

УДК: 616.155.194-06-053

Проблеми залізодефіцитних станів у підлітків: діагностика, якість життя, лікування (Огляд літератури)

Ю. В. Марушко, О. Д. Московенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

На залізодефіцитні стани (ЗДС) останніми роками страждають біля 3 млрд людей різних вікових груп у всіх країнах світу. Залізо є важливим компонентом багатьох біохімічних реакцій, а його дефіцит спричинює низку негативних наслідків. В огляді узагальнено літературні дані щодо діагностики, оцінки якості життя, лікування ЗДС, що є однією з актуальних проблем підліткового віку, адже у пубертатний період відбуваються основні зміни в організмі. У генезі дефіциту заліза бере участь низка факторів: стрімкий ріст організму, хронічні захворювання травного тракту, менструальні втрати у дівчаток-підлітків. Причиною дефіциту заліза також є недостатнє потрапляння його в організм. При зниженні рівня гемоглобіну, кольорового показника крові та гематокриту, наявності характерних симптомів встановлення діагнозу анемії не є складним. Вчасне виявлення дефіциту заліза в організмі дозволяє провести його корекцію і покращити стан дитини. В огляд включено дані багатьох клінічних досліджень ЗДС у дітей та підлітків, визначені основні лабораторні критерії з діагностики. Особливий акцент зроблено на ефективності застосування сучасних препаратів заліза з високою клінічною ефективністю та мінімальними побічними проявами.

Ключові слова: залізодефіцит, поширеність, коморбідність, групи ризику, діагностика, астения, якість життя, лікування, препарати заліза, побічні дії.

Problems of iron deficiency in children and adolescents: diagnosis, quality of life, treatment (Literature review)

Yu. V. Marushko, O. D. Moskovento

About 3 billion people of various age groups in all countries of the world suffer from iron deficiency (ID) in recent years. Iron is an important component of many biochemical reactions, and its deficiency causes a number of negative outcomes. The review summarizes literature data on diagnosis, assessment of quality of life, and treatment of ID, which is one of the urgent problems of adolescence, because major changes in the body occur during puberty. A number of factors are involved in the genesis of iron deficiency: rapid growth of the organism, chronic diseases of the digestive tract, menstrual blood loss in teenage girls. The reason of iron deficiency is also insufficient intake of it into the organism. To diagnose anemia is not difficult on the base of a decrease of hemoglobin, blood color index and hematocrit, and the presence of characteristic symptoms. Timely detection of iron deficiency in the organism makes possible to correct it and improve the child's condition.

The review includes the data of many clinical studies of ID in children and adolescents, the main laboratory criteria for diagnosis are defined. Special emphasis is placed on the effectiveness of using modern iron preparations with high clinical effectiveness and minimal side effects.

Keywords: iron deficiency, prevalence, comorbidity, risk groups, diagnosis, asthenia, quality of life, treatment, iron preparations, side effects.

Востанні роки зростає інтерес серед науковців та клініцистів до проблеми поширеності залізодефіцитних станів (ЗДС) серед дітей і дорослих. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ця проблема посідає перше місце серед 38 найбільш поширених захворювань людини [21].

Найчастішою причиною розвитку анемії є дефіцит заліза. Згідно з визначенням ВООЗ, анемія – це патологічний процес, для якого характерне зниження рівня гемоглобіну в еритроцитах та гематокриту по відношенню до референтних значень. ВООЗ встановила їх на рівні 130 г/л для чоловіків, 120 г/л для невагітних жінок і 110 г/л для вагітних [39].

Лабораторно підтвержені показники залізодефіцитної анемії (ЗДА) супроводжуються характерними скаргами та погіршенням загального стану. Однак такі симптоми, як втомлюваність, слабкість, зниження пра-

цездатності можуть виникати і без зниженого рівня гемоглобіну в крові [22]. Цей стан називають латентним дефіцитом заліза (ЛДЗ), для якого характерне зменшення запасів заліза в депо при збереженні концентрації гемоглобіну в периферійній крові вище від нижньої межі референтних значень. ЛДЗ часто передуює розвитку ЗДА без відповідного лікування.

Дослідження, проведені в багатьох країнах світу, свідчать, що на ЛДЗ страждають біля 3 млрд людей на Землі. В європейських країнах частота діагностування ЛДЗ становить біля 30–40% від загальної кількості населення [10]. Це дуже тривожний показник, який впливає на загальне здоров'я населення та зниження його працездатності [18]. ЛДЗ рідко вчасно діагностується, тому що в загальному аналізі крові рівень гемоглобіну ще зберігається на нормальних показниках, тоді як депо заліза вже значно зменшене. ЛДЗ характеризу-

ється наявністю сироваткового феритину ≤ 20 мкг/л і гемоглобіну > 120 г/л [8].

Метою роботи було узагальнення даних літератури щодо діагностики, оцінювання якості життя, лікування ЗДС у підлітків.

На сьогодні ЗДС діагностують серед різних верств населення. Виявлені достовірні тенденції до підвищення поширеності цих станів залежно від статі, віку та соціально-економічних умов проживання. До груп ризику розвитку ЗДС включають дітей раннього віку (особливо дітей перших двох років життя), підлітків, жінок репродуктивного віку [24]. Так, проведені у США широкомасштабні дослідження встановили ЛДЗ у 9% дітей віком від 1 до 2 років [12].

В економічно розвинутих країнах від 4,3% до 20% населення залежно від віку та статі страждають на ЗДА, у той час як у країнах із складними економічними умовами розвитку ці цифри коливаються від 30% до 48% [31]. Значну групу ризику дефіциту заліза становлять молоді жінки через підвищену потребу в залізі, пов'язану з менструальними втратами та вагітністю. У США та Європі біля двох третин жінок дітородного віку мають ознаки ЗДА та ЛДЗ [24].

Серед груп ризику розвитку ЗДС особливу увагу привертають підлітки. Стан здоров'я підлітків відображає стан медичного спостереження за цією категорією осіб та обумовлює в майбутньому структуру захворюваності серед дорослих. Дефіцит заліза, як явний, так і латентний, суттєво впливає на організм підлітка. Ця вікова категорія має багато причин для ризику розвитку ЗДА. Підлітковий вік характеризується прискореним ростом, так званім пубертатним стрибком, а у дівчат-підлітків з'являються додаткові витрати заліза через менструальні кровотечі. Це важливий період розвитку організму підлітка, для якого характерна підвищена потреба в залізі в результаті інтенсивного розвитку мускулатури, що потребує збільшення об'єму крові.

Водночас фіксують недостатнє потрапляння заліза в організм підлітка через незбалансоване харчування, зменшення в раціоні м'ясних виробів, вегетаріанство, надання переваг споживанню фаст-фуду. У цьому віці характер харчування може бути засобом для демонстрації бунтарства, негативізму. Більшість із цих факторів спричинює застосування дієти з низьким вмістом заліза [31]. Дефіцит заліза в раціоні є найбільш поширеним дефіцитом харчування та основним фактором, що провокує розвиток анемії [8].

За даними літератури, у підлітковому віці в нормі підвищується рівень гемоглобіну, причому вище у хлопців, ніж у дівчат. Це пов'язано з тим, що простогландини сприяють еритропоетичній активності як безпосередньо, так і через ц-АМФ. Андрогени стимулюють дію еритропоєтину, збільшуючи його продукцію в стовбурових клітинах. І, навпаки, естрогени інгібують ефекти еритропоєтину [34]. Через зміни в харчових потребах підлітків – у період менархе у дівчат і в результаті гормональних змін у період статевого дозрівання у хлопчиків – рівні гемоглобіну різняться залежно від статі, віку, стадії статевої зрілості. У дівчат-підлітків менструальні кровотечі, погіршеності в харчуванні швидше, ніж в інших вікових категоріях, призводять до появи ЗДС, що повинно бути об'єктом спостереження сімейного лікаря [31].

Хронічні захворювання травного тракту (ТТ), глистяні інвазії, травми, хірургічні втручання також можуть бути причиною нестачі заліза у підлітковому віці [40].

Запальні захворювання кишечника є вагомим фактором ризику у формуванні ЗДС у дітей, зокрема у підлітковому віці. Вони супроводжуються порушенням всмоктування заліза з кишечника, за рахунок чого зменшується забезпечення організму дитини не тільки залізом, а й іншими мікроелементами, необхідними для нормального обміну заліза в організмі [7]. Хронічні запальні захворювання кишечника збільшують вироблення гепсидину, блокуючи переносники заліза і знижуючи його всмоктування, а також спричинюють вихористання заліза з депо, що призводить до ЗДА.

На сьогодні проведено низку досліджень з визначення поширеності ЗДС у підлітків. Так, поширеність ЗДС серед підлітків у Швейцарії становила 14,5% у дівчат та 7,9% у хлопців [27]. В інших європейських країнах, таких, як Іспанія, Швеція та Англія, поширеність анемії серед підлітків становила біля 4,0%. У менш економічно розвинутих країнах кількість підлітків з проявами ЗДА становила вже 45% у дівчат та 32% у хлопців [31]. Статистичні дані, опубліковані у США, продемонстрували поширеність дефіциту заліза біля 16% у дівчат віком 16–19 років. У хлопчиків ці показники були нижчі [28].

Інтенсивні заняття спортом також можуть бути причиною дефіциту заліза в організмі. У Німеччині були проведені обстеження на наявність ЗДС 629 спортсменів віком від 14 до 30 років, які професійно займалися спортом. Результати продемонстрували превалювання зниженого рівня заліза у підлітків, а саме: у 10,9% хлопців та у 35,9% дівчат. Не було виявлено суттєвої різниці в рівні ЗДС залежно від виду спорту [32].

В останні десятиліття відзначається поширення проблеми надмірної маси тіла серед підлітків. Дефіцит заліза й ожиріння – не тільки супутні стани, вони часто взаємопов'язані і впливають один на одного [19]. Ожиріння може бути причиною дефіциту заліза через інгібіцію засвоєння заліза у дванадцятипалій кишці та порушення метаболічних процесів, пов'язаних з низькою експресією дуоденального феропортину (FPN) і підвищенням концентрації гексидину [20]. На гомеостаз заліза у підлітків з ожирінням впливає і зниження резистентності тканин до інсуліну. Частіше ЗДС діагностують у підлітків з прогресуючим ожирінням, що порушує гомеостаз мітохондріальної і клітинної енергії і посилює зниження загальної активності дітей з ожирінням.

На сьогодні доведено зв'язок між дефіцитом заліза та порушенням когнітивної функції у дітей, а саме: пам'яті і концентрації уваги [43]. Точний механізм, за допомогою якого дефіцит заліза впливає на мозок, вивчений недостатньо. Ймовірно ЗДА активує механізми порушення метаболізму нейротрансмітерів, зниження утворення мієліну і зміни енергетичного метаболізму головного мозку. Результати ретроспективних досліджень в Англії засвідчили, що підлітки, які перенесли ЗДА в ранньому віці, продовжували гірше виконувати задачі просторової пам'яті та вибіркової уваги порівняно з однолітками, у яких у ранньому віці був адекватний статус заліза [11].

В Україні ЗДА та ЛДЗ також значно поширені. Згідно з результатами статистичних досліджень, в

Україні у 2013 р. поширеність ЗДА становила 1084,40 на 100 тис. населення, що відповідає 1,08%. У 2014 р. поширеність анемії серед дітей становила 35,4 на 100 тис. населення, зокрема ЗДА – 30,6 на 100 тис. населення. Однак ці дані стосуються тільки пацієнтів, які були обстежені під час звернення переважно в гематологічні центри. Без сумніву, ці дані не відображають істинне поширення як ЗДА, так і ЛЗС [4]. Враховуючи сучасну економічну та політичну ситуацію в нашій країні, можна прогнозувати значний ріст дефіциту заліза практично серед усіх верств населення України.

Клінічні прояви ЗДА зазвичай розвиваються поступово, носять неспецифічний характер, можуть виникати також і при інших захворюваннях. На сьогодні виділяють три стадії розвитку ЗДА:

1. Передлатентна стадія ЗДА характеризується виснаженням тканинних запасів заліза. При цьому показники крові в нормі, підвищені параметри абсорбції заліза в кишечнику, особливо Fe^{3+} у шлунку (за даними радіологічних досліджень), проте клінічні прояви анемії відсутні.

2. Латентна стадія ЗДА характеризується дефіцитом заліза у тканинах та зменшенням його транспортного фонду у формі зниження рівня феритину. При цьому показники крові змінені мало; характерні високі показники трансферину та залізовв'язуючої здатності сироватки крові, низьке насичення трансферину залізом. Клінічна картина зумовлена трофічними порушеннями та проявляється сидеропенічним синдромом.

3. ЗДА характеризується найсуттєвішими порушеннями параметрів заліза у крові (зниженням рівня гемоглобіну нижче референтних показників, наявністю абсолютного дефіциту заліза: зниженням рівня феритину, заліза сироватки крові, збільшенням показника розчинних рецепторів трансферину – sTfR). Характерною ознакою є посилення клінічних проявів сидеропенічного синдрому, загальних анемічних симптомів і наявністю гіпохромної мікроцитарної анемії [3].

Першими клінічними проявами ЗДА є немотивована втомлюваність, слабкість. Блідість – важлива клінічна ознака, яка часто непомітна, поки рівень гемоглобіну не знижується до 7–8 г/дл. Може спостерігатися посилена ламкість нігтів, підвищене випадіння волосся, перекручення смаку (бажання їсти крейду, пісок, вугілля, сирі продукти), сухість шкіри, тріщини та атрофія в куточках рота, гіперпігментація шкіри ліктьових та колінних ділянок, що свідчить про розвиток сидеропенічного синдрому. Такий симптомокомплекс характерний для латентної ЗДА і свідчить про дефіцит заліза у тканинах. Цей стан ще називають «анемія без анемії», позаяк рівень гемоглобіну в периферійній крові зберігається на референтних значеннях.

Для виявлення ранніх проявів ЗДС необхідно ретельно збирати анамнез. Крім швидкої втомлюваності, задишки, серцебиття та інших характерних симптомів у дітей можна виявити когнітивні порушення та затримку фізичного розвитку внаслідок ЗДС. Вивчення анамнезу повинно включати характеристику вигодовування, наявність можливих кровотеч, травм, хронічних захворювань ТТ.

З прогресуванням дефіциту заліза стан пацієнта поступово погіршується: відчуття втоми стає практично постійним, порушується сон, відсутнє відчуття відпочин-

ку зранку. Прогресування процесу не обмежується прихованим дефіцитом заліза, а продовжується в розвитку гіпохромної мікроцитарної анемії – появи малих еритроцитів зі зниженим вмістом гемоглобіну. Може з'явитись задишка, біль у серці, тахікардія, запаморочення, дзвін у вухах, головний біль, сонливість, втрата свідомості.

Головною причиною ЗДС є дефіцит заліза в організмі. Залізо є незамінним біометалом, необхідним для багатьох клітинних і імунологічних реакцій, для метаболізму окислення в мітохондріях, продукції гемоглобіну і міоглобіну. Цей метал входить до складу майже 100 ферментів, що контролюють обмін холестерину, синтез ДНК, енергетичний обмін клітин [16].

Крім гемоглобіну, ключова роль в захисних функціях організму належить таким залізовмісним білкам, як мієлопероксидаза та лактоферин. Мієлопероксидаза є сильним окисником, викликає руйнування білків мікробних клітин після фагоцитозу нейтрофілами. Лактоферин – це залізовв'язуючий глікопротеїн, який бере участь у системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин і є білком гострої фази запалення [6].

За наявності дефіциту заліза порушується синтез секреторного компонента IgA (sIgA), лізоциму, інтерферонів. Це збільшує ризик виникнення і ускладнює перебіг інфекційних та алергічних захворювань. У літературі описано вплив дефіциту заліза на формування дисплазії сполучної тканини та порушення мінералізації кісток, на розвиток остеопорозу [7]. Відомо, що більшість ензимів та коферментів циклу Кребса містять залізо і можуть нормально функціонувати за його наявності. Залізо бере участь у формуванні в клітинах мозку D-рецепторів дофаміну, які забезпечують нормальний розвиток і роботу дофамінергічних нейронів ЦНС, відповідаючи за передачу імпульсів та інформації [7].

У нормі в організмі підтримується баланс між надходженням заліза і його втратами у процесі життєдіяльності. Залізо не синтезується в людському організмі, тому воно постійно повинно надходити з продуктами харчування.

Добова потреба у залізі залежить від віку, маси тіла та фізіологічного стану дитини. Так, згідно з міжнародними рекомендаціями, добова потреба заліза для дітей до року становить близько 11 мг/добу, для дітей дошкільного віку – 7–10 мг/добу, для підлітків і дорослих – 14–18 мг/добу [28]. В організмі дорослих міститься біля 3–5 г (або 35–60 мг/кг маси тіла) елементарного заліза. Весь запас заліза розподілений між функціональним пулом і пулом збереження.

Приблизно 80% функціонального заліза входить до складу гемоглобіну. Міоглобін і ензими, такі, як каталаза і цитохромоксидаза, еритроцити і кістковий мозок, містять решту функціонального заліза. Пул збереження представлений гемосидерином і феритином. Резервуаром його є ретикуло-ендотеліальна система, до складу якої входять печінка, селезінка та лімфатичні вузли [14]. У вигляді феритину зберігається значна частина заліза (15–25%) чи гемосидерину (продукту деградації феритину) в печінці, селезінці та кістковому мозку або знаходиться у складі міоглобіну (біля 10%) в м'язовій тканині. Одна молекула феритину може зв'язувати 4500 іонів Fe^{3+} [25].

Плазма крові містить 0,1% всього заліза, яке зв'язане з трансфериним. Трансферин є основним білком крові, який зв'язується із залізом і транспортує його по всьому організму до місця депонування та використання. Рівень заліза плазми поповнюється переважно із заліза, яке видаляється макрофагами із старіючих еритроцитів. Приблизно 20 мл старіючих еритроцитів очищаються щоденно, а 20 мг заліза в цих клітинах рециркулюється для продукції нових еритроцитів. Через більш короткий період піврозпаду циркулюючих еритроцитів при ЗДС залізо відновлюється швидше, але кількість заліза в кожному мікроцитарному еритроциті буде знижена.

Людський організм фізіологічно втрачає лише невелику кількість заліза у процесі життєдіяльності із сечею, фекаліями, через ТТ і за рахунок десквамації епітеліальних клітин шкіри. Дещо більші втрати заліза фіксують у жінок під час менструації внаслідок крововтрати [36]. Оскільки в організмі відсутній регулюючий механізм екскреції заліза, компенсація фізіологічних втрат заліза здійснюється за рахунок його надходження з продуктів харчування.

Відомо, що залізо в природі існує в двох формах: двовалентне (гемове) та тривалентне (негемове) [5]. При збалансованому режимі харчування з їжею в організм надходить 10–20 мг заліза на добу, з яких біля 2 мг (10%) абсорбується із ТТ [17]. Гемове залізо міститься в продуктах тваринного походження – м'ясі, птиці, рибі і має найбільшу біодоступність (біля 15–50%). Негемове залізо міститься в овочах, фруктах і злаках.

Залізо із продуктів тваринного походження всмоктується набагато краще і в більшій кількості, ніж з продуктів рослинного походження. Краще за все всмоктується двовалентне залізо, що входить до складу гема. Залізо м'яса всмоктується краще, ніж залізо печінки, оскільки залізо в печінці міститься переважно у формі феритину, гемосидерину. Найкраще залізо всмоктується із телятини (22%) та риби (11%). У малій кількості залізо всмоктується із яєць, фруктів. Із бобів, яєць і фруктів абсорбується біля 3% заліза, а з рису, шпинату, кукурудзи – біля 1%. Вивільнення заліза з продуктів харчування знижується при їх тепловій обробці, заморожуванні і тривалому зберіганні.

Біля 90% заліза, яке потрапляє в організм з їжею, всмоктується в дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі порожньої кишки за допомогою специфічних транспортерів і транспортується молекулами трансферину в резервній і функціональній пулі [33]. Гемовий комплекс всмоктується клітинами слизової оболонки кишечника практично повністю у формі інтактного металопорфірину, без попереднього вивільнення зв'язаного з ним заліза. Всмоктування гемових форм заліза мало залежить від впливу різних харчових і секреторних факторів. При всмоктуванні гемового заліза у просвіті кишечника відсутні вільні іони заліза, які здатні подразнювати слизову оболонку дванадцятипалої кишки та спричиняти запальний процес.

Через низьку можливість всмоктування негемового заліза вегетаріанство є суттєвим фактором ризику розвитку залізодефіцитних станів у дітей та дорослих. Для всмоктування негемового заліза необхідно спочатку перетворення тривалентного заліза на двовалентне залізо.

Неорганічні іони заліза при цьому часто подразливо впливають на слизову оболонку кишечника [37].

Надлишок або дефіцит заліза може бути шкідливим для організму. Регулювання процесів всмоктування заліза з кишечника здійснюють гепсидин і феропортин.

Гепсидин – це пептид, який кодується геном *HAMP* і є центральним регулятором системного гомеостазу заліза. Надлишок заліза і запальні стани стимулюють виробку гепсидину печінкою, який блокує всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці в кровоток через деградацію єдиного відомого клітинного експортера заліза феропортину та інгібує вивільнення заліза з депо [15]. Це означає, що, не дивлячись на нормальні рівні заліза в запасних пулах, функціональні пули відчують дефіцит заліза і не можуть використовувати його для життєво важливих процесів організму. Цей процес метаболізму відіграє важливу роль в розвитку, діагностиці і лікуванні ЗДА [30].

Дефіцит заліза підсилює еритропоез за рахунок збільшення продукції ниркового еритропоетину і чутливості еритробластів до еритропоетину за рахунок генетичної втрати партнерського рецептора трансферину 2 (*TfR2*). При абсолютному дефіциті заліза зниження продукції гепсидину індукує збільшення експресії *FPN* в еритроблестах і еритроцитах, що призводить до вивільнення заліза в сироватку крові через *FPN* з метою зменшення втрат сироваткового заліза і захисту еритроцитів від окислювального стресу [42].

Отже, еритроїдні клітини жертвують залізом для підтримання постачання залізом інших структур при дефіциті заліза, тим самим зменшуючи доступність внутрішньоклітинного заліза для еритробластів. Через посилення еритропоезу і зниження кількості заліза вміст гема в клітинах зменшується, що призводить до збільшення еритроцитів, для яких характерна гіпохромія і мікроцитоз. Крім того, еритробласти у відповідь на збільшення продукції еритропоетину виробляють еритроферон, який може забезпечити пригнічення гепсидину під час стресового еритропоезу [26]. За наявності залізодефіцитного еритропоезу запаси заліза виснажуються, насичення трансферину зменшується, але рівень гемоглобіну часто фіксується у межах норми, що характерно для ЛДЗ. Для ЗДА характерні низький рівень гемоглобіну, зниження гематокриту і середнього корпускулярного об'єму (показник розміру еритроцитів).

Для максимального всмоктування заліза у кишечнику необхідне збалансоване харчування з включенням речовин, які сприяють його абсорбції. Наявність у раціоні аскорбінової, яблучної, лимонної кислот сприяють підвищенню біодоступності негемового заліза [9]. Так, аскорбінова кислота утворює сполуки заліза, добре розчинні в кислому середовищі шлунка та лужному середовищі тонкої кишки. Водночас фітати (зерно і боби) і деякі поліфеноли в деяких продуктах нетваринного походження (злаки і бобові), таніни, карбонати, оксалати, солі міді, антациди мають протилежний ефект, пригнічуючи всмоктування заліза [23]. Кальцій знижує біодоступність як негемового, так і гемового заліза.

Отже, для ефективного процесу всмоктування заліза з дванадцятипалої та початкової частини порожньої кишки необхідні достатня кількість двовалентного заліза

в просвіті кишечника та відсутність запалення слизової оболонки кишечника, наявність речовин, що сприяють абсорбції заліза. У більшості випадків анемія при запальних захворюваннях кишечника виникає внаслідок порушення абсорбції не тільки заліза, а й інших нутрієнтів, які беруть участь у гемопоезі (білки, вітамін В12, фолієва кислота, а також мікроелементи мідь, марганець, цинк) [13].

Сучасні погляди на етіологію, патогенетичні механізми виникнення залізодефіцитних станів вимагають активного їх виявлення для діагностики та адекватного лікування будь-якої стадії ЗДА. У більшості випадків формування ЗДС відбувається поступово. При дефіциті заліза в раціоні відбувається мобілізація заліза з феритину, тобто зменшується кількість заліза в депо. Концентрація феритину починає поступово знижуватися при збереженні рівня гемоглобіну в крові, що характерно для ЛДЗ. Прогресування ЗДС призводить до залізодефіцитного еритропоєзу, для якого вже характерне зниження рівня гемоглобіну та збільшення кількості протопорфірину в еритроцитах. У подальшому порушується транспортування гемоглобіну в організмі зі зниженням його рівня в крові.

Біохімічні та гематологічні тести дозволяють виявити різні стадії дефіциту заліза. Діагностична значущість лабораторних методів для кожної фази розвитку ЗДА різна. Враховуючи постійний ріст ЛЗДС у дітей, необхідно постійно проводити лабораторне тестування ще до маніфестації ЗДА, особливо в групах ризику – серед дітей раннього віку, у дітей з хронічними запальними захворюваннями шлунка та кишечника, серед підлітків. Раннє виявлення ЛДЗ сприяє вчасній корекції дефіциту заліза і профілактиці розвитку ЗДА у майбутньому.

На практиці для підтвердження дефіциту заліза в організмі частіше орієнтуються на показники загального аналізу крові: рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість еритроцитів. Але ці показники не однозначні при різних фазах перебігу ЗДА. Для визначення ЛДЗ ці показники не матимуть діагностичного значення, позаяк знаходяться в межах референтних значень. Так, середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті (МСН), середній об'єм еритроцита (МСV) та абсолютний вміст еритроцитів (RBC) мають тенденцію до зниження при ЗДА, але на передлатентній фазі дефіциту заліза можуть залишатися на нижній межі референтних значень або мати незначне зменшення. При подальшому прогресуванні дефіциту заліза відбувається значне зниження рівня тканинного заліза у вигляді сироваткового феритину при ще нормальному рівні гемоглобіну з МСН у крові, але на нижньому діапазоні референтних значень [41]. На сьогодні головним критерієм зменшення тканинних запасів заліза є рівень сироваткового феритину нижче 10–12 мкг/л [1].

Водночас рівень феритину, який знаходиться на вищих межах норми або підвищений при інших показниках анемії, може зустрічатися у пацієнтів із запальними захворюваннями, позаяк феритин є білком гострої фази. Тому для виключення запального процесу як причини підвищення феритину рекомендовано визначати й інші маркери гострої фази запалення – С-реактивний білок та альфа-1-глікопротеїн.

За наявності підтвердженого запального процесу рекомендовано використовувати інші нормативні значення феритину для діагностики дефіциту заліза:

- запальний процес кишечника <100 мкг/л,
- хронічна хвороба нирок <500 мкг/л + насиченість трансферину <30%,
- хронічна серцева недостатність <100 мкг/л або <100–299 мкг/л + насиченість трансферину <20% [2].

Для повної оцінки статусу заліза в організмі використовують також визначення рівня протопорфірину еритроцитів, загальну залізов'язуючу властивість сироватки крові, трансферин сироватки крові. Однак не завжди ці тести є патогномічними для ЗДА. Слід зазначити, що немає абсолютно чітко визначеного алгоритму діагностики ЗДС. Рекомендується в якості верифікаційних критеріїв ЗДА використовувати три основні показники:

- 1) зниження вмісту феритину сироватки крові менше 12 мкг/л,
- 2) підвищення рівня розчинного трансферинового рецептора (sTfR) вище 7 мг/л,
- 3) зниження рівня гемоглобіну нижче вікової норми [38].

Лікування виявленої ЗДА направлене на нормалізацію рівня заліза в організмі для відновлення його біохімічних функцій. Досягнення цієї задачі можливе при визначенні причини виникнення ЗДС. У випадку ЛДЗ це виявлення причин недостатнього потрапляння заліза в організм. Частіше причиною є нераціональне харчування, особливо обмеження вживання в раціоні м'яса, риби, залізовмісних фруктів і овочів, вегетаріанство. У дітей-підлітків спостерігається часто нераціональне харчування з багатьма обмеженнями, зокрема у споживанні м'ясних виробів та рясні менструації у дівчаток. Важливе виявлення хронічних запальних захворювань ТТ з порушенням процесів всмоктування заліза.

Корекція дефіциту заліза в раціоні є важливою складовою лікування ЗДС і полягає в розробленні індивідуальних рекомендацій залежно від віку для кожного пацієнта з урахуванням добового споживання залізовмісних продуктів переважно тваринного походження, обмеження кількості жирів та вуглеводів. Раціон харчування, крім залізовмісних продуктів, повинен містити в достатній кількості вітаміни групи В, аскорбінову кислоту, цинк, фолати.

При виявленні ознак дефіциту заліза наступною важливою складовою лікування є призначення препаратів заліза. Основними вимогами до препаратів заліза є висока терапевтична ефективність і біодоступність, відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами, переносимість з боку ТТ, зручна форма випуску.

Отже, у засвоєності заліза визначну роль відіграють препарати, які містять водорозчинні солі двовалентного заліза. Їх біодоступність становить 10–15%, в той час як біодоступність препаратів тривалентного заліза – у 3–4 рази нижча. Тривалентне залізо має погану розчинність у лужних середовищах, для всмоктування в кишечнику тривалентне залізо повинно перетворитися на двовалентне. Тому використання в лікуванні ЗДС препаратів двовалентного заліза найбільш ефективне. З усіх доступних сьогодні варіантів солей заліза (заліза сульфат, фурамат, заліза оксиду сахарат тощо) найчастіше застосовують сульфат заліза. Про ефективність лікування ЗДА препаратами заліза свідчить підвищення рівня гемоглобіну на 2 г/дл через 3 тиж терапії [2].

Зазвичай надається перевага пероральному вживанню препаратів заліза. Це найбільш безпечний, зручний і економічний спосіб. У педіатрії до препаратів заліза є низка вимог: висока біодоступність, безпечність, швидкий терапевтичний ефект. Переважно препарати заліза приймають за 1 год до чи через 2 год після їди. Для покращення переносимості, підвищення прихильності терапії можливо застосовувати препарат через день.

Не дивлячись на те, що пероральне вживання препаратів заліза має низку переваг, фіксують також побічні дії з боку ТТ (діарея, закреп, нудота, біль в епігастрії, виражений металевий присмак, фарбування емалі зубів і ясен). Також застосування цих препаратів може супроводжуватися кропив'янкою [29].

Іноді при низькому ефекті лікування анемії можливе внутрішньовенне введення препаратів заліза. Хоча такий шлях введення заліза більш швидкий і препарат добре розподіляється в ретикулоендотеліальній системі, але не відзначено більш швидкого і тривалого підвищення рівня гемоглобіну. Часто при внутрішньовенному введенні заліза фіксують нудоту, можлива анафілаксія. Ексудація розчинів заліза в підшкірну клітковину викликає коричневі плями, які можуть бути стійкими й естетично неприємними для пацієнта [28].

Суттєвий інтерес викликають препарати для корекції латентного дефіциту заліза, при тривалому вживанні яких побічні дії були б зведені до мінімуму. До складу препаратів бажано, щоб були включені компоненти з високою біодоступністю – джерела переважно гемового заліза. Важливо зменшити вираженість побічних проявів з боку ТТ, що є причиною зменшення прихильності до лікування, особливо у підлітків.

На сьогодні на фармацевтичному ринку значний інтерес викликають дієтичні добавки, які мають клінічну ефективність, безпечні при тривалому призначенні, з мінімізацією побічних ефектів. Зазвичай ці препарати ефективні в корекції ЛДЗ, у ситуаціях, коли достатня для повноцінного функціонування організму кількість заліза не потрапляє з їжею. Це дає можливість запобігти розвитку маніфестної ЗДА, яка потребує призначення препаратів заліза в більших дозах і тривалим курсом.

Особливу увагу серед такої групи препаратів привертає біопрепарат Ріхтер Ферро Біо виробництва компанії «Гедеон Ріхтер» (Угорщина). Він створений П. Райзенштайном – професором Каролінського Інституту, гематологом. Цей препарат ідеально підходить для пацієнтів з ЛДЗ, коли раціон не дозволяє організму отримати достатню кількість заліза або коли потреба в залізі зростає. Наприклад, така ситуація часто зустрічається у підлітків-хлопчиків на фоні «стрибка росту» чи під час менструальних крововтрат у дівчаток-підлітків.

Оригінальність цього препарату полягає в його високій біодоступності, яка базується на вдальшій комбінації двох складових – гемового і негемового заліза. Причому гемове залізо представлено поліпептидами гемового заліза, яке зустрічається в природі і має тваринне походження. Його отримують з гемоглобіну та міоглобіну (Bovine Haemoglobin), що пояснює його високу абсорбцію в кишечнику, яка становить біля 15–45%. Завдяки своїй молекулярній структурі гемове залізо (Fe^{2+}) тісно пов'язане з порфіриною кільцевою структурою і всмоктується в кишечнику як одна молекула.

Отже, в кишечнику значно зменшується кількість вільних іонів заліза, які і викликають небажане подразнення. До складу однієї таблетки Ріхтер Ферро Біо входить 18 мг елементарного заліза. З них 16,2 мг представлені сульфатом заліза (Fe^{2+}) і 1,8 мг – це поліпептиди гемового заліза. Комбінація цих компонентів підвищує засвоєння заліза з препарату. Крім того, гемове залізо сприяє кращому засвоєнню негемового заліза з продуктів харчування. Вже через 3 тиж постійного застосування препарату спостерігають збільшення рівня сироваткового феритину. Препарат не містить глютен та лактозу, але до складу допоміжних речовин входить соя, що в дуже рідких випадках може бути причиною алергії. Препарат можна приймати як під час їди, так і самотійно, запиваючи достатньою кількістю рідини. Негативної взаємодії з іншими лікарськими засобами не описано. На всмоктування Ріхтер Ферро Біо не впливає вживання будь яких продуктів харчування [35].

Ферро Біо рекомендується для дітей від 12 років та дорослих у дозі 1–2 г на добу тривало. Важливо, що тривале застосування Ріхтер Ферро Біо характеризується практично абсолютною відсутністю побічних дій, характерних для залізовмісних препаратів: нудоти, порушення характеру випорожнень, здуття живота, металевий присмак в роті. Ріхтер Ферро Біо відомий в практичній медицині Європи з 2013 року, в Україні зареєстрований відносно недавно, але вже добре зарекомендував себе в комплексному лікуванні як біодобавка заліза для корекції ЛДЗ. Особливо успішно використовується у підлітків завдяки зручності у використанні, відсутності побічних дій при тривалому застосуванні, що забезпечує хорошу прихильність у виконанні призначень.

ВИСНОВКИ

За даними літератури та особистими спостереженнями, значно зростає інтерес науковців та клініцистів до проблеми поширеності залізодефіцитних станів у популяції, особливо серед підлітків, на що звертає увагу і Всесвітня організація охорони здоров'я.

На сьогодні на фармацевтичному ринку певний інтерес викликають препарати з мінімізацією побічних ефектів, які представляють собою дієтичні добавки і мають клінічну ефективність, безпечні при тривалому призначенні.

Відомості про авторів

Марушко Юрій Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 385-38-75. E-mail: iurii.marushko@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8066-9369

Московенко Олена Дмитрівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 379-01-05. E-mail: valimed_edm@ukr.net
ORCID: 0000-0002-9582-9027

Information about the authors

- Marushko Yuriy V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 385-38-75. *E-mail: iurii.marushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8066-9369
- Moskovenko Olena D.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 379-01-05. *E-mail: valimed_edm@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-9582-9027

ПОСИЛАННЯ

1. Iron deficiency anemia. Adapted evidence-based clinical practice. *News Med Pharmacy*. 2016;(573):27-60.
2. Kozlovskaya A. Iron deficiency anemia: diagnosis and treatment algorithm [Internet]. *Ukr med magazine*. 2019. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/161364/zalizodefitsitna-anemiya-algoritm-diagnostiki-ta-likuvannya>.
3. YuV Marushko, OO Lisochenko. Diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in children. *Children's doctor*. 2009;(1):63-6.
4. Ministry of Health of Ukraine. On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for iron deficiency anemia [Internet]. 2015. Order No. 709. 2015 Feb 11. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>.
5. Romaschenko OV, Khimich VI, Lebid LO, Juraeva LS. Use of iron bisglycinate to eliminate iron deficiency anemia in gynecological practice. *Med aspects of health, I am a woman*. 2021;(2):137.
6. Tatchuk TF. «Masks» of latent iron deficiency: chronic fatigue syndrome and recurrent genital tract infections [Internet]. *Health of Ukraine*. 2021. Available from: <https://health-ua.com/article/64524-maski-latentnogo-zalzo-deficitu-sindrom-hronchno-vtomi-taretdivuyuch-nfekt>.
7. Shadrin OG, Marushko TL, Marushko RV. Approaches to the diagnosis and treatment of anemia in intestinal diseases in young children. *Children's doctor*. 2017;5-6:56-7.
8. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):107-13. doi: 10.7861/clinmed.2020-0582.
9. Aggett PJ. Iron. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012, p. 506-20.
10. Alecia J, Kerry A, Chalmers CE, Collins, Amanda J, Patterson A. A Study of the Effects of Latent Iron Deficiency on Measures of Cognition: A Pilot Randomised Controlled Trial of Iron Supplementation in Young Women. *Nutr*. 2014;6(6):2419-35. doi: 10.3390/nu6062419.
11. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1468S-72S. doi: 10.1093/jn/133.5.1468S.
12. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics*. 2007;120(3):568-75. doi: 10.1542/peds.2007-0572.
13. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
14. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30-9.
15. Careaga M, Moizé V, Flores L, Deulofeu R, Andreu A, Vidal J. Inflammation and iron status in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):906-11. doi: 10.1016/j.soard.2014.09.028.
16. Chen Y, Li G, Ruan Y, Zou L, Wang X, Zhang W. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full-term low birth weight infants. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:242. doi: 10.1186/1471-2393-13-242.
17. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2014;844:201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
18. Cotta RM, Oliveira Fde C, Magalhães KA, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF, Priore SE, et al. Social and biological determinants of iron deficiency anemia. *Cad Saude Publica*. 2011;27 Suppl 2:S309-20. doi: 10.1590/s0102-311x2011001400017.
19. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):215-24. doi: 10.1111/eci.12032.
20. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*. 2014;6(9):3587-600. doi: 10.3390/nu6093587.
21. World Health Organization. Feeding and nutrition of infants young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, № 87. Geneva: WHO; 2000. 288 p.
22. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019240. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019240.
23. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1461S-7. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674F.
24. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO; 2013. 114 p.
25. Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100866. doi: 10.1016/j.mam.2020.100866.
26. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroid ferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84. doi: 10.1038/ng.2996.
27. Massawe SN, Ronquist G, Nyström L, Lindmark G. Iron status and iron deficiency anaemia in adolescents in a Tanzanian suburban area. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(3):137-44. doi: 10.1159/000067879.
28. Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. 2022 Aug 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/>
29. National Blood Authority. Iron product choice and dose calculation guide for adults: guidance for Australian health providers [Internet]. Canberra: National Blood Authority; 2015. 16 p.
30. Nikolaou M, Chrysohoou C, Georgilas TA, Giamouzis G, Giannakoulas G, Karavidas A, et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med*. 2019;65:17-25. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.011.
31. De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1240-9. doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7245.
32. Roy R, Kück M, Radziwolek L, Kerling A. Iron Deficiency in Adolescent and Young Adult German Athletes - A Retrospective Study. *Nutrients*. 2022;14(21):4511. doi: 10.3390/nu14214511.
33. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):445-55. doi: 10.1017/S0029665118000149.
34. Temoteo TL. Diagnosis of anemia and determining factors in public school children in Teresina. Federal University of Piauí - UFPI. Pro-Rectorate of Research and Graduate Studies, PRPPG Graduate Program in Food and Nutrition - PPGAN. Master's thesis; 2012.
35. Narayanan V, Bhargava A. Real-World Efficacy and Tolerability of Heme Iron Polypeptide in NonPregnant and Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia. *Inter J Med Res Health Sci*. 2018;7(6):50-6.
36. Wessling-Resnick M. Iron. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler RG, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, p. 176-88.
37. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4101-10. doi: 10.3748/wjg.14.4101.
38. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: WHO; 2020. 82 p.
39. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011. 6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665>.
40. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia, 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO; 2008. 51 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>.
41. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Clinical Value of Hypochromia Markers in the Detection of Latent Iron Deficiency in Nonanemic Premenopausal Women. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):623-7. doi: 10.1002/jcla.21912.
42. Zhang DL, Ghosh MC, Ollivierre H, Li Y, Rouault TA. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress. *Blood*. 2018;132(19):2078-87. doi: 10.1182/blood-2018-04-842997.
43. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. doi: 10.3390/nu12072001.