

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Латентный дефицит железа у детей раннего возраста: современные профилактические стратегии

Автор, ответственный за переписку:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ МДКБ ДЗМ.

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, **тел.:** +7 (905) 728-58-02, **e-mail:** irinaneo@mail.ru

В статье представлены важные для педиатров практические сведения о состоянии обеспеченности организма ребенка раннего возраста эссенциальным микроэлементом — железом, а также о причинах развития и стадийности железодефицитных состояний у детей. Охарактеризованы клинические и лабораторные критерии идентификации этих состояний, изложены данные об их распространенности у детей первых лет жизни. Представлены результаты современных исследований, показавших связи железодефицитных состояний с отсроченными нарушениями развития детей, в том числе когнитивного. Подробно описаны алиментарные факторы, ассоциированные с обеспечением организма железом, и диетологические стратегии, включая связанные со своевременным введением, полноценностью и разнообразием прикорма, которые направлены на эффективную и безопасную профилактику латентных железодефицитов.

Ключевые слова: дефицит железа, обеспеченность железом, ферритин, обогащение продуктов, мясной прикорм

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Латентный дефицит железа у детей раннего возраста: современные профилактические стратегии. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):478–489. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2634>

ВВЕДЕНИЕ. ЖЕЛЕЗО В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Железо является одним из эссенциальных микроэлементов в составе тканей человеческого организма; оно не только обеспечивает кислородтранс-

портную функцию крови (поскольку входит в состав гемоглобина), но и участвует во многих других процессах: в синтезе цитохромов, миоглобина, железосодержащих ферментов негеминной структуры и других митохондриальных ферментов [1–3]. Эти ферменты участвуют в тканевом дыхании, в процессах перекисного окисления, образовании субстратов, необходимых для синтеза

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Tatyana V. Turti^{1, 2, 4}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Latent Iron Deficiency in Tender-Age Infants: Modern Preventive Measures

This article presents practical data, topical for pediatricians, on the child's body provision with the essential trace element — iron; and on iron deficiency conditions development and staging in children. Clinical and laboratory criteria for the identification of such conditions are defined; data on their prevalence in tender-age infants is outlined. The results of modern studies showing the correlations between iron deficiency and delayed developmental conditions in children (including cognitive ones) are presented. Alimentary factors (associated with body provision with iron) and nutritional strategies (associated with supplemental feeding timely administration, adequacy, and diversity) are described in detail. They are focused on effective and safe prevention of latent iron deficiency.

Keywords: iron deficiency, iron provision, ferritin, food enrichment, meet supplemental feeding

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatyana V. Latent Iron Deficiency in Tender-Age Infants: Modern Preventive Measures. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):478–489. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2634>

тканевых белков, и других метаболических процессах [4]. Поэтому наиболее важно адекватное потребление железа для детей раннего возраста в связи с быстрыми темпами их роста и анаболической направленностью метаболизма, а также интенсивной дифференцировки тканей и формированием органов [5–7]. Для здоровья детей и профилактики инфекций особую важность представляет участие железа в функционировании иммунной системы: в синтезе пропердина, комплемента, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, интерферона гамма; в активации фагоцитоза и естественных киллеров [1, 7], а также в миелинизации проводящих путей и синтезе нейротрансмиттеров [8]. Первоначальные запасы железа внутриутробный ребенок получает трансплацентарно от матери: специфические рецепторы микроворсинок плаценты осуществляют его трансмембранный перенос, наиболее активно этот процесс происходит начиная с 28–32 нед беременности [7, 9]. При этом железо депонируется в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах и используется в процессе эритропоэза. К окончанию периода внутриутробного развития ребенка при физиологическом течении беременности запасы железа в его организме принято считать достаточными; исследования состава тканей тела показали, что общее содержание железа в тканях новорожденного при этом составляет около 75 мг/кг его массы [5, 10]. Большая часть железа содержится в составе гемоглобина новорожденного — 75–80% [5, 7].

После рождения ребенка (переход к легочному дыханию) синтез гемоглобина прерывается, в связи с чем уровень его в сыворотке снижается в течение 1,5 мес — в среднем со 170 до 120 г/л [11]. Железо из распадающихся эритроцитов активно поступает на этом этапе онтогенеза в тканевые депо (селезенка и печень в связи с этим несколько увеличиваются в размерах). В последующие месяцы жизни младенца увеличивается объем циркулирующей крови и запасы железа утилизируются в процессе постнатального эритропоэза. У здорового доношенного ребенка первоначального запаса железа достаточно до достижения им возраста 4–6 мес или удвоения исходной массы тела [5, 11].

Несмотря на более раннее предположение о том, что внутриутробный ребенок может накапливать достаточное количество железа независимо от уровня железа у матери [5, 12, 13], более поздние данные подчеркивают важность уровня железа у матери для обеспечения железом внутриутробного ребенка и новорожденного. Младенцы, рожденные от матерей с латентным дефицитом железа или анемией, имеют более низкие концентрации ферритина в пуповинной крови, что указывает на более низкие запасы железа [14, 15].

Осложнения беременности, такие как артериальная гипертензия и гестационный сахарный диабет, приводят к развитию внутриутробной гипоксии и увеличивают потребность развивающегося ребенка в железе; на фоне этих осложнений нарушается маточно-плацентарный кровоток, что снижает поступление железа в его печень и головной мозг [8, 16]. Аналогичное негативное воздействие на транспорт железа оказывают курение беременной и наличие у нее ожирения [8, 17]; предполагают, что повышение индекса массы тела у беременной вызывает увеличение концентрации в ее крови гепсидина и маркеров воспаления, что снижает антенатальный транспорт железа [18].

Концентрация материнского ферритина 12–13,6 мкг/л была предложена некоторыми авторами в качестве порога, ниже которого уровень железа у внутриутроб-

ного ребенка подвергается риску быть сниженным [15, 19]. Дефицит железа у матери к моменту родов приводит к уменьшению запасов железа у ребенка [19–21], что может сохраняться в течение многих месяцев после рождения [22]. Zhang Y. и его коллеги в Китае наблюдали, что анемия у матери во II триместре была связана с повышенным риском анемии у младенцев как в возрасте 5–7, так и в возрасте 11–13 мес [23].

Значимое влияние на количество полученного ребенком запаса железа оказывает время пережатия пуповины — как преждевременное, так и позднее [7, 24], — поэтому рекомендуется отсроченное (примерно через 120–180 с после родов), но не запоздалое пережатие пуповины для всех здоровых новорожденных [8, 25, 26]. Отсроченное пережатие пуповины через 1 мин после рождения обеспечивает новорожденному половину объема плацентарной крови — 30–50 мл. Если ребенка сразу после рождения держат выше уровня плаценты (например, при оперативном родоразрешении), 20–30 мл крови он теряет обратно в плаценту [26].

Поскольку накопление железа происходит преимущественно в III триместре, большинство недоношенных детей рождаются с дефицитом железа [27, 28]; причем у многих недоношенных детей «стартовый» дефицит железа постнатально усиливается из-за флеботомических кровопотерь [29]. При рождении глубоко недоношенного ребенка, как правило, из-за необходимости реанимации противопоказано отсроченное пережатие пуповины (milking), что увеличивает резервы железа у незрелого младенца [26, 30, 31].

В возрасте ребенка после 4–6 мес обеспеченность железом зависит уже от поступления этого микроэлемента с прикормом; причем до достижения двухлетнего возраста в связи с быстрыми темпами роста потребность организма в железе выше, чем на других этапах онтогенеза [1]. Рекомендации по потреблению железа детьми раннего возраста Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ранжировала в зависимости от биодоступности этого микроэлемента [2] — так, в возрасте от 7 до 12 мес оно колеблется от 6,2 до 18,6 мг/сут; в возрасте 1–3 года — от 3,9 до 11,6 мг/сут. Для определения потребности организма в железе может быть использован метод факторного подхода. Согласно этому методу предполагается, что средняя масса тела здорового ребенка составляет в 6 мес 7,5 кг, в 24 мес — 12 кг; объем крови — 80 мл/кг, при этом общее содержание железа в организме должно удвоиться с 6 до 24 мес — с 300 до 600 мг; с учетом физиологических потерь железа 20 мкг в день ежедневное потребление железа на этом этапе онтогенеза должно составлять 0,76 мг/кг в день при средней его биодоступности 10% [32]. На основании клинических и диетологических исследований в различных публикациях рекомендуются следующие нормы ежедневного потребления железа: в возрасте от 6 до 12 мес — от 7,8 до 11 мг, от 1 года до 3 лет — от 5,8 до 9,0 мг [5]. Действующие рекомендации по потреблению железа в разных странах заметно различаются — так, например, для детей 7–12 мес английский комитет по питанию считает достаточным 7–8 мг/кг/сут, а Европейское управление по безопасности пищевых продуктов — 11 мг/кг/сут [33, 34]. Суточные нормы потребления железа в соответствии с нормативным документом Российской Федерации для детей 0–3 мес — 4 мг, 4–6 мес — 7 мг, 7–12 мес и далее до 7 лет — 10 мг [1]. Таким образом, эти рекомендации мало отличаются от упомянутых рекомендаций ВОЗ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ИХ ОЦЕНКИ. ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Дефицит железа в организме человека развивается стадийно — от слабого к выраженному. Поэтому принято выделять 3 последовательные стадии железодефицита, первые две — снижение общих запасов железа и железодефицитный эритропоэз — принято обозначать как латентный дефицит железа (ЛДЖ); третья стадия — это манифестный дефицит, характеризующийся снижением уровня гемоглобина и обозначаемый как железодефицитная анемия (ЖДА). Стадия железодефицита определяет его клинические проявления. У детей раннего возраста ЛДЖ вследствие вызванного им снижения активности железосодержащих ферментов влечет за собой так называемый сидеропенический синдром — бледность кожи и дистрофические изменения слизистых оболочек, снижение аппетита; возможно также появление астено-невротических и вегетативных нарушений (вялость, утомляемость). Характерна мышечная гипотония, возможно относительное увеличение размеров печени и селезенки [5, 7].

Железодефицитная анемия является уже относительно поздним проявлением дефицита железа, поэтому обеспеченность организма железом необходимо оценивать не только и не столько по уровню гемоглобина, сколько с использованием более чувствительных и специфичных биомаркеров, способных выявить различные степени латентного дефицита железа [35, 36]. Надежными идентификаторами наличия железодефицитного состояния некоторые исследователи считают оценку окраски пункта костного мозга и «гематологический ответ» на терапию препаратами железа, но в рутинной клинической работе эти методы не применяются [37]. Ранее в педиатрической клинической практике для оценки степени железодефицита и диагностики ЖДА использовались количественные уровни гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя; впоследствии была включена оценка эритроцитарных индексов и содержания ретикулоцитов в крови [7]. Наиболее чувствительными из эритроцитарных индексов в плане оценки обеспеченности эритрона железом являются показатель ширины распределения эритроцитов (RDW) — в норме не более 14,5% (на ранних стадиях железодефицита этот показатель увеличивается) и средний объем эритроцитов (MCV) — в норме у доношенных новорожденных составляет 119 фемтолитров (фл), к 6 мес снижается до 72–77 фл, при латентном железодефиците и при анемии величина этого показателя снижается [7].

В последние десятилетия в качестве маркера истощения запасов железа используется показатель уровня депонированного железа — ферритин (специфический белок, состоящий из водорастворимого комплекса гидроокиси трехвалентного железа с апоферритином) [7]. Определены условные нормативы ферритина для детей в зависимости от возраста: наиболее высокие его уровни имеют место у новорожденных (200–400 мкг/л), затем они снижаются и в 6 мес — 1 год составляют 51–32 мкг/л [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; ESPGHAN), у детей младшего возраста следует оценивать обеспеченность железом по двум показателям — гемоглобину и ферритину; причем эти критерии разработаны не в отношении ЛДЖ, а уже для диагностики анемии

[5] — так, у детей в возрасте 6–24 мес нижний критерий «нормы» гемоглобина указывается 105 г/л (в отличие от представленного выше — 110 г/л), уровень ферритина при этом 10–12 мкг/л. Диагностическая значимость ферритина снижается при воспалительных процессах, так как ферритин — белок острой фазы воспаления, при которой его уровень повышается [7]. ВОЗ рекомендует пороговые значения для детей младше 5 лет: для ферритина — 12 мкг/л, для гемоглобина — 110 г/л [38].

Для оценки обеспеченности организма железом используют определение показателей транспортного и депонированного запасов железа [7]. К показателям транспортного фонда железа относятся сывороточное железо (СЖ), железосвязывающая способность сыворотки (ЖСС) (общая и латентная), а также коэффициент насыщения железом транспортного белка трансферрина, который переносит трехвалентное железо в костный мозг и в другие тканевые депо. По мнению большинства исследователей, уровень СЖ не является надежным критерием для выявления железодефицита, так как он подвержен значительным колебаниям в зависимости от биологических ритмов и от особенностей питания [5, 7, 8]. Более надежен расчетный показатель — коэффициент насыщения трансферрина, определяемый как удельный вес сывороточного железа от общей ЖСС (ОЖСС) и выражающийся в процентах (в норме — не менее 16%); этот показатель снижается при первой и второй стадии ЛДЖ [5].

В качестве маркера железодефицитного эритропоэза в последние годы предлагается использовать уровень растворимых рецепторов трансферрина, поскольку этот уровень отражает потребность в железе эритроидных клеток [35]. Инфекционно-воспалительные заболевания влияют на уровень этих рецепторов меньше, чем на концентрацию ферритина. Оценка соотношения «растворимые рецепторы трансферрина / log ферритина (ферритиновый индекс)» повышает чувствительность и специфичность лабораторной оценки запасов железа [35, 36]. Было установлено, что определение сывороточного ферритина имеет низкую чувствительность, но 100% специфичность, в то время как определение растворимых рецепторов трансферрина обеспечивает 83% чувствительности и 50% специфичности анализа; использование одновременно этих двух маркеров позволяет правильно оценить степень железодефицита у 75% детей [39]. Однако, поскольку стандартизованных методик анализа рецепторов трансферрина нет, это исследование в практике выполняется редко [35].

Вторая стадия ЛДЖ может быть определена при исследовании таких редко оцениваемых в клинической практике показателей, как уровень протопорфирина цинка в эритроцитах, эритроферрина (гормон, регулирующий синтез гепсидина) [40], концентрация гемоглобина в ретикулоцитах и уровень гепсидина — олигопептида, участвующего в «захвате» железа энтероцитом [35, 41], однако нормативы этих показателей для детей пока не разработаны [42, 43], хотя Американская академия педиатрии включила оценку содержания ретикулоцитарного гемоглобина в рекомендации по диагностике анемии [36]. В качестве маркера дефицитного эритропоэза используют также соотношение уровней протопорфирина цинка и гемоглобина [44]. По мнению академика А.Г. Румянцева, оценка эритроцитарных индексов (RDW — ширина распределения эритроцитов, MCV — средний объем эритроцита, протопорфирина цинка) дает возможность выделить даже не две, а три стадии ЛДЖ [7], но для детей раннего

возраста нормативы этих индексов также не являются достаточно доказательными.

Оценка запасов железа у беременной важна, но уровень этих запасов не позволяет достоверно прогнозировать обеспеченность внутриутробного ребенка [35]. При одновременном обследовании кормящих матерей и их детей в возрасте от 6 до 23 мес была выявлена выраженная взаимосвязь между уровнями ферритина и цинка, а также между наличием ЖДА у ребенка и матери, что является обоснованием разработки профилактических программ для кормящих женщин [45]. В то же время другие исследования не выявили достоверных различий по содержанию железа в грудном молоке матерей с анемией и без анемии [46].

Необходимость диагностики не только ЖДА, которая, безусловно, является полисистемным патологическим процессом, но и латентного железодефицита определяется его значимостью в патогенезе различных заболеваний у детей.

Поскольку дефицит железа тормозит анаболические процессы, было высказано мнение о связи этого дефицита с задержкой роста младенцев [47–49], однако другое исследование не подтвердило такой связи [50].

Поскольку дефицит железа сопровождается снижением иммунного потенциала (нарушение синтеза интерлейкина 2, дифференцировки Т-киллеров, снижение местного иммунитета), это создает благоприятную почву для инфекционных заболеваний [1, 7, 51]. Однако в клинических исследованиях достоверных связей дефицита железа с увеличением риска инфекций не было установлено [5].

Быстрый рост и развитие центральной нервной системы в первые два года жизни ребенка требуют достаточного обеспечения железом, которое необходимо для адекватной миелинизации проводящих путей, функционирования нейротрансмиссерных моноаминов, дендритогенеза в гиппокампе [5, 52, 53]. Как было установлено нейробиологами, большая часть железа, содержащегося в головном мозге взрослого, депонируется в первые 10 дней жизни [54].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование детей 12–23 мес с ЖДА, получавших препараты железа или плацебо (группа контроля), показало связь этого состояния с более низкими показателями когнитивного и психомоторного развития через 1 нед и 3 мес от начала лечения независимо от получения внутримышечных и пероральных препаратов железа или плацебо [55]. При продолжении наблюдения за этими пациентами у тех из них, у кого в младенчестве анемия была среднетяжелой и тяжелой степени, когнитивные нарушения сохранялись в возрасте 5 лет [56] и даже позднее — в 14 и 19 лет [57, 58].

Фактор перенесенной ребенком ЖДА негативно отражается на латентности вызванных зрительных и слуховых потенциалов головного мозга [59–61], а также на эмоционально-волевой сфере ребенка [62]. Есть данные о негативном влиянии на развитие центральной нервной системы не только манифестной ЖДА, но и ЛДЖ [1, 58, 63]. Клинически манифестный дефицит может снижать показатели умственного развития детей [64–66]. Предполагают, что патогенетические механизмы развития неврологических нарушений при дефиците железа реализуются через изменения допаминового обмена в *corpus striatum*, связанные со снижением концентрации железа в этой области головного мозга [67, 68].

Связь ЛДЖ с когнитивными и поведенческими расстройствами пока недостаточно доказана, необходимы

дальнейшие исследования в этой области [5, 69] — в частности в отношении количественных показателей дефицита железа, связанных с риском отсроченных когнитивных нарушений. Тем не менее, выполнены экспериментальные исследования, показавшие, что дефицит железа в тканях мозга имеет место до развития клинически манифестной анемии и это приводит к неврологическим нарушениям [70, 71]. Негативное воздействие даже небольшого дефицита железа на мозг особенно опасно в первые 1000 дней онтогенеза в связи с уникально быстрыми темпами роста мозга в этот период [30]. Предполагают, что стартовый дефицит железа приводит к эпигенетическим модификациям экспрессии генов, регулирующих функцию синапсов в области гиппокампа, что может иметь долгосрочное влияние на высшую нервную деятельность [72]. Так, в когортном исследовании, сравнившем время реакции при выполнении заданий детьми 8–11 лет, более низкие результаты были зафиксированы в группе испытуемых, перенесших антенатальный дефицит железа, чем у детей, которые имели постнатальный дефицит (в возрасте 9 мес), а также у детей без указания на перенесенное железодефицитное состояние [63]. Обсуждаются вероятные связи перинатального дефицита железа с повышенным риском развития шизофрении у взрослых [73]. При когортном наблюдении детей, у которых в неонатальном периоде было определено железодефицитное состояние по уровню ферритина в пуповинной крови, в возрасте 2–5 лет не было установлено значимых отличий когнитивного развития от детей группы сравнения, однако поведенческие нарушения у детей, испытавших перинатальное железодефицитное состояние, были более частыми [74]. При оценке роли гендерного фактора по итогам кросс-секционного обследования более 4,5 тыс детей раннего возраста было установлено, что у девочек с железодефицитными состояниями задержка развития некоторых функций (общая и мелкая моторика, речь, адаптивное поведение) более часта, чем у мальчиков [75].

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛАТЕНТНЫХ И МАНИФЕСТНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Железодефицитные состояния развиваются не только при недостаточных исходных запасах и ограниченном поступлении железа с пищей (алиментарный дефицит), но и при повышенной потребности организма в железе (например, при инфекционных заболеваниях), а также при нарушениях абсорбции железа при различной патологии желудочно-кишечного тракта и при маломанифестных потерях железа (микродиапедезные кровотечения при аллергии на белок коровьего молока или при глистных инвазиях) [1, 5, 25]. Установлено, что усвоение железа регулируется по механизму обратной связи — при отсутствии дефицита циркулирующий гепсидин ингибирует транспортный белок ферропортин, а при дефиците уровень гепсидина снижается, что увеличивает всасывание железа [76–78].

По времени действия среди причин железодефицитных состояний выделяют антенатальные (нарушения маточно-плацентарного кровотока, внутриутробная гипоксия, фетоплацентарная, фето-материнская и фето-фетальная трансфузия, недоношенность, многоплодие, тяжелый железодефицит у беременной), интранатальные (фетоплацентарная трансфузия, преждевременная или поздняя перевязка пуповины, интранатальные кро-

вотечения различного генеза — в том числе отслойка плаценты), постнатальные (алиментарный дефицит, повышенная потребность в железе у недоношенных и детей с крупной массой; повышенные потери железа, упомянутые выше, нарушения обмена железа или его транспорта — в том числе при наследственном дефиците трансферрина) [79]. Развитию железодефицитных состояний способствует дефицит витаминов, влияющих на всасывание и транспорт железа (С и В₂), а также участвующих в синтезе гема и эритропоэзе (В₆, В₁₂, фолиевая кислота) [2].

Таким образом, в развитии железодефицитных состояний у одного субъекта могут сочетаться несколько факторов риска; к группам риска развития этих состояний относятся беременные женщины, недоношенные и дети с низкой массой тела при рождении, дети от многоплодной беременности, а также младенцы с разнообразной перинатальной патологией [80–82].

Поскольку риск недостаточного обеспечения железом во многом зависит от алиментарных причин, на частоту дефицитных состояний значительное влияние оказывают социально-экономические факторы [5, 83]. Поэтому частота железодефицитных состояний в развитых и развивающихся странах различается; тем не менее, по данным ВОЗ, эти состояния занимают первое место из 38 наиболее распространенных заболеваний и регистрируются более чем у 3 млрд человек [84]. Согласно экспертному документу ESPGHAN (2014), во всем мире манифестный железодефицит имеют около 25% детей дошкольного возраста, в то же время в развитых странах Европы частота ЖДА составляет у детей этого возраста не более 9%. Частота ЛДЖ, определяемого при показателе ферритина менее 10–12 мкг/л, в популяции европейских детей в возрасте 1–3 лет составляет от 5 до 20% [5]. Публикации последних лет сообщают следующие объединенные данные по глобальной распространенности железодефицитной анемии и дефицита железа: 16,42% (95% ДИ 10,82–22,01) и 17,95% (95% ДИ 13,49–22,41) соответственно [85].

В то же время представляют интерес сообщения о частоте латентного и манифестного железодефицита в популяции доношенных детей 3–6-месячного возраста, находившихся на грудном вскармливании, в регионе традиционного вегетарианского питания беременных женщин и кормящих матерей (Индия) [86]. В возрастах 3, 4 и 5 мес частота ЛДЖ составляла 5,4, 21,4 и 36,4%; ЖДА — 4,6, 16,7 и 11,4% соответственно. В исследовании частоты железодефицитных состояний среди младенцев, рожденных в семьях с низким доходом, в возрасте 9–15 мес частота ЖДА колебалась от 2 до 4% (частота 2% отмечалась при использовании трех критериев диагностики ЖДА вместо двух) [87]. Данные этих публикаций существенно отличаются от публикаций прежнего десятилетия, в которых указывалось на наличие железодефицитных состояний у 30–60% детей раннего возраста [7]. При анализе частотных характеристик железодефицитных состояний экспертами ВОЗ определены значительные различия распространенности этих состояний между развитыми и развивающимися странами: для детей эти показатели колеблются соответственно от 12 до 51%, для беременных — от 14 до 59%; при этом регионы с частотой дефицитарности до 39,9% относят к имеющим умеренный (средний) уровень дефицита среди населения, выше 39,9% — к имеющим значительную дефицитарность [88, 89].

Таким образом, в целом проблема железодефицитных состояний у детей является актуальной для всех стран и требует разработки дифференцированных подходов к коррекции этих состояний.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА ЖЕЛЕЗОМ, НАЧИНАЯ С ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ. КОГДА И КАК КОРРИГИРОВАТЬ РАЦИОН РЕБЕНКА ИЗ ГРУППЫ РИСКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА?

Как представлено в предшествующем разделе, опосредованное социально-экономическими условиями жизни алиментарное обеспечение младенца является основным континуумом, требующим дифференцированной модификации при необходимости профилактики и коррекции железодефицитных состояний.

Как известно, обеспеченность железом девочек-подростков и женщин генеративного возраста часто бывает недостаточной в большинстве регионов и стран. Так, в нашей стране у девушек в возрасте 15–16 лет частота дефицита железа достигает 40–60% [89]. В среднем в мире железодефицитные состояния регистрируются у 35% женщин (в развивающихся странах — почти у половины) [89, 90]. Поэтому важное значение приобретают вопросы полноценного питания беременных — особенно в последние десятилетия, в связи с распространением вегетарианских и веганских диет [91]. При составлении диетологических рекомендаций для беременных женщин особенно важно учитывать биодоступность железа в различных продуктах. Усвоению негемового железа из пищи способствуют аскорбиновая и лимонная кислота, белок мяса, тогда как коровье молоко, фитаты, полифенолы и кальций ингибируют это усвоение (в частности, указанные вещества содержатся в чае, некоторых фруктах и овощах, орехах, бобовых) [5, 92]. Для беременных важно регулярное потребление мясных продуктов, так как они содержат гемовое железо, биодоступность которого достаточно высока — 25% [93]. Для беременных в целом потребность в микронутриентах на 25% превышает таковую небеременных женщин того же возраста, при этом питание должно быть сбалансировано по основным нутриентам и содержать достаточное количество витаминов, красное мясо и мясо индейки [1]. Существуют разнообразные специализированные продукты, обогащенные в том числе железом и предназначенные для беременных и кормящих матерей [2]. Важное значение имеют соблюдение беременной гигиенического режима и отсутствие вредных привычек (курение и употребление алкоголя снижают усвоение микроэлементов и нарушают метаболизм трансферрина) [2, 94]. Меры общественной профилактики — фортификация железом наиболее распространенных продуктов (хлеба, макарон) — также способствуют дотации железа беременным и кормящим [2, 7]. ВОЗ указывает на недостаточность только диетологической профилактики железодефицита у беременных и рекомендует дотацию железосодержащих препаратов [95], рекомендации по рутинному назначению железа одобрены Американской коллегией акушеров-гинекологов [96]. Однако другие рекомендации не считают обоснованным рутинное использование препаратов железа у здоровых беременных в условиях развитых (европейских) стран [5, 97].

Кормящая женщина, так же как и беременная, нуждается в дополнительной дотации макро- и микронутриентов; поэтому питание кормящей матери должно

включать разнообразные продукты, в том числе полноценные белки — мясо, рыбу, свежие овощи, молочные продукты. Могут быть использованы дополнительные пищевые источники микроэлементов, в том числе железа, — такие как специализированные молочные напитки для кормящих. К продуктам, наиболее богатым железом, относятся желток яйца, говядина, печень говяжья, крупа гречневая, яблоки [2].

Грудное вскармливание младенца является одним из основных условий его здоровья и полноценного развития. Следует, однако, учитывать, что, как было сказано выше, ребенок первого полугодия жизни преимущественно использует запасы железа, полученные антенатально; эти запасы у детей на исключительно грудном вскармливании пополняются за счет железа, содержащегося в грудном молоке. Концентрация железа в грудном молоке относительно невысока — она составляет лишь 0,4–0,5 мг/л; однако абсорбция негемового железа из грудного молока достигает 50% (в сравнении с лишь 10% из адаптированных молочных смесей) [2, 5]. Такая высокая биодоступность железа грудного молока обусловлена наличием в этом молоке особого транспортного белка — лактоферрина, способного к активному связыванию железа и транспортировке его в энтероциты, на мембране которых присутствуют специфические для указанного белка рецепторы [98]. При вынужденном смешанном и искусственном вскармливании младенцев используют как небогатые, так и обогащенные железом молочные смеси. Многочисленные исследования прошлых лет показали преимущества обогащения смеси железом: так, у детей, получавших обогащенную смесь, отмечался более высокий средний уровень гемоглобина и почти в два раза увеличенный уровень сывороточного ферритина в сравнении с детьми на обычной смеси; причем различия в статусе железа у детей в сравниваемых группах сохранялись до 15 мес и коррелировали с уровнем психомоторного развития младенцев [5, 99].

Поскольку биодоступность железа из молочных смесей низка, их обогащают до более высокой концентрации железа, чем в грудном молоке, но оптимальные уровни этого обогащения остаются дискуссионными — от 2 до 12 мг/л [100–102]; причем существенных различий в уровнях гемоглобина и ферритина у младенцев, получавших смеси с разным содержанием железа, не отмечено [103]. Большинство адаптированных смесей, используемых в европейских странах, содержит от 4 до 8 мг/л железа, и такую концентрацию ESPGHAN считает и безопасной, и достаточно эффективной в плане профилактики железодефицитных состояний [5]. Сходное содержание железа имеется в смесях, используемых в нашей стране [104].

Как было указано выше, дети, родившиеся недоношенными или с малой массой, имеют при рождении более низкие запасы железа в организме при более быстрой относительной скорости роста, поэтому их потребности в дотации железа выше, чем у здоровых детей, и эта дотация необходима до достижения ребенком 6-месячного возраста [5], поэтому в следующем разделе обзора мы рассмотрим вопросы применения препаратов железа у этих пациентов. Однако не менее важно и содержание железа в питании недоношенного — так, согласно факторным расчетам, ребенку с массой тела при рождении 2000 г требуется не менее 1 мг/кг в день пищевого железа в возрасте от 1,5 до 6 мес [5]. Большинство специализированных

смесей, предназначенных для недоношенных детей, содержат железо в количестве от 0,78 до 1,66 мг в 100 мл продукта [2]. В отношении глубоконедоношенных младенцев, находящихся на исключительно или частично грудном вскармливании, большинство рекомендаций предусматривает использование белково-минеральных фортификаторов грудного молока, поскольку последнее не обеспечивает полностью потребностей крайне незрелых недоношенных детей в пластических субстратах. Следует учитывать, что есть фортификаторы, не содержащие железа и содержащие его [104].

ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА — ВАЖНЫЙ ЭТАП ПРОФИЛАКТИКИ ЭЛЕМЕНТОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Поскольку запасы железа истощаются к возрасту ребенка 4–6 мес (у недоношенных раньше), принципиальное значение приобретает диетологическая коррекция железодефицитных состояний, начиная с этого возрастного этапа [5, 104]. К продуктам, обеспечивающим дотацию железа в этом возрасте, прежде всего относятся блюда прикорма — мясо, обогащенные железом злаковые и овощные блюда.

Для детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, повышается значимость обогащения железом адаптированных смесей [5, 104]. В исследованиях, выполненных в 1990-е гг., вначале была показана эффективность этих смесей в качестве диетологической профилактики ЛДД и ЖДА. Так, в рандомизированном исследовании при сравнении детей, получавших с 9 до 18 мес коровье молоко или обогащенную железом смесь, по окончании исследования установлена достоверная разница в обеспечении детей железом в пользу младенцев, получавших смесь. Однако различий в физическом и психомоторном развитии младенцев не отмечено [105]. В проспективном исследовании младенцев, получавших к возрасту 6 мес коровье молоко, дети были рандомизированы на две группы, одна из которых до 18 мес вскармливалась обогащенной железом смесью, другая продолжала получать немодифицированное коровье молоко; с 18 до 24 мес дети обеих групп получали коровье молоко [106]. По данным этого исследования, в возрасте 12 мес частота ЖДА в первой группе составила 3%, во второй — 31%; в 18 мес — соответственно 2 и 33%; в 24 мес в первой группе анемии у детей не было, во второй частота ЖДА составила 26% [106]. Помимо достоверного антианемического эффекта, в этом исследовании отмечены более оптимальные показатели физического развития у детей, получавших обогащенную смесь. Кроме антианемического эффекта, была выявлена достоверная связь вскармливания обогащенной железом смесью с более высоким уровнем психомоторного развития детей: в двойном слепом рандомизированном исследовании было сравнено влияние питания на динамику оценок развития детей по шкале Гриффитса [107]. Дети включались в исследование в возрасте 5,7–8,6 мес с исходно одинаковыми удовлетворительными показателями развития; затем возрастные оценки снижались — однако в группе младенцев, получавших немодифицированное молоко, это снижение было достоверно большим (на 14,7 балла в среднем), чем в группе детей, получавших смесь (на 9,3 балла в среднем). Это свидетельствует о компенсаторном эффекте обогащенного продукта при снижении темпов нервно-психического развития

[107]. В других исследованиях, в которых оценивалось влияние вскармливания обогащенной железом смеси в зависимости от исходного уровня железа у ребенка, было показано, что при более высоких исходных уровнях гемоглобина (более 105 г/л) вскармливание богатой железом смесью может, напротив, быть ассоциировано со снижением уровня когнитивного развития в возрасте 10 лет [108, 109]. ESPGHAN расценивает эти сведения как тревожные, что является обоснованием для дальнейшего изучения количественных и качественных параметров добавок железа в последующие смеси — в настоящее время его концентрация в этих продуктах составляет в среднем 12 мг/л [5]. Экспертами ESPGHAN сделан вывод, что данные интервенционных исследований, посвященных влиянию добавок железа в последующие смеси, показывают противоречивые результаты в отношении влияния на когнитивное развитие [5, 110].

Хотя в настоящее время цельное коровье молоко для приготовления блюд прикорма используется редко, все же заслуживает отдельного внимания вопрос целесообразности использования нативного коровьего молока во второй половине первого года жизни. С позиции профилактики железодефицита использование немодифицированного коровьего молока следует исключить до достижения ребенком 12 мес — это связано с риском развития аллергии на белок коровьего молока, которая сопровождается микродиapedезными кровотечениями [5, 104, 110].

Основными железосодержащими продуктами прикорма являются мясное пюре и обогащенные блюда из злаков (каши), а также используемое в некоторых странах обогащенное железом молоко. Использование таких каш и молока у детей в возрасте 6–23 мес значительно снижает риск развития анемии — практически на 50% [111]. Причем очень важна своевременность введения железосодержащего прикорма — так, у детей на исключительно грудном вскармливании, если он вводился в возрасте от 4 до 6 мес, хотя уровень гемоглобина не отличался от детей, еще не получавших прикорм, уровень ферритина был существенно выше [112]. О важности своевременного введения прикорма, в том числе содержащего железо, заявила Федерация международного общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (FISPGHAN) — так, введение богатых железом продуктов животного происхождения (мясо, рыба, яйца) лишь в 30 странах рекомендовано с 6-месячного возраста, а в 13 странах это рекомендуют делать позднее, иногда в 9-месячном возрасте [113].

Железо в блюдах прикорма находится в двух формах — гемовой (источники — продукты животного происхождения) и негемовой (продукты растительного происхождения и молоко), причем с прикормом ребенку второго полугодия жизни может быть введено 10–12 мг (и больше) железа в сутки, но только десятая часть этого количества усваивается; при этом биодоступность гемового железа более высока, она составляет 25–30% [7], и белок мяса усиливает абсорбцию железа.

Преимущества использования диеты с достаточным содержанием мяса — 27 г — в возрасте от 8 до 10 мес продемонстрировало исследование, показавшее более высокий уровень гемоглобина у этих младенцев в сравнении с теми, которые получали лишь 10 г мяса в день [114].

Мясо является важным источником железа и цинка, а также арахидоновой кислоты, необходимой для развития нервной системы. В лонгитудинальном когортном

исследовании регистрировалось потребление мяса детьми в возрастах 4, 8, 12, 16, 20 и 24 мес; в 22 мес оценивалось психомоторное развитие детей. Были установлены положительные корреляции между потреблением мяса детьми в 4–12 мес и 4–16 мес и уровнем психомоторного развития по шкале Bayley II в возрасте 22 мес [115]. К веществам, влияющим на развитие мозга и содержащимся в говядине, относится, помимо железа и цинка, холин. В сравнительном ретроспективном исследовании более значительное употребление говядины младенцами в 6–12 мес было связано с улучшением внимания у детей в 3–5 лет [116]. Однако в другом рандомизированном исследовании, оценивающем уровни психомоторного развития у годовалых детей в зависимости от введения им на фоне грудного вскармливания в 5–7 мес говяжьего пюре или обогащенных железом злаков, существенной разницы в сравниваемых группах не выявлено [117]. В то же время некоторые отдельные исследования, сравнивающие уровни потребления железа в группах детей, получавших обогащенный железом зерновой прикорм или говяжье пюре, отдавали предпочтение первому [117]. Предполагается, что в некоторых случаях достаточная дотация железа в мясном прикорме может быть нивелирована потреблением коровьего молока [118]. В целом, по мнению авторов большинства публикаций, усвоение железа из мясных блюд прикорма в несколько раз выше, чем из обогащенных злаковых блюд, что и определяет обязательное включение мясного пюре в питание младенцев второго полугодия жизни в рекомендациях большинства стран [104, 119]. Кохрейновский анализ 13 систематических обзоров, посвященных детям от 6 до 23 мес, продемонстрировал, что и добавки железа, и обогащение молока и злаков железом, а также мультикомпонентные микроэлементные добавки, обогащение прикорма в домашних условиях способствуют снижению риска развития ЖДА, в то время как в отношении питания на основе говядины (красное мясо) и обогащения коровьего молока такого влияния не установлено [120].

Биодоступность железа в злаковых продуктах прикорма повышается, если злаки очищаются от фитатов, но в странах с низким уровнем доходов населения рацион детей часто содержит фитаты и другие ингибиторы биодоступности железа [35]. Целесообразны разработка продуктов прикорма с обогащением биодоступным железом [121, 122], а также продолжение научных исследований по оптимизации сочетания компонентов питания (аскорбиновая кислота, органические кислоты, белок, галактоолигосахариды и другие пищевые волокна), что может повысить биодоступность железа при одновременном снижении концентрации его в продуктах или в биодобавках [35].

Индивидуализация выбора преобладающего по количеству железа прикорма для ребенка второго полугодия жизни предусматривает учет характера его основного вскармливания. Так, дети с продолжающимся грудным вскармливанием имеют недостаточное обеспечение железом при достатке белка и кальция, поэтому им важно введение богатых железом продуктов прикорма — обогащенных каш, мясного пюре; для детей, вскармливаемых обогащенными молочными смесями, введение обогащенных каш необязательно [123].

Нутритивная ценность мясного прикорма определяется не только содержанием микроэлементов, но и содержанием в нем белка, что обеспечивает потенциал пластических процессов у младенца. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании, включавшем 88 детей на исключительно грудном вскармливании,

оценивали антропометрические параметры в зависимости от введения детям в 5–7 мес либо говяжьего пюре, либо обогащенных железом зерновых хлопьев. Хотя результаты оценки уровня ферритина в плазме в группах не различались, у детей, получавших мясо, отмечены более значимые показатели прироста окружности головы к 12 мес, чем у детей, получавших первым зерновой прикорм [117]. Эти данные ассоциируют с результатами кластеризованного контролируемого исследования, в процессе которого младенцы в 6 мес ежедневно получали в качестве прикорма либо мясо (1-я группа), либо обогащенные злаки (2-я группа). Через 12 мес у детей 1-й группы был зарегистрирован больший линейный рост и меньшие z-оценки длины [124].

Согласно рекомендациям отечественных диетологов, рекомендуется начинать введение мяса младенцу с монокомпонентных мясных пюре [104]. В составе этих продуктов — только один вид мяса. При повышенном риске аллергических заболеваний можно выбрать низкоаллергенное мясо. Компания АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня» выпускает как монокомпонентные детские пюре, в том числе и обладающие низкой иммуногенностью — из мяса кролика, из мяса индейки, а также широкий ассортимент других монокомпонентных и поликомпонентных мясных и мясо-растительных детских пюре, в том числе, дополнительно обогащенных железом. Исходное сырье и готовые продукты тщательно проверены на соответствие стандартам качества. Надежный санитарный контроль исключает загрязнение консервов микроорганизмами. Монокомпонентные пюре — гомогенной консистенции выпускается в стеклянных баночках, которые удобны, экологичны и не выделяют никаких опасных веществ. Они содержат только мясо, воду и немного рисовой муки, без добавления крахмала и соли. Мясо-растительные пюре имеют пюреобразную консистенцию и содержат кусочки, позволяющие поддерживать развитие жевательных навыков. Мясной и мясо-растительный прикорм «ФрутоНяня» — действенная профилактика железодефицитных состояний у детей раннего возраста.

НЕКОТОРЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ЛАТЕНТНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТОВ. РИСК НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Рассмотрение вопросов, связанных с особенностями применения железосодержащих препаратов при уже развившейся ЖДА, не входит в задачи настоящего обзора. Тем не менее, мы решили кратко остановиться на целесообразности использования этих препаратов в качестве меры профилактики и коррекции латентных железодефицитов — это важно и как профилактика развития железодефицитной анемии.

Безусловное единообразие рекомендаций в этом плане характерно в отношении детей, относящихся к группам риска, прежде всего недоношенных. Так, согласно отечественным клиническим рекомендациям, а также рекомендациям ААП, все недоношенные дети, находящиеся на грудном вскармливании, должны с возраста 1 мес получать препараты железа из расчета 2 мг/кг/сут — до перехода на обогащенные смеси или до введения прикорма [89, 100]. В то же время рекомендации ESPGHAN [5] дифференцируют профилактические дозировки железа в зависимости от массы тела при рождении: если она составляет от 2000 до 2500 г, рекомендуется с 2 нед

до 6 мес давать железо в суточной дозе 1–2 мг/кг, если менее 2000 г — от 2 до 3 мг/кг. В отношении детей, родившихся доношенными и здоровыми, профилактический прием препаратов железа ESPGHAN не рекомендует [5], в то время как отечественные и американские рекомендации предусматривают для этих младенцев, если они находятся на грудном вскармливании, начиная с 4 мес и до введения прикорма прием препарата железа — 1 мг/кг/сут [89, 100].

Осторожное отношение к препаратам железа вполне оправданно: даже у детей, которым их применение показано, они могут вызывать негативные побочные эффекты (срыгивания, нарушение стула). Так, отмечено, что у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела излишне раннее — до второго месяца жизни — назначение препаратов железа может усилить оксидативный стресс, что утяжеляет течение различных заболеваний [125]. Родители могут случайно превысить дозу препарата (в каплях), что способно вызвать диспептические явления [7]. Риск «перегрузки» железом иногда обусловлен наследственной предрасположенностью, в частности при гемохроматозе [126], но у детей и без наследственной предрасположенности не исключены связи накопления железа в организме с нарушениями роста и повышенным риском инфекций, в частности малярии в соответствующих регионах планеты [127].

В странах с недостаточным уровнем доходов населения и ограниченными возможностями здравоохранения наиболее сложно определить показания к дотации препаратов железа, так как у детей с достаточными запасами железа его дополнительный прием может быть связан с нарушениями роста и снижением уровня противомикробной защиты [35]. Подобрать индивидуальную дозу железосодержащего препарата затруднительно, поскольку необходимо учитывать региональные факторы риска [128]. Диетологическая коррекция дефицитного состояния путем обеспечения продуктов с высокой биодоступностью железа представляется более безопасной, но в странах с недостаточно развитой экономикой это не всегда возможно [35].

Таким образом, приоритет в безопасной профилактике латентного железодефицита следует признать за диетологическими стратегиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональная и безопасная профилактика латентного дефицита железа в любом возрасте — это прежде всего адекватное, сбалансированное и соответствующее особенностям онтогенетического этапа жизни питание. Прекоцепционное (прегравидарное) здоровье женщины и физиологическое течение беременности обеспечивают адекватность стартовых запасов железа у внутриутробного ребенка, последующее эффективное грудное вскармливание является важным условием профилактики дефицитарных состояний. Начиная со второго полугодия жизни решающую роль в профилактике латентного дефицита железа играет введение злакового и мясного прикорма. Среди мясного прикорма современного промышленного производства широкий выбор мясных пюре представляет АО «ПРОГРЕСС».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека».

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин».

Е.П. Бомбардинова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

Tatyana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. *Витамины и минеральные вещества в практике педиатра* / ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; Союз педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 299 с. [Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Studenikin VM. *Vitaminy i mineral'nye veshchestva v praktike pediatrii*. Federal State Autonomous Institution "Scientific Center for Children's Health" of the Russian Ministry of Health; Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2016. 299 p. (In Russ).]
2. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 152 с. [Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii (i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pediatricheskoi praktike). Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2017. 152 p. (In Russ).]
3. Маркова И.В., Калинин В.И. *Педиатрическая фармакология: руководство для врачей*. — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Медицина; 1987. — 495 с. [Markova IV, Kalinicheva VI. *Pediatricheskaya farmakologiya: Guide for doctors*. 2nd ed., revised and additional. Leningrad: Meditsina; 1987. 495 p. (In Russ).]
4. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):301–323. doi: <https://doi.org/10.1159/000107673>
5. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):119–129. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000206>
6. Ладодо К.С., Дружинина Л.В. *Детское питание: от рождения до года*. — М.: Лабиринт пресс; 2007. — 237 с. [Ladodo KS, Druzhinina LV. *Detskoe pitaniye: ot rozhdeniya do goda*. Moscow: Labirint press; 2007. 237 p. (In Russ).]
7. *Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: пособие для врачей* / под ред. А.Г. Румянцев, И.Н. Захаровой. — М.; 2014. — 76 с. [Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov: Manual for doctors / Rumyantsev AG, Zakharovai IN, eds. Moscow; 2014. 76 p. (In Russ).]
8. McCarthy EK, Murray DM, Kiely ME. Iron deficiency during the first 1000 days of life: are we doing enough to protect the developing brain? *Proc Nutr Soc*. 2022;81(1):108–118. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665121002858>
9. Верхососова А.В., Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габруская Т.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа // *Лечащий врач*. — 2011. — № 8. — С. 38–44. [Verkhososova AV, Bulatova EM, Bogdanova NM, Gabrusskaya TV. Defitsit zheleza i ego otritsatel'noe vliyaniye na razvitiye detei rannego vozrasta. Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noi korrektsii defitsita zheleza. *Lechaschi Vrach*. 2011;(8):38–44. (In Russ).]
10. Widdowson EM, Southgate DA, Hey E., Lindblad BS. *Fetal growth and body composition*. *Perinatal Nutrition*. New York: Academic Press; 1988. pp. 3–14.
11. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(3):329–335. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280523aaf>
12. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013;71(1):35–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00550.x>
13. Hussain MA, Gaafar TH, Laulicht M, Hoffebrand AV. Relation of maternal and cord blood serum ferritin. *Arch Dis Child*. 1977;52(10):782–784. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.52.10.782>
14. Hokama T, Takenaka S, Hirayama K, et al. Iron status of newborns born to iron deficient anaemic mothers. *J Trop Pediatr*. 1996;42(2):75–77. doi: <https://doi.org/10.1093/tropej/42.2.75>
15. Shao J, Lou J, Rao R, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr*. 2012;142(11):2004–2009. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.112.162362>
16. Georgieff MK, Mills MM, Gordon K, Wobken JD. Reduced neonatal liver iron concentrations after uteroplacental insufficiency. *J Pediatr*. 1995;127(2):308–304. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70317-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70317-9)
17. Charnley M, Newson L, Weeks A, Abayomi J. Pregnant Women Living with Obesity: A Cross-Sectional Observational Study of Dietary Quality and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(5):1652. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051652>
18. Dosch NC, Guslits EF, Weber MB, et al. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood. *J Pediatr*. 2016;172:20–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.023>
19. Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res*. 2005;36(5):598–602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.023>
20. Kumar A, Rai AK, Basu S, et al. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. *Pediatrics*. 2008;121(3):e673–e677. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007.1986>
21. El-Farrash RA, Ismail EA, Nada AS. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):233–238. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.23184>
22. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, Deregnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr*. 2002;141(3):405–409. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127090>
23. Zhang Y, Jin L, Liu JM, et al. Maternal Hemoglobin Concentration during Gestation and Risk of Anemia in Infancy: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2016;175:106–110.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.011>
24. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. *Am Fam Physician*. 2016;93(4):270–278.
25. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res*. 2021;89(1):63–73. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0907-5>
26. Herold J, Abele H, Graf J. Effects of timing of umbilical cord clamping for mother and newborn: a narrative review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06990-1>
27. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight

Elena P. Bombardirova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

- infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e874–e883. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3624>
28. Amin SB, Orlando M, Eddins A, et al. In utero iron status and auditory neural maturation in premature infants as evaluated by auditory brainstem response. *J Pediatr*. 2010;156(3):377–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.049>
29. Domellöf M, Georgieff MK. Postdischarge Iron Requirements of the Preterm Infant. *J Pediatr*. 2015;167(4 Suppl):S31–S35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.018>
30. Cusick SE, Georgieff MK, Rao R. Approaches for Reducing the Risk of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction in Children. *Nutrients*. 2018;10(2):227. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10020227>
31. Bora R, Akhtar SS, Venkatasubramanian A, et al. Effect of 40-cm segment umbilical cord milking on hemoglobin and serum ferritin at 6 months of age in full-term infants of anemic and non-anemic mothers. *J Perinatol*. 2015;35(10):832–836. doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2015.92>
32. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1993;329(3):190–193. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199307153290308>
33. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). *Iron and Health*. London: The Stationary Office; 2010. 360 p. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/339309/SACN_Iron_and_Health_Report.pdf. Accessed on October 04, 2023.
34. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on dietary reference values for iron. *EFSA Journal*. 2015;13(10):4254. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4254>
35. Armitage AE, Moretti D. The Importance of Iron Status for Young Children in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(2):59. doi: <https://doi.org/10.3390/ph12020059>
36. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, et al. Biomarkers of nutrition for development (bond)-iron review. *J Nutr*. 2018;148(Suppl 1):1001S–1067S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxx036>
37. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: What do we need to know? *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1634S–1639S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
38. WHO. *Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations*. Geneva: World Health Organization; 2020.
39. Aguilar R, Moraleda C, Quinto L, et al. Challenges in the diagnosis of iron deficiency in children exposed to high prevalence of infections. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e50584. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050584>
40. Bäckström F, Chmielewska A, Domellöf M, Berglund SK. Normal range and predictors of serum erythroferrone in infants. *Pediatr Res*. 2023;94(3):965–970. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02594-2>
41. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol*. 2006;28(2):75–83. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00768.x>
42. Qasem WA, Friel JK. An Overview of Iron in Term Breast-Fed Infants. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:79–84. doi: <https://doi.org/10.4137/CMPed.S26572>
43. Wegmüller R, Bah A, Kendall L, et al. Hepcidin-guided screen-and-treat interventions for young children with iron-deficiency anaemia in The Gambia: an individually randomised, three-arm, double-blind, controlled, proof-of-concept, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*. 2023;11(1):e105–e116. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00449-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00449-1)
44. Mei Z, Flores-Ayala RC, Grummer-Strawn LM, Brittenham GM. Is erythrocyte protoporphyrin a better single screening test for iron deficiency compared to hemoglobin or mean cell volume in children and women? *Nutrients*. 2017;9(6):557. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9060557>
45. Roba KT, O'Connor TP, Belachew T, O'Brien NM. Concurrent iron and zinc deficiencies in lactating mothers and their children 6-23 months of age in two agro-ecological zones of rural Ethiopia. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):655–667. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1351-5>
46. Shashiraj, Faridi MM, Singh O, Rusia U. Mother's iron status, breastmilk iron and lactoferrin — are they related? *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(7):903–908. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602398>
47. Angeles IT, Schultink WJ, Matuleski P, et al. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(3):339–342. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.3.339>
48. Chwang LC, Soemantri AG, Pollitt E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(3):496–501. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.3.496>
49. Adhikari RP, Shrestha ML, Acharya A, Upadhyaya N. Determinants of stunting among children aged 0-59 months in Nepal: findings from Nepal Demographic and health Survey, 2006, 2011, and 2016. *BMC Nutr*. 2019;5:37. doi: <https://doi.org/10.1186/s40795-019-0300-0>
50. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):191–203. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26862>
51. Алиева А.М., Намазова-Баранова Л.С., Казюкова Т.В., Студеникин В.М. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях // *Детские инфекции*. — 2017. — Т. 16. — № 1: — С. 21-27. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-21-27> [Aliyeva AM, Namazova-Baranova LS, Kazyukova TV, Studenikin VM. The iron metabolism in children is normal also at infectious diseases. *Children infections*. 2017;16(1):21–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-21-27>]
52. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1468S–1472S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1468S>
53. Carlson ES, Tkac I, Magid R, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr*. 2009;139(4):672–679. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.108.096354>
54. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem*. 1958;3(1):41–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1958.tb12607.x>
55. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*. 1987;79(6):981–995.
56. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron-deficiency. *N Engl J Med*. 1991;325(10):687–694. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199109053251004>
57. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000;105(4):E51. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.e51>
58. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(11):1108–1113. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.11.1108>
59. Monga M, Wallia V, Gandhi A, et al. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev*. 2010;32(3):213–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.009>
60. Algarin C, Peirano P, Garrido M, et al. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res*. 2003;53(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000047657.23156.55>
61. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull*. 2003;24(4 Suppl):S104–S110. doi: <https://doi.org/10.1177/15648265030244S207>
62. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev*. 1998;69(1):24–36.
63. Hua M, Shi D, Xu W, et al. Differentiation between fetal and post-natal iron deficiency in altering brain substrates of cognitive control in pre-adolescence. *BMC Med*. 2023;21(1):167. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02850-6>
64. Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, et al. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):426–430. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296691>
65. Santos JN, Lemos SM, Rates SP, Lamounier JA. Hearing abilities and language development in anemic children of a public

- daycare center. *Pro Fono*. 2008;20(4):255–260. doi: <https://doi.org/10.1590/s0104-56872008000400009>
66. Nampijja M, Mutua AM, Elliott AM, et al. Low Hemoglobin Levels Are Associated with Reduced Psychomotor and Language Abilities in Young Ugandan Children. *Nutrients*. 2022;14(7):1452. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14071452>
67. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr*. 2000;130(11):2831–2837. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2831>
68. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, et al. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01276-1>
69. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12072001>
70. Fretham SJ, Carlson ES, Wobken J, et al. Temporal manipulation of transferrin-receptor-1-dependent iron uptake identifies a sensitive period in mouse hippocampal neurodevelopment. *Hippocampus*. 2012;22(8):1691–1702. doi: <https://doi.org/10.1002/hipo.22004>
71. Carlson ES, Fretham SJ, Unger E, et al. Hippocampus specific iron deficiency alters competition and cooperation between developing memory systems. *J Neurodev Disord*. 2010;2(3):133–143. doi: <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9049-0>
72. Barks AK, Liu SX, Georgieff MK, et al. Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape. *Nutrients*. 2021;13(11):3857. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113857>
73. Maxwell AM, Rao RB. Perinatal iron deficiency as an early risk factor for schizophrenia. *Nutr Neurosci*. 2022;25(10):2218–2227. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1943996>
74. McCarthy EK, Murray DM, Hourihane JOB, et al. Behavioral consequences at 5 y of neonatal iron deficiency in a low-risk maternal-infant cohort. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(4):1032–1041. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa367>
75. Guo Y, Yu L, Wu ZY, et al. Gender-specific association between serum ferritin and neurodevelopment in infants aged 6 to 12 months. *Sci Rep*. 2023;13(1):2490. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29690-x>
76. Berglund S, Lönnerdal B, Westrup B, Domellöf M. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1553–1561. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013938>
77. Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:20–26. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12505>
78. Pagani A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Hepcidin and anemia: A tight relationship. *Front Physiol*. 2019;10:1294. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
79. Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М. и др. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей первого года жизни // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 387–391. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1418> [Rumyantsev AG, Zakharova IN, Chernov VM, et al. Prevention and treatment of iron-deficiency anemia in children under 1 year of age. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):387–391. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1418>]
80. German KR, Juul SE. Iron and Neurodevelopment in Preterm Infants: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3737. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113737>
81. Fite MB, Tura AK, Yadeta TA, et al. Prevalence, predictors of low birth weight and its association with maternal iron status using serum ferritin concentration in rural Eastern Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Nutr*. 2022;8(1):70. doi: <https://doi.org/10.1186/s40795-022-00561-4>
82. Lin Q, Hu DW, Hao XH, et al. Effect of Hypoxia-Ischemia on the Expression of Iron-Related Proteins in Neonatal Rat Brains. *Neural Plast*. 2023;2023:4226139. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/4226139>
83. WHO. *Global Nutrition Targets 2025: Anaemia Policy Brief*. Geneva: World Health Organization; 2014. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>. Accessed on October 04, 2023.
84. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
85. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia Among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health*. 2022;9:2333794X221110860. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X221110860>
86. Krishnaswamy S, Bhattarai D, Bharti B, et al. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in 3–5 months-old, Breastfed Healthy Infants. *Indian J Pediatr*. 2017;84(7):505–508. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2330-4>
87. Jaber L, Jbarah S. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants aged 9 to 15 months in a low income population (2005–2010). *Harefuah*. 2017;156(6):358–362.
88. WHO, UNICEF/UNU. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control, a Guide for Programme Managers*. Geneva: World Health Organization; 2001.
89. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. [Zhelezodefitsitnaya anemiya: Clinical recommendations. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. (In Russ).] Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/железодефицитная-анемия-кр-рф-2021/17027>. Ссылка активна на 04.10.2023.
90. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. *Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. 2011. p. 114. Available online: http://s2.medicina.uady.mx/observatorio/docs/an/li/AN2001_Li_WHO.pdf. Accessed on October 04, 2023.
91. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*. 2019;11(3):557. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030557>
92. Baroni L, Goggi S, Battaglini R, et al. Vegan Nutrition for Mothers and Children: Practical Tools for Healthcare Providers. *Nutrients*. 2018;11(1):5. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11010005>
93. Zhang J, Li Q, Song Y, et al. Nutritional factors for anemia in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1041136. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1041136>
94. Wrześniak M, Kepinska M, Królik M, Milnerowicz H. Influence of tobacco smoking on transferrin sialylation during pregnancy in smoking and non-smoking women with iron deficiency. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;46:95–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.07.001>
95. WHO. *Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women*. Geneva: World Health Organization; 2012. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77770/9789241501996_eng.pdf. Accessed on October 04, 2023.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55–e64. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004477>
97. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2020. [Normal'naya beremennost': Clinical recommendations. Ministry of Health of Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1. Ссылка активна на 04.10.2023.
98. Hao L, Shan Q, Wei J, et al. Lactoferrin: Major Physiological Functions and Applications. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(2):139–144. doi: <https://doi.org/10.2174/1389203719666180514150921>
99. Moffatt ME, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. 1994;125(4):527–534. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70003-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70003-6)
100. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–1050. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2576>
101. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr. 2005;41(5):584–599. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42>
102. Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, et al. Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1):111–115. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.1.111>
103. Björnsjö M, Hernell O, Lönnerdal B, Berglund SK. Reducing Iron Content in Infant Formula from 8 to 2 mg/L Does Not Increase the Risk of Iron Deficiency at 4 or 6 Months of Age: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;13(1):3. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010003>
104. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: НМИЦ здоровья детей; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019. 112 p. (In Russ).]
105. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, et al. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child.* 1999; 81(3):247–252. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.81.3.247>
106. Daly A, MacDonald A, Aukett A, et al. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cows' milk formula. *Arch Dis Child.* 1996;75(1):9–16. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.75.1.9>
107. Williams J, Wolff A, Daly A, et al. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *BMJ.* 1999;318(7185):693–697. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7185.693>
108. Walter T, Pino P, Pizarro F, et al. Prevention of iron-deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J Pediatr.* 1998;132(4):635–640. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70352-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70352-x)
109. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB. Iron-fortified vs low-iron infant formula: developmental outcome at 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(3):208–215. doi: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.197>
110. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
111. Eichler K, Wieser S, Rüthemann I, Brügger U. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. *BMC Public Health.* 2012;12:506. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-506>
112. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL, et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;130(6):1038–1045. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3838>
113. Theurich MA, Fewtrell M, Baumgartner J, et al. Moving Complementary Feeding Forward: Report on a Workshop of the Federation of International Societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (FISPGHAN) and the World Health Organization Regional Office for Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(4):411–417. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003562>
114. Engelman MD, Sandstrom B, Michaelsen KF. Meat intake and iron status in late infancy: an intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(1):26–33. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199801000-00005>
115. Morgan J, Taylor A, Fewtrell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(5):493–498. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200411000-00009>
116. Wilk VC, McGuire MK, Roe AJ. Early Life Beef Consumption Patterns Are Related to Cognitive Outcomes at 1-5 Years of Age: An Exploratory Study. *Nutrients.* 2022;14(21):4497. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214497>
117. Krebs NF, Westcott JE, Butler N, et al. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):207–214. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189346.25172.f2>
118. Yeung GS, Zlotkin SH. Efficacy of meat and iron-fortified commercial cereal to prevent iron depletion in cow milk-fed infants 6 to 12 months of age: a randomized controlled trial. *Can J Public Health.* 2000;91(4):263–267. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03404285>
119. Hallberg L, Hoppe M, Andersson M, Hulthén L. The role of meat to improve the critical iron balance during weaning. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):864–870. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.864>
120. da Silva Lopes K, Yamaji N, Rahman MO, et al. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD013092. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013092.pub2>
121. Troesch B, Egli I, Zeder C, et al. Optimization of a phytase-containing micronutrient powder with low amounts of highly bioavailable iron for in-home fortification of complementary foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):539–544. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27026>
122. Hackl LS, Abizari AD, Speich C, et al. Micronutrient-fortified rice can be a significant source of dietary bioavailable iron in schoolchildren from rural Ghana. *Sci Adv.* 2019;5:eaau0790. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau0790>
123. Caroli M, Vania A, Tomaselli MA, et al. Breastfed and Formula-Fed Infants: Need of a Different Complementary Feeding Model? *Nutrients.* 2021;13(11):3756. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113756>
124. Tang M, Sheng XY, Krebs NF, Hambidge KM. Meat as complementary food for older breastfed infants and toddlers: a randomized, controlled trial in rural China. *Food Nutr Bull.* 2014;35(4 Suppl):S188–S192. doi: <https://doi.org/10.1177/15648265140354S304>
125. Chen W, Zheng D, Yang C. The Emerging Roles of Ferroptosis in Neonatal Diseases. *J Inflamm Res.* 2023;16:2661–2674. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S414316>
126. Lucotte G, Dieterlen F. A European allele map of the C282Y mutation of hemochromatosis: Celtic versus Viking origin of the mutation? *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31(2):262–267. doi: [https://doi.org/10.1016/s1079-9796\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s1079-9796(03)00133-5)
127. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1681S–1687S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156042>
128. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: A cluster-randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9886):29–40. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60437-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60437-7)

Статья поступила: 21.08.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 21.08.2023, accepted for publication 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Беляева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор РАН [Irina A. Belyaeva, MD, PhD, Professor of the RAS];
адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1 [address: 10/1 Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation];
телефон: +7 (905) 728-58-02; e-mail: irinaneo@mail.ru; eLibrary SPIN: 4869-6271

Бомбардинова Елена Петровна, д.м.н., профессор [Elena P. Bombardirova, MD, PhD, Professor];
e-mail: babalena92@mail.ru; eLibrary SPIN: 8869-6904

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Turti, MD, PhD, Professor]; e-mail: turtit@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5536-2226