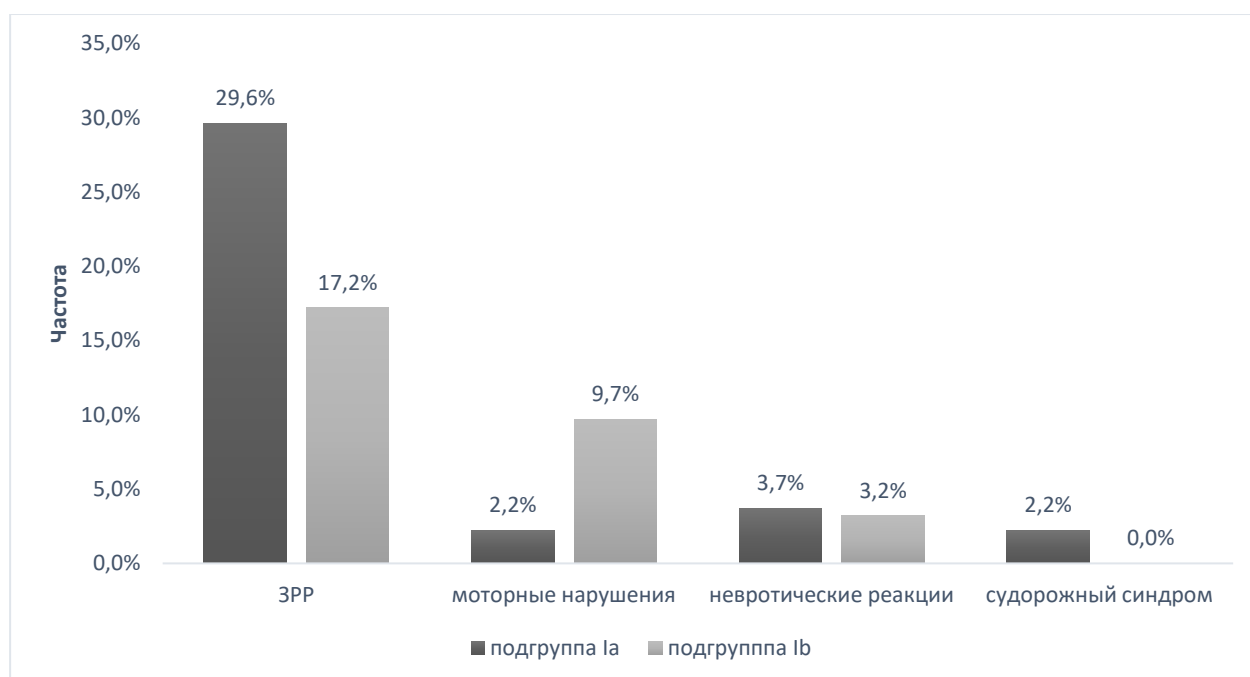


Рисунок 6.5 Частота нарушений психомоторного развития у детей групп сравнения в раннем детском возрасте

Таким образом, отмечается определенное влияние ЖДА преимущественно на речевое развитие детей. В целом результаты соответствуют исследованиям, показывающим развитие функциональной изоляции у детей с ЖДА, их большую пассивность и меньшее эмоциональное реагирование, что может приводить к

меньшему стимулирующему взаимодействию с матерью и сверстниками [140, 168] и, как следствие, замедлению формирования речевых навыков.

6.3. Состояние здоровья детей группы II в период с 4 до 13 лет

Оценка возможного долгосрочного влияния ЖДА проведена путем одномоментного ретроспективного изучения состояние здоровья 183 детей за период с 3 лет 1 месяца до 13 лет 11 месяцев (по данным форм 112/у).

Так как на состояние здоровья детей могли оказывать влияние факторы помимо ЖДА, и дети сравниваемых подгрупп могли значительно отличаться уже в раннем детском возрасте, мы провели анализ анамнеза в подгруппах за первые три года жизни (таб. 6.3).

Таблица 6.3 Анамнез и состояние здоровья детей группы II за первые 3 года жизни

Социальный уровень семьи	Группа II		
	IIa, n=101	IIb, n=83	$p_{IIa-IIb}$
Социально-экономический уровень семьи			
безработный	9,9% (10)	8,4% (7)	0,732
неквалифицированный труд, среднее специальное образование, учащийся	49,5% (50)	47,0% (39)	0,734
специалист, руководитель	30,7% (31)	31,3% (26)	0,927
Возраст матери			
до 18 лет	4,0% (4)	2,4% (2)	0,692
старше 35 лет	3,0% (3)	9,6% (8)	0,068
Возраст отца			
до 18 лет	0% (0)	1,2% (1)	0,451
старше 45 лет	1,0% (1)	0% (0)	1,000
Многодетная семья	5,9% (6)	1,2% (1)	0,131
Неполная семья	3,0% (3)	6,0% (5)	0,471
Состояние здоровья матери			
гепатит В, С	3,0% (3)	0% (0)	0,253
сифилис, в т.ч. в анамнезе	4,0% (4)	4,8% (4)	1,000
патология мочевой системы	7,9% (8)	10,8% (9)	0,497
патология ЖКТ	9,9% (10)	3,6% (3)	0,148
патология эндокринной системы	1,0% (1)	7,2% (6)	0,047
аллергические заболевания	6,9% (7)	1,2% (1)	0,075
патология сердечно-сосудистой системы	13,9% (14)	18,1% (15)	0,437
гинекологическая патология	2,0% (2)	0% (0)	0,502
Акушерский анамнез			
гестационная анемия	46,5% (47)	31,3% (26)	0,036
хроническая плацентарная недостаточность	41,6% (42)	36,1% (30)	0,452
угроза прерывания беременности I и II половины	22,8% (23)	12,0% (10)	0,056
гестационный пиелонефрит	9,9% (10)	9,6% (8)	0,953

преэклампсия	45,5% (46)	49,4% (41)	0,603
хроническая урогенитальная инфекция	14,9% (15)	27,7% (23)	0,033
хроническая внутриутробная гипоксия	26,7% (27)	28,9% (24)	0,743
острые инфекционные заболевания (вирусные и бактериальные) во время беременности	5,0% (5)	0% (0)	0,065
Порядковый номер беременности			
I	51,5% (52)	53,0% (44)	0,837
II-III	36,6% (37)	34,9% (29)	0,812
≥IV	11,9% (12)	12,0% (10)	0,973
Многоплодная беременность	4,0% (4)	3,6% (3)	1,000
Преждевременные роды	10,9% (11)	7,2% (6)	0,390
Особенности интранатального периода			
быстрые, стремительные роды	4,0% (4)	1,2% (1)	0,380
оперативное родоразрешение	24,8% (25)	26,5% (22)	0,787
раннее излитие околоплодных вод	25,7% (26)	28,9% (24)	0,631
обвитие пуповиной	8,9% (9)	13,3% (11)	0,348
крупный плод	4,0% (4)	3,6% (3)	1,000
острая асфиксия	2,0% (2)	3,6% (3)	0,659
родоусиление, родостимулирование	2,0% (2)	6,0% (5)	0,247
патология плаценты	12,9% (13)	8,4% (7)	0,332
патология предлежания плода	3,0% (3)	4,8% (4)	0,703
Отсутствие наблюдения во время беременности	2,0% (2)	0% (0)	0,502
Масса тела при рождении			
> -2-3σ	7,9% (8)	3,6% (3)	0,350
-2σ - +2σ	92,1% (93)	95,2% (79)	0,731
> +2σ	0% (0)	1,2% (1)	0,451
Me, г ±σ	3178,2±506,7	3289,2±433,6	0,118
Продолжительность естественного вскармливания			
< 3 месяцев	12,9% (13)	16,9% (14)	0,447
3-9 месяцев	40,6% (41)	34,9% (29)	0,432
> 9 месяцев	23,8% (24)	31,3% (26)	0,252
нет данных	22,8% (23)	16,9% (14)	0,318
Состояния и заболевания неонатального периода			
Неонатальная желтуха	16,8% (17)	16,9% (14)	0,995
Гемолитическая болезнь новорожденных	1,0% (1)	0% (0)	1,000
Риск реализации ВУИ	4,0% (4)	6,0% (5)	0,734
РДС-синдром	5,0% (5)	1,2% (1)	0,225
Родовые травмы	5,9% (6)	1,2% (1)	0,131
Врожденные пороки и аномалии развития	6,9% (7)	3,6% (3)	0,516
Гемагиомы	2,0% (2)	2,4% (2)	1,000
Дисплазия тазобедренного сустава	5,9% (6)	3,6% (3)	0,516
Масса тела в 12 месяцев (из расчетов исключены 11 детей подгруппы IIa и 13 детей подгруппы IIb, у которых данные о массе тела отсутствовали)			
> -2-3σ	1,1% (1)	0% (0)	1,000
-2σ - +2σ	87,8% (79)	90,0% (63)	0,658
> +2σ	11,1% (10)	10,0% (7)	0,821
Инфекционная и соматическая заболеваемость за первые 3 года жизни			
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

Также, как и для детей группы I, дети 13 лет с ЖДА в раннем возрасте и без нее не отличались по социально-экономическому уровню семьи, хотя и частота безработных, занятых неквалифицированным трудом в целом выше. Одинаковой в подгруппах была частота неполных и многодетных семей. Также в подгруппах практически не отличались особенности биологического анамнеза: возраст родителей, состояние здоровья матери. Частота хронической соматической патологии у матерей по различным органам была в группе II в целом на 10-300% ниже ($p_{I-II}=0,124-0,003$), но также, как и в I группе, у детей IIa подгруппы матери чаще – почти в 3 раза – страдали заболеваниями ЖКТ и аллергическими заболеваниями, однако в данном случае различия не достоверны. В отличие от детей Ia подгруппы дети IIa подгруппы чаще, чем здоровые рождены от беременности, осложненной угрозой прерывания и гестационной анемией. Одновременно с этим в подгруппе IIa частота преждевременных родов была не выше, чем в подгруппе IIb. Наиболее вероятным объяснением выявленным различиям являются изменения организации медицинской помощи беременным за 10 лет, разделяющие рождение детей I и II группы, однако возможно и истинное изменение факторов риска, что еще раз подчеркивает необходимость актуальных проспективных исследований. Порядковый номер беременности, также, как и особенности интранатального периода между подгруппами не отличался. Масса тела при рождении у детей II группы в целом была достоверно ниже: $3240,4 \pm 473,1$ грамм по сравнению с $3346,8 \pm 484,4$ грамм в группе I ($p=0,022$). И также, как в группе I масса тела при рождении у детей с ЖДА была несколько ниже ($p=0,118$), но достоверной разницы между подгруппами после оценки в соответствии со стандартами не обнаружено.

В отличие от подгруппы Ia, подгруппа IIa не отличалась от здоровых по продолжительности естественного вскармливания. Как в группе I, не выявлено различия между подгруппами IIa и IIb по частоте патологических состояний в неонатальном периоде. Дети подгруппы IIa несколько чаще, но без достаточного уровня достоверности ($p=0,153$), болели ОРЗ более 4 раз на первом году жизни. Также, как в группе I частота отдельных видов инфекций у детей с ЖДА и здоровых достоверно не отличалась. Во II группе, также, как и в I группе у детей с ЖДА в 12 месяцев масса тела меньше стандартного значения встречалась чаще (16,7% (15) против 8,6% (6), $p=0,206$), однако в отличие от I группы с недостаточной степенью достоверности.

Распределение инфекционной заболеваемости за первые три года в подгруппах группы II повторяла паттерн группы I с разной степенью достоверности различий. 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.

Таким образом, особенности анамнеза, соматической и инфекционной заболеваемости в подгруппах IIa и IIb значительно не отличаются от подгрупп Ia и Ib.

Анализ в подгруппах после трех лет показал практически полное отсутствие различий.

Инфекционная заболеваемость в подгруппах IIa и IIb стала одинаковой, а процент детей, отнесенных педиатром к диспансерной группе «часто болеющих детей», в подгруппе IIa стал даже ниже, чем в подгруппе IIb (таб. 6.4). 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 6.4 Частота инфекционных заболеваний в группе II за период с трех до тринадцати лет

Заболевания	Подгруппа IIa, n=101	Подгруппа IIb, 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. 6.5). Тем не менее, дети подгруппы IIa достоверно чаще ($p=0,032$) находились на стационарном лечении – 45,5% (46), тогда как дети подгруппы IIb – только 30,1% (25).

Таблица 6.5 Частота неинфекционных заболеваний в группе II за период с трех до тринадцати лет

Заболевания	Подгруппа IIa, n=101	Подгруппа IIb, 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
в том числе диффузное увеличение щитовидной железы	11,9% (12)	6,0% (5)	0,207
Патология опорно-двигательной системы	24,8% (25)	16,9% (14)	0,190

В отношении патологии нервной системы обнаружена картина прямо противоположная той, что наблюдалась в три года: частота задержки речевого развития в подгруппе IIb была 32,5% (27), что достоверно чаще, чем 19,8% (20) в подгруппе IIa ($p=0,050$), невротические реакции встречались в подгруппах практически одинаково часто (рис. 6.6). Также с одинаковой частотой у детей подгрупп сравнения был установлен диагноз нейроциркуляторной дистонии: 20,8% (21) в подгруппе IIa и 21,7% (18) в подгруппе IIb ($p=0,883$). У трех детей IIa подгруппы (3,0%) был диагностирован синдром гиперактивности с дефицитом внимания, чего не отмечено у детей подгруппы IIb ($p=0,253$).

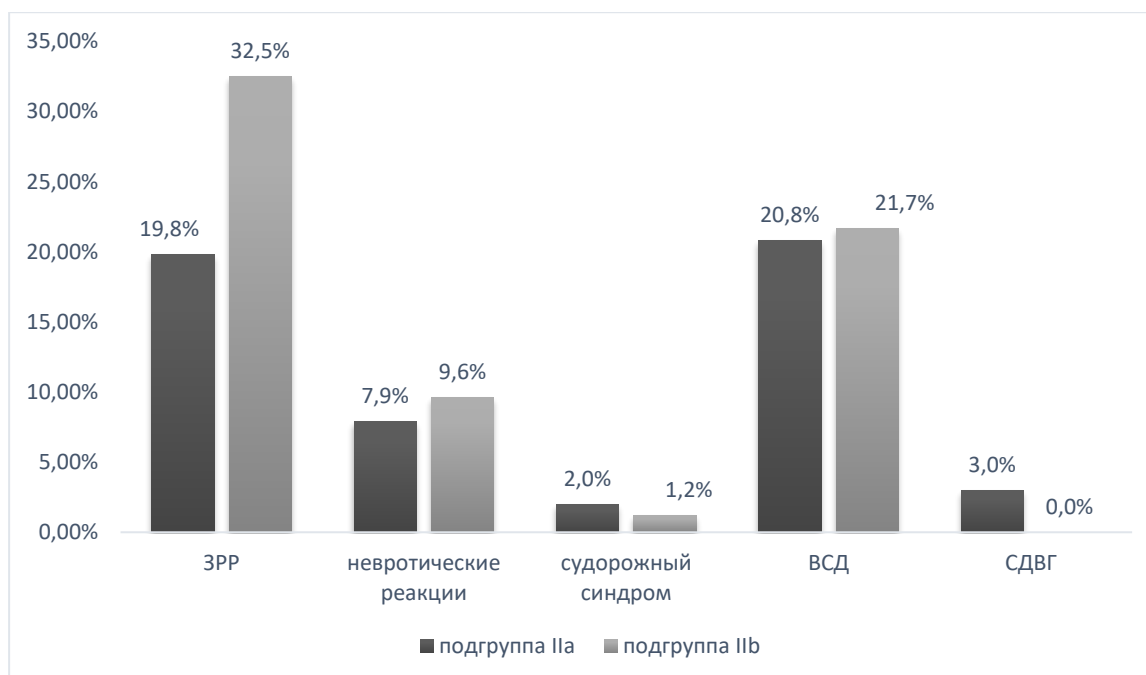


Рисунок 6.6 Частота нарушений нервной системы у детей II группы в 13 лет

6.4 ДЖ и физическое развитие детей

По результатам ретроспективного этапа нам не удалось установить достоверную связь между ЖДА и показателями физического развития детей в 12 месяцев, хотя в подгруппе детей с ЖДА и обнаружен достоверно больший процент детей с массой тела меньше стандартного значения ($p=0,025$). Длина тела у детей с ЖДА и здоровых достоверно не отличалась. Возможным объяснением отсутствия отличий является возраст возникновения дефицита железа и его продолжительность. В свете данных о том, что физическое развитие в первые 2 года жизни тесно связаны с когнитивным и моторным развитием [314], мы провели анализ физического развития на проспективном этапе исследования в зависимости от периода жизни, в котором впервые возник ДЖ [3]. 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 6.6.

Таблица 6.6 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

Из 211 детей, рождены от беременности, осложненной гестационной анемией 83 ребенка (мальчики – 43 – 51,8%). Необходимо отметить, что практически все случаи анемии во время беременности были легкой степени (3 наблюдения – 3,6% – средней степени тяжести) и во всех случаях проведена терапия анемии. Гестационная анемия после терапии оказывает ограниченное влияния на массу тела детей (рис. 6.7).

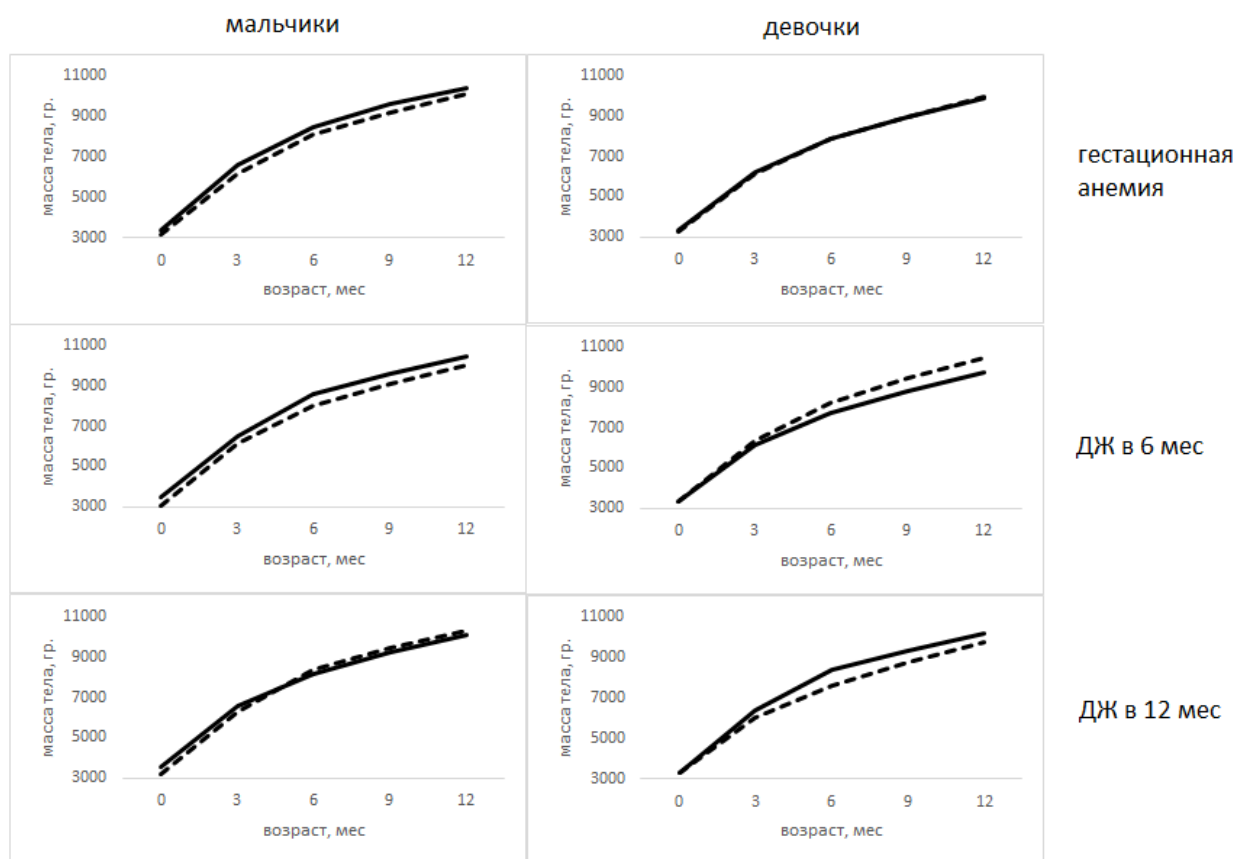


Рисунок 6.7 Зависимость массы тела детей (М) от наличия и сроков возникновения дефицита железа

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

Так, 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, чем в группе без анемии, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Традиционно анемию беременных считают важной причиной рождения недоношенных и маловесных детей [35]. Однако, некоторые исследования показывают связь гестационной анемии только с преждевременными родами, но не с низкой массой тела при рождении [223, 254]. По данным А.В. Козловской, масса тела у детей, рожденных от женщин с анемией во время беременности, была выше [33]. Данные, полученные в нашем исследовании, вероятно, можно объяснить проведенной терапией. Анемия во время беременности оказывает влияние на риск рождения маловесного ребенка, но ее терапия позволяет в значительной степени нивелировать негативные эффекты.

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. 6.7).

Таблица 6.7 Масса тела девочек на первом году жизни в зависимости от ДЖ в 6 месяцев

Группы сравнения	Масса тела, М±σ									
	При рождении	р	3 месяца	р	6 месяцев	р	9 месяцев	р	12 месяцев	р
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	

Полученные данные интересны с точки зрения отождествления ожирения с вариантом хронического воспаления и его опосредованного влияния на всасывание железа через повышение уровня гепсидина. Например, в исследовании J. Baumgartner et al. ожирение у детей 6-11 лет с ДЖ привело к отсутствию эффекта саплементации железом на состояние запасов железа [117]. По данным K. Abdullah et al. высокий индекс массы тела является фактором риска ДЖ без анемии

[97]. В ряде работ отмечается взаимосвязь между ожирением у матери, избыточным набором веса плодом и ЖДА [163, 282]. Кроме того, ДЖ и ожирение могут развиваться в результате одних и тех же пищевых привычек [249].

Для мальчиков, реализовавших в 12 месяцев ДЖ, так же, как и для мальчиков с ДЖ в 6 месяцев, характерна более низкая масса тела при рождении, чем у здоровых ($p < 0,001$). В дальнейшем достоверной разницы в массе тела не обнаружено.

Масса тела девочек с ДЖ в 12 месяцев начиная с 3 месяцев была ниже, чем у здоровых, различия достоверны в течение практически всего первого года жизни: в 3 месяца $p = 0,013$, в 6 месяцев $p < 0,001$, в 9 месяцев $p = 0,002$ и в 12 месяцев $p = 0,064$.

В отношении длины тела получено меньше различий (рис. 6.8).

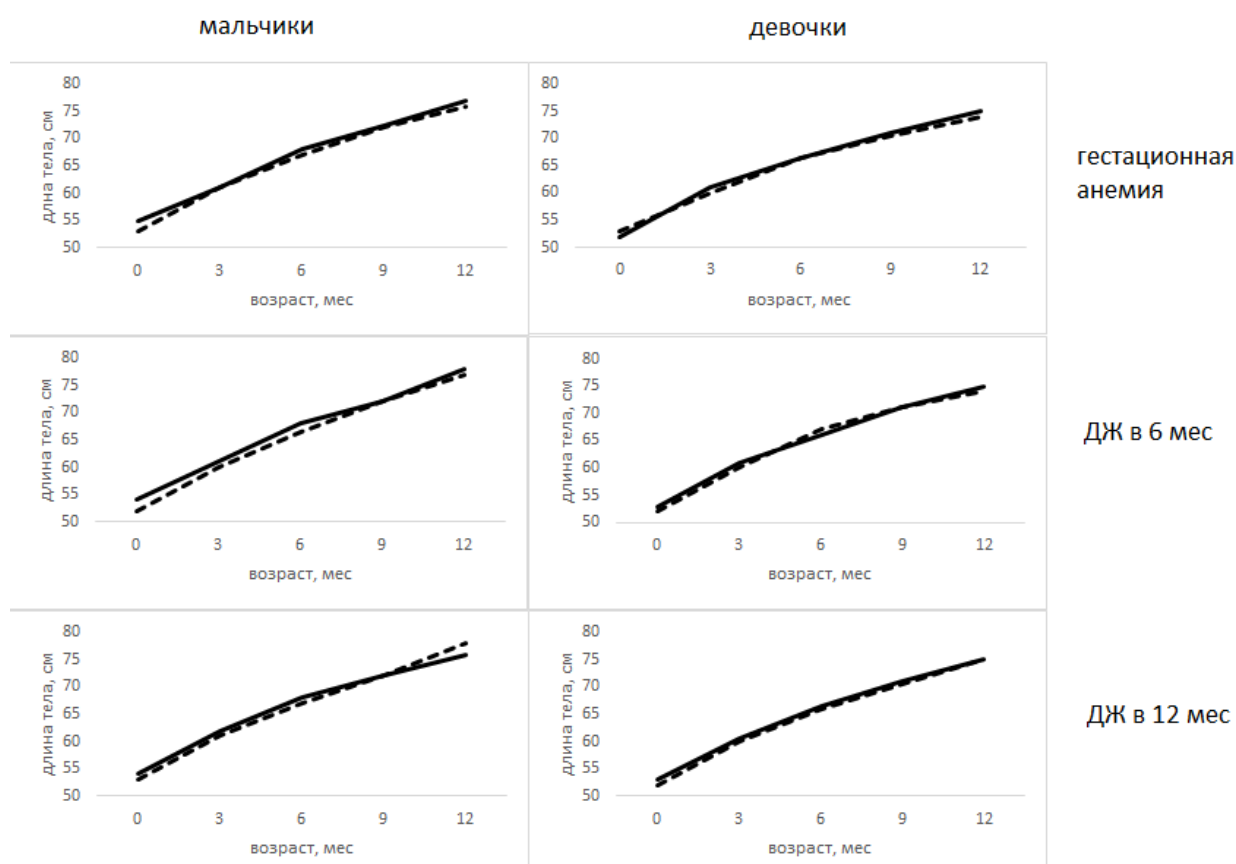


Рисунок 6.8 Зависимость длины тела детей (Me) от наличия и сроков возникновения дефицита железа

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

Длина тела девочек при рождении и на первом году жизни не отличалась независимо от наличия ДЖ и времени его возникновения ($p > 0,05$).

У мальчиков ДЖ преимущественно ассоциирован с меньшей длиной тела при рождении и, вероятно, с одной стороны ДЖ является причиной снижения длины тела при рождении, а с другой стороны, меньшая длина тела при рождении является фактором риска ДЖ на первом году жизни (таб. 6.8).

Таблица 6.8 Длина тела мальчиков при рождении в зависимости от сроков возникновения ДЖ

Группы сравнения	Длина тела, см Me (Q1; Q3)	p
Гестационная анемия «+»	53 (52; 54)	0,011
Гестационная анемия «-»	55 (51; 56)	
ДЖ в 6 месяцев «+»	52 (50; 54)	<0,001
ДЖ в 6 месяцев «-»	54 (53; 56)	
ДЖ в 12 месяцев «+»	53 (50; 55)	0,006
ДЖ в 12 месяцев «-»	54 (52; 56)	

Влияние пролеченной гестационной анемии на длину тела мальчиков ограничивается ранним неонатальным периодом – начиная с 3 месяцев жизни, длина тела не отличается вне зависимости от наличия анемии у матери во время беременности ($p > 0,05$).

Более низкая длина тела в 3 месяца для мальчиков является фактором риска ДЖ в 6 и 12 месяцев. Среди мальчиков, реализовавших ДЖ в 6 месяцев, средняя длина тела в 3 месяца составила 60 (58; 62) см против 61 (60,5; 63) см в группе здоровых в 6 месяцев ($p = 0,007$). Длина тела в 3 месяца мальчиков, реализовавших ДЖ в 12 месяцев и здоровых 61 (59,5; 62) см и 62 (59; 64) см соответственно ($p = 0,021$).

Имеющиеся литературные данные в отношении влияния ДЖ на антропометрические показатели детей крайне противоречивы. В исследовании А.Т. Soliman et al. у 40 детей (средний возраст $17,2 \pm 7,4$ месяцев) с подтвержденной ЖДА (средний Hb 82 ± 12 г/л) отмечался более низкий рост и скорость роста, чем у здоровых ровесников [307]. После терапии в течение 3 месяцев и коррекции анемии отмечался значимый рост темпов роста. С другой стороны, некоторые

исследования не обнаружили эффекта от применения препаратов железа на линейный рост детей [246]. Одно из возможных объяснений заключается в отсроченном эффекте дефицита железа на линейный рост. Например, по данным S. Cahagan et al. здоровые дети, получавшие железо в возрасте 12-18 месяцев, в 10 лет были выше своих ровесников, которые не получали дополнительного железа [180]. В то же время, исследование W. Perng et al., в которое включено 2714 школьников Боготы, средний возраст на момент включения $8,8 \pm 1,8$ лет, показало противоположные результаты. Средний срок наблюдения пациентов составил 2,5 года. За это время рост и ИМТ мальчиков, находившихся в верхнем квинтиле по уровню ферритина на момент начала исследования, увеличились значительно меньше, чем у мальчиков 1 квинтиля по ферритину. Для девочек ассоциация между показателями запасов железа и красной крови и ростом не обнаружена [280].

В нашем исследовании обнаружено, что гестационная анемия после терапии не оказывает влияния на антропометрические показатели девочек, а ее влияние на массу и длину тела мальчиков ограничивается первыми тремя месяцами жизни. Для мальчиков основным фактором риска ДЖ как в первом, так и во втором полугодии жизни, является низкая масса и длина тела при рождении и в первые 3 месяца жизни. Для девочек фактором риска ДЖ в первом полугодии является быстрый темп прибавки массы тела. Негативное влияние ДЖ в первом полугодии на росто-весовые показатели обнаружено только у мальчиков. Выявленные особенности обуславливают необходимость дифференцированной профилактики ДЖ у детей, родившихся с низкой массой тела, а также с высокой скоростью прибавки массы тела.

Резюме

Влияние ЖДА на состояние соматического здоровья детей оценивалось на этапе ретроспективного исследования путем анализа записей в форме 112/у.

Дети подгруппы Ia достоверно чаще ($\chi^2 (2, n=228) = 12,7 p=0,002$) дети подгруппы Ia болели острыми респираторными инфекциями более 4 раз за первый

год жизни. В группе I для детей с ЖДА характерна масса тела в 12 месяцев ниже средней ($p=0,025$).

В первые 3 года жизни в подгруппах с ЖДА чаще встречаются ИМП и ОКИ. Инфекции кожи и мягких тканей, персистирующие инфекции, встречались в группах одинаково часто. В I группе рекуррентные инфекции более характерны для детей с ЖДА ($p=0,043$). С ростом детей все различия в инфекционной заболеваемости между подгруппами исчезают ($p>0,05$).

Частота соматических заболеваний как в раннем детском возрасте, так и в дальнейшем у детей с ЖДА была такой же, как у здоровых ($p>0,05$), однако частота нахождения на стационарном лечении в подгруппе с ЖДА достоверно выше: 45,2% по сравнению с 31,2% у здоровых ($p=0,034$). Также у детей с ЖДА чаще обнаруживался дисбактериоз кишечника, частота которого в Ia и Ib подгруппах составила 24,4% и 10,8% соответственно ($p=0,008$).

ЖДА ассоциирована с задержкой речевого развития в первые три года жизни ($p=0,030$), но не в более взрослом возрасте. Судорожный синдром и синдром гиперактивности с дефицитом внимания отмечался только у детей с ЖДА.

Проведен проспективный анализ физического развития в зависимости от периода жизни, в котором впервые возник ДЖ. Для этого дети независимо распределены на группы: гестационная анемия, ДЖ в 6 месяцев и ДЖ в 12 месяцев. Гестационная анемия после терапии оказывает ограниченное влияние на массу тела детей. Масса тела девочек не отличалась ($p>0,05$) во все возрастные периоды. 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, чем в группе без анемии, однако различия статистически не значимы ($p>0,05$).

Начиная с 6 месяцев жизни и до 12 месяцев масса тела мальчиков, реализовавших ДЖ в 6 месяцев, 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.

Для мальчиков, реализовавших в 12 месяцев ДЖ, характерна более низкая масса тела при рождении, чем у здоровых ($p < 0,001$). В дальнейшем достоверной разницы в массе тела не обнаружено. Масса тела девочек с ДЖ в 12 месяцев начиная с 3 месяцев была ниже, чем у здоровых, различия достоверны в течение практически всего первого года жизни: в 3 месяца $p = 0,013$, в 6 месяцев $p < 0,001$, в 9 месяцев $p = 0,002$ и в 12 месяцев $p = 0,064$.

Длина тела девочек при рождении и на первом году жизни не отличалась независимо от наличия ДЖ и времени его возникновения ($p > 0,05$). У мальчиков ДЖ преимущественно ассоциирован с меньшей длиной тела при рождении.

Глава 7. Распространенность ЖДА и дефицита железа без анемии у детей первого года жизни в Самарской области

Нами проведено проспективное наблюдательное когортное исследование, задачами которого было установление распространенности ЖДА и дефицита железа без анемии у детей на первом году жизни [5]. Лабораторное обследование в 6 месяцев прошли 306 детей, в 6 и 12 месяцев – 234 ребенка.

7.1. Результаты лабораторного обследования в диадах «мать-ребенок» в 6 месяцев

В 6 месяцев ЖДА, согласно описанным критериям, обнаружена у 14,4% (44) детей, дефицит железа без анемии – у 23,2% (71) (рис. 7.1).

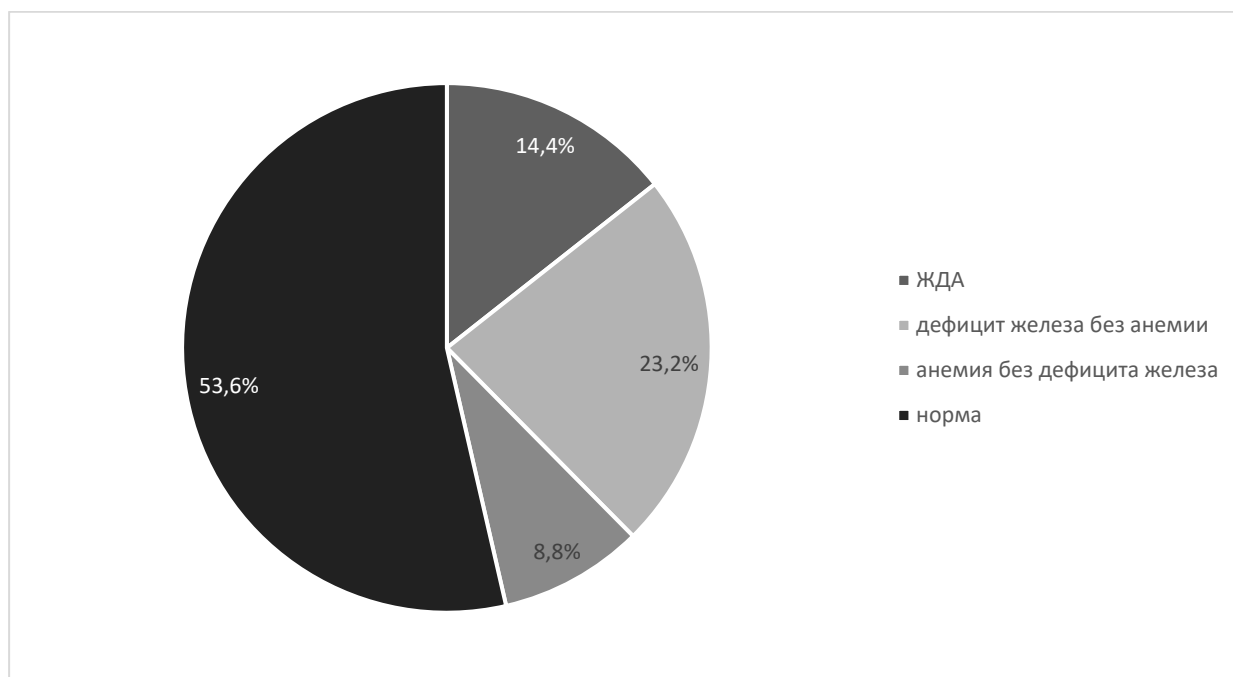


Рисунок 7.1 Результаты ОАК у детей в 6 месяцев

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 (морфология эритроцитов, биохимический анализ крови: СРБ, билирубин, АлАТ, АсАТ, уровень фолиевой кислоты и витамина В12) 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.

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. Характеристика показателей красной крови у пациентов групп сравнения представлена в таблице 7.1.

Таблица 7.1 Показатели красной крови у детей групп сравнения

Показатель	Группа	Me (Q ₁ ; Q ₃)
RBC, $\times 10^{12}/л$	ЖДА, n=44	4,29 (4,03; 4,68)
	ДЖ без анемии, n=71	4,62 (4,19; 4,91)
	Здоровые, n=164	4,49 (4,18; 4,81)
Hb, г/л	ЖДА, n=44	104,5 (101,0; 107,0)
	ДЖ без анемии, n=71	118,0 (115,0; 125,0)
	Здоровые, n=164	119,5 (114,0; 125,0)

В связи с тем, что ЖДА традиционно считается гипохромной микроцитарной анемией и существуют исследования, в которых дифференциальный диагноз анемии проводится по значениям MCV, MCH и RDW, мы провели оценку этих параметров.

При сравнении со здоровыми детьми, обнаружены значимые отличия по всем индексам эритроцитов в группе ЖДА и отсутствие отличий в группе ДЖ (таб. 7.2).

Таблица 7.2 Сравнение индексов эритроцитов детей с ДЖ и ЖДА со здоровыми детьми

Показатель	Me (Q ₁ ; Q ₃)	p	Значимость отличий
Группа ЖДА, n=44			
MCV, фл	74,05 (67,78; 77,43)	<0,001	+
MCH, пг	24,70 (21,95; 25,53)	<0,001	+
RDW-CV, %	13,30 (12,08; 15,75)	0,002	+
Группа ДЖ без анемии, n=71			
MCV, фл	78,80 (74,90; 83,35)	0,555	-
MCH, пг	26,30 (25,20; 28,05)	0,445	-
RDW-CV, %	12,60 (11,93; 13,75)	0,599	-

Кроме количественного сравнения, мы провели качественное сравнения по индексам эритроцитов с точки зрения их клинической оценки как гипохромии, микроцитоза и анизоцитоза. Гипохромией считалось снижение MCH ниже 26 пг,

микроцитозом – снижение MCV ниже 80 фл, анизоцитозом – уровень RDW-CV выше 14%.

Все типичные характеристики ЖДА (микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз) чаще встречались у детей с установленным диагнозом ЖДА (таб. 6.3): для гипохромии $\chi^2 (2, n=279) = 27,5$ $p < 0,001$, для микроцитоза $\chi^2 (2, n=279) = 20,6$ $p < 0,001$ и для анизоцитоза $\chi^2 (2, n=279) = 16,8$ $p < 0,001$. Процент микроцитоза был выше в группе ЖДА ($p=0,000$): 86,4% (38). Однако снижение MCV обнаружено и у половины детей с ДЖ без анемии и детей с нормальными показателями гемоглобина и обмена железа: 56,3% (40) и 53,7% (88) соответственно.

В то же время, различия между группами детей с ДЖ без анемии и здоровыми по всем показателям были не существенными: для гипохромии $p=0,411$, для микроцитоза $p=0,250$ и для анизоцитоза $p=0,343$.

Таблица 7.3 Частота отдельных характеристик анемии в группах сравнения

Эритроцитарные индексы	группа ЖДА (n=44)	группа ДЖ без анемии (n=71)	группа Здоровые (n=164)
MCH <26 пг (гипохромия), %	86,4% (38)	47,9% (34)	42,1% (69)
MCV <80 фл (микроцитоз), %	86,4% (38)	56,3% (40)	53,7% (79)
RDW-CV >14% (анизоцитоз), %	38,6% (17)	16,9% (12)	12,2% (20)

Частота сочетания гипохромии и микроцитоза была ниже, но паттерн распространения в группах сохранялся ($\chi^2 (2, n=279) = 30,5$ $p < 0,001$). Сочетание все трех показателей встречалось практически только в группе детей с ЖДА ($\chi^2 (2, n=279) = 30,8$ $p < 0,001$) (рис. 7.2).

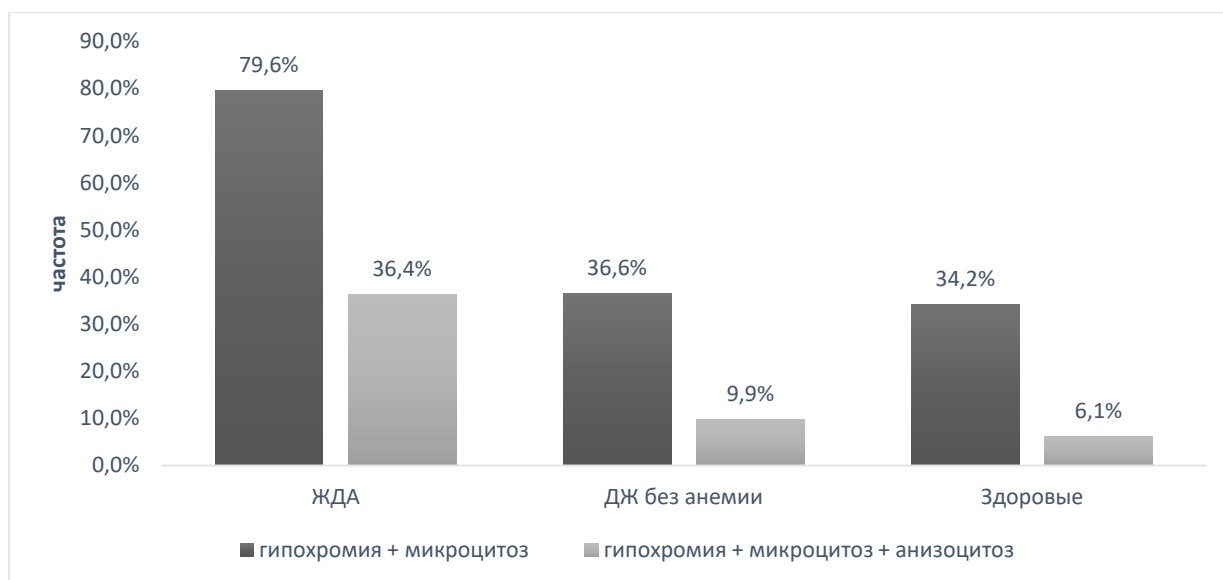


Рисунок 7.2 Частота сочетаний изменений эритроцитарных индексов в группах сравнения

Также, как и для отдельных изменений индексов эритроцитов, частота сочетанных изменений статистически не отличалась в группах ДЖ без анемии и здоровых ($p > 0,05$).

Уровень ферритина у обследованных детей определялся в широком диапазоне: от 0 до 540,3 нг/л (таб. 7.4).

Таблица 7.4 Уровень сывороточного ферритина в группах сравнения в 6 месяцев

Группа	Ферритин, нг/л Ме (Q ₁ ; Q ₃)
ЖДА, n=44	14,60 (11,95; 21,53)
ДЖ без анемии, n=71	20,90 (18,10; 25,35)
Здоровые, n=164	79,20 (55,25; 106,98)
Все обследованные, n=279	49,7 (21,4; 86,7)

Мы проанализировали результаты ОАК матерей на момент достижения ребенком 6 месяцев. Всего анемия обнаружена только у 6,5% (18) женщин, при этом только в двух случаях не удалось установить ДЖ (уровень ферритина в обоих случаях находился на нижней границе нормы: 32,7 и 30,8 нг/мл). Средний уровень ферритина у матерей с анемией составил 14,52 нг/мл, у матерей с ДЖ без анемии – 18,68 нг/мл и у здоровых матерей – 31,71 нг/мл.

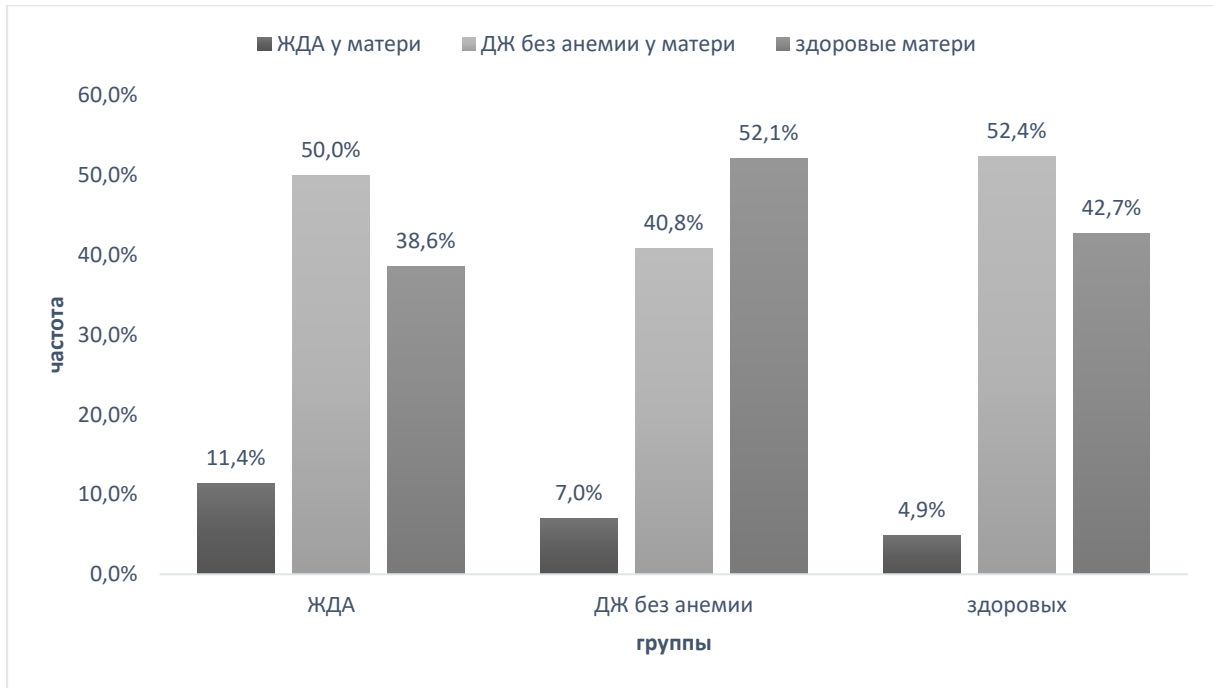


Рисунок 7.3 Состояние красной крови и запасов железа у матерей через 6 месяцев после родов

При сравнении частоты встречаемости по группам наибольшая частота ЖДА у матерей обнаружена в группе детей с ЖДА – 11,4% (5). В группе детей с ДЖ частота анемии у матери составила 7,0% (5), в группе здоровых детей – 4,98% (8). Частота ДЖ без анемии у матерей составила 49,1% (137) (рис. 7.3), а женщин с нормальными показателями красной крови и обмена железа оказалось меньше половины – 44,4% (124). Проведенный анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат показал отсутствие достоверных различий частоты железодефицитных состояний у матерей детей с различным состоянием красной крови и запасов железа: $\chi^2(4, n=279) = 5,1$ $p=0,281$.

В отличие от детей, при анализе индексов эритроцитов у женщин наиболее частой находкой был анизоцитоз, частота которого в общей популяции обследованных женщин составила 35,1% (98). Сравнительный анализ в группах, сформированных в зависимости от наличия у женщин анемии и ДЖ, показал достоверные различия по всем индексам эритроцитов (таб. 7.5).

Таблица 7.5 Частота отдельных характеристик анемии у женщин через 6 месяцев после родов

Эритроцитарные индексы	Женщины с ЖДА (n=18)	Женщины с ДЖ без анемии (n=137)	Здоровые женщины (n=124)	χ^2 (2, n=279)
Гипохромия, %	61,1% (11)	17,5% (24)	4,8% (6)	41,4 p<0,001
Микроцитоз, %	72,2% (13)	8,8% (12)	0% (0)	100,5 p<0,001
Анизоцитоз, %	66,7% (12)	40,1% (55)	25,0% (31)	15,0 p<0,001
Гипохромия + микроцитоз, %	61,1% (11)	11,7% (16)	3,2% (4)	53,4 p<0,001
Гипохромия + микроцитоз + анизоцитоз, %	38,9% (7)	2,9% (4)	0% (0)	63,5 p<0,001

В отличие от детей, достоверная разница обнаружена между группами женщин с ДЖ без анемии и здоровыми по частоте гипохромии (p<0,001), микроцитоза (p<0,001), анизоцитоза (p=0,009), а также сочетанного микроцитоза и гипохромии (p=0,011).

7.2. Результаты лабораторного обследования детей в 12 месяцев

В 12 месяцев ОАК проведен 234 детям, распределение детей по группам, сформированным в 6 месяцев, представлено в таблице 7.6.

Таблица 7.6 Число детей в группах сравнения, которым успешно проведено лабораторное обследование в 12 месяцев

	Группы, сформированные в 6 месяцев				
	ЖДА, n=44	ДЖ без анемии, n=71	Анемия без ДЖ, n=27	Здоровы, n=164	Всего, n=306
Число детей	37	59	23	115	234

Несмотря на то, в группе детей, у которых в 6 месяцев обнаружена анемия без ДЖ, в 23 случаях получены результаты обследования, в дальнейшем они исключены из анализа. Тем не менее, необходимо отметить, что 87,0% (20) из обследованных детей данной группы реализовали одну из форм ДЖ: 30,4% (7) – ЖДА, 56,5% (13) – ДЖ без анемии.

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 7.4.

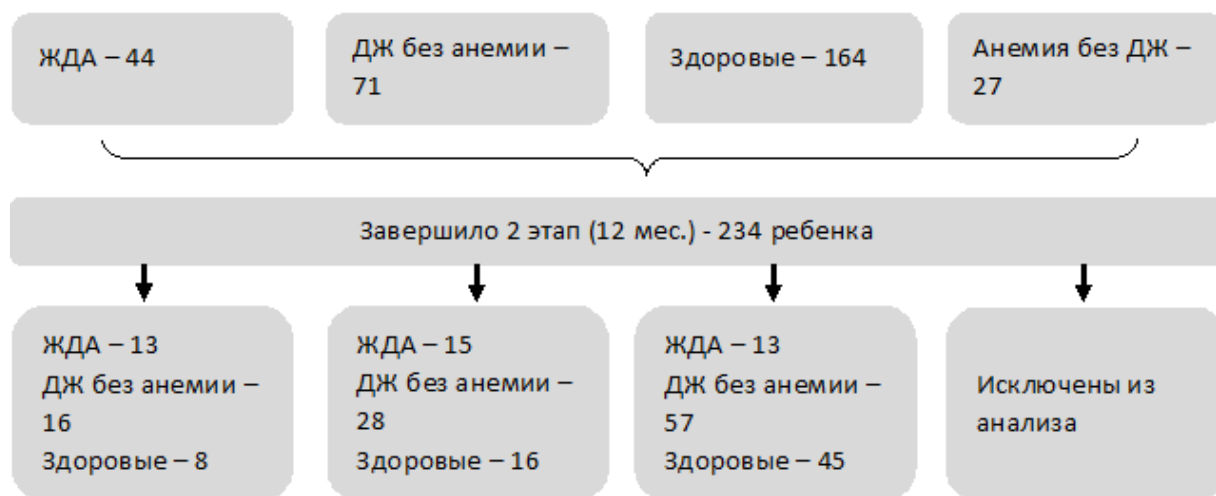


Рисунок 7.4 Динамика показателей ОАК и сывороточного ферритина в группах сравнения, сформированных в 6 месяцев

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.

В группе детей с ДЖ в 6 месяцев практически не произошло изменений исследуемых параметров (таб. 7.7). 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 7.7 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
Нб, 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
Нб, 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
Нб, 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.

Анализ индексов эритроцитов (критерий Краскела-Уоллиса) в год показал достоверные различия по всем параметрам: для MCV Н (2, n=211) = 43,7 p<0,001, для MCH Н (2, n=211) = 36,7 p<0,001, для RDW Н (2, n=211) = 10,0 p=0,01. Попарное сравнение показателей в группах ДЖ без анемии и здоровых (критерий Манна-Уитни) также показал достоверные различия по всем параметрам (p<0,05).

Таким образом, у доношенных здоровых детей на первом году обнаружена высокая частота ДЖ как в виде манифестной, так и латентной формы. Частота дефицита железа выше во втором полугодии жизни, что, вероятно, говорит о более значимом влиянии продуктов прикорма на состояние обмена железа по сравнению с антенатальными факторами. Индексы эритроцитов достоверно различаются у детей в 12 месяцев и их матерей, но не в 6 месяцев.

У матерей к моменту достижения детьми 6 месяцев также обнаружена высокая частота ДЖ с практически полным отсутствием манифестной формы. Учитывая частоту дефицита, возможно проведение популяционной профилактики ДЖ у кормящих женщин в первые 6 месяцев после родов.

Резюме

В проспективное наблюдательное когортное исследование включено 449 детей, лабораторное обследование в 6 месяцев успешно проведено 306 детям, в 12 месяцев – 234 детям. У 8,8% (27) детей выявлена анемия легкой степени без дефицита железа. Данная группа детей и их матерей исключена из последующего анализа.

В 6 месяцев ЖДА обнаружена у 14,4% (44) детей, при этом у большинства анемия была легкой степени тяжести, только у двух детей (0,7%) зафиксирована анемия средней степени тяжести. ДЖ без анемии в 6 месяцев диагностирован у 23,2% (71) детей. Медиана уровня ферритина у обследованных детей 49,7 (21,4; 86,7) нг/л.

При сравнении медианы индексов эритроцитов детей с ЖДА и ДЖ без анемии со здоровыми детьми, обнаружены значимые отличия в группе ЖДА ($p < 0,01$) и отсутствие отличий в группе ДЖ без анемии ($p > 0,05$). Качественное сравнение индексов эритроцитов с точки зрения их клинической оценки показало достоверные различия: для гипохромии $\chi^2 (2, n=279) = 27,5$ $p < 0,001$, для микроцитоза $\chi^2 (2, n=279) = 20,6$ $p < 0,001$ и для анизоцитоза $\chi^2 (2, n=279) = 16,8$ $p < 0,001$. Однако различий по частоте гипохромии, микроцитоза и анизоцитоза между группами детей с ДЖ без анемии и здоровыми не обнаружены ($p > 0,05$).

В 12 месяцев частота анемии (все случаи – ЖДА) в 12 месяцев составила 19,4% (41), частота ДЖ без анемии – 47,9% (101), общая частота ДЖ – 67,3% ($p < 0,001$ по сравнению с 6 месяцами). Наибольшая частота ЖДА (35,1%) обнаружена у детей с ЖДА в 6 месяцев. Изучение произвольных таблиц сопряженности показало значимые различия частоты железодефицитных состояний между группами: $\chi^2 (4, n=211) = 13,3$ $p = 0,010$.

Анализ индексов эритроцитов (критерий Краскела-Уоллиса) в год показал достоверные различия по всем параметрам: для MCV $H (2, n=211) = 43,7$ $p < 0,001$, для MCH $H (2, n=211) = 36,7$ $p < 0,001$, для RDW $H (2, n=211) = 10,0$ $p = 0,01$. Попарное

сравнение показателей в группах ДЖ без анемии и здоровых (критерий Манна-Уитни) также показал достоверные различия по всем параметрам ($p < 0,05$).

У женщин через 6 месяцев после родов анемия обнаружена только в 6,5% (18) случаев, ДЖ без анемии – у 49,1% (137). Проведенный анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат показал отсутствие достоверных различий частоты железодефицитных состояний у матерей детей с различным состоянием красной крови и запасов железа: $\chi^2(4, n=279) = 5,1$ $p=0,281$. Выявлена достоверная разница между группами женщин с ДЖ без анемии и здоровыми по частоте гипохромии ($p < 0,001$), микроцитоза ($p < 0,001$), анизоцитоза ($p=0,009$), а также сочетанного микроцитоза и гипохромии ($p=0,011$).

Глава 8. Возможности диагностики железодефицитных состояний с использованием индексов эритроцитов и эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He)

В литературе неоднократно приводились результаты исследований возможности использования индексов эритроцитов – MCV, MCH, RDW – для диагностики ЖДА [81]. Данный метод диагностики имеет ряд неоспоримых достоинств: общедоступность, так как данные параметры определяют все гематологические счетчики, наличие референсных значений для всех возрастных групп, отсутствие необходимости венепункции и удешевление диагностики из-за отказа от биохимического анализа крови. С другой стороны, в использовании индексов эритроцитов существует как минимум две сложности. Первая заключается в том, что изменение индексов (микроцитоз и гипохромия) не является строго специфичным для ЖДА: снижение MCV наблюдается при талассемии, включая гетерозигот, и примерно в 50% случаев при анемии хронических заболеваний [346]. Вторая сложность связана с тем, что эритроцитарные индексы характеризуют зрелые эритроциты, а значит снижение MCV и MCH является поздним маркером дефицита железа [64]. Еще один нюанс заключается в неравнозначной диагностической ценности этих параметров. По результатам одних исследований MCH уступает в диагностической точности MCV [102], тогда как по результатам других – превосходит MCV, MCHC и RDW [108].

Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) так же, как и индексы эритроцитов, определяется гематологическим анализатором. В отличие от индексов эритроцитов [64] Ret-He является ранним маркером ДЖ [131, 284] и, по сравнению с MCV и MCH, обладает большей диагностической точностью [28]. Однако, согласно данным Hatoun et al., применение данного параметра как единственного маркера дефицита железа в реальной практике привело к его гипердиагностике в детской популяции: при ожидаемой распространенности в 9-10%, дефицита железа обнаружен у 61,1% детей [197].

Мы получили неоднозначные результаты при изучении медианы значений MCV, MCH и RDW у детей первого года жизни (глава 6). Поэтому нами проведен анализ возможности использования эритроцитарных индексов в диагностике ЖДА и ДЖ без анемии в 6 месяцев и в 12 месяцев.

Так как по имеющимся данным Ret-He значительно и быстро изменяется на фоне приема препаратов железа [28], мы исключили из анализа детей, получавших ферротерапию в предшествующие лабораторному исследованию 30 суток (4 человека с ЖДА). Также, как и в главе 6, из анализа исключены 27 детей с анемией без дефицита железа в 6 месяцев. Для исключения влияния различий выборки в анализ включены только дети, у которых получены результаты лабораторного обследования и в 6 и в 12 месяцев. Таким образом, анализ проведен для 207 детей. Распределение детей по группам представлено в таблице 8.1.

Таблица 8.1 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.

8.1 Диагностика ЖДА в 6 месяцев

При использовании MCV получено хорошее качество модели, AUC $0,793 \pm 0,043$ (95% ДИ 0,709-0,876; $p=0,000$) (рис. 8.1).

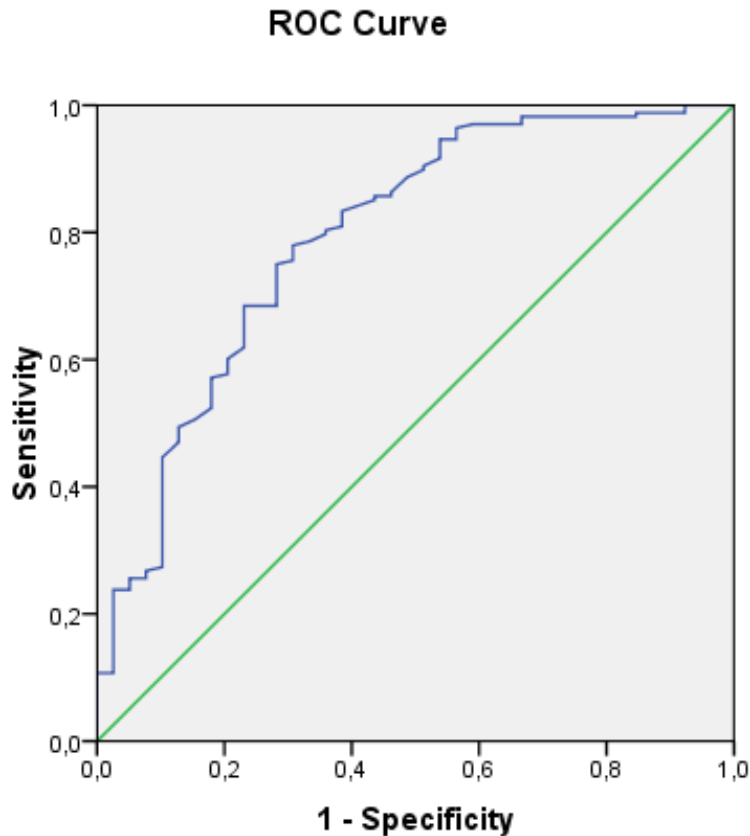


Рисунок 8.1 ROC-кривая MCV для диагностики ЖДА в 6 месяцев

$Sensitivity = 13 / (13 + 3) = 0,813 = 81,3\%$. 81,3% детей ЖДА будут выявлены классификатором.

$Specificity = 165 / (165 + 26) = 0,864 = 86,4\%$. 13,6% детей ДЖ+норма будут признаны ЖДА (неверно классифицированы).

Требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели = 147,2 % (проходит через значение $MCV = 75,8$).

Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,387% (проходит через значение $MCV = 76,8$). Оптимальная точка разделения (cut-off point) = 75,8 (соответствует наиболее высокому значению Youden's индекса $J = 47,2$).

Для среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) получены следующие результаты:

$Sensitivity = 15 / (15 + 3) = 0,833 = 83,3\%$. 83,3% детей ЖДА будут выявлены классификатором.

Specificity = $165 / (165+24) = 0,873 = 87,3\%$. 12,7% детей ДЖ+норма будут признаны ЖДА (неверно классифицированы).

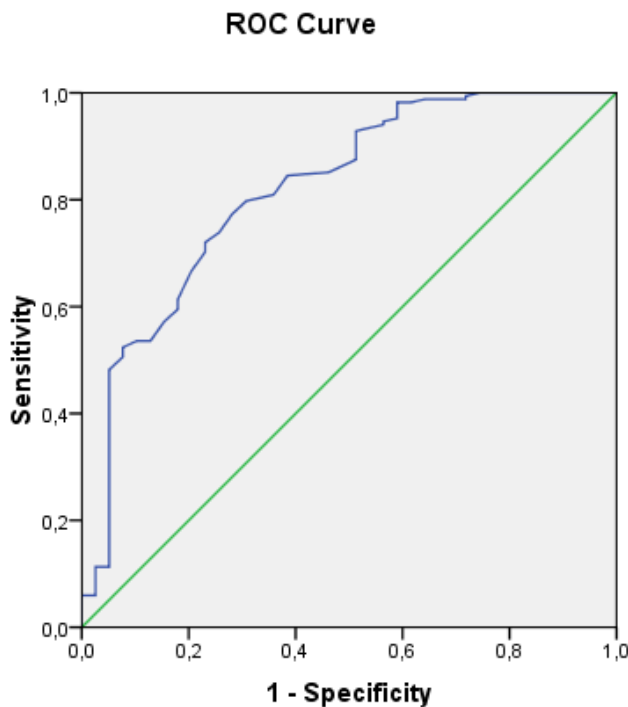


Рисунок 8.2 ROC-кривая MCH для диагностики ЖДА в 6 месяцев

Использование показателя MCH показало очень хорошее качество модели, AUC $0,818 \pm 0,040$ (95% ДИ 0,740-0,896; $p=0,000$) (рис. 8.2).

Оптимальный порог отсечения, соответствующий максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (149,2%) и наиболее высокому значению Youden's индекса ($J = 49,2$), проходит через значение MCH = 25,15 (таб. 8.2). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,549% (проходит через значение MCH = 25,25).

Использование показателя RDW-CV (ширина распределения эритроцитов в объеме) показало среднее качество модели, AUC $0,636 \pm 0,058$ (95% ДИ 0,523-0,749; $p=0,008$) (рис. 8.3).

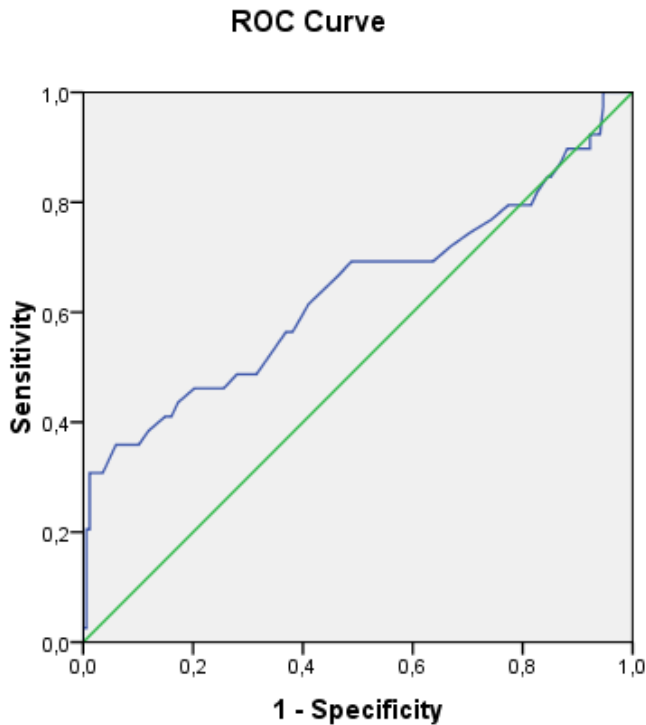


Рисунок 8.3 ROC-кривая RDW-CV для диагностики ЖДА в 6 месяцев

$Sensitivity = 2/(2+1) = 0,667 = 66,7\%$. 66,07% детей ЖДА будут выявлены классификатором.

$Specificity = 167 / (167+37) = 0,819 = 81,9\%$. 18,1% детей ДЖ+норма будут признаны ЖДА (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения при максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (129,9%) и наиболее высокому значению Youden's индекса ($J = 29,9$), проходит через значение $RDW-CV = 14,85$ (таб. 8.2). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 2,61% (проходит через значение $RDW-CV = 12,95$).

При использовании Ret-Ne получено хорошее качество модели, $AUC = 0,826 \pm 0,037$ (95% ДИ 0,754-0,898; $p=0,000$) (рис. 8.4).

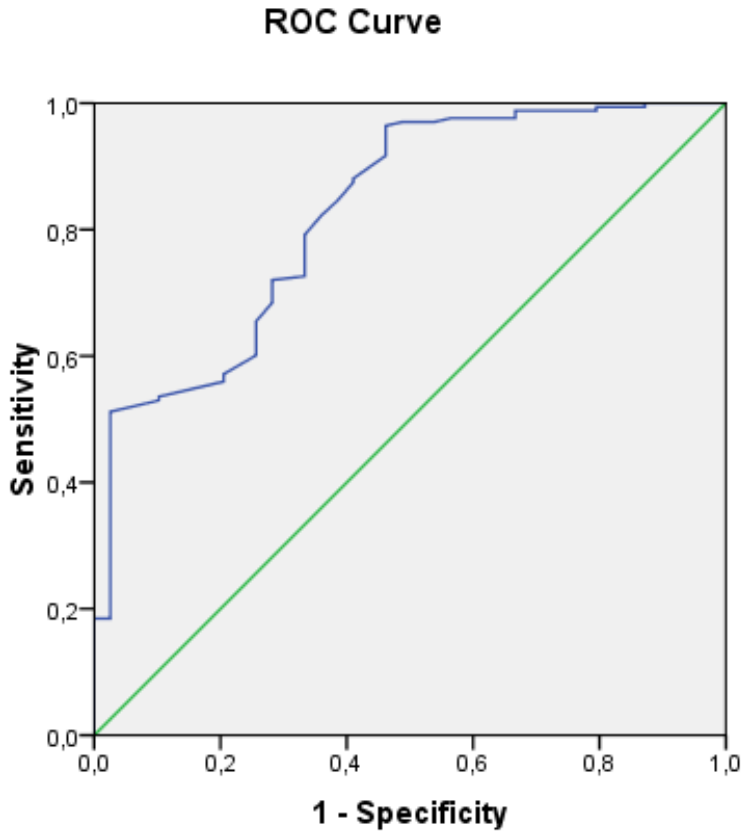


Рисунок 8.4 ROC-кривая Ret-He для диагностики ЖДА в 6 месяцев

$Sensitivity = 15 / (15 + 4) = 0,789 = 78,9\%$. 78,9% детей ЖДА будут выявлены классификатором.

$Specificity = 164 / (164 + 24) = 0,872 = 87,2\%$. 12,8% детей ДЖ+норма будут признаны ЖДА (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения (150,3%, $J=50,3$) определен при значении Ret-He = 24,95 (таб. 8.2). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,23% (проходит через значение Ret-He = 26,3).

Таблица 8.2 Характеристика индексов эритроцитов и Ret-He в качестве метода диагностики ЖДА в 6 месяцев (оптимальная точка разделения)

Показатель	Cutoff point	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	+PV, %	-PV, %	E, %
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

8.2 Диагностика ДЖ без анемии в 6 месяцев

В отношении всех параметров полученные результаты ожидаемо хуже, чем при диагностике ЖДА.

При использовании MCV получено среднее качество модели, AUC $0,669 \pm 0,038$ (95% ДИ 0,594-0,745; $p=0,000$) (рис. 8.5).

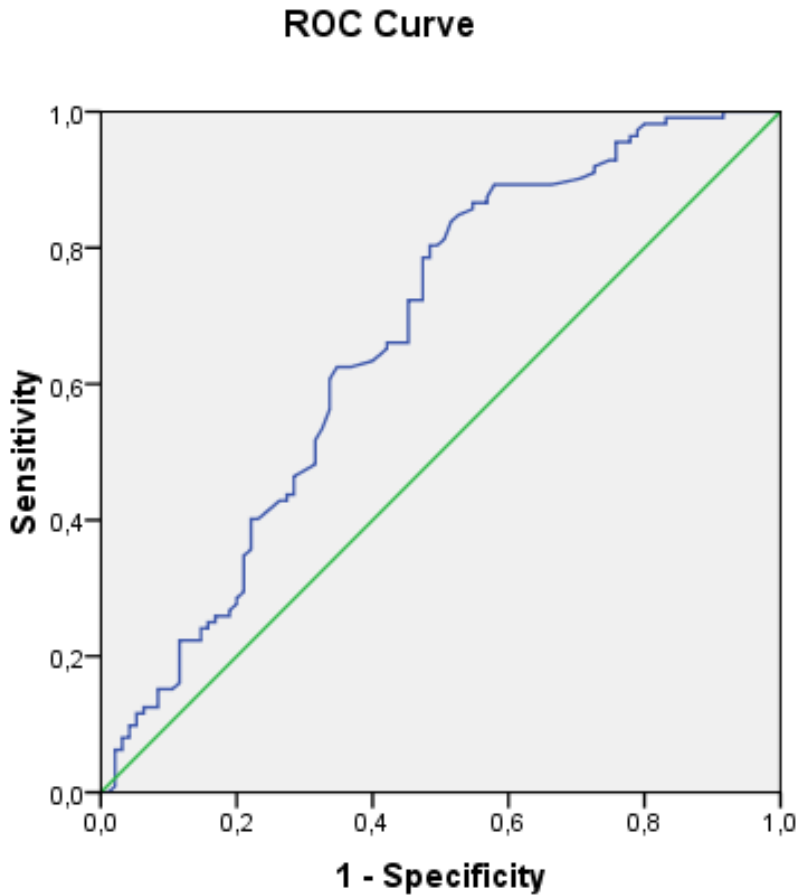


Рисунок 8.5 ROC-кривая MCV для диагностики ДЖ в 6 месяцев

$Sensitivity = 88 / (88 + 45) = 0,662 = 66,2\%$. 66,2% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 50 / (50 + 24) = 0,676 = 67,6\%$. 32,4% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения проходит через значение $MCV = 75,80$ (таб. 8.3). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,658% (проходит через значение $MCV = 78,65$).

При использовании МСН получено среднее качество модели, AUC $0,678 \pm 0,037$ (95% ДИ $0,605-0,751$; $p=0,000$) (рис. 8.6).

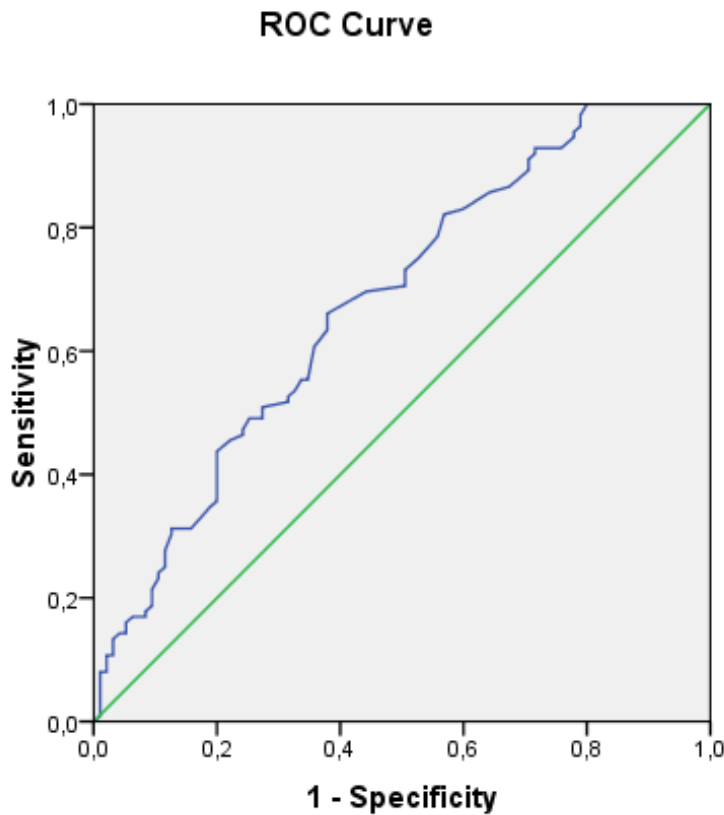


Рисунок 8.6 ROC-кривая МСН для диагностики ДЖ в 6 месяцев

$Sensitivity = 78 / (78 + 42) = 0,650 = 65,0\%$. 65,0% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 53 / (53 + 34) = 0,609 = 60,9\%$. 39,1% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения ($\max Se + \max Sp = 151,7\%$, $J = 51,7$): проходит через значение МСН = 24,15. Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,8% (проходит через значение МСН = 24,75) (таб. 8.3).

При использовании RDW-CV получено неудовлетворительное качество модели, AUC $0,593 \pm 0,040$ (95% ДИ $0,514-0,671$; $p=0,022$) (рис. 8.7).

$Sensitivity = 88 / (88 + 58) = 0,603 = 60,3\%$. 60,3% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$\text{Specificity} = 37 / (37+24) = 0,607 = 60,7\%$. 39,3% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

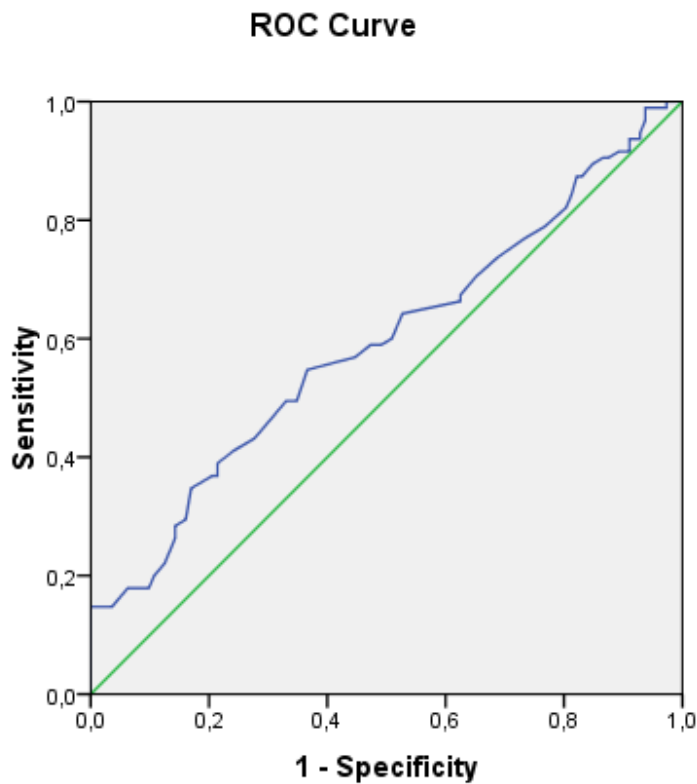


Рисунок 8.7 ROC-кривая RDW-CV для диагностики ДЖ в 6 месяцев

Требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели = 118,1%, наиболее высокое значение Youden's индекса $J = 18,1$ (проходит через значение $\text{RDW} = 12,95$).

Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 1,48% (проходит через значение $\text{RDW} = 12,85$).

При использовании Ret-Ne получено среднее качество модели, $\text{AUC} 0,622 \pm 0,036$ (95% ДИ 0,552-0,693; $p=0,001$) (рис. 8.8).

$\text{Sensitivity} = 15 / (15+4) = 0,789 = 78,9\%$. 78,9% детей ЖДА будут выявлены классификатором.

$\text{Specificity} = 164 / (164+24) = 0,872 = 87,2\%$. 12,8% детей ДЖ+норма будут признаны ЖДА (неверно классифицированы).

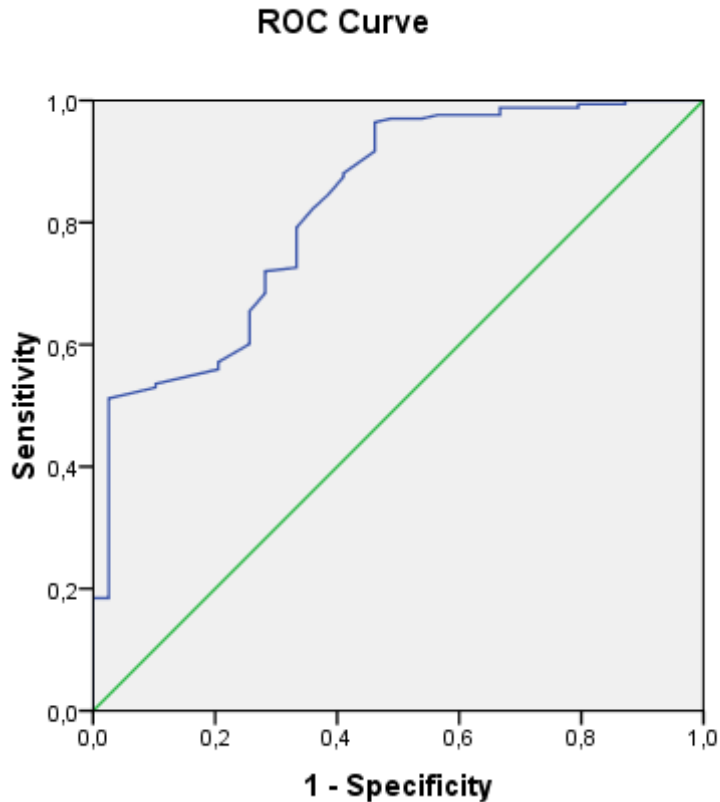


Рисунок 8.8 ROC-кривая Ret-He для диагностики ДЖ в 6 месяцев

Оптимальный порог отсечения проходит через значение Ret-He = 24,95 (таб. 8.3). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,23% (проходит через значение Ret-He = 26,30).

Таблица 8.3 Характеристика индексов эритроцитов и Ret-He в качестве метода диагностики ДЖ в 6 месяцев (оптимальная точка разделения)

Показатель	Cutoff point	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	+PV, %	-PV, %	E, %
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

8.3 Диагностика ЖДА в 12 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.

При использовании MCV получено хорошее качество модели, AUC $0,745 \pm 0,036$ (95% ДИ 0,673-0,816; $p=0,000$) (рис. 8.9).

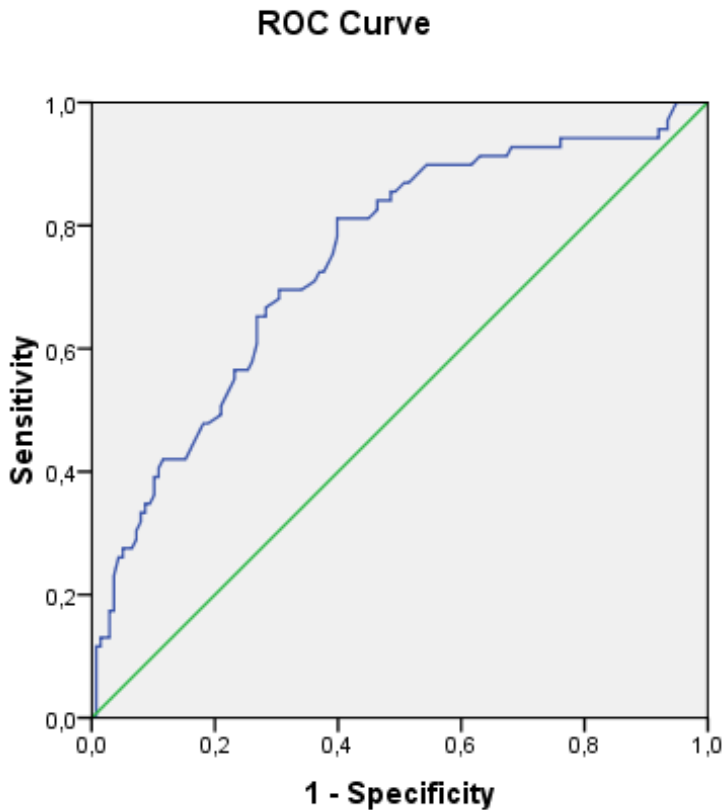


Рисунок 8.9 ROC-кривая MCV для диагностики ЖДА в 12 месяцев

$Sensitivity = 25 / (25 + 14) = 0,641 = 64,1\%$. 65,9% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 124 / (124 + 44) = 0,738 = 73,8\%$. 26,2% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения ($\max Se + \max Sp = 141,3\%$, $J = 41,3$) проходит через значение $MCV = 76,85$ (таб. 8.4). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,0% (проходит через значение $MCV = 77,75$).

Использование показателя MCV показало хорошее качество модели, AUC $0,732 \pm 0,036$ (95% ДИ 0,661-0,804; $p=0,000$) (рис. 8.10).

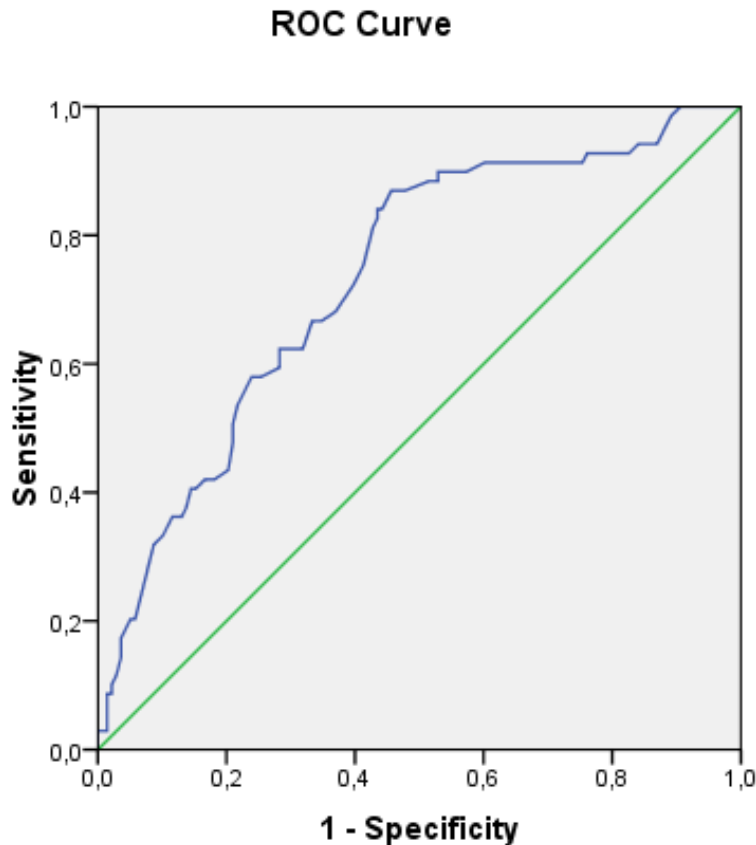


Рисунок 8.10 ROC-кривая MCH для диагностики ЖДА в 12 месяцев

$Sensitivity = 25 / (25 + 16) = 0,610 = 61,0\%$. 61,0% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 122 / (1227 + 44) = 0,735 = 73,5\%$. 26,5% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения ($\max Se + \max Sp = 141,3\%$, $J = 41,3$) проходит через значение $MCH = 24,15$ (таб. 8.4). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,0% (проходит через значение $MCH = 25,05$).

При использовании RDW-CV получено неудовлетворительное качество модели, $AUC 0,593 \pm 0,042$ (95% ДИ 0,510-0,676; $p=0,029$) (рис. 8.11).

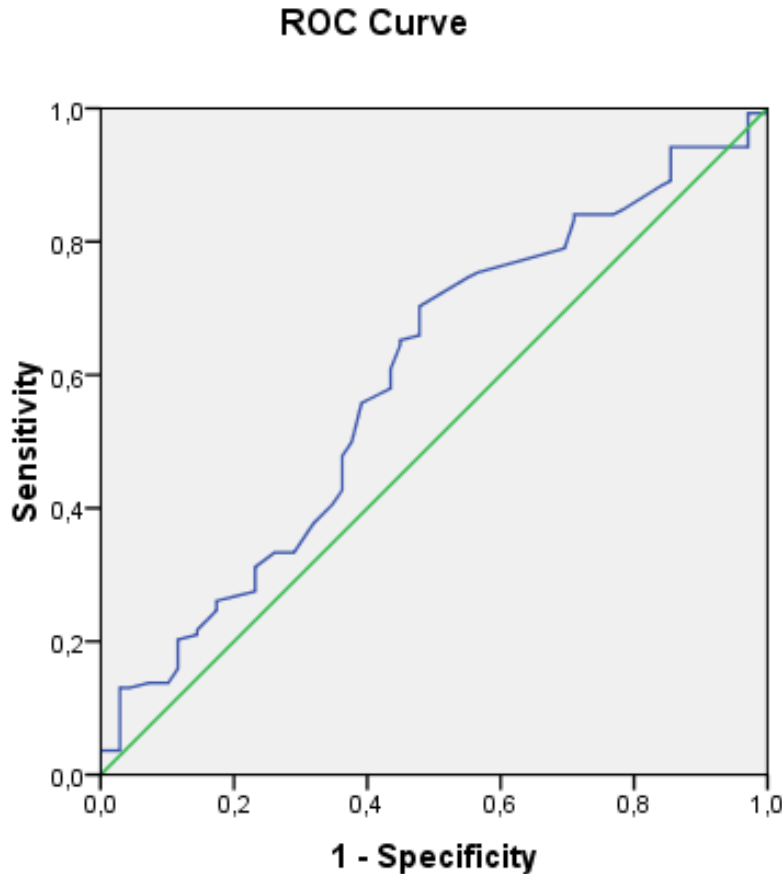


Рисунок 8.11 ROC-кривая RDW-CV для диагностики ЖДА в 12 месяцев

$Sensitivity = 2/(2+4) = 0,333 = 33,3\%$. 33,3% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 134 / (134+67) = 0,667 = 66,7\%$. 33,3% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения проходит через значение $RDW-CV = 13,25$ (таб. 8.4). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 1,45% (проходит через значение $RDW-CV = 13,95$).

При использовании Ret-He получено хорошее качество модели, $AUC = 0,865 \pm 0,028$ (95% ДИ 0,809-0,920; $p=0,000$) (рис. 8.12).

$Sensitivity = 45/(45+19) = 0,703 = 70,3\%$. 70,3% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 119/ (119+24) = 0,832 = 83,2\%$. 16,8% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

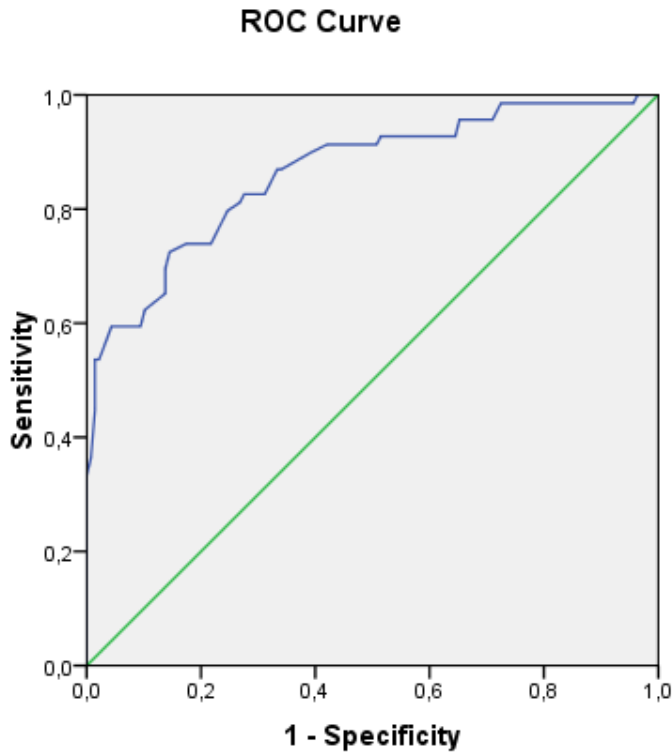


Рисунок 8.12 ROC-кривая Ret-He для диагностики ЖДА в 12 месяцев

Таким образом, показатель Ret-He и в 12 месяцев показывает большую чувствительность и специфичность чем индексы эритроцитов.

Оптимальный порог отсечения проходит через значение Ret-He = 26,65 (таб. 8.4). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,0% (проходит через значение Ret-He = 26,05).

Оптимальная точка разделения (cut-off point) = 26,65 (соответствует наиболее высокому значению Youden's индекса J = 58,0).

Таблица 8.4 Характеристика индексов эритроцитов и Ret-He в качестве метода диагностики ЖДА в 12 месяцев (оптимальная точка разделения)

Показатель	Cutoff point	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	+PV, %	-PV, %	E, %
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

8.4 Диагностика ДЖ без анемии в 12 месяцев

Также, как и в 6 месяцев, все эритроцитарные индексы показали меньшую эффективность в диагностике ДЖ без анемии по сравнению с ЖДА.

При использовании MCV получено хорошее качество модели, AUC $0,736 \pm 0,046$ (95% ДИ 0,646-0,825; $p=0,000$) (рис. 8.13).

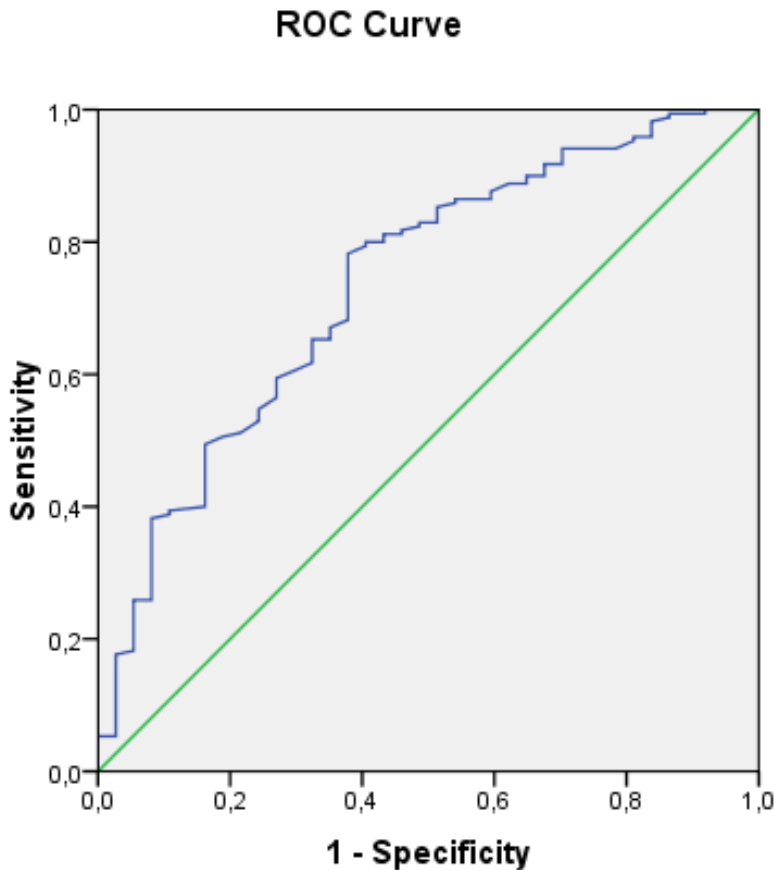


Рисунок 8.13 ROC-кривая MCV для диагностики ДЖ в 12 месяцев

$Sensitivity = 5/(5+1) = 0,833 = 83,3\%$. 83,3% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 169 / (169+32) = 0,841 = 84,1\%$. 15,9% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальная точка разделения проходит через значение $MCV = 73,55$ (таб. 8.5). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,43% (проходит через значение $MCV = 75,95$).

При использовании МСН получено среднее качество модели, AUC $0,669 \pm 0,051$ (95% ДИ $0,569-0,769$; $p=0,001$) (рис. 8.14).

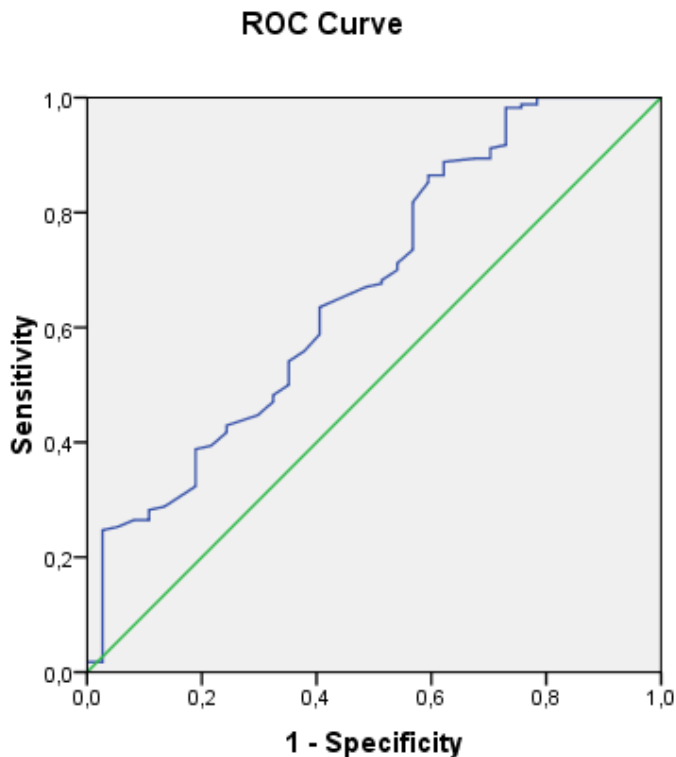


Рисунок 8.14 ROC-кривая МСН для диагностики ДЖ в 12 месяцев

$Sensitivity = 5 / (5+0) = 1,000 = 100,0\%$. 100,0% детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 170 / (170+32) = 0,842 = 84,2\%$. 15,8% детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения ($\max Se + \max Sp = 127,0\%$, $J = 27,0$) проходит через значение $МСН = 22,75$ (таб. 8.5). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,54% (проходит через значение $МСН = 24,45$).

При использовании RDW-CV получено неудовлетворительное качество модели, AUC $0,511 \pm 0,066$ (95% ДИ $0,382-0,641$; $p=0,829$) (рис. 8.15).

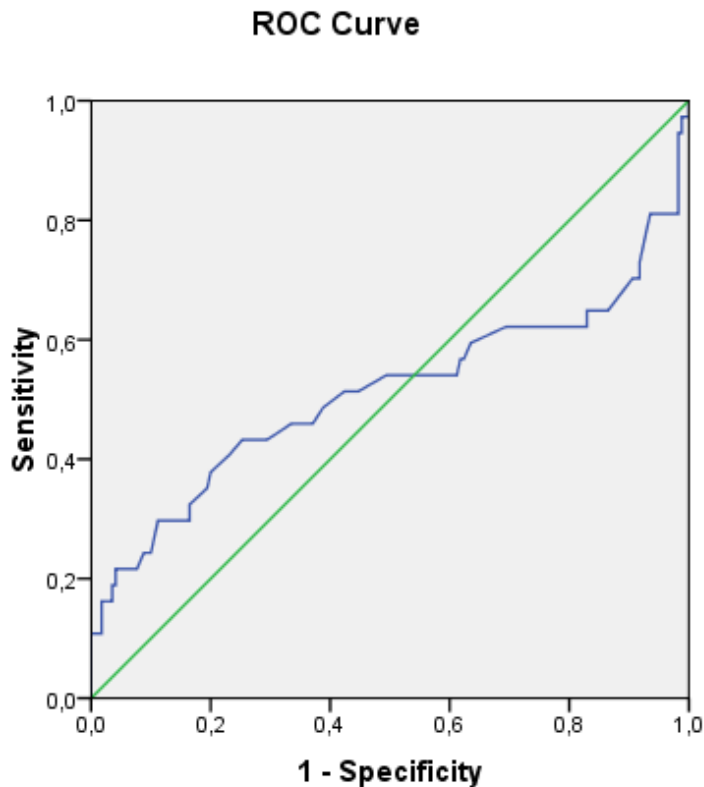


Рисунок 8.15 ROC-кривая RDW-CV для диагностики ДЖ в 12 месяцев

$Sensitivity = 0/(0+0) = - = -\%$. $-\%$ детей ЖДА+ДЖ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 170 / (170+37) = 0,821 = 82,1\%$. $17,9\%$ детей «норма» будут признаны ЖДА+ДЖ (неверно классифицированы).

Оптимальный порог отсечения ($\max Se + \max Sp = 118,6\%$, $J = 21,6$) проходит через значение $RDW-CV = 12,45$ (таб. 8.5). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = $3,47\%$ (проходит через значение $RDW-CV = 14,05$).

При использовании Ret-He получено хорошее качество модели, $AUC 0,790 \pm 0,042$ (95% ДИ $0,708-0,871$; $p=0,000$) (рис. 8.16).

$Sensitivity = 11/(11+4) = 0,733 = 73,3\%$. $73,3\%$ детей ЖДА будут выявлены классификатором.

$Specificity = 166 / (166+26) = 0,865 = 86,5\%$. $13,5\%$ детей ДЖ+норма будут признаны ЖДА (неверно классифицированы).

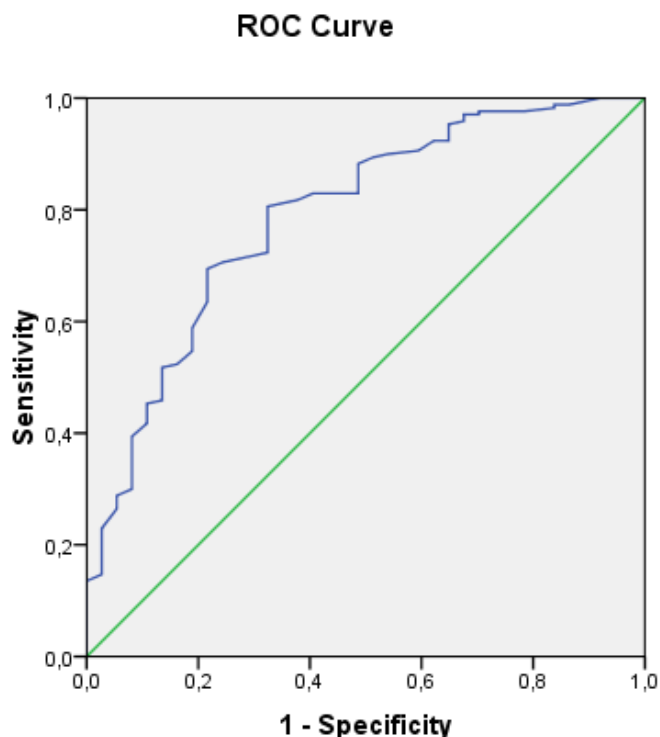


Рисунок 8.16 ROC-кривая Ret-He для диагностики ДЖ в 12 месяцев

Оптимальный порог отсечения проходит через значение Ret-He = 24,15 (таб. 8.5). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 1,49% (проходит через значение Ret Hb = 24,75).

Оптимальный порог отсечения проходит через значение Ret-He = 25,55 (max Se + max Sp = 135,9%, J = 35,9). Требование баланса между чувствительностью и специфичностью = 0,5% (проходит через значение Ret Hb = 26,05).

Таблица 8.5 Характеристика индексов эритроцитов и Ret-He в качестве метода диагностики ДЖ в 12 месяцев (оптимальная точка разделения)

Показатель	Cutoff point	Se, %	Sp, %	FP, %	FN, %	J	+PV, %	-PV, %	E, %
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

Сравнение площади под кривой для исследуемых параметров представлено в таблице 8.6.

Таблица 8.6 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

Таким образом, обнаружено несколько особенностей использования индексов эритроцитов у детей первого года жизни. Во-первых, оказалось, что для всех исследуемых параметров диагностическая ценность отличалась в 6 и 12 месяцев, что, по нашему мнению, может быть связано с лабильностью параметров крови у новорожденных детей. По индексу J, для Ret-He характерно повышение диагностической ценности. Параметр RDW-CV не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для использования в диагностике как ЖДА, так и ДЖ. В отношении всех исследуемых параметров обнаружено в целом ожидаемое снижение общей диагностической ценности (по AUC) при диагностике всех железодефицитных состояний, включая латентную форму ДЖ. Из всех индексов эритроцитов для MCV получены более стабильные результаты чувствительности и специфичности и индекса J.

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 исключить, 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 амбулаторных условиях для диагностики железодефицитных состояний.

Сравнение AUC классических эритроцитарных индексов и Ret-He (рис. 8.17 и 8.18) 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 $p<0,001$).

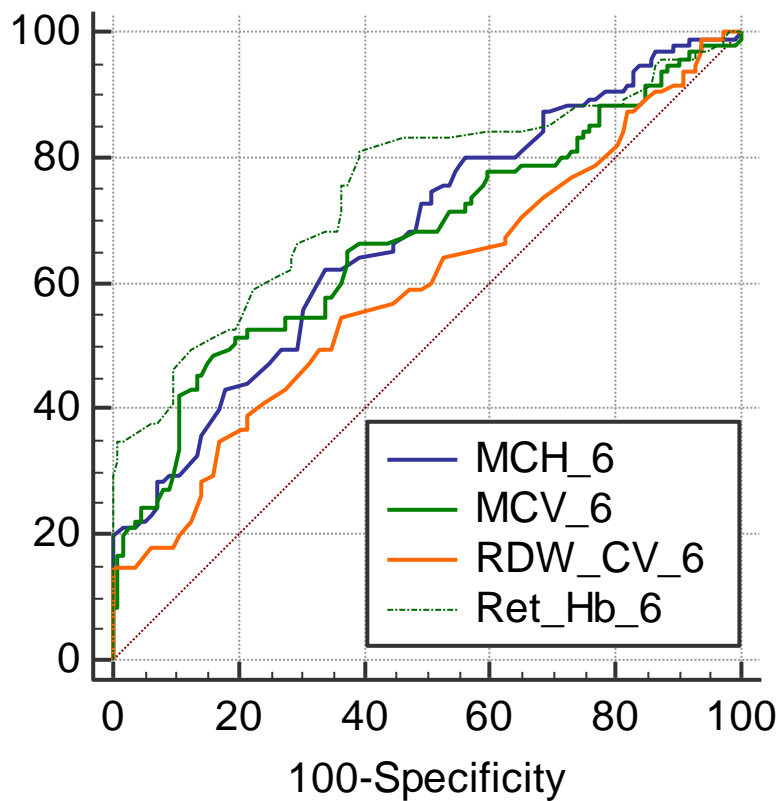


Рисунок 8.17 Сравнение AUC в диагностике ДЖ в 6 месяцев

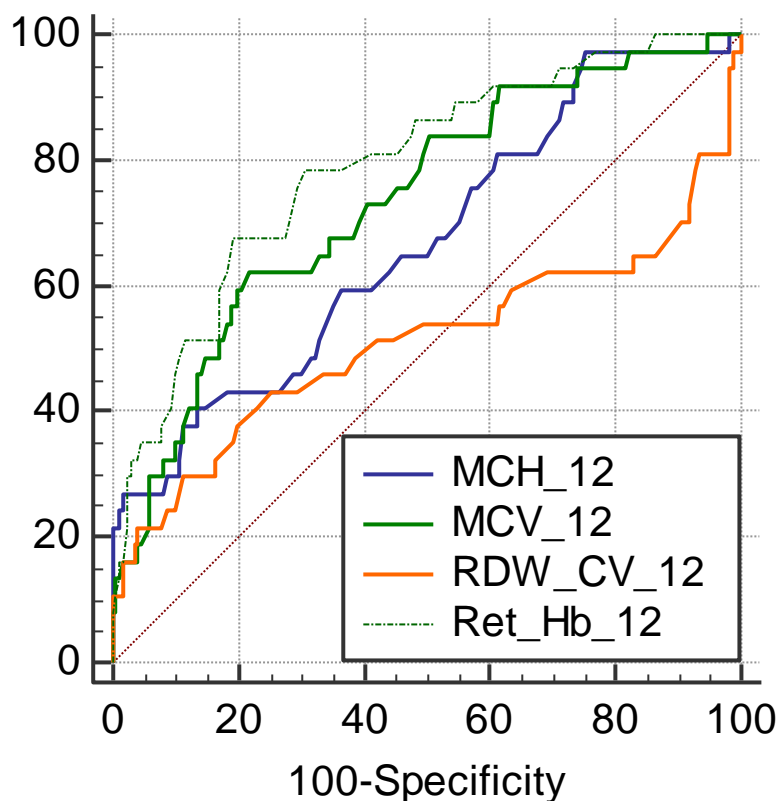


Рисунок 8.18 Сравнение AUC в диагностике ДЖ в 12 месяцев

На наш взгляд, в амбулаторной практике наиболее перспективным является параллельное использование MCV и Ret-He для диагностики железодефицитных состояний.

8.5 Возможности использования эквивалента содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ на примере нефрогенной анемии

Несмотря на то, что ЖДА составляет большую часть анемий в детском возрасте, в развитых странах увеличивается частота АХЗ [217]. Так, в странах Западной Европы и Южной Латинской Америки у лиц женского пола анемия, связанная с ХБП, занимает третье ранговое место среди всех анемий. В Австралии, высокоразвитых странах Азии и Северной Америки, а также в Центральной и Восточной Европе – четвертое место [217]. 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. В связи с этим, мы оценили возможность использования Ret-He для дифференциальной диагностики между ЖДА и АХЗ на примере нефрогенной анемии [7].

По критериям KDIGO нефрогенная анемия понимается как снижение гемоглобина менее 110 г/л у детей старше двух лет и менее 100 г/л у детей младше двух лет или возникновение симптомов анемии [220]. Вероятный уровень снижения СКФ, при котором возможно формирование нефрогенной анемии – менее 60 мл/мин/1,73м². Такие же критерии приводятся и в клинических рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности [85]. Ведущим патогенетическим фактором нефрогенной анемии является абсолютная или относительная недостаточность эритропоэтина (ЭПО). Многообразный спектр действия ЭПО на клеточном уровне можно ограничить тремя главными функциями: индукция дифференциации, индукция митозов и предотвращение апоптоза. Гипотетически повреждение почек может влиять на продукцию ЭПО несколькими путями: за счет уменьшения числа ЭПО-продуцирующих клеток, повышения порога чувствительности функции кислородного сенсора, образования токсинов, ингибирующих продукцию ЭПО, снижения экскреторной функции почек и повышения почечной экскреции ЭПО [68].

Несмотря на ведущую роль дефицита ЭПО, «классическая» нефрогенная анемия часто ассоциирована с ДЖ. Так, по результатам собственного исследования, проведенного на базе областного уронефрологического центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, среди 40 детей с ХБП I-III стадии (18 – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, 15 – хронический гломерулонефрит, 7 – хронический пиелонефрит), отобранных методом случайной выборки (средний возраст – 10,2 года, мальчики – 27,5%) ДЖ по уровню сывороточного железа (норма 10,7-32,2 ммоль/л) выявлен у 12,5% (5), а по уровню ферритина (норма 20,0-300,0 нг/мл) – 27,5% (11) [48].

Критериями нормального обмена железа у нефрологических больных считают уровень ферритина 200-500 мкг/л или процент насыщения трансферрина

железом $\geq 20\%$ [220]. Так как анемия при ХБП типично нормоцитарная и нормохромная [68], одним из способов ее дифференциальной диагностики от анемии, вызванной абсолютным или функциональным ДЖ, является определение процента гипохромных эритроцитов [85]. Клинические рекомендации предлагают использовать с этой же целью СHг с пороговым значением 29 пг или его эквивалент, то есть Ret-He [252].

Мы провели изучение возможности применения Ret-He для дифференциальной диагностики АХЗ при ХБП и ЖДА.

Половой 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. Этиологическая структура ХБП представлена в таблице 8.7.

Таблица 8.7 Этиологическая структура патологии мочевой системы в группах сравнения

Признаки	Группа ЖДА, n=40	Группа АХЗ, n=40	p
Инфекции мочевых путей	57,5% (23)	17,5% (7)	<0,001
в том числе:			
острый пиелонефрит	35,0% (14)	0% (0)	<0,001
острый цистит	2,5% (1)	0% (0)	0,500
хронический пиелонефрит	12,5% (5)	17,5% (7)	0,755
хронический цистит	5,0% (2)	0% (0)	0,247
Пороки развития почек	37,5% (15)	32,5% (13)	0,640
в том числе:			
вторичный мегауретр	25,0% (10)	10,0% (4)	0,088
кистозная дисплазия	10,0% (4)	0% (0)	0,058
множественные аномалии почек	2,5% (1)	15,0% (6)	0,108
гидронефроз	0% (0)	7,5% (3)	0,120
Дизметаболическая нефропатия	7,5% (3)	0% (0)	0,120
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	0% (0)	22,5% (9)	0,002
Хронический гломерулонефрит	0% (0)	27,5% (11)	<0,001

Наиболее часто в группе ЖДА встречались инфекционно-воспалительные заболевания, а также пороки развития почек до хирургической коррекции. В группе АХЗ основной причиной патологии почек являются различные пороки развития. Врожденные пороки развития органов мочевой системы представляют серьезную

медико-социальную проблему во всем мире независимо от страны проживания. На данный момент в большинстве развитых стран САКУТ синдром является основной причиной развития терминальной стадии ХБП у детей, особенно младенцев и детей раннего возраста. Основные факторы риска прогрессирования ХБП у детей с САКУТ синдромом – протеинурия, быстрый соматический рост, наступление пубертатного периода, повышенное артериальное давление, в том числе асимптоматическое, отсутствие проведения ренопротективной терапии, снижение функционального резерва почек и анемия [47, 92]. В связи с этим, особенно важна своевременная диагностика анемического синдрома и его адекватная терапия в группе детей с пороками мочевой системы.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитана по модифицированной формуле Шварца [181]. Несмотря на то, что 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 (χ^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 8.8.

Таблица 8.8 Сравнительная характеристика показателей ОАК у детей с ЖДА и АХЗ

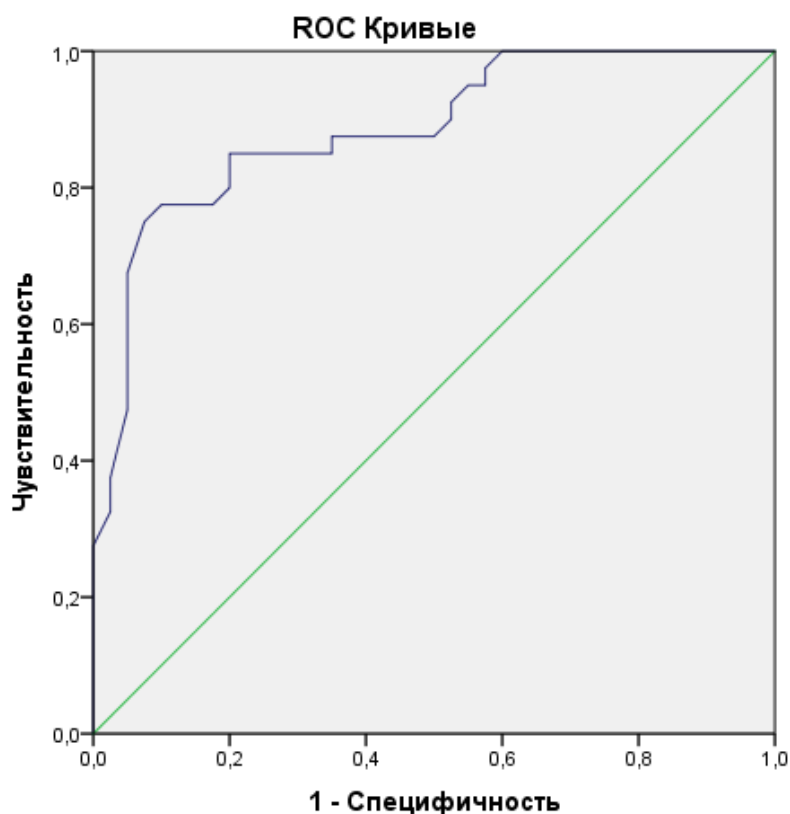
Показатели	Группа ЖДА, n=40	Группа АХЗ, n=40	p
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	8,87 (3,9)	7,15 (2,2)	0,017
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,19 (3,99; 4,37)	3,67 (3,35; 3,74)	<0,001
Hb, г/л	102 (100; 106,5)	99 (89,5; 102)	0,001
MCV, фл	77,1 (75,75; 79,15)	87,05 (84,55; 89,3)	<0,001
MCH, пг	24,45 (24,1; 25,15)	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) (рис. 8.19).

$Sensitivity = 34 / 42 = 0,791 = 79,1\%$. 79,1% детей с АХЗ будут выявлены классификатором.

$Specificity = 31 / 43 = 0,974 = 83,8\%$. 16,2% детей ЖДА будут признаны АХЗ (неверно классифицированы).

Оптимальная точка разделения, соответствующая наиболее высокому значению Youden's индекса ($J = 67,5$) – 27,35-27,50.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 8.19 ROC-кривая Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ

Таким образом, Ret-He может использоваться для дифференциальной диагностики ЖДА и нефрогенной анемии.

Резюме

В анализ диагностической ценности индексов эритроцитов и Ret-He вошло 207 детей (получены результаты лабораторного обследования и в 6 и в 12 месяцев, исключены дети с анемией без ДЖ в 6 месяцев – 27 и дети, получавшие ферротерапию в предшествующие лабораторному исследованию 30 суток – 4). Для

определения чувствительности и специфичности индексов эритроцитов и Ret-He в диагностике 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 диагностике 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: в 6 месяцев J = 50,3, AUC 0,826 (95% ДИ 0,754-0,898 p=0,001) для ЖДА и J = 41,8, AUC 0,747 (95% ДИ 0,679-0,816 p=0,001) для ДЖ; в 12 месяцев J = 58,0, AUC 0,865 (95% ДИ 0,809-0,920 p=0,001) и J = 48,2, AUC 0,790 (95% ДИ 0,708-0,871 p=0,001) соответственно. Для всех параметров характерно падение диагностической ценности в диагностике ДЖ по сравнению с диагностикой ЖДА. RDW-CV, по нашим данным, не может быть использован для диагностики ДЖ. Наиболее перспективным для диагностики железодефицитных состояний является параллельное использование MCV и Ret-He. Изучение возможности применения Ret-He для дифференциальной диагностики анемии при ХБП и ЖДА показало, что для Ret-He получено очень хорошее качество модели: AUC $0,886 \pm 0,037$ (95% ДИ 0,813-0,958; p=0,000). Оптимальная точка разделения (максимальный Youden's индекс 67,5) 27,35-27,50.

Глава 9. Системный подход к организации ведения детей с железодефицитными состояниями на амбулаторном этапе

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 на 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» [18], кроме того, в 2 месяца основным источником железа в организме ребенка являются антенатальные запасы, которые, при условии доношенной беременности и нормального веса при рождении, должны быть достаточными [254]. С другой стороны, с 4 месяцев, согласно Национальной программе вскармливания [53], 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 пролонгировании 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, при необходимости, других параметров обмена железа.

При обнаружении в ОАК в 4 месяца нормальных значений гемоглобина и Ret-He проводится оценка факторов риска: низкий вес при рождении, искусственное вскармливание, а также исключительно грудное вскармливание при наличии дополнительных факторов риска (рвота беременных, преэклампсия, отягощенный аллергологический анамнез, многодетная семья, функциональные нарушения пищеварения). Если факторы риска есть, рекомендуется введение обогащенного железом зернового прикорма в 4-4,5 месяцев. При невозможности введения прикорма или отказе родителей необходимо проводить сапплементацию железа в профилактической дозе как минимум 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).

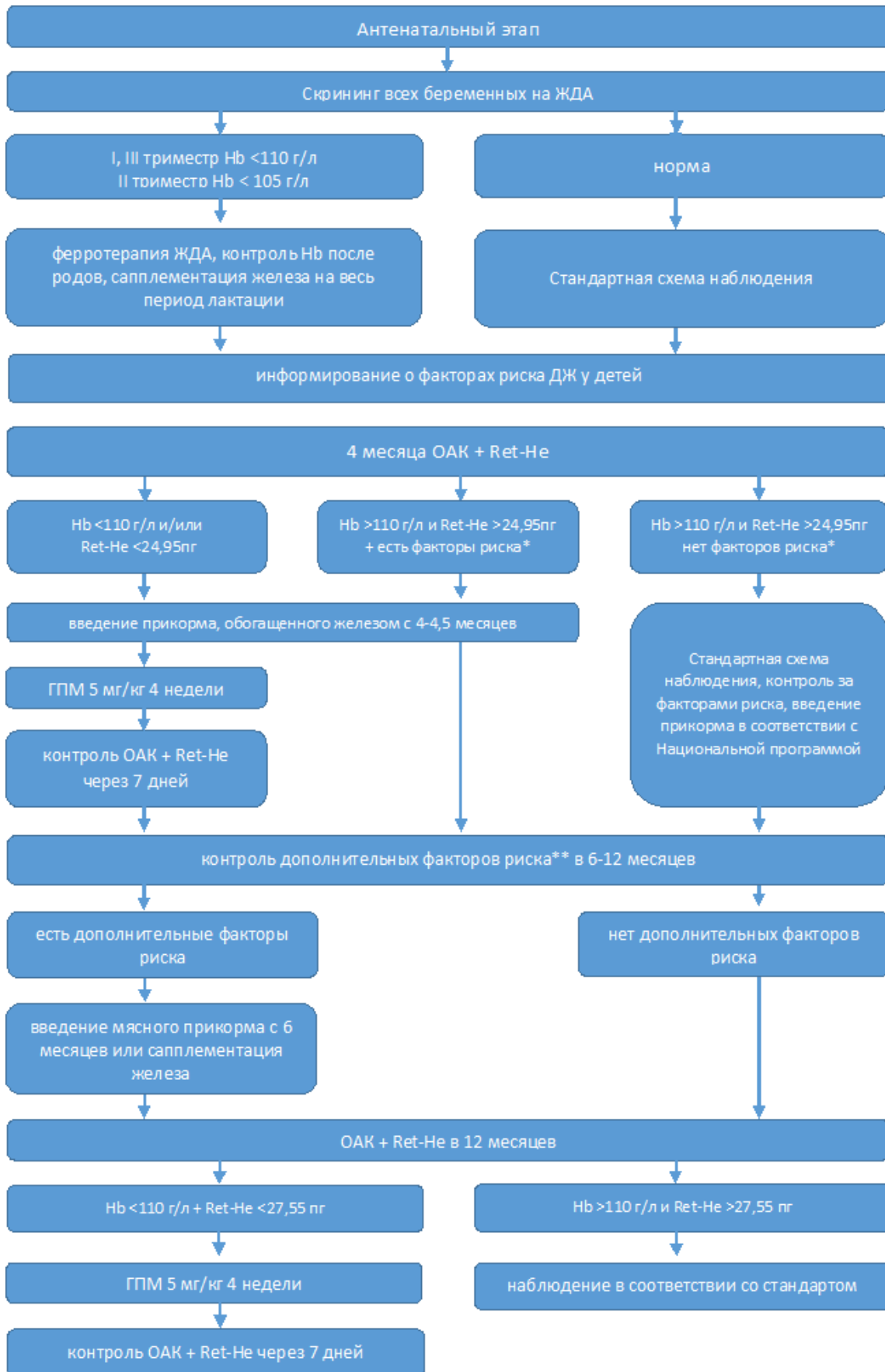


Рисунок 9.1. Схема организации ведения детей на амбулаторном этапе

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, ЗРП

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 9.1.

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 [6].

Основная задача электронных систем помощи принятия решения (СППР) – оперативное и обоснованное принятие решения [77, 87, 260] и, в конечном итоге, улучшение исходов заболевания для пациента [136]. На сегодняшний день существует достаточно большое число СППР [87] и, согласно данным национального центра статистики в здравоохранении, использование СППР врачами общей практики увеличилось с 42,0% до 78,4%, а в стационаре – в три раза [136].

Основными препятствиями для успешного внедрения СППР являются затраты на их разработку, внедрение и поддержание, вопрос обеспечения безопасности персональных данных и сложности в обучении персонала [136]. Объективными недостатками самих СППР являются невозможность оперативного внесения изменений в существующую систему, например, при изменении клинических рекомендаций, отсутствие интеграции СППР в другие медицинские системы, используемые в медицинской практике, возможность применения каждой разработанной СППР только в достаточно узкой области и резкое снижение эффективности системы при ее использовании в пограничных областях [149]. На наш взгляд основной проблемой является обеспечение приверженности врача к ее применению, качественном заполнении необходимой информации.

В то же время имеющиеся исследования показывают, что потенциальные преимущества от использования СППР перевешивают их недостатки. Так,

обнаружено, что внедрение СППР приводит к оптимизации организации процедур диагностики и/или лечения, повышают полноту осмотра и опроса пациента, стимулируют пациента к активному диалогу и вопросам [136].

В связи с вышеизложенным, мы создали и внедрили в амбулаторную педиатрическую практику СППР, отличную от стандартной электронной истории болезни и отвечающую потребностям участкового педиатра. Реализация технической части проведена в рамках программы развития информационных технологий в СамГМУ совместно с Самарским государственным экономическим университетом (Борисов В.В.).

Разработанная программа помощи принятия решения предназначена для динамического наблюдения детей первого года жизни и состоит из трех блоков. Первый блок является аналогом первого патронажа: заполняются основные сведения о пациенте и о составе семьи, включая данные о состоянии здоровья родителей и ближайших родственников, особенностях течения беременности и родов (рис. 9.2). В этот блок также входят данные объективного обследования педиатром по всем органам и системам. Программой рассчитывается степень отягощенности семейного анамнеза, выделяются факторы риска, на основании полученных данных определяется, входит ли ребенок в одну из групп направленного риска новорожденных и есть ли необходимость коррекции программы наблюдения участковым педиатром на первом году жизни [19, 58].

Профиль ребенка Сводка

Алевтина Сергеева
24 декабря 2015 г.

Фамилия: Сергеева
Имя: Алевтина
Отчество: Анатольевна
Пол: F

Изменить анкету

Диагноз
Здоров

Общие сведения

Мячки
раздражек, срыгиваю, крикомохли, плачущие, спячно

Мать
Сергеева Анна Леонидовна
12.06.1987

Отец
Сергеев Анатолий Владимирович
27.10.1985

Перечень данных для заполнения

Стандарт наблюдения Нервно-психическое развитие

Обследования и вакцинация

Стандарт наблюдения	? ожидается
Вакцинация	? ожидается
Нервно-психическое развитие	✗ просрочено
Осмотр новорожденного	✓ выполнено

Общие сведения

Ребенок	✓ заполнено
Мать	✓ заполнено
Отец	? неокончено

Ближайшие родственники

Число родственников	3
Бабушка Мария	? неокончено
Брат Иван	? неокончено
Сестра Наталья	? неокончено

Рисунок 9.2 Электронная история развития ребенка

Второй блок представляет собой данные объективного обследования педиатром с обязательной оценкой уровня физического и нервно-психического развития и должен быть заполнен при каждом обращении ребенка к участковому педиатру.

Оценка физического развития проводится в соответствии с критериями, предложенными ВОЗ [11]. Программа строит наглядную кривую роста и веса ребенка и маркирует показатели, выходящие за пределы нормы (рис. 9.3).

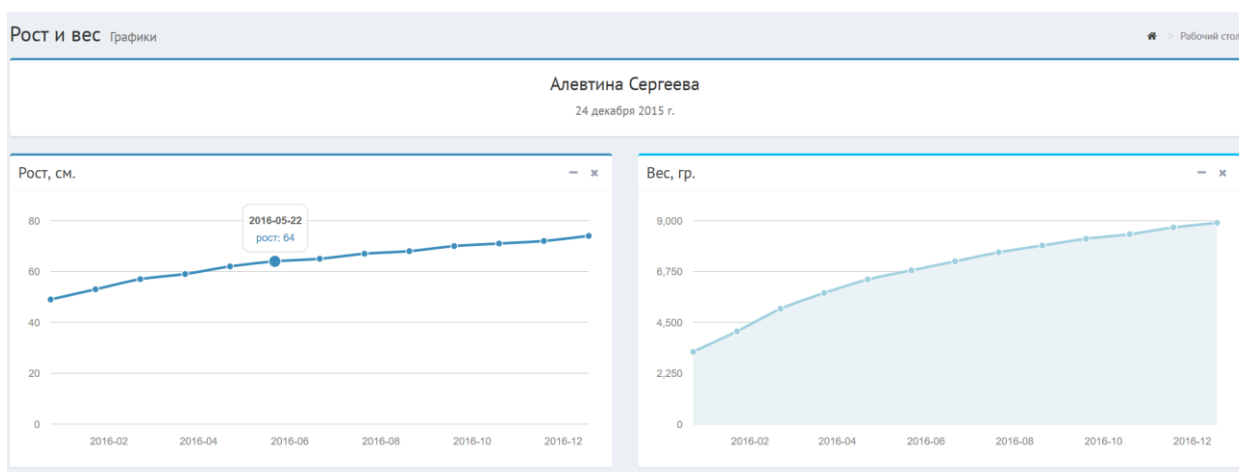


Рисунок 9.3 Кривые роста ребенка

Нервно-психическое развитие оценивается в соответствии с рекомендациями Мазурина А.Н. [46] (рис. 9.4), программа определяет одну из четырех групп

нервно-психического развития (рис. 9.5).

Патронаж Нервно-психическое развитие

Иришелец
В сети, однако

Искать...

Администрирование

Анкеты

Типы полей

Патронаж

Первый осмотр

Ведомые дети

Календарь

Полный календарь

Пропущенные осмотры

Запланированные осмотры

Отчёты

Собственная деятельность

Подчинённые сотрудники

Мышечный тонус* физиологический гипертонус

хоботковый* положительный

поисковый* положительный

сосательный* положительный

ладонно-ротовой Бабкина* положительный

хватательный* положительный

Моро* положительный

Бабинского* положительный

опоры* положительный

автоматической ходьбы* положительный

ползания Бауэра* положительный

Отчетливый комплекс оживления на голос мамы

Гуление

Рассматривает и захватывает игрушку, оказавшуюся в поле движения рук

Оценка* норма

другое

Записать Отменить

Рисунок 9.4. Оценка нервно-психического развития в 2 месяца

Профиль ребенка Сводка Рабочий стол

Василий Сергеев
1 ноября 2016 г.

Фамилия: Сергеев
Имя: Василий
Отчество: Анатольевич
Пол: М

[Изменить анкету](#)

Диагноз
Здоров

Общие сведения

Мячики
родничок: повышен | нормально | нормально | нормально
обычно

Мать
Сергеева Анна Леонидовна, 12.06.1987

Отец
Сергеев Анатолий Владимирович, 27.10.1985

Адрес
Москва, ул. Семёновская, 12к2-126

Стандарт наблюдения: Нервно-психическое развитие

27 октября 2017 г.

12m Оценка: ?

- ? Узнает близких и чужих на фотографии
- ? Выполняет самостоятельно разученные действия с куклами (кормит, баюкает и т.д.)
- ? Ходит сам
- ? Пытается держать кружку
- ? Ест густую пищу
- ? Подбирает предметы по форме
- ? Говорит 8-10 слов

[Изменить](#) [Пропустить](#)

11m Оценка: ?

- ? Стоит без поддержки
- ? Делает первые шаги самостоятельно
- ? Составляет кубики один на другой, пирамиды из колец
- ? Говорит простые слова
- ? Четкая реакция торможения в ответ на "нельзя"

[Изменить](#) [Пропустить](#)

10m Оценка: ?

- ? Влезает на диван или другую низкую опору
- ? Ходит с поддержкой за одну руку
- ? Открывает и закрывает коробку, вкладывает один предмет в другой
- ? Знает "дай", в ответ на просьбу передает знакомый предмет

[Изменить](#) [Пропустить](#)

9m Оценка: ?

Рисунок 9.5. Динамическое наблюдение за уровнем нервно-психического развития ребенка

Третий блок – календарь профилактических прививок в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.14 №125н с опцией медицинского отвода до определенной даты и встроенными формами оформления отказа от вакцинаций [60]. Кроме отнесения ребенка в группу риска, программа создает календарь осмотров педиатром и узкими специалистами, лабораторных и инструментальных исследований. Результаты лабораторных исследований, не соответствующие референтным значениям, маркируются. Программа оснащена функцией формирования выборки детей, требующих один тип обследования или вакцинации на текущую неделю или день, что позволяет сократить загруженность участковой медсестры, выполняющей данный вид работу вручную (рис. 9.6).

Стандарт наблюдения и вакцинация			Расписание	Рабочий стол
Текущие обследования и вакцинации				Поиск <input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	19.11.16-04.12.16	Сидоров С.С.	Осмотр	
<input type="checkbox"/>	19.11.16-04.12.16	Сидоров С.С.	v2 дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит (инактивированная вакцина), гемофильная инфекция	✓ методвод
<input type="checkbox"/>	19.11.16-04.12.16	Сидоров С.С.	v2 пневмококк	✓ отказ
<input type="checkbox"/>	24.11.16-09.12.16	Сергеев В.А.	Осмотр	
<input type="checkbox"/>	24.11.16-09.12.16	Сергеев В.А.	v2 гепатит В	✓ методвод
<input type="checkbox"/>	01.12.16-16.12.16	Сергеева А.А.	Осмотр	✓ здоров
<input type="checkbox"/>	01.12.16-16.12.16	Сергеева А.А.	v1 корь, краснуха, паротит	✓ проведено
<input type="checkbox"/>	01.12.16-16.12.16	Сергеева А.А.	v4 гепатит В из групп риска	

Рисунок 9.6 Выборка детей в зависимости от цели визита к педиатру

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.

Заключение

ДЖ остается одним из наиболее частых алиментарно-зависимых состояний и поражает до трети населения планеты [340]. Дети первых двух лет жизни, особенно рожденные недоношенными и маловесными, являются, наряду с беременными и кормящими женщинами, основной группой риска по развитию манифестной формы ДЖ – ЖДА [31, 34, 37, 49, 69, 114, 140, 340]. Длительные, возможно пожизненные, негативные последствия ДЖ для физического [27, 111, 195, 201, 293, 308] и нервно-психического [227, 229, 239] развития детей обуславливают необходимость своевременной диагностики и лечения железодефицитных состояний. Возможна диагностика железодефицитных состояний на основании клинических проявлений сидеропенического синдрома, который считается высоко специфичным [118]. Однако даже при манифестной форме ДЖ – ЖДА – доля случаев бессимптомного течения достигает 70% [213]. В связи с этим, диагностика железодефицитных состояний основана практически исключительно на данных лабораторных исследований. Наиболее часто в качестве суррогатного маркера запасов железа, из-за нерациональности проведения с этой целью костномозговой пункции, используется уровень сывороточного ферритина [340]. Несмотря на высокую специфичность, этот метод имеет свои ограничения. Как было сказано выше, ферритин – суррогатный маркер, поэтому его чувствительность и специфичность в значительной степени зависят от выбранных пороговых значений [96, 154], а также подвержены изменениям в условиях воспаления [340]. Кроме того, определение сывороточного ферритина требует венепункции и повышает затраты на диагностику.

Способом повышения эффективности диагностики железодефицитных состояний может быть выделение групп риска по их развитию с дальнейшим прицельным определением сывороточного ферритина. Однако, при изучении данных литературы мы обнаружили, что к факторам риска относят практически все факторы неблагополучия антенатального периода и особенности постнатального периода, часто прямо противоположные: анемия во время беременности у матери,

гестоз, артериальная гипертензия, хронические болезни матери, гестационный диабет, ожирение или патологическая прибавка веса во время беременности, перинатальная кровопотеря, недоношенность, оперативное родоразрешение, низкий вес при рождении и избыточный набор веса плодом, контакт со свинцом, искусственное вскармливание и исключительно грудное вскармливание после 4 месяцев жизни, прикорм в виде цельного коровьего молока или продуктов бедных железом, проблемы с питанием, плохая прибавка в весе и ожирение, низкий социально-экономический статус [9, 31, 34, 114, 163, 232, 282]. Такое разнообразие факторов риска фактически делает их неприменимыми в реальной практике. Кроме того, некоторые факторы явно утратили свою актуальность, например, вскармливание неадаптированными смесями [31, 93], которых не существует на рынке заменителей грудного молока. В связи с этим, необходима актуализация факторов риска и выделение тех состояний, которые действительно приводят к дефициту железа.

Ретроспективный анализ историй развития показал, что обнаруженные факторы риска значительно отличаются от литературных данных. Так, социально-экономические факторы оказывают незначительное влияние на формирование ЖДА в младшем возрасте, при этом дети домохозяек имеют меньший риск ЖДА. Высокий паритет беременности, также, как и все интранатальные факторы риска встречался у детей с ЖДА не чаще, чем у здоровых. Также обнаружено, что «классический» фактор риска – гестационная анемия – встречался в анамнезе у детей, страдавших ЖДА, не чаще, чем у здоровых. В тоже время, патология ЖКТ и гинекологическая патология у матери, естественное вскармливание более 9 месяцев являются факторами риска ЖДА.

Полученные различия обосновали необходимость проведения проспективного когортного исследования детей первого года жизни, в ходе которого возможно проведение обследования с применением единообразных технологий и критериев.

Наличие и продолжительность естественного вскармливания является одним из наиболее значимых факторов не только риска развития дефицита железа, но и состояния здоровья, как минимум, в младшем детском возрасте в целом. На проспективном этапе нашего исследования обнаружено разнонаправленное влияние данного фактора на запасы железа и состояние красной крови. С одной стороны, перевод на искусственное вскармливание в первые три месяца жизни повышает риск железодефицитных состояний в целом и особенно ЖДА. С другой стороны, исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев, а также естественное вскармливание до 12 месяцев являются факторами риска дефицита железа в 6 и 12 месяцев соответственно. Кроме того, естественное вскармливание является модифицирующим фактором для других факторов риска. Так, проспективный этап исследования, в рамках которого было возможно изучение медицинской документации и опрос родителей ребенка, подтвердил результаты ретроспективного анализа по практически полному отсутствию влияния антенатальных факторов риска на дефицит железа у детей первого года жизни. В то же время, у детей, находившихся на естественном вскармливании более 3 месяцев, влияние оказывает рвота беременных и преэклампсия. При условии искусственного вскармливания антенатальные факторы риска не повышают риск дефицита железа. Независимо от вида вскармливания только низкий вес при рождении является фактором риска дефицита железа и особенно ЖДА на первом году.

Проспективный этап позволил объяснить отсутствие влияния гестационной анемии на риск ЖДА в младшем возрасте. Частота гестационной анемии в анамнезе у детей с дефицитом железа была достоверно ниже, чем у здоровых в целом и у детей на естественном, но не искусственном вскармливании. Нами выявлено, что все случаи анемии во время беременности были пролечены препаратами железа, а в некоторых случаях ферротерапию проводили при нормальном уровне гемоглобина. Таким образом, матери детей с дефицитом железа с одной стороны реже страдали анемией, а с другой – почти в два раза реже получали препараты

железа. Мы делаем вывод о том, что негативное влияние снижения гемоглобина полностью нивелируется положительным влиянием проведенной ферротерапией. Эти данные объясняют и различия, полученные на ретроспективном этапе, так как охват терапией препаратами железа беременных несомненно увеличился.

У детей, находившихся на естественном вскармливании более 3 месяцев, неблагоприятное влияние оказывает высшее образование у матери, что соответствует данным ретроспективного этапа, а также отягощенный аллергологический анамнез и аллергические заболевания у сиблингов. Дети с дефицитом железа вне зависимости от вида вскармливания чаще страдали атопическим дерматитом. Ассоциация ЖДА и аллергических заболеваний преимущественно объясняется потерями железа при гастроинтестинальной форме аллергии [230]. Однако вероятно взаимоотношения между этими состояниями сложнее. Влияние может оказывать несбалансированная элиминационная диета, что потребовало дальнейшего изучения рациона как самих детей, так и их матерей при условии естественного вскармливания. Кроме того, хроническое аллергическое воспаление через повышение концентрации гепсидина может нарушать всасывание железа в кишечнике. Нельзя исключать и влияние генетических особенностей. Изучение данной взаимосвязи не вошло в рамки нашего исследования, но, несомненно, требует дальнейшего изучения особенно с учетом неуклонного роста аллергической патологии [94].

Находкой исследования является обнаружение высокой частоты функциональных расстройств ЖКТ у детей с дефицитом железа на естественном вскармливании в сочетании с низкой частотой назначения пробиотиков. Необходимо отметить, что различия в частоте «дисбиоза кишечника» у детей с ЖДА и здоровых были обнаружены еще на ретроспективном этапе исследования. Убиквитарность железа определяет его необходимость не только для макроорганизма, но и для нормальной микрофлоры. Последние исследования сосредоточены на влиянии дефицита железа на состав и видовое разнообразие микрофлоры [222]. Кроме того, вероятно влияние оказывает и проводимая терапия

пероральными препаратами железа [126]. Учитывая обнаруженную связь с функциональными расстройствами ЖКТ периода новорожденности и аллергическими заболеваниями, которые также связывают с формированием микробиоты кишечника, необходимо дальнейшее изучение связи железа и микрофлоры.

Так как исследование обнаружило значительное влияние естественного вскармливания на запасы железа, мы проанализировали влияние фактора, потенциально определяющего доступность железа для ребенка, – питания матерей. Анализ питания частотным методом и с использованием программы «Анализ состояния питания человека», также как, и дополнительно проведенный анализ рациона 60 кормящих женщин через 6 месяцев после родов методом 24-часового воспроизведения, показал отсутствие разницы рационов и среднего потребления железа матерями здоровых детей и детей с железодефицитными состояниями. В тоже время женщины, страдающие дефицитом железа во время лактации, чаще здоровых соблюдали диету во время беременности, редко употребляли в пищу фрукты, овощи, мясо и мясные продукты и часто употребляли молочные продукты, особенно при продолжении лактации после 3 месяцев.

На втором полугодии жизни помимо грудного вскармливания возникает новый фактор, определяющий запасы железа, – прикорм. Поскольку нам были известны состояние запасов железа детей и в 6 и в 12 месяцев, мы изучили влияние вскармливания у детей с учетом их динамики (улучшение, ухудшение и без динамики). Изучение произвольных таблиц сопряженности подтвердило находку ретроспективного этапа исследования, согласно которому грудное вскармливание после 9 месяцев жизни является фактором риска ЖДА. Обнаружены достоверные различия в продолжительности грудного вскармливания в группах и естественное вскармливание до 12 месяцев является фактором риска прогрессивного снижения запасов железа. Несомненно, данный факт не является основанием для каких-либо ограничений естественного вскармливания, однако в ходе построения рациона питания для детей на естественном вскармливании необходимо в первую очередь

контролировать начало введения прикорма с продуктов, обогащенных железом. Вероятно, требует пересмотра отношение к мясному прикорму как основному источнику железа на первом году жизни. Согласно нашим данным, продуктам наибольшее значение для прогрессивного снижения запасов железа во втором полугодии имеет позднее введение каш. Полученные данные соответствуют результатам последних исследований, согласно которым мясо является источником не более 2% железа в рационе детей младшего возраста [190]. Дальнейшего изучения требует обнаруженная тенденция к быстрому введению новых продуктов прикорма и высокому разнообразию рациона у детей с отрицательной динамикой запасов железа во втором полугодии.

Важным вопросом является истинная распространенность ЖДА и дефицита железа в целом. Данные литературы, согласно которым частоты ЖДА от 4% до 76% [57], не позволяет сделать выводы о распространенности железодефицитных состояний в регионе и, соответственно, планировать профилактические мероприятия. Установить частоту железодефицитных состояний ретроспективно невозможно. Во-первых, частоту ЖДА нельзя установить по отчетным формам, так как данное заболевание кодируется только в составе всех заболеваний кроветворных органов (код D). Кроме того, влияние на результат будут оказывать различия в методологии определения дефицита железа. Во-вторых, дефицит железа без анемии в связи с необходимостью определения уровня сывороточного ферритина амбулаторно не устанавливается, таким образом, изучение форм 112/у позволит с определенными допущениями определить частоту только манифестной формы дефицита железа. Согласно данным обследования 306 доношенных детей I-II группы здоровья, в 6 месяцев ЖДА обнаружена у 14,4%, дефицит железа без анемии – у 23,2%. В 12 месяцев обследовано 234 ребенка, из них ЖДА выявлена у 19,4%, дефицит железа без анемии – у 47,9%. Кроме того, мы обследовали матерей через 6 месяцев после родов и выявили железодефицитные состояния у 56,6% женщин, сохранивших естественное вскармливание, и у 73,5% женщин, не

кормивших грудью. Таким образом, обнаружена высокая частота железодефицитных состояний у детей и их матерей с ростом во втором полугодии.

Как было отмечено выше, диагностика железодефицитных состояний в амбулаторных условиях представляет определенные трудности. В связи с этим, принципиальным вопросом является возможность диагностики дефицита железа с использованием уже имеющихся показателей, определяемых автоматическим гематологическим анализатором. К таким параметрам относятся индексы эритроцитов и ретикулоцитов. Изначально мы сравнили индексы эритроцитов (MCV, MCH, RDW-CV) у детей с дефицитом железа без анемии, ЖДА и здоровых. Обнаружены значимые различия как количественных, так и качественных характеристик всех индексов эритроцитов между здоровыми детьми и детьми с ЖДА, что может являться основой для подтверждения диагноза. Однако выявить различия между здоровыми детьми и детьми с дефицитом железа без анемии с использованием индексов эритроцитов невозможно. Поэтому мы провели анализ диагностической ценности по Yonden's-индексу и AUC индексов эритроцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He).

В анализ диагностической ценности индексов эритроцитов и Ret-He вошло 207 детей (получены результаты лабораторного обследования и в 6 и в 12 месяцев, исключены дети с анемией без ДЖ в 6 месяцев – 27 и дети, получавшие ферротерапию в предшествующие лабораторному исследованию 30 суток – 4). Сравнение исследуемых параметров показало, что Ret-He обладает наибольшей диагностической ценностью как в отношении ЖДА, так и всех железодефицитных состояний в 6 и 12 месяцев. Для всех параметров характерно падение диагностической ценности в диагностике всех форм железодефицитных состояний по сравнению с диагностикой ЖДА. RDW-CV, по нашим данным, не может быть использован для диагностики дефицита железа.

Кроме того, с учетом роста в популяции других видов анемий, в первую очередь нефрогенной анемии, мы изучили возможность применения Ret-He для

дифференциальной диагностики анемии при ХБП и ЖДА и обнаружили, что Ret-Не позволяет дифференцировать эти состояния.

Диагностика ЖДА является только первым шагом в ведении детей с данной патологией. Не менее важными составляющими успешной медицинской помощи являются назначение ферротерапии в эффективной дозе и с достаточной продолжительностью, а также своевременный контроль ее эффективности. Ретроспективная оценка тактики участковых педиатров в отношении ЖДА выявила общее низкое соответствие обследования детей существующим стандартам. В то же время, переход на препараты гидроксидполимальтозного комплекса железа позволил снизить процент случаев назначения избыточной или недостаточной дозы железа, произошел практически полный отказ от терапии ЖДА только с применением диетотерапии и поливитаминных комплексов. Однако сохраняется проблема неадекватного контроля за терапией. Результатом неверной тактики лечения и контрольного обследования является высокая частота повторных эпизодов снижения гемоглобина.

Так как у большинства детей обнаружено фактически естественное течение ЖДА, мы изучили ее влияние на состояние соматического здоровья. ЖДА ассоциирована с повышенной инфекционной заболеваемостью (ОРЗ, ИМП, ОКИ, гельминтозы) в раннем возрасте, отнесением ребенка в диспансерную группу «часто болеющих детей» и задержкой речевого развития. В то же время, выраженность этого влияния сохраняется только в раннем детском возрасте и, хотя и негативно влияет на общее состояние здоровья и качество жизни детей, не распространяется на более взрослый возраст. Одним из отличий детей с ЖДА была более низкая масса тела в 12 месяцев, однако в рамках ретроспективного исследования невозможно точно установить причинно-следственную связь этих состояний. Далее мы проанализировали антропометрические данные детей в зависимости от сроков возникновения дефицита железа: антенатальный дефицит (анемия во время беременности у матери), дефицит железа в 6 месяцев и дефицит железа в 12 месяцев. В нашем исследовании обнаружено, что гестационная

анемия после терапии не оказывает влияния на антропометрические показатели девочек, а ее влияние на массу и длину тела мальчиков ограничивается первыми тремя месяцами жизни. Для мальчиков основным фактором риска дефицита железа как в первом, так и во втором полугодии жизни, является низкая масса и длина тела при рождении и в первые 3 месяца жизни. Для девочек фактором риска дефицита железа в первом полугодии является быстрый темп прибавки массы тела. Негативное влияние дефицита железа в первом полугодии на росто-весовые показатели обнаружено только у мальчиков. Выявленные особенности обуславливают необходимость дифференцированной профилактики дефицита железа у детей, родившихся с низкой массой тела, а также с высокой скоростью прибавки массы тела.

Одной из главных причин не соответствующей оптимальной тактики ведения пациентов с ЖДА в первичном здравоохранении, на наш взгляд, является отсутствие верификации диагноза. Из всех рассмотренных нами 135 случаев только у одного ребенка был определен уровень сывороточного ферритина. Всем остальным детям диагноз ЖДА установлен только по снижению гемоглобина и, вероятно, с учетом того, что доля ЖДА в структуре анемий детского возраста постулируется как 70-90%. В результате участковый-педиатр оказывается в состоянии диагностической неопределенности. Полученные данные еще раз подчеркивают необходимость внедрения новых диагностических методов, таких как Ret-He.

Мы проанализировали соответствие данных форм 112/у действующим приказам по оказанию медицинской помощи детям первого года жизни в амбулаторных условиях и выявили высокий процент несоответствия. На основании полученных данных с целью повышения эффективности диспансерного наблюдения здоровых детей первого года жизни разработана программа помощи принятия решения (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017661754 от 19.10.2017).

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 у детей обоих полов и 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. Использование систем помощи в принятии решения в амбулаторной педиатрической практике 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 детям, находящимся на естественном вскармливании после 6 месяцев, рекомендуется введение продуктов прикорма, желателно в виде обогащенных железом каш, с 4,5-5 месяцев. При пролонгации исключительно грудного вскармливания до 6 месяцев, рекомендуется проведение саплементации железа в виде препаратов.
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 может быть использован 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 литературы

1. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: Учебное пособие / под ред. В.А. Доскина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – 504 с.
2. Андреев, Н.А. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа [Текст] / Н.А. Андреев, Е.Н. Андреева // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 213-221.
3. Балашова, Е.А. Дефицит железа и физическое развитие на первом году жизни [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29578>
4. Балашова, Е.А. Качество диспансеризации детей первого года жизни в поликлинике [Текст] / Е.А. Балашова // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – №3. – С. 152-155.
5. Балашова, Е.А. Распространенность железодефицитных состояний у детей первого года жизни в Самарской области [Текст] / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, Т.В. Казюкова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – №4. – С. 240-248.
6. Балашова, Е.А. Системы помощи при принятии решений в амбулаторной педиатрической практике [Текст] / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – №5. – С. 185-191.
7. Балашова, Е.А. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах в диагностике абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек у детей [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29486>
8. Белых, Н.А. Профилактика железодефицитных состояний у детей грудного возраста [Текст] / Н.А. Белых // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – №4. – С. 25-31.
9. Верещагина, В.С. Особенности железодефицитной анемии у детей раннего возраста города Саранска [Текст] / В.С. Верещагина, Е.О. Зауралов, Т.И.

- Раздолькина, Е.И. Науменко // Медицинский альманах. – 2017. – №2 (47). – С. 42-47.
10. ВОЗ. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/publications/list/9241562218/ru/>
 11. ВОЗ. Нормы для оценки роста детей [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru/>
 12. Волкова, С.А. Анемия, обусловленная онкологическими заболеваниями: современное состояние проблемы и роль внутривенных препаратов железа / С.А. Волкова // Фарматека. – 2013. – №8 – С. 10-13.
 13. Гехт, И.А. Пролетят ли грабли мимо? Всеобщая диспансеризация: декларации и реальность [Текст] / И.А. Гехт, Г.Б. Артемьева // Менеджер здравоохранения. – 2013. – №7. – С. 6-14.
 14. Горбачев, Д.О. Соблюдение принципов рационального питания взрослым населением Самарской области [Текст] / Д.О. Горбачев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – №5-6. – С. 214-217.
 15. Гордеева, О.Б. Современные представления о железодефицитной анемии у детей и оптимизация лечения / О.Б. Гордеева, В.В. Ботвиньева // Медицинский совет. – 2014. – №6. – С. 59-65.
 16. Гуменская, О.А. Клинический случай тяжелой железодефицитной анемии в поликлинической практике [Текст] / О.А. Гуменская, А.В. Хомякова // Смоленский медицинский журнал. – 2017. – №1. – С. 101-104.
 17. Дворецкий, Л.И. Сульфат железа в лечении железодефицитной анемии: позиции сохраняются [Текст] / Л.И. Дворецкий // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – №10. – С. 108-112.
 18. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей). Под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. М.: КОНТИ ПРИНТ, 2015. – 76 с.
 19. Дифференцированное медицинское наблюдение на педиатрическом участке за детьми первого года жизни, отнесенными ко II группе здоровья [Текст]:

- методические указания. – М.: Типография Министерства здравоохранения СССР, 1987. – 46 с.
20. Доброхотова, Ю.Э. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, И.В. Бахарева // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 2. – №1. – С. 59-64.
 21. Жарикова, Л.И. Железодефицитная анемия у детей: актуальные вопросы диагностики и лечения [Текст] / Л.И. Жарикова, И.А. Дронов // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – №4. – С. 14-18.
 22. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии [Текст]: информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 32 с.
 23. Жукова, Л.Ю. Железодефицитная анемия у детей первого года жизни: поиск формулы успеха амбулаторного ведения пациентов [Текст] / Л.Ю. Жукова, А.В. Харчев, О.Л. Колобова [и др.] // Педиатр. – 2016. – №7 (3). – С. 11-16.
 24. Захарова, И.Н. Дефицит железа у детей раннего возраста и способы его коррекции [Текст] / И.Н. Захарова, А.Н. Горяйнова, Е.Б. Мачнева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12 (2). – С. 52-58.
 25. Захарова, И.Н. Коррекция дефицита железа: исторические и современные аспекты [Текст] / И.Н. Захарова, Е.Б. Мачнева // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – №4 (9). – С. 42–47.
 26. Захарова, И.Н. Латентный дефицит железа у детей и подростков: диагностика и коррекция [Текст] / И.Н. Захарова, И.С. Тарасова, Т.М. Васильева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 2 (25). – С. 59-75.
 27. Захарова, И.Н. Лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей [Текст] / И.Н. Захарова, Е.Б. Мачнева // РМЖ. – 2013. – №14. – С. 789-792.
 28. Захарова, И.Н. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей [Текст] /

- Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №12 (6). – С. 692-696.
29. Захарова, И.Н. Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы [Текст] / Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №12 (5). – С. 609-613.
30. Исмаилова, А.З. Железодефицитная анемия у детей до 2-х лет в сельской местности Кыргызстана [Текст] / А.З. Исмаилова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2014. – С. 54-57.
31. Казюкова, Т.В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста [Текст] / Т.В. Казюкова // Педиатрия. – 2011. – №90 (4). – С. 112-119.
32. Казюкова, Т.В. Стратегия лечения железодефицитной анемии у детей раннего возраста [Текст] / Т.В. Казюкова, Е.В. Тулупова, А.М. Алиева [и др.] // Педиатрия. – 2012. – №91 (4). – С. 89-97.
33. Козловская, А.В. Анемия у матери и масса тела новорожденного [Текст] / А.В. Козловская // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – №7 (1). – С. 97-104.
34. Колосова, Н.Г. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений [Текст] / Н.Г. Колосова, Г.Н. Баяндина, Н.Г. Машукова, Н.А. Геппе // Трудный пациент. – 2011. – №9 (8-9). – С. 54-58.
35. Коноводова, Е.Н. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике [Текст] / Е.Н. Коноводова, Р.С.-Э. Докуева, Н.А. Якунина // Акушерство и гинекология. Русский медицинский журнал. – 2011. – №20. – С. 1228–1231.
36. Кравченко, Л.В. Факторы риска развития анемии у новорожденных детей [Текст] / Л.В. Кравченко, М.С. Касьян, Т.Б. Козырева [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – №2. – С. 6-11.
37. Кувшинников, В.А. Современная комплексная профилактика железодефицитной анемии у детей [Текст] / В.А. Кувшинников, Л.А. Смирнова, А.И. Дакмак [и др.] // Медицинский журнал. – 2012. – №3 (41). – С. 78-81.

38. Кувшинчиков, В.А. Осуществление профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста г. Минска [Текст] / В.А. Кувшинников, А.И. Дакмак, В.Б. Рыжко [и др.] // Медицинский журнал. – 2011. – №3 (37). – С. 83-85.
39. Кузнецова В.С. Развитие анемии у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания [Текст] / В.С. Кузнецова, Е.А. Усачева, Ю.Ю. Иванова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – №3 (20). – С. 28-32.
40. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf
41. Лебедева, У.М. Клиническое значение дефицита железа в питании матери и ребенка в условиях Севера [Текст] / У.М. Лебедева, С.И. Прокопьева // Лечение и профилактика. – 2012. – №1 (2). – С. 51-55.
42. Левчук, Л.В. Современный подход к назначению прикормов для ранней профилактики дефицитных состояний у детей первого года жизни [Текст] / Л.В. Левчук, Т.В. Бородулина, Н.Е. Санникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – №6. – С. 120-125.
43. Лукоянова, О.Л. Научное обоснование и разработка новых технологий организации и поддержки грудного вскармливания [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук: 14.01.08 / Лукоянова О.Л.; Научный центр здоровья детей. – М., 2016. – 45 с.
44. Лукоянова, О.Л. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации [Текст] / О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, А.К. Батурин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – №15 (6). – С. 625–630.
45. Мазур, Л.И. Алиментарные факторы, влияющие на развитие железодефицитных состояний на первом году жизни ребенка [Текст] / Л.И. Мазур, О.В. Сазонова, Е.А. Балашова, М.Ю. Гаврюшин // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 5. – №17. – С. 5-11.

46. Мазурин, А.Н. Пропедевтика детских болезней [Текст]: учебник. 3-е изд., доп. и перераб. / А.Н. Мазурин, И.М. Воронцов. – СПб: Фолиант, 2009. – 1008 с.
47. Маковецкая, Г.А. Врожденные обструктивные уropатии у детей: нефропротективная стратегия [Текст] / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова, С.С. Терехин // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – №5 (96). – С. 38-43.
48. Маковецкая, Г.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей [Текст] / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87. – №3. – С. 6-12.
49. Мальцев, С.В. Безопасный способ профилактики дефицита железа у матерей и их новорожденных [Текст] / С.В. Мальцев, Э.М. Шакирова, Д.И. Халитова, Л.З. Сафина // Практическая медицина. – 2012. – №7 (62). – С. 109-113.
50. Мартинчик, А.Н. Практика вскармливания детей первого года жизни в России (анализ данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат, 2013) [Текст] / А.Н. Мартинчик, Э.Э. Кешабянц, А.К. Батулин [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2017. – №15 (2). – С. 5-11.
51. Мачнева, Е.Б. Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость [Текст] / Е.Б.Мачнева, И.Н.Захарова, И.С.Тарасова, В.М.Чернов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрию – 2016. – Т. 15. – №2. – С. 47-52.
52. Мачнева, Е.Б. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците – точный показатель дефицита железа у подростков [Текст] / Е.Б. Мачнева, И.Н. Захарова, И.С. Тарасова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – №94 (6). – С. 33-38.
53. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [Текст] / Союз педиатров России, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, Научный центр

- здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт питания РАМН // 2011. - М.: Союз педиатров России. – 68 с.
54. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации: - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 36 с.
 55. Ольховик, А.Ю. Сравнительная оценка показателей общеклинического исследования венозной и капиллярной крови [Текст] / А.Ю. Ольховик, П.С. Садовников, А.В. Васильев, Д.Г. Денисов // Гематология. – 2017. – №18. – С. 113-122.
 56. Павленко, Т.Н. Современное состояние проблемы острых отравлений у детей и подростков города Оренбурга [Текст] / Т.Н. Павленко, О.В. Головкин, С.Г. Димова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-8. – С. 1659-1663.
 57. Поликлиническая и неотложная педиатрия [Текст]: учебник / под ред. А.С. Калмыковой. – 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
 58. Приказ Минздрава Рязанской области от 08.04.2014 №508 «Об утверждении Методических рекомендаций по антенатальному и постнатальному прогнозированию групп риска новорожденных и определению групп здоровья детей периода новорожденности»
 59. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.04.2007 №307 «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни»
 60. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 21 марта 2014 г. №125н г. Москва «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»
 61. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 №1346н «Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»

62. Прокопцева, Н.Л. Железодефицитная анемия у детей: диагностика, лечение и профилактика [Текст] / Н.Л. Прокопцева, Н.А. Ильенкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №71 (5). – С. 108-113.
63. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия – М.: Ньюдиамед. – 2005. – 76 с.
64. Румянцев, А.Г. Классификация и диагностика анемий у детей [Текст] / А.Г. Румянцев // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №10 (1). – С. 94-102.
65. Румянцев, А.Г. Лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: основные принципы и наиболее частые ошибки / А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, В.М. Чернов [и др.] // Педиатрия. – 2015. – №94 (5). – С. 114-119.
66. Румянцев, А.Г. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей первого года жизни [Текст] / А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, В.М. Чернов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12 (4). – С. 387-391.
67. Румянцев, А.Г. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие [Текст] / А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, В.М. Чернов [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – №6. – С. 62-66.
68. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий [Текст] / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2003. – 448 с.
69. Русова, Т.В. Диагностика железодефицитной анемии у детей [Текст] / Т.В. Русова, Г.А. Ратманова, О.Б. Козлова [и др.] // Земский врач. – 2011. – №5. – С. 13-16.
70. Сарсания, С.И. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии [Текст] / С.И. Сарсания, А.Л.Тихомиров, Е.В. Ночевкин, К.С. Тускаев // Трудный пациент. – 2012. – №10 (2-3). – С. 23-33.
71. Сельчук, В.Ю. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы [Текст] / В.Ю. Сельчук, С.С. Чистяков, Б.О. Толочков [и др.] // РМЖ. Приложение. Онкология. – 2012. – №1 (3). – С. 1-8.
72. Сморкалова, Е.В. Иммуногематологические особенности железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний [Текст]: автореф. дис. на соиск.

- учен. степ. докт. мед. наук: 14.01.21; 14.03.09 / Сморкалова Е.В.; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2012. – 22 с.
73. Старченко, А.А. Новые критерии оценки качества медицинской помощи: шаг по пути достижения баланса прав и законных интересов пациентов, медицинских работников и экспертов [Текст] / А.А. Старченко // *Здравоохранение*. – 2015. – №10. – С. 74-83.
74. Стенникова, О.В. Профилактика дефицитных по витаминам и минеральным веществам состояний у детей [Текст] / О.В. Стенникова, Л.В. Левчук, Н.Е. Санникова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11. – №11. – С. 56-60.
75. Сульженко, М.Ю. Проблема выбора ферротерапии при железодефицитной анемии у девочек-подростков [Текст] / М.Ю. Сульженко, Н.Н. Головченко, О.А. Бугаенко, В.В. Соннов // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2017. – №22 (1). – С. 82-84.
76. Суржикова, Г.С. Гепсидин-25: новые возможности в диагностике железодефицитных анемий и анемий хронических заболеваний [Текст] / Г.С. Суржикова, С.А. Клочкова-Абельянц // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2017. – Т. 62. – №7. – С. 414-417.
77. Таранов, Ю.А. Анализ значимых факторов при разработке системы поддержки принятия решений в перинатальном центре для юга Тюменской области [Текст] / Ю.А. Таранов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №4-3. – С. 602-607.
78. Тарасова, И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков [Текст] / И.С. Тарасова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2011. – №10 (2). – С. 40-49.
79. Тарасова, И.С. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков [Текст] / И.С. Тарасова, К.А. Пудриков, В.М. Чернов // *Поликлиника*. – 2014. – №2-1. – С. 56-60.
80. Тарасова, И.С. Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей [Текст] / И.С. Тарасова, В.М. Чернов // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2011. – №10 (1). – С. 32-38.

81. Тарасова, И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук : 14.01.08 / Тарасова И.С.; Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. – М., 2013. – 67 с.
82. Тарасова, И.С. Факторы, определяющие правильность и эффективность лечения детей с железодефицитной анемией [Текст] / И.С. Тарасова, В.М. Чернов // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – № 6 (3). – С. 49-53.
83. Тихомиров, А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе [Текст] / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин // Трудный пациент. – 2011. - № 11(9). – С. 26-38.
84. Федеральная служба государственной статистики. 2018. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr3-3.xls
85. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности у детей [Текст] / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – М., 2014. – 20 с.
86. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии [Текст] / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, В.М. Чернов, И.С. Тарасова. – М., 2015. – 43 с.
87. Фролова, М.С. Системы поддержки принятия решений для задач оснащения лечебных учреждений медицинской техникой [Текст] / М.С. Фролова, С.В. Фролов, И.А. Толстухин // Вопросы современной науки и практики. – 2014. – №52. – С. 106-111.
88. Химический состав российских пищевых продуктов [Текст]: справочник / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с.
89. Чернов, В.М. Какой препарат следует выбрать при лечении железодефицитной анемии у детей - солевой или на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа? [Текст] / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – №91 (5). – С. 90-96.

90. Чернов, В.М. Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии [Текст] / В.М. Чернов, И.С. Тарасова // Лечащий врач. – 2013. – №8. – С. 40-43.
91. Черноусов, А.Ф. Синдром Пламмера-Винсона [Текст] / А.Ф. Черноусов, Ф.П. Ветшев, Т.В. Хоробрых, М.М. Рогаль // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 10. – С. 46-49.
92. Чичуга, Е.М. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина // Педиатрическая фармакология. – 2015. - №12 (4). – С. 407-413.
93. Шашель, В.А. Эпидемиологические факторы риска возникновения железодефицитных состояний у детей и подростков Краснодарского края [Текст] / В.А. Шашель, А.А. Бишенова, Е.Г. Потягайло, Н.Н. Щеголеватая // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №4 (24). – С. 162-168.
94. Эрназова, Х.Х. Распространенность аллергических заболеваний в мире [Текст] / Х.Х. Эрназова, З.У. Адылова // International scientific review. – 2017. – №2 (33). – С. 111-113.
95. Яцык, Г.В. Диспансеризация новорожденных и детей грудного возраста [Текст] / Г.В. Яцык, И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – №2. – С. 22-26.
96. Abdullah, K. Re-Evaluation of Serum Ferritin Cut-Off Values for the Diagnosis of Iron Deficiency in Children Aged 12-36 Months [Text] / K Abdullah, CS Birken, JL Maguire JL [et al.] // J Pediatr. – 2017. – Vol. 188. – P. 287-290.
97. Abdullah, K. Risk factors, practice variation and hematological outcomes of children identified with non-anemic iron deficiency following screening in primary care setting [Text] / K Abdullah, KE Thorpe, JL Maguire [et al.] // Paediatr Child Health. – 2015. – Vol. 20 (6). – P. 302-306.
98. Adisetiyo, V. Multimodal MR Imaging of Brain Iron in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Noninvasive Biomarker That Responds to

- Psychostimulant Treatment? [Text] / V Adisetiyo, JH Jensen, A Tabesh [et al.] // Radiology. – 2014. – Vol. 272 (2). – P. 524-532.
99. Agarwal, KN. Effect of maternal iron status on placenta, fetus and newborn [Text] / KN Agarwal, V Gupta, S Agarwal // International Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2013. – Vol. 5 (9). – P. 391-395.
100. Al Hallak, MN. Transferrin Saturation (TS) Is a Surrogate Marker for Iron Deficiency Anemia (IDA) / MN Al Hallak, W Newman, A Al-Kali // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2011. – Vol. 118 (21): 3175.
101. Al Hawsawi, ZM. High prevalence of iron deficiency anemia in infants attending a well-baby clinic in northwestern Saudi Arabia [Text] / ZM Al Hawsawi, SA Al-Rehali, AM Mahros [et al.] // Saudi Med J. – 2015. – Vol. 36 (9). – P. 1067-1070.
102. Alquaiz, JM. Accuracy of Various Iron Parameters in the Prediction of Iron Deficiency Anemia among Healthy Women of Child Bearing Age, Saudi Arabia [Text] / JM Alquaiz, HM Abdulghani, RA Khawaja, S Shaffi-Ahamed // Iran Red Crescent Med J. – 2012. – Vol. 14 (7). – P. 397-401.
103. Amer, A. Early Diagnosis of Iron Deficiency in School Children: A Qatari Experience [Text] / A Amer, M Abu-Madi, ME Dabbagh [et al.] // J Hematol Thrombo Dis. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 195-203.
104. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Breastfeeding and the Use of Human Milk [Text] / Pediatrics. – 2012. – Vol. 129 (3). – P. e827-e841.
105. Amin, SB. Latent Iron Deficiency In Utero Is Associated with Abnormal Auditory Neural Myelination in ≥ 35 Weeks Gestational Age Infants [Text] / SB Amin, M Orlando, H Wang // The Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 163 (5). – P. 1267-1271.
106. Angulo-Barroso, RM. Iron Supplementation in Pregnancy or Infancy and Motor Development: A Randomized Controlled Trial [Text] / RM Angulo-Barroso, M Li, DC Santos [et al.] // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137 (4). – P. e20153547.
107. Armony-Sivan, R. Iron-deficiency anemia in infancy and mother-infant interaction during feeding [Text] / R Armony-Sivan, M Kaplan-Estrin, SW Jacobson, B Lozoff // J Dev Behav Pediatr. – 2010. – Vol. 31 (4). – P. 326-332.

108. Asberg, AE. Empty iron stores in children and young adults - the diagnostic accuracy of MCV, MCH, and MCHC [Text] / AE Asberg, G Mikkelsen, MW Aune, A Asberg // *Int J Lab Hematol.* – 2014. – Vol. 36 (1). – P. 98-104.
109. Atkinson, MA. Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children [Text] / MA Atkinson, ML Melamed, J Kumar [et al.] // *The Journal of Pediatrics.* – 2013. – Vol. 164 (1). – P. 153-158.
110. Awasthi, S. Micronutrient-fortified infant cereal improves Hb status and reduces iron-deficiency anaemia in Indian infants: an effectiveness study [Text] / S Awasthi, NU Reddy, M Mitra et al // *Br J Nutr.* – 2020. – Vol. 123 (7). – P. 780-791.
111. Ayogu, RNB. Iron status of schoolchildren (6–15 years) and associated factors in rural Nigeria [Text] / RNB Ayogu, AM Okafor, HN Ene-Obong // *Food and Nutrition Research.* – 2015. – Vol. 59. – №1. – P. 26223.
112. Azab, SF. Iron deficiency anemia as a risk factor for cerebrovascular events in early childhood: a case-control study [Text] / SF Azab, SM Abdelsalam, SH Saleh [et al.] // *Ann Hematol.* – 2014. – Vol. 93 (4). – P. 571-576.
113. Bacchetta, J. Suppression of Iron-Regulatory Hepcidin by Vitamin D [Text] / J Bacchetta, JJ Zaritsky, JL Sea [et al.] // *JASN.* – 2014. – Vol. 25 (3). – P. 564-572.
114. Baker, RD. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age) [Text] / RD Baker, FR Greer, The Committee on Nutrition // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126: 1040-1050.
115. Bakoyiannis, I. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency [Text] / I Bakoyiannis, E Gkioka, A Daskaloulou [et al.] // *Rev Neurosci.* – 2015. – Vol. 26 (4). – P. 479-488.
116. Baranwal, A. Association of Household Environment and Prevalence of Anemia Among Children Under-5 in India [Text] / A Baranwal, A Baranwal, N Roy // *Front Public Health.* – 2014. – Vol. 2. – P. 196.
117. Baumgartner, J. Overweight impairs efficacy of iron supplementation in iron-deficient South African children: a randomized controlled intervention [Text] / J. Baumgartner, CM Smuts, I Aeberli [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2013. – Vol. 37 (1). – P. 24-30.

118. Bay, A. A study on the effects of pica and iron-deficiency anemia on oxidative stress, antioxidant capacity and trace elements [Text] / A Bay, M Dogan, K Bulan [et al.] // *Hum Exp Toxicol.* – 2013. – Vol. 32 (9). – P. 895-903.
119. Behl, A. A Study of Serum Ferritin Levels in Hospitalized Children Suffering From Anemia: A Hospital Based Study [Text] / A Behl, BK Gaur, I Santokh [et al.] // *JMSCR.* – 2018. – Vol. 6 (5). – P. 828-834.
120. Ben-Avraham, S. Bottle and sippy cup use is associated with diet and energy intake in toddlers [Text] / S Ben-Avraham, CJ Hyden, J Fletcher, KA Bonuck // *Matern Child Nutr.* – 2015. – Vol. 11. – P. 845-858.
121. Berglund, S. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants [Text] / S Berglund, B Lonnerdal, B Westrup, M Domellof // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94 (6). – P. 1553-1561.
122. Berglund, S. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years [Text] / S Berglund, B Westrup, B Hagglof [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131 (1). – P. 47-55.
123. Black, MM. Iron deficiency and iron-deficiency anemia in the first two years of life: strategies to prevent loss of developmental potential [Text] / MM Black, AM Quigg, KM Hurley, MR Pepper // *Nutrition Reviews.* – 2011. – Vol. 69 (Suppl. 1). – P. S64-S70.
124. Blanco-Rojo, R. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women [Text] / R Blanco-Rojo, AM Perez-Granados, L Toxqui [et al.] // *Br J Nutr.* – 2011. – Vol. 105 (11). – P. 1652-1659.
125. Bordea, MA. Pill-induced erosive esophagitis in children [Text] / MA Bordea, A Pirvan, C Sarban [et al.] // *Clujul Medical.* – 2014. – Vol. 87 (1). – P. 15-18.
126. Brabin, L. Effects of long-term weekly iron and folic acid supplementation on lower genital tract infection – a double blind, randomised controlled trial in Burkina Faso [Text] / L Brabin, SA Roberts, S Gies [et al.] // *BMC Medicine.* – 2017. – Vol. 15. – P. 206.

127. Braga, F. Soluble transferrin receptor in complicated anemia [Text] / F Braga, I Infusino, A Dolci, M Panteghini // *Clinica Chimica Acta*. – 2014. – Vol. 431. – P. 143-147.
128. Bryant, BJ. Ascertainment of Iron Depletion and Deficiency in Blood Donors Through Screening Questions for Pica and Restless Legs Syndrome [Text] / BJ Bryant, YY Yau, SM Arceo [et al.] // *Transfusion*. – 2013. – Vol. 53 (8). – P. 1637-1644.
129. Burke, RM. Effect of infant feeding practices on iron status in a cohort study of Bolivian infants [Text] / RM Burke, PA Rebolledo, AM Aceituno [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 107.
130. Burke, RM. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days [Text] / RM Burke, JS Leon, PS Suchdev // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6 (10). – P. 4093-4114.
131. Buttarello, M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis [Text] / M Buttarello, R Pajola, E Novello [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2016. – Vol. 54 (12). – P. 1939-1945.
132. Cai, J. Evaluation of the Efficiency of the Reticulocyte Hemoglobin Content on Diagnosis for Iron Deficiency Anemia in Chinese Adults [Text] / J Cai, M Wu, J Ren [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9 (5). – P. 450-459.
133. Camaschella, C. Iron deficiency [Text] / C Camaschella // *Blood*. – 2019. – Vol. 133 (1) – P. 30-39.
134. Capatanos, SE. Is serum iron and iron binding capacity important for diagnosis of iron deficiency? [Text] / SE Capatanos // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2011. – Vol. 118 (21). – P. 4750.
135. Capone, D. Reticulocyte Hemoglobin Content Helps Avoid Iron Overload in Hemodialysis Patients: A Retrospective Observational Study [Text] / D Capone, M Cataldi, M Vinciguerra [et al.] // *In Vivo*. – 2017. – Vol. 31 (4). – P. 709-712.

136. Castaneda, C. Clinical decision support system for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine [Text] / C Castaneda, K Nalley, C Mannion [et al.] // *Journal of Clinical Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 5. – P. 4.
137. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. [Electronic resource]. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
138. Chang, S. Control of iron deficiency anemia in the first 1000 days of life: Prevention of impaired child development [Text] / S Chang. Thesis. Wageningen University. The Netherlands. – 2012. – 126 p.
139. Chang, S. Effect of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy on Child Mental Development in Rural China [Text] / S Chang, L Zeng, ID Brouwer, FJ Kok // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131 (3). – P. e755-e763.
140. Chang, S. Iron-Deficiency Anemia in Infancy and Social Emotional Development in Preschool-Aged Chinese Children [Text] / S Chang, L Wang, Y Wang [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127 (4). – P. e927-e933.
141. Chang, VC. Iron intake, body iron status, and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis [Text] / VC Chang, M Cotterchio, E Khoo // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 543.
142. Chang, YL. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study [Text] / YL Chang, SH Hung, W Ling [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (12). – P. e82952.
143. Chen, CM. Iron Status of Infants in the First Year of Life in Northern Taiwan [Text] / CM Chen, SC Mu, CK Shih [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 139.
144. Chinudomwong, P. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status [Text] / P Chinudomwong, A Binyasing, R Trongsakul, K Paisooksantivatana // *J Clin Lab Anal*. – 2020. – P. 00:e23225.
145. Choi, HJ. Effects of maternal education on diet, anemia, and iron deficiency in Korean school-aged children [Text] / HJ Choi, H Lee, HB Jang [et al.] // *BMC public health*. – 2011. – Vol. 11. – P. 870.

146. Choi, HS. Serum hepcidin levels and iron parameters in children with iron deficiency [Text] / HS Choi, SH Song, JH Lee [et al.] // Korean J Hematol. – 2012. – Vol. 47 (4). – P. 286-292.
147. Clark, KM. Breastfeeding, Mixed, or Formula Feeding at 9 Months of Age and the Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Two Cohorts of Infants in China [Text] / KM Clark, M Li, B Zhu [et al.] // J Pediatr. – 2017. – Vol. 181. – P. 56-61.
148. Coffee, tea and chocolate: their influence upon the health, the intellect, and the moral nature of man. Translated from the French of A. Saint-Arroman, Late Resident Surgeon of the Civil Hospitals, Late Sub-Assistant of the Military Hospital, and a Member of the Medical Society of Emulation at Toulouse [Text]. Philadelphia: Crissy & Markley, Printers. – 1846. – 90 p.
149. Conejar, RJ. A medical decision support system (DSS) for ubiquitous healthcare diagnosis system [Text] / RJ Conejar, HK Kim // International Journal of Software Engineering and Its Applications. – 2014. – Vol. 8 (10). – P. 237-244.
150. Congdon, EL. Iron Deficiency in Infancy is Associated with Altered Neural Correlates of Recognition Memory at 10 Years [Text] / EL Congdon // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 160 (6). – P. 1027-1033.
151. Cortese, S. Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature [Text] / S Cortese, M Angriman, M Lecendreux, E Konofal // Expert Rev Neurother. – 2012. – Vol. 12 (10). – P. 1227-1240.
152. Coutinho, JM. Association Between Anemia and Cerebral Venous Thrombosis [Text] / JM Coutinho, SM Zuurbier, AE Gaartman [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 2735-2740.
153. Dallman, PR. Iron deficiency in infancy and childhood [Text] / PR Dallman, MA Siimes, A Stekel // Am J Clin Nutr. – 1980. – Vol. 33. – P. 86-118.
154. Daru, J. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? [Text] / J Daru, K Colman, SJ Stanworth [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2017. – Vol. 106 (Suppl). – P. 1634S-1639S.

155. Davidkova, S. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis [Text] / S Davidkova, TD Prestidge, PW Reed [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 819-826.
156. de Paula Pereira, G. Prenatal natural history of isolated fetal mild bilateral pyelectasis. [Text] / G de Paula Pereira, V Bunduki, EA Hase [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2016. Vol. 71 (9). – P. 511-516.
157. De-Regil, LM. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age (Review) [Text] / LM De-Regil, MED Jefferds, AC Sylvetsky, T Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – 12. – CD009085.
158. Deschemin, JC. The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells [Text] / JC Deschemin, ML Noordine, A Remot [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 252-261.
159. Dewan, P. Serum and Urinary Hepcidin for Diagnosing Iron-deficiency Anemia in Under-5 Children [Text] / P Dewan, A Dixit, S Gomber [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2019. – Vol. 41 (4). – P. e216-e220.
160. Domellof, M. Iron Requirements of Infants and Toddlers [Text] / M Domellof, C Braegger, C Campoy [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2014. – Vol. 58 (1). – P. 119-129.
161. Domellof, M. Meeting the Iron Needs of Low and Very Low Birth Weight Infants [Text] / M. Domellof // *Ann Nutr Metab.* – 2017. – Vol. 71. – Suppl. 3. – P. 16-23.
162. Doom, JR. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood [Text] / JR Doom, MK Georgieff // *Curr Pediatr Rep.* – 2014. – Vol. 2 (4). – P. 291-298.
163. Dosch, NC. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood [Text] / NC Dosch, EF Guslits, MB Weber [et al.] // *J Pediatr.* – 2016. – Vol. 172. – P. 20-28.

164. Dosman, C. Iron's role in paediatric restless legs syndrome - a review [Text] / C Dosman, M Witmans, L Zwaigenbaum // Paediatr Child Health. – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 193-197.
165. Dostal, A. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: A randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children [Text] / A Dostal, J Baumgartner, N Riesen [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2014. – Vol. 112 (4). – P. 547-556.
166. Drury, KE. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children [Text] / KE Drury, M Schaeffer, JI Silverberg // JAMA Pediatr. – 2016. – Vol. 170 (1). – P. 29-34.
167. East, P. Effect of Infant Iron Deficiency on Children's Verbal Abilities: The Roles of Child Affect and Parent Unresponsiveness [Text] / P East, E Dalker, E Blanco [et al.] // Matern Child Health J. – 2019. – Vol. 23(9). – P. 1240-1250.
168. East, P. Infant iron deficiency, child affect, and maternal unresponsiveness: Testing the long-term effects of functional isolation [Text] / P East, B Lozoff, E Blanco [et al.] // Developmental Psychology. – 2017. – Vol. 53 (12). – P. 2233-2244.
169. Eden, AN. Iron deficiency in infants and toddlers in the United States [Text] / AN Eden, C Sandoval // Pediatr Hematol Oncol. – 2012. – Vol. 29 (8). – P. 704-709.
170. El-Gendy, FM. Value of Soluble Transferrin Receptors and sTfR/log Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency Accompanied by Acute Infection [Text] / FM El-Gendy, MA El-Hawy, MS Rizk [et al.] // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2018. – Vol. 34 (1). – P. 104-109.
171. El-Shimi, MS. Renal functional and structural integrity in infants with iron deficiency anemia: relation to oxidative stress and response to iron therapy [Text] / MS El-Shimi, RA El-Farrash, EA Ismail [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2015. – Vol. 30 (10). – P. 1835-1842.
172. European Medicines Agency New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines [Electronic resource]. Режим доступа:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500144875.pdf

173. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. The state of food security and nutrition in the world 2017. Building resilience for peace and food security. [Electronic resource].
Режим доступа: <http://www.fao.org/3/a-I7695e.pdf>
174. Fernández-Gaxiola, AC. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women [Text] / AC Fernández-Gaxiola, LM De-Regil // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – 12. – CD009218.
175. Fewtrell, M. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition [Text] / M Fewtrell, J Bronsky, C Campoy [et al.] // JPGN. – 2017. – Vol. 64 (1). – P. 119-132.
176. Finn, K. Importance of Dietary Sources of Iron in Infants and Toddlers: Lessons from the FITS Study [Text] / K Finn, C Callen, J Bhatia [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 733.
177. Foote, EM. Determinants of anemia among preschool children in rural, western Kenya [Text] / EM Foote, KM Sullivan, LJ Ruth [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2013. – Vol. 88 (4). – P. 757-764.
178. Fretham, SJ. The Role of Iron in Learning and Memory [Text] / SJ Fretham, ES Carlson, MK Georgieff // Adv Nutr. – 2011. – Vol. 2. – P. 112-121.
179. *Furman, LM*. Exclusively Breastfed Infants: Iron Recommendations Are Premature [Text] / LM Furman // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127 (4). – P. e1098-e1099.
180. Gahagan, S. Linear and ponderal growth trajectories in well-nourished, iron-sufficient infants are unimpaired by iron supplementation [Text] / S Gahagan, S Yu, N Kaciroti [et al.] // J Nutr. – 2009. – Vol. 139. – P. 2106–2112.
181. Gao, A. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula [Text] / A Gao, F Cachat, M Faouzi [et al.] // Kidney International. – 2013. – Vol. 83. – P. 524-530.

182. Gasche, C. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases [Text] / C Gasche, MCE Lomer, I Cavill, G Weiss // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1190-1197.
183. Gayat, E. Non-invasive measurement of hemoglobin: assessment of two different point-of-care technologies [Text] / E Gayat, J Aulagnier, E Matthieu [et al.] // *PLoSOne*. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. e30065.
184. Gelaw, Y. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review [Text] / Y Gelaw, B Woldu, M Melku // *Clin Lab*. – 2019. – Vol. 65 (12).
185. Gheibi, Sh. Refractory iron deficiency anemia and Helicobacter Pylori Infection in pediatrics: A review [Text] / Sh Gheibi, HR Farrokh-Eslamlou, M Noroozi, A Pakniyat // *Iran J Ped Hematol Oncol*. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 50-64.
186. Girelli, D. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights [Text] / D Girelli, S Ugolini, F Busti [et al.] // *Int J Hematol*. – 2018. – Vol. 107 (1). – P. 16-30.
187. Goodnough, LT. Promising Therapeutic and Diagnostic Approaches for Disease of Iron Metabolism Hcpidin Levels Predict Non-Responsiveness to Oral Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia [Text] / LT Goodnough, D Morris, T Koch [et al.] // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2012. – Vol. 120. – P. 484.
188. Goswmai, S. Socio-economic and demographic determinants of childhood anemia [Text] / S Goswmai, KK Das // *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. – 2015. – Vol. 91 (5). – P. 471-477.
189. Greminger, AR. Gestational Iron Deficiency Differentially Alters the Structure and Function of White and Gray Matter Brain Regions of Developing Rats [Text] / AR Greminger, DL Lee, P Shrager, M Mayer-Proschel // *J. Nutr*. – 2014. – Vol. 144 (7). – P. 1058-1066.
190. Grimes, CA. Food Sources of Total Energy and Nutrients among U.S. Infants and Toddlers: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2012 / CA Grimes, EA Szymlek-Gay, KJ Campbell, TA Nicklas // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7 (8). – P. 6797-6836.

191. Gupta, PM. Iron, Anemia, and Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States [Text] / PM Gupta, CG Perrine, Z Mei, KS Scanlon // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8 (6). – P. 330.
192. Hamadani, JD. Association of postpartum maternal morbidities with children's mental, psychomotor and language development in rural Bangladesh [Text] / JD Hamadani, F Tofail, A Hilaly [et al.] // *J Health Popul Nutr*. – 2012. – Vol. 30 (2). – P. 193-204.
193. Hambidge, KM. Strategies for optimizing maternal nutrition to promote infant development / KM Hambidge, NF Krebs // *Reprod Health*. – 2018. – Vol. 15. – Suppl 1. – P. 87.
194. Hashash, JG. Iron Pill–Induced Gastritis [Text] / JG Hashash, S Proksell, SF Kuan, J Behari // *ACG Case Pep J*. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 13-15.
195. Hassan, A. A Study of Correlation of Anthropometric Measurements to the Status of Anemia in School Children [Text] / A Hassan, R Jain, MA Khan // *Indian Journal of Public Health Research and Development*. – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 22-25.
196. Hassan, N. Ferumoxytol Infusion in Pediatric Patients with Gastrointestinal Disorders: First Case Series [Text] / N Hassan, J Cahill, S Rajasekaran, K Kovey // *Ann Pharmacother*. – 2011. – Vol. 45 (12). – P. e63.
197. Hatoun, J. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent to Screen for Iron Deficiency May Be Problematic [Text] / J Hatoun, A Sobota, A Meyers // *Glob Pediatr Health*. – 2014. – Vol. 1. – P. 2333794X14557030.
198. Heath, CW. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia [Text] / CW Heath, MB. Strauss, William B. Castle // *J Clin Invest*. – 1932. – Vol. 11 (6). – P. 1293-1312.
199. Hershko, C. Assessment of iron deficiency [Text] / C Hershko // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103 (12). – P. 1939-1942.
200. Holmes, L.C. Prevalence of Anemia in Children and Adolescents in a Rural Community in Haiti [Text] / L.C. Holmes, A. Persaud, K. Williams, J. Kazmierczak // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140 (1 MeetingAbstract). – P. 45.

201. Ibrahim, A. Iron therapy and anthropometry: A case-control study among iron deficient preschool children [Text] / A Ibrahim, A Atef, RI Magdy, MA Farag // Egyptian Pediatric Association Gazette. – 2017. – Vol. 65 (3). – P. 95-100.
202. Iglesias Vázquez, L. Does the fortified milk with high iron dose improve the neurodevelopment of healthy infants? Randomized controlled trial [Text] / L Iglesias Vázquez, J Canals, N Voltas [et al.] // BMC Pediatr. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 315.
203. Iglesias, L. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review [Text] / L Iglesias, J Canals, V Arija // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2017. – Vol. 58 (10). – P. 1604-1614.
204. Islek, A. A rare outcome of iron deficiency and pica: Rapunzel syndrome in a 5-year-old child [Text] / A Islek, E Sayar, A Yilmaz [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 25. – P. 100-102.
205. Jaber, L. Preventive intervention for iron deficiency anaemia in a high risk population [Text] / L Jaber // Int J Risk Saf Med. – 2014. – Vol. 26 (3). – P. 155-162.
206. Jain, A. Impact of lead intoxication in children with iron deficiency anemia in low-and-middle-income countries [Text] / A Jain, LC Wolfe, G Jain // Blood. – 2013. – Vol. 122 (13). – P. 2288-2289.
207. Jauregui-Lobera, I. Iron deficiency and cognitive functions [Text] / I Jauregui-Lobera // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2014. – Vol. 10. – P. 2087-2095.
208. Jayaweera, JAAS. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis [Text] / JAAS Jayaweera, M Reyes, A Joseph // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 12637.
209. Ji, X. Neurocognitive Function Is Associated With Serum Iron Status in Early Adolescents [Text] / X Ji, N Cui, J Liu // Biological Research For Nursing. – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 269-277.
210. Jin, HJ. The prevalence of vitamin D deficiency in iron-deficient and normal children under the age of 24 months [Text] / HJ Jin, JH Lee, MK Kim // Blood Res. – 2013. – Vol. 48 (1). – P. 40-45.

211. Jonker, FA. Conventional and novel peripheral blood iron markers compared against bone marrow in Malawian children [Text] / FA Jonker, M Boele van Hensbroek, T Leenstra [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2014. – Vol. 67. – P. 717-723.
212. Jonsdottir, OH. Timing of the Introduction of Complementary Foods in Infancy: A Randomized Controlled Trial [Text] / OH Jonsdottir, I Thorsdottir, PL Hibberd [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130 (6). – P. 1038-1045.
213. Joo, EY. Iron deficiency anemia in infants and toddlers [Text] / EY Joo, KY Kim, DH Kim [et al.] // *Blood research.* – 2016. – Vol. 51 (4). – P. 268-273.
214. Jung, J. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis [Text] / J Jung, MM Rahman, MS Rahman [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2019. – Vol. 1450 (1). – P. 69-82.
215. Kanuri, G. Optimizing diagnostic biomarkers of iron deficiency anemia in community-dwelling Indian women and preschool children [Text] / G Kanuri, D Chichula, R Sawhney [et al.] // *Haematologica.* – 2018. – Vol. 103 (12). – P. 1991-1996.
216. Karlsson, T. Comparative evaluation of the reticulocyte hemoglobin content assay when screening for iron deficiency in elderly anemic patients [Text] / T Karlsson // *Anemia.* – 2011. – P. 925907.
217. Kassebaum, NJ. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 [Text] / NJ Kassebaum, R Jasrasaria, M Naghavi [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 123. – P. 615-624.
218. Kassebaum, NJ. The global burden of anemia [Text] / NJ Kassebaum, GBD 2013 Anaemia Collaborators // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 30 (2). – P. 247–308.
219. Khan, FH. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome [Text] / FH Khan, CD Ahlberg, CA Chow [et al.] // *J Neurol.* – 2017. – Vol. 264 (8). – P. 1634-1641.

220. Kidney Disease. Improving global outcomes Anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [Text] / Kidney Int Suppl. – 2012. – Vol. 2. – P. 279-335.
221. Kim, Y. Iron deficiency increases blood concentrations of neurotoxic metals in children [Text] / Y Kim, S Park // Korean J Pediatr. – 2014. – Vol. 57 (8). – P. 345-350.
222. Knight, LC. Early-Life Iron Deficiency and Subsequent Repletion Alters Development of the Colonic Microbiota in the Pig [Text] / LC Knight, M Wang, SM Donovan, RN Dilger // Front. Nutr. – 2019. – Vol. 6. – P. 120.
223. Kozuki, N. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational age outcomes [Text] / N Kozuki, AC Lee, J Katz // J Nutr. – 2012. – Vol. 142 (2). – P. 358-362.
224. Krebs, NF. Effects of Different Complementary Feeding Regimens on Iron Status and Enteric Microbiota in Breastfed Infants [Text] / NF Krebs, LG Sherlock, J Westcott [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 163 (2). – P. 416-423.
225. Kulwa, KB. Effectiveness of a nutrition education package in improving feeding practices, dietary adequacy and growth of infants and young children in rural Tanzania: rationale, design and methods of a cluster randomised trial [Text] / KB Kulwa, R Verstraeten, KP Bouckaert [et al.] // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 1077.
226. Kumar, A. Cord Blood and Breast Milk Iron Status in Maternal Anemia [Text] / A Kumar, AK Rai, S Basu [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121 (3). – P. e673-e677.
227. Kumar, KJ. Maternal Anemia in Various Trimesters and its Effect on Newborn Weight and Maturity: An Observational Study [Text] / KJ Kumar, N Asha, DS Murthy [et al.] // Int J Prev Med. – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 193-199.
228. Kupsco, A. Prenatal Metal Concentrations and Childhood Cardiometabolic Risk Using Bayesian Kernel Machine Regression to Assess Mixture and Interaction Effects [Text] / A Kupsco, MA Kioumourtzoglou, AC Just [et al.] // Epidemiology. – 2019. – Vol. 30 (2). – P. 263-273.

229. Kwak, BO. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis [Text] / BO Kwak, K Kim, SN Kim, R Lee // *Seizure*. – 2017. - Vol. 52. – P. 27-34.
230. Lai, FP. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia [Text] / FP Lai, YJ Yang // *Pediatr Neonatol*. – 2018. – Vol. 59 (1). – P. 48-52.
231. Lee, JO. Prevalence and Risk Factors of Iron Deficiency Anemia in Korea: The Fifth Korean Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1) [Text] / JO Lee, JH Lee, S Ahn [et al.] // *J Korean Med Sci*. – 2014. – Vol. 29 (2). – P. 224-229.
232. Li, HT. Association of cesarean delivery with anemia in infants and children in 2 large longitudinal Chinese birth cohorts [Text] / HT Li, L Trasande, LP Zhu [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2015. – Vol. 101 (3). – P. 523-529.
233. Liu, CJ. Chronic Iron Deficiency Anemia and Cancer Risk [Text] / CJ Liu, KW Chen, YW Hu [et al.] // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2012. – Vol. 120. – P. 5172.
234. Lönnerdal, B. Development of iron homeostasis in infants and young children [Text] / B Lönnerdal // *Am J Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 106. – Suppl 6. –P. 1575S-1580S.
235. Lönnerdal, B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children [Text] / B Lönnerdal // *Am J Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 106. – Suppl 6. – P. 1681S-1687S.
236. Lorenz, L. Reticulocyte haemoglobin content as a marker of iron deficiency [Text] / L Lorenz, J Arand, K Buchner [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2015. – Vol. 100 (3). – P. F198-202.
237. Low, M. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / M Low, A Farrell, BA Biggs, SR Pasricha // *CMAJ*. – 2013. – Vol. 185 (17). – P. E791-802.
238. Lozoff, B. Early Iron Deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction [Text] / B Lozoff // *J. Nutr*. – 2011. – Vol. 141. – P. 740S-746S.

239. Lozoff, B. Functional Significance of Early-Life Iron Deficiency: Outcomes at 25 Years / B Lozoff, JB Smith, N Kaciroti [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 163 (5). – P. 1260-1266.
240. Lozoff, B. Iron-fortified vs low-iron infant formula: developmental outcome at 10 years [Text] / B Lozoff, M Castillo, KM Clark, JB Smith// *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2012. – Vol. 166 (3). – P. 208-215.
241. Lundblad, K. Severe Iron Deficiency Anemia in Infants and Young Children, Requiring Hospital Admission [Text] / K Lundblad, J Rosenberg, H Mangurten, DB Angst // *Global Pediatric Health*. – 2016. – Vol. 3. – P. 1-5.
242. Lutter, CK. Undernutrition, Poor Feeding Practices, and Low Coverage of Key Nutrition Interventions [Text] / CK Lutter, BM Daelmans, M de Onis [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128 (6). – P. e1418-e1427.
243. Madden-Fuentes, RJ. Resolution rate of isolated low-grade hydronephrosis diagnosed within the first year of life [Text] / RJ Madden-Fuentes, ER McNamara, U Nseyo [et al.] // *J Pediatr Urol*. – 2014. – Vol. 10 (4). – P. 639-644.
244. Maguire, JL. Association Between Total Duration of Breastfeeding and Iron Deficiency [Text] / JL Maguire, L Salehi, CS Birken [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131 (5). – P. e1530-e1537.
245. Mahajan, G. Hepcidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia [Text] / G Mahajan, S Sharma, J Chandra, A Nangia // *Blood Res*. – 2017. – Vol. 52 (3). – P. 212-217.
246. Majumdar, I. The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children [Text] / I Majumdar, P Paul, VH Talib, S Ranga // *J Trop Pediatr*. – 2003. – Vol. 49. – P. 84-88.
247. Mantadakis, E. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency anemia: a single institution study [Text] / E Mantadakis, E Tsouvala, V Xanthopoulou, A Chatzimichael // *World J Pediatr*. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 109-113.
248. McCarthy, EK. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort [Text] / EK

- McCarthy, LC Kenny, JOB Hourihane [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2017. Vol. 71 (6). – P. 782-787.
249. McLimore, HM. Impact of Multiple Prenatal Risk Factors on Newborn Iron Status at Delivery [Text] / HM McLimore, AK Phillips, S Blohowiak [etal.] // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2013. – Vol. 35 (6). – P. 473-477.
250. Mehta, AS. Reticulocyte Hemoglobin Vis-À-Vis Immature Reticulocyte Fraction, as the earliest Indicator of Response to Therapy in Iron Deficiency Anemia [Text] / AS Mehta, L Goyal, D Kaushik [et al.] // *Journal of The Association of Physicians of India.* – 2017. – Vol. 65. – P. 14-17.
251. Menon, MP. Prevalence of Anemia Among Children Under 5 Years of Age – Uganda, 2009 [Text] / MP Menon // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* – 2012. – Vol. 120. – P. 4262.
252. Mikhail, A. Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease [Text] / A Mikhail, C Brown, JA Williams [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 345.
253. Mireku, MO. Prenatal Hemoglobin Levels and Early Cognitive and Motor Functions of One-Year-Old Children [Text] / MO Mireku, LL Davidson, GK Koura [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e76-e83.
254. Mireku, MO. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function [Text] / MO Mireku, LL Davidson, MJ Boivin [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138 (6). – P. e20161319.
255. Mitchinson, C. Anemia in disadvantaged children aged under five years; quality of care in primary practice [Text] / C Mitchinson, N Strobel, D McAullay [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 178.
256. Moreno-Fernandez, J. Iron Deficiency and Iron Homeostasis in Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review [Text] / J Moreno-Fernandez, JJ Ochoa, GO Latunde-Dada, J Diaz-Castro // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (5). – P. 1090.
257. Moretti, D. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women [Text] / D Moretti, JS Goede, C Zeder [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 1981-1989.

258. Muñoz, M. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency [Text] / M Muñoz, S Gómez-Ramírez, M Besser [et al.] // *Blood Transfus.* – 2017. – Vol. 15 (5). – P. 422-437.
259. Murray-Kolb, LE. Iron Status and Neuropsychological Consequences in Women of Reproductive Age: What Do We Know and Where Are We Headed? [Text] / LE Murray-Kolb // *The Journal of Nutrition.* – 2011. – Vol. 141 (4). – P. 747S-755S.
260. Nijman, RG. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study [Text] / RG Nijman, Y Vergouwe, M Thompson [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – P. f1706.
261. Nnah, IC. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron [Text] / IC Nnah, M Wessling-Resnick // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 129.
262. Nobre, LN. Iron-deficiency anemia and associated factors among preschool children in Diamantina, Minas Gerais, Brazil [Text] / LN Nobre, A Lessa, HC de Oliveira [et al.] // *Rev. Nutr.* – 2017. – Vol. 30 (2). – P.185-196.
263. Nordfjeld, K. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease [Text] / K Nordfjeld, H Andreasen, LL Thomsen // *Drug Des Devel Ther.* – 2012. – Vol. 6. – P. 43-51.
264. Olaya, GA. Iron Status at Age 6 Months in Colombian Infants Exclusively Breast-fed for 4 to 5 Versus 6 Months [Text] / GA Olaya, M Lawson, M Fewtrell // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2017. – Vol. 64 (3). – P. 465-471.
265. Ozdemir, O. Development of Hypersensitivity Reactions After Using Different Oral Iron Preparations [Text] / O Ozdemir, M Buyukavci // *Istanbul Med J.* – 2018. – Vol. 19. – P. 173-175.
266. Ozkiraz, S. Serum prohepcidin levels and iron parameters in term small-for-gestational-age newborns [Text] / S Ozkiraz, H Kilicdag, Z Gokmen [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24 (12). – P. 1437-1439.
267. Paganini, D. Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea [Text] / D Paganini, MA Uyoga, MB Zimmermann // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8 (8). – P. 494.

268. Paoletti, G. Severe Iron-Deficiency Anemia Still an Issue in Toddlers [Text] / G Paoletti, DL Bogen, K Ritchey // *Clinical Pediatrics*. – 2014. – Vol. 53 (14). – P. 1352-1358.
269. Parkin, PC. Iron deficiency in early childhood [Text] / PC Parkin, JL Maguire // *CMAJ*. – 2013. – Vol. 185 (14). – P. 1237-1238.
270. Parkin, PC. Laboratory reference intervals in the assessment of iron status in young children [Text] / PC Parkin, J Hamid, CM Borkhoff [et al.] // *BMJ Paediatrics Open*. – 2017. – Vol. 1. – P. e000074.
271. Parodi, E. Absolute Reticulocyte Count and Reticulocyte Hemoglobin Content as Predictors of Early Response to Exclusive Oral Iron in Children with Iron Deficiency Anemia [Text] / E Parodi, MT Giraud, F Ricceri [et al.] // *Anemia*. – 2016. – P. 7345835.
272. Pasricha, SR. Anemia: a comprehensive global estimate [Text] / SR Pasricha // *Blood*. – 2014. – Vol. 123 (5). – P. 611-612.
273. Pasricha, SR. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries [Text] / SR Pasricha, H Drakesmith, J Black [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121 (14). – P. 2607-2617.
274. Pasricha, SR. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations [Text] / SR Pasricha // *Pathology*. – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 139-147.
275. Peerschke, EI. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer [Text] / EI Peerschke, MS Pessin, P Maslak // *Am J Clin Pathol*. – 2014. – Vol. 142 (4). – P. 506-512.
276. Pena-Rosas, JP Intermittent oral iron supplementation during pregnancy [Text] / JP Pena-Rosas, LM De-Regil, T Dowswell, FE Viteri // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – 7. – CD009997.
277. Pena-Rosas, JP. Daily oral iron supplementation during pregnancy [Text] / JP Pena-Rosas, LM De-Regil, T Dowswell, FE Viteri // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – 12. – CD004736.

278. Percinel, I. Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Text] / I Percinel, KU Yazici, B Ustundag // *Child Psychiatry Hum Dev.* – 2016. – Vol. 47 (2). – P. 259-269.
279. Perignon, M. Impact of Multi-Micronutrient Fortified Rice on Hemoglobin, Iron and Vitamin A Status of Cambodian Schoolchildren: a Double-Blind Cluster-Randomized Controlled Trial [Text] / M Perignon, M Fiorentino, K Kuong [et al.] // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8 (1). – P. 29.
280. Perng, W. Iron status and linear growth: a prospective study in school-age children [Text] / W Perng, M Mora-Plazas, C Marin, E Villamor // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2013. – Vol. 67. – P. 646-651.
281. Pfeiffer, CM. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges [Text] / CM Pfeiffer, AC Looker // *Am J Clin Nutr.* – 2017. – Vol. 106 (Suppl 6). – P. 1606S-1614S.
282. Phillips, AK. Neonatal iron status is impaired by maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy [Text] / AK Phillips, SC Roy, R Lundberg [et al.] // *J Perinatol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 513-518.
283. Phiri, KS. New cut-off values for ferritin and soluble transferrin receptor for the assessment of iron deficiency in children in a high infection pressure area [Text] / KS Phiri, JCJ Calis, A Siyasiya [et al.] // *Journal of Clinical Pathology.* – 2009. – Vol. 62 (12). – P. 1103-1106.
284. Piva, E. Clinical utility of reticulocyte parameters [Text] / E Piva, C Brugnara, F Spolaore, M Plebani // *Clin Lab Med.* – 2015. – Vol. 35 (1). – P. 133-163.
285. Plummer, ES. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron [Text] / ES Plummer, SE Crary, TL McCavit, GR Buchanan // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2013. – Vol. 60 (11). – P. 1747-1752.
286. Powers, JM. Deficiencies in the Management of Iron Deficiency Anemia During Childhood [Text] / JM Powers, CL Daniel, TL McCavit, GR Buchanan // *Pediatr Blood Cancer.* – 2016. – Vol. 63 (4). – P. 743-745.

287. Powers, JM. Management of iron deficiency anemia: a survey of pediatric hematology/oncology specialists [Text] / JM Powers, TL McCavit, GR Buchanan // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2015. – Vol. 62 (5). – P. 842-846.
288. Prentice, AM. Hcpidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children [Text] / AM Prentice, CP Doherty, SA Abrams [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 119. – P. 1922-1928.
289. Qasem, W. Age of introduction of first complementary feeding for infants: a systematic review [Text] / W Qasem, T Fenton, J Friel // *BMC Pediatr*. – 2015. – Vol. 15. – P. 107.
290. Qasem, W. An Overview of Iron in Term Breast-Fed Infants [Text] / W Qasem, JK Friel // *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. – 2015. – Vol. 9. – P. 79-84.
291. Queiroz, DM. Unintended consequences of *Helicobacter pylori* infection in children in developing countries: iron deficiency, diarrhea, and growth retardation [Text] / DM Queiroz, AM Rocha, JE Crabtree // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4 (6). – P. 494-504.
292. Rady, HI. Occult blood in stool in exclusively formula fed infants versus exclusively breast fed infants in the first six months of life [Text] / HI Rady, H Samir, R Tomerak, M Gaafar // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. – 2014. – Vol. 62 (1). - P 8-13.
293. Rahmani, S. Iron Deficiency Anemia in Children and Alteration of the Immune System [Text] / S Rahmani, A Demmouche // *J Nutr Food Sci*. – 2015. – Vol. 5. – P. 333.
294. Robert, RC. Strengthening health services to deliver nutrition education to promote complementary feeding and healthy growth of infants and young children: formative research for a successful intervention in peri-urban Trujillo, Peru [Text] / RC Robert, HM Creed-Kanashiro, R Villasante [et al.] // *Matern Child Nutr*. – 2017. – Vol. 13 (2). – P. e12264.
295. Rudy, M. Iron Deficiency Affects Seizure Susceptibility in a Time- and Sex-Specific Manner [Text] / M Rudy, M Mayer-Proschel // *ASN Neuro*. – 2017. – Vol 9 (6). – P. 1759091417746521.

296. Ruiz-Arguelles, GJ. Iron deficiency anemia in low- and middle-income countries [Text] / GJ Ruiz-Arguelles // *Blood*. – 2013. – Vol. 122 (13). – P. 2289.
297. Sailaja, K. Iron deficiency anaemia in young children (6 to 23 months) in relation to complementary feeding practices in rural Telangana [Text] / K Sailaja, KV Reddy, KA Reddy [et al.] // *India. Int J Contemp Pediatr*. – 2017. – Vol. 4 (4). – P. 1240-1244.
298. Sanchez-Encalada, S. An Educational Intervention to Mothers Improved the Nutritional Status of Mexican Children Younger Than 5 Years Old With Mild to Moderate Malnutrition [Text] / S Sanchez-Encalada, MM Talavera-Torres, RM Wong-Chew // *Clob Pediatr Health*. – 2019. – Vol. 6. – P. 2333794X19884827.
299. Schanler, RJ. Concerns With Early Universal Iron Supplementation of Breastfeeding Infants [Text] / RJ Schanler, Executive Commitee, L Feldman-Winter [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127 (4). – P. e1097.
300. Schieffer, KM. The Relationship Between Iron Deficiency Anemia and Sensorineural Hearing Loss in the Pediatric and Adolescent Population [Text] / KM Schieffer, JR Connor, JA Pawelczyk, DL Sekhar // *Am J Audiol*. – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 155-162.
301. Schrier, SL. So you know how to treat iron deficiency anemia [Text] / SL Schrier // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 1971.
302. Shah, N. Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer [Text] / N Shah, EA Osea, GJ Martinez // *International Journal of Laboratory Hematology*. - 2014. – Vol. 36 (1). – P. 56-61.
303. Sharma, N. Effectiveness of a culturally appropriate nutrition educational intervention delivered through health services to improve growth and complementary feeding of infants: A quasi-experimental study from Chandigarh, India [Text] / N Sharma, M Gupta, AK Aggarwal, M Gorle // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (3). – P. e0229755.

304. Siimees, MA. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children [Text] / MA Siimees, JE Addiego, PR Dallman // *Blood*. – 1974. – Vol. 43. – P. 581-590.
305. Siu, AL. Screening for Iron Deficiency Anemia in Young Children: USPSTF Recommendations Statement [Text] / AL Siu // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (4). – P. 746-752.
306. Sohrabi, F. Tip of the iceberg: Extra-haematological consequences of early iron deficiency [Text] / F Sohrabi // *J Glob Health*. – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 020304.
307. Soliman, AT. Linear Growth in Children with Iron Deficiency Anemia Before and After Treatment [Text] / AT Soliman, MM Al Dabbagh, AH Habboub [et al.] // *Journal of Tropical Pediatrics*. – 2009. – Vol. 55 (5). – P. 324-327.
308. Somuk, BT. Evaluation of iron and zinc levels in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy [Text] / BT Somuk, E Sapmaz, H Soyalic [et al.] // *Am J Otolaryngol*. – 2016. – Vol. 37 (2). – P. 116-119.
309. Sooragonda, B. Effect of Vitamin D Replacement on Hemoglobin Concentration in Subjects with Concurrent Iron-Deficiency Anemia and Vitamin D Deficiency: A Randomized Single-Blinded Placebo-Controlled Trial [Text] / B Sooragonda, SK Bhadada, VN Shah [et al.] // *Acta Haematol*. – 2015. – Vol. 133 (1) – P. 31-35.
310. Spradbrow, J. Iron deficiency anemia in the emergency department: over-utilization of red blood cell transfusion and infrequent use of iron supplementation [Text] / J Spradbrow, YLin, D Shelton, J Callum // *CJEM*. – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 167-174.
311. Stevens, GA. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data [Text] / GA Stevens, MM Finucane, LM De-Regil [et al.] // *Lancet Global Health*. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. e16-e25.
312. Stockman, R. The treatment of chlorosis by iron and some other drugs [Text] / Ralph Stockman // *BMJ*. – 1893. – Vol. 1. – P. 881-885.

313. Suchdev, PS. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age [Text] / PS Suchdev, MED Jefferds, E Ota [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 2 – CD008959.
314. Sudfeld, CR. Linear Growth and Child Development in Low- and Middle-Income Countries: A Meta-Analysis [Text] / CR Sudfeld, DC McCoy, G Danaei [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135 (5). – P. e1266-1275.
315. Szajewska, H. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition [Text] / H Szajewska, R Shamir, L Mearin [et al.] // *JPGN.* – 2016. – Vol. 62. – P. 507-513.
316. Szymlek-Gay, EA. α -Lactalbumin and Casein-Glycomacropeptide Do Not Affect Iron Absorption from Formula in Healthy Term Infants [Text] / EA Szymlek-Gay, B Lonnerdal, SA Abrams [et al.] // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142 (7). – P. 1226-1231.
317. Tam, E. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / E Tam, EC Keats, F Rind [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 289.
318. Tandara, L. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease / L Tandara, TZ Grubisic, G Ivan [et al.] // *Clin Biochem.* – 2015. – Vol. 48 (18). – P. 1252-1257.
319. Tang, M. Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants [Text] / M Tang, DN Frank, AE Hendricks [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 776.
320. Taye, B. Effect of early and current *Helicobacter pylori* infection on the risk of anaemia in 6.5-year-old Ethiopian children [Text] / B Taye, F Enquselassie, A Tsegaye [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 270.
321. Tayyebi, A. Is There Any Correlation between Migraine Attacks and Iron Deficiency Anemia? A Case-Control Study [Text] / A Tayyebi, M Poursadeghfard, M Nazeri, T Pousadeghfard // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 164-171.

322. Thompson, J. Effects of Daily Iron Supplementation in 2- to 5-Year-Old Children: Systematic Review and Meta-analysis [Text] / J Thompson, BA Biggs, SR Pasricha // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131 (4). – P. 739-753.
323. Thurnham, DI. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis [Text] / DI Thurnham, LD McCabe, S Haldar [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2010. – Vol. 92 (3). – P. 546-555.
324. Toki, Y. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency [Text] / Y Toki, K Ikuta, Y Kawahara [et al.] // *Int J Hematol*. – 2017. – Vol. 106 (1). – P. 116-125.
325. Tran, PV. Fetal iron deficiency alters the proteome of adult rat hippocampal synaptosomes [Text] / PV Tran, S Dakoji, KH Reise [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 305 (11). – P. R1297-R1306.
326. Trimm, F. Neuropsychosocial Deficits Associated with Iron Deficiency: How Long Do They Last? [Text] / F Trimm // *The Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 163 (5). – P. 1242-1243.
327. Tsai, SF. Iron deficiency anemia in predominantly breastfed young children [Text] / SF Tsai, SJ Chen, HJ Yen [et al.] // *Pediatr Neonatol*. – 2014. – Vol. 55 (6). – P. 466-469.
328. Ucar, MA. The Importance of RET-He in the Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia and the Evaluation of Response to Oral Iron Therapy [Text] / MA Ucar, M Falay, S Dagdas [et al.] // *J Med Biochem*. – 2019. – Vol. 38 (4). – P. 496-502.
329. United Nations Administrative Committee on Coordination Sub-Committee on Nutrition (ACC/SCN) in collaboration with International Food Policy Research Institute (IFPRI). 4th Report – The World Nutrition Situation: Nutrition throughout the Life Cycle Nutrition Throughout the Life Cycle [Electronic resource]. Режим доступа: <http://www.unscn.org/layout/modules/resources/files/rwns4.pdf>
330. Urrechaga, E. Percentage of hypochromic erythrocytes and reticulocyte hemoglobin equivalent predictors of response to intravenous iron in hemodialysis patients [Text]

- / E Urrechaga, O Boveda, FJ Aguayo [et al.] // *Int J Lab Hematol.* – 2016. – Vol. 38 (4). – P. 360-365.
331. van der Merwe, LF. Iron status of young children in Europe [Text] / LF van der Merwe, SR Eussen // *Am J Clin Nutr.* – 2017. – Vol. 106. – Suppl 6. – P. 1663S-1671S.
332. Van Santen, S. Hematologic Parameters Predicting A Response To Oral Iron Therapy In Chronic Inflammation [Text] / S Van Santen, Q de Mast, JD Oosting [et al.] // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99. – P. e171-e173.
333. Velásquez-Hurtado, JE. Factors associated with anemia in children under three years of age in Perú: analysis of the Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, ENDES, 2007-2013 [Text] / JE Velásquez-Hurtado, Y Rodríguez, M Gonzáles [et al.] // *Biomedica.* – 2016. – Vol. 36 (2). – P. 220-229.
334. Wang, B. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia [Text] / B Wang, S Zhan, T Gong, L Lee // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – 6 (6). – CD001444.
335. Wang, F. Age of Complementary Foods Introduction and Risk of Anemia in Children Aged 4-6 years: A prospective Birth Cohort in China [Text] / F Wang, H Liu, Y Wan [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 44726.
336. Wang, Y. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Y Wang, L Huang, L Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (1). – P. e0169145.
337. WHO Guideline: Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children / Geneva: World Health Organization, 2011. – 27 p.
338. WHO. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals [Text] / Geneva. – 2009. – 99 p.
339. WHO. Prevalence of anaemia in children aged 6–59 months. [Electronic resource].
Режим доступа: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-))

340. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. – 2017. – 83 p.
341. World Health Organization. Preventing and controlling anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers. Geneva: World Health Organization. – 1989. – 58 p.
342. Yoo, EH. Prevalence of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Korean Patients with Anemia [Text] / EH Yoo, HJ Cho // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2012. – Vol. 120. – P. 5164.
343. Yoon, JW. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children with iron deficiency anemia [Text] / JW Yoon, SW Kim, EG Yoo, MK Kim // Korean J Pediatr. – 2012. – Vol. 55 (6). – P. 206–211.
344. Young, MF. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis [Text] / MF Young, BM Oaks, S Tandon [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2019. – Vol. 1450 (1). – P. 47-68.
345. Yu, KH. Effectiveness of zinc protoporphyrin/heme ratio for screening iron deficiency in preschool-aged children [Text] / KH Yu // Nutr Res Pract. – 2011. – Vol. 5 (1). – P. 40-45.
346. Zaghloul, A. Introduction of new formulas and evaluation of the previous red blood cell indices and formulas in the differentiation between beta thalassemia trait and iron deficiency anemia in the Makkah region [Text] / A Zaghloul, TA Al-Bukhari, N Bajuaifer [et al.] // Hematology. – 2016. – Vol. 21 (6). – P. 351-358.
347. Zhang, J. Effectiveness of an educational intervention to improve child feeding practices and growth in rural China: updated results at 18 months of age [Text] / J Zhang, L Shi, DF Chen [et al.] // Matern Child Nutr. – 2013. – Vol. 9 (1). – P. 118-129.
348. Zohora, F. Biological and Immunological Aspects of Iron Deficiency Anemia in Cancer Development: A Narrative Review [Text] / F Zohora, K Bidad, Z Pourpak, M Moin // Nutr Cancer. – 2018. – Vol. 70 (4). – P. 546-556.

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

CAKUT (Congenital anomalies of kidney and urinary tract) – врожденные аномалии почек и мочевых путей

CHr (reticulocyte hemoglobin content) – содержание гемоглобина в ретикулоците

DMT1 (протон-зависимый транспортер двухвалентных металлов)

E (exactness) – точность

FN (false negative) – ложноотрицательный результат

FP (false positive) – ложноположительный результат

HFE (Human homeostatic iron regulator protein) – белок наследственного гемохроматоза I типа

HJV (hemojuvelin) – белок наследственного ювенильного гемохроматоза II типа

IRP (iron-regulating proteins) – железо-регуляторные белки

J – Youden индекс

MBP6 (bone morphogenetic protein) – костный морфогенетический белок 6

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 haemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикуоцитах

ROC (Receiver Operator Characteristic) – рабочая характеристическая кривая

Se (sensitivity) – чувствительность

Sp (specificity) – специфичность

TfR – трансферриновые рецепторы

TN (true negative) – истинно отрицательный результат

TP (true positive) – истинно положительный результат

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ДЖ – дефицит железа

ДИ – доверительный интервал

ЖДА – железодефицитная анемия

ИМТ – индекс массы тела

ЛДЖ – латентный дефицит железа

НТЖ – процент насыщения трансферрина железом

ОАК – общий анализ крови

ОЖССС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОШ – отношение шансов

pTP – растворимые трансферриновые рецепторы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

СФ – сывороточный ферритин

ФНП – функциональные нарушения пищеварения

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭПО – эритропоэтин

Таблица 1 Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин (г, брутто) [53]

Продукты	Количество
Хлеб пшеничный	150
Хлеб ржаной	100
Мука пшеничная	20
Крупы, макаронные изделия	70
Картофель	200
Овощи	500
Фрукты	300
Фрукты сухие	20
Сахар	60
Кондитерские изделия	20
Мясо, птица	170
Рыба	70
Молоко, кефир и другие кисломолочные продукты 2,5% жирности	600
Творог 9% жирности	50
Сметана 10% жирности	15
Масло сливочное	25
Масло растительное	15
Яйцо, шт.	½
Сыр	15
Чай	1
Кофе	3
Соль	8

Таблица 2 Среднее содержание железа, мг% в 100 г. различных видов мяса [88]

Вид мяса	Содержание железа в 100 г., мг%
Говядина 1 кат.	2,7
Говядина 2 кат.	2,9
Телятина 1 кат.	2,9
Телятина 2 кат.	3,0
Баранина 1 кат.	2,0
Баранина 1 кат.	2,3
Мясо кролика	3,3
Свинина беконная	1,9
Свинина жирная	1,4
Свинина мясная	1,7
Бройлеры (цыплята) 1 кат.	1,3
Бройлеры (цыплята) 2 кат.	1,7
Куры 1 кат.	1,6
Куры 2 кат.	1,6
Индейки 1 кат.	1,8
Индейки 2 кат.	1,4

Таблица 3 Содержание железа, мг в 100 мл готовой смеси

Вид смеси	Содержание железа, мг в 100 мл готовой смеси
Нан 1	0,6
Нан 2	0,99
Нан гипоаллергенный	0,6
Нан тройной комфорт	0,7
Нан кисломолочный	0,7
Нестожен 1	0,7
Нестожен 2	0,95
Малютка 1	0,53
Малютка 2	1,0
Симилак 1	0,7
Симилак 2	1,03
Симилак 1 премиум	0,78
Симилак 2 премиум	1,0
Симилак неошур	1,3
Нутрилон 1	0,53
Нутрилон 2	1,0
Нутрилон безлактозный	0,79
Малыш 1	0,55
Малыш 2	1,0
Фрисолак голд пеп	0,78
Фрисолак голд пеп АС	0,78

Таблица 4 Примерная схема введения прикорма детям первого года жизни [53]

Наименование продуктов и блюд (г, мл)	Возраст, мес.			
	4-6	7	8	9-12
Овощное пюре	10-150	170	180	200
Молочная каша	10-150	150	180	200
Фруктовое пюре	5-80	70	80	90-100
Фруктовый сок	5-60	70	80	90-100
Творог*	10-40	40	40	50
Желток, шт.	-	0,25	0,5	0,5
Мясное пюре*	5-30	30	50	60-70
Рыбное пюре	-	-	5-30	30-60
Кефир и др. неадаптированные кисломолочные напитки	-	-	200	200
Сухари, печенье	-	3-5	5	10-15
Хлеб пшеничный	-	-	5	10
Растительное масло	1-3	5	5	6
Сливочное масло*	1-4	4	5	6

* - не ранее 6 месяцев

Анкета наблюдения детей от 0 до 12 на проспективном этапе

Фамилия _____

Имя _____

Дата рождения _____

Информация о ближайших родственниках**Мама**

Год рождения _____

Образование среднее общее среднее специальное высшее **Хронические заболевания** да нет не известно (не обследована, не известен диагноз) **Патология ЖКТ** хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит,
воспалительные заболевания кишечника, другое _____**Патология мочевой системы** хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная
болезнь, другое _____**Патология дыхательной системы**

хронический бронхит, бронхиальная астма, другое _____

Аллергические заболевания

атопический дерматит, нейродермит, поллиноз, другое _____

Патология сердечно-сосудистой системы

ВСД, ИБС, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь, пороки сердца, другое _____

Патология эндокринной системы

эндемический зоб, гипотиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, ожирение, другое _____

Наследственные заболевания, врожденные пороки развития

Папа / Неполная семья

Год рождения _____

Образование среднее общее

среднее специальное

высшее

Хронические заболевания да

нет

не известно (не обследована, не известен диагноз)

Патология ЖКТ

хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, другое _____

Патология мочевой системы

хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, другое _____

Патология дыхательной системы

хронический бронхит, бронхиальная астма, другое _____

Аллергические заболевания

атопический дерматит, нейродермит, поллиноз, другое _____

Патология сердечно-сосудистой системы

ВСД, ИБС, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь, пороки сердца, другое _____

Патология эндокринной системы

эндемический зоб, гипотиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, ожирение, другое _____

Наследственные заболевания, врожденные пороки развития

Другие дети в семье нет да

Год рождения _____

Образование среднее общее

среднее специальное

высшее

Хронические заболевания да

нет

не известно (не обследована, не известен диагноз)

Патология ЖКТ

хронический гастродуоденит, хронический холецистит, хронический панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, другое _____

Патология мочевой системы

хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, другое _____

Патология дыхательной системы

хронический бронхит, бронхиальная астма, другое _____

Аллергические заболевания

атопический дерматит, нейродермит, поллиноз, другое _____

Патология сердечно-сосудистой системы

ВСД, ИБС, кардиомиопатия, гипертоническая болезнь, пороки сердца, другое _____

Патология эндокринной системы

эндемический зоб, гипотиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, ожирение, другое _____

Наследственные заболевания, врожденные пороки развития

Акушерский анамнез

Порядковый номер настоящей беременности _____

Результат предыдущих беременностей роды

медицинский аборт

выкидыш

замершая

внематочная

Особенности течения беременности

ЭКО

многоплодная беременность (_____ из двойни)

анемия гемоглобин _____ г/л, препараты железа да нет

гемотрансфузии да нет

рвота беременных

преэклампсия

угроза прерывания

инфекционные заболевания во время беременности (ОРВИ и т.д.)

урогентитальные инфекции

хроническая плацентарная недостаточность

другое _____

Ограничения в питании до беременности

нет

диета (ограничение общей калорийности)

исключение высокоаллергенных продуктов (цитрусовые, ярко окрашенные
фрукты и/или овощи, мед, шоколад, другое)

исключение молочных продуктов

исключение мясных продуктов

исключение сладостей

другое _____

Ограничения в питании во время беременности

нет

диета (ограничение общей калорийности)

исключение высокоаллергенных продуктов (цитрусовые, ярко окрашенные
фрукты и/или овощи, мед, шоколад, другое)

исключение молочных продуктов

исключение мясных продуктов

исключение сладостей

другое _____

Особенности родов

кесарево сечение

острая асфиксия в родах

кровотечение

родовая травма

Масса тела при рождении _____

Длина тела при рождении _____

СЗВУР

Оценка по Апгар _____ / _____

Общий анализ крови в роддоме (если проводился)

Мама эритроциты _____ $\times 10^{12}/л$, гемоглобин _____ г/л

Ребенок эритроциты _____ $\times 10^{12}/л$, гемоглобин _____ г/л

_____месяц

Масса тела _____

Длина тела _____

Вскармливание естественное искусственное (смесь _____)Докорм смесью (смесь _____)Профилактика рахита (доза витамина Д _____)Назначение поливитаминов (препарат _____)Назначение пробиотиков (препарат _____)

Диагноз _____

Острые заболевания за _____месяц жизни ОРВИ Стоматит Функциональные нарушения пищеварения

колики, срыгивания, запор, жидкий и/или неустойчивый стул, другое _____

Кишечные инфекции ПТИ Проявления атопического дерматита **С 4 месяца****Прикорм**овощное пюре вид _____домашнего приготовления промышленного производства (фирма _____)

примерный объем за 1 кормление к концу месяца _____

фруктовое пюре вид _____домашнего приготовления промышленного производства (фирма _____)

примерный объем за 1 кормление к концу месяца _____

фруктовые соки вид _____

домашнего приготовления

промышленного производства (фирма _____)

примерный объем за 1 кормление к концу месяца _____

каша

вид _____

на воде на молоке

примерный объем к концу месяца _____

мясной прикорм вид _____

домашнего приготовления

промышленного производства (фирма _____)

примерный объем за 1 кормление к концу месяца _____

кисломолочные продукты вид _____

примерный объем за 1 кормление к концу месяца _____

цельное корове молоко

примерный объем за день к концу месяца _____

рыба вид _____

примерный объем за 1 кормление к концу месяца _____

В 12 месяцев

Любимые продукты ребенка _____

Нелюбимые продукты ребенка _____

Отношение ребенка к еде

есть, что дадут

разборчив в еде, имеет четко выраженные пищевые пристрастия, но в разумных пределах

ребенку трудно угодить

С включения в исследование до 6 месяцев**Употребление различных продуктов питания мамой за _____ месяц**

№ п/п	Список продуктов	Частота употребления продуктов и блюд за ___ месяц				
		0 раз	1-2 раза в месяц	1-2 раза в неделю	1-2 раза в день	3 более раз в день
1	Хлебобулочные изделия (выпечка, хлеб)					
2	Макароны и макаронные изделия					
3	Каши					
4	Овощи					
5	Фрукты					
6	Кондитерские изделия					
7	Мясо, включая субпродукты					
8	Говядина, телятина, баранина					
9	Свинина					
10	Курица					
11	Индейка					
12	Кролик					
13	Мясные продукты (колбасы, сосиски)					
14	Рыба и морепродукты					
15	Молоко					
16	Кефир, простокваша, йогурт					
17	Творог, сыр					