

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.4.003>
УДК 616.155.194.8:616-095



Балашова Е.А.¹ ✉, Шадрина И.Л.^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарская городская больница № 7, Самара, Россия

Влияние саплементации железа на память и внимание мальчиков-подростков

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Балашова Е.А. – концепция и дизайн исследования, написание статьи; Шадрина И.Л. – сбор данных.

Подана: 22.06.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: mine22@yandex.ru

Резюме

Введение. Литературные данные о влиянии железодефицитных состояний (ЖДС) и их коррекции на когнитивные возможности характеризуются высокой неоднородностью и преимущественно касаются детей младшего возраста.

Цель. Изучить возможное влияние саплементации железа мальчикам-подросткам с учетом первоначального состояния запасов железа.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Самарского кадетского корпуса методом сплошной выборки. В окончательный анализ включены 122 мальчика I–II группы здоровья, средний возраст – 14,8; 0,9 года. Дети разделены на две группы: основная – с ЖДС, 23 человека (из них 3 с ЖДА), группа сравнения – здоровые, 99 человек. Проведена саплементация железа (железа (III) гидроксид полимальтозат, сироп или жевательные таблетки) в течение 30 дней в дозе 15 мг/сутки (1,5 мл) для детей с нормальными запасами железа и показателями красной крови при включении в исследование, 2,5 мг/кг/сутки – при латентном дефиците железа, 5 мг/кг/сутки – при ЖДА.

Результаты. После проведения саплементации в группе детей, страдающих ЖДС, не обнаружено достоверных изменений в среднем и максимальном числе запомненных слов, числе слов, воспроизведенных в первую попытку, и проценте детей, которые за пять попыток воспроизвели все слова ($p > 0,05$). В группе сравнения также не обнаружено изменений среднего и максимального числа запомненных слов, однако достоверно увеличилось число слов, правильно воспроизведенных в первую попытку, – 7 (5; 8) против 6 (5; 7) слов ($p = 0,004$). Исследование переключения внимания в основной группе показало тенденцию к сокращению времени выполнения заданий. В группе сравнения произошло достоверное улучшение практически по всем показателям. По результатам корректурной пробы Бурдона у детей основной группы произошло сокращение общего времени выполнения (182,3; 61,7 против 215,4; 53,4, $p = 0,029$), у детей группы сравнения также сократилось время выполнения (174,3; 40,8 против 198,4; 50,2, $p < 0,001$) и улучшился показатель мощности (0,28 (0,21; 0,40) против 0,34 (0,23; 0,41), $p = 0,039$). Интегральная оценка пробы показала снижение доли детей с низкими и ниже средних показателями в обеих группах, в группе сравнения – достоверное (с 38,4% (38) до 19,2% (19), $p = 0,003$).

Заключение. Саплементация железа оказала умеренное положительное влияние на память и внимание мальчиков-подростков с изначально нормальным уровнем сывороточного ферритина. У мальчиков, страдающих дефицитом железа, положительный эффект был незначительным, что может быть следствием недостаточной продолжительности терапии.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, железodefицитная анемия, память, когнитивные способности

Balashova E.¹ ✉, Shadrina I.^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara City Hospital No. 7, Samara, Russia

Impact of Iron Supplementation on Memory and Attention of Adolescent Boys

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Balashova E. – concept and design, text writing; Shadrina I. – data collection.

Submitted: 22.06.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: mine22@yandex.ru

Abstract

Introduction. Data on the impact of both iron deficiency (ID) and its subsequent correction on cognitive abilities are characterized by high heterogeneity and mainly concern young children.

Purpose. To analyze the possible impact of iron supplementation on memory and attention of adolescent boys, given their initial iron stores.

Materials and methods. 122 adolescent boys without preexisting chronic conditions (mean age 14.8; 0.9 years), full-time students of Samara Cadet Corps, were included. We divided the children into two groups: the ID group consisted of 23 (3 of them with IDA) subjects and the healthy control group consisted of 99 subjects. Iron supplementation (iron (III) polymaltose hydroxide, syrup, or chewable tablets) was carried out for 30 days at a dose of 15 mg/day (1.5 ml) in children with normal iron stores and red blood counts at study inclusion, 2.5 mg/kg/day in children with iron deficiency without anemia and 5 mg/kg/day for children with IDA.

Memory and attention were assessed by ten words memorization task, Grobov's red-black tables, and the Burdon proof test.

Results. We found no significant changes in average and maximum number of memorized words, number of words reproduced in the first attempt, and the percentage of children who reproduced all words in five attempts ($p>0.05$) after supplementation in the ID group. In the control group, there were also no changes in average and maximum number of memorized words, however, the number of words correctly reproduced on the first attempt significantly increased: 7 (5; 8) versus 6 (5; 7) words ($p=0.004$). In the ID group, we found a trend toward a completion time reduction in attention switching task. In the control group, there was a significant improvement in almost all indicators of attention switching task. The boys of the ID group had a reduction in the total execution time of

Bourdon's proof test (182.3; 61.7 vs 215.4; 53.4, $p=0.029$). In the healthy control group we also found a reduction in completion time of the Bourdon proof test (174.3; 40.8 vs 198.4; 50.2, $p<0.001$) and an improvement of power score (0.28 (0.21; 0.40) vs 0.34 (0.23; 0.41), $p=0.039$). The integral score showed a decrease in low and below-average marks in both groups being significant in the control group (from 38.4% (38) to 19.2% (19), $p=0.003$).

Conclusion. Iron supplementation had a moderate positive effect on memory and attention in adolescent boys with initially normal serum ferritin levels. In boys suffering from ID, the positive effect was insignificant, which may be due to insufficient duration of therapy.

Keywords: children, iron deficiency, iron deficiency anemia, memory, cognition

■ ВВЕДЕНИЕ

Литературные данные о влиянии дефицита железа (ДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА) и их последующей коррекции на когнитивные возможности характеризуются высокой неоднородностью. Многие исследования показывают необратимые последствия ДЖ, особенно развивающегося в раннем возрасте, на развитие детей [1, 2]. Кроме того, выявлена взаимосвязь ДЖ с различными нейрокогнитивными нарушениями, в первую очередь с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания [2, 3], что объясняется участием железа в процессах миелинизации в ЦНС [4, 5], организации полосатого тела, гиппокампа, мозолистого тела [5, 6] и ветвления дендритов нейронов коры головного мозга [5]. Кроме того, железо активно участвует в метаболизме нейромедиаторов ЦНС, в первую очередь дофамина, а также серотонина и γ -аминомасляной кислоты [7], а его дефицит приводит к изменению плотности и активности D1- и D2-дофаминовых рецепторов [8]. С другой стороны, некоторые исследования вообще не выявляют значимого влияния ДЖ на когнитивное развитие [9] или даже говорят о негативном влиянии избыточной саплементации железа в младенчестве на дальнейшее развитие [10]. При этом большинство исследований касаются детей младшего возраста, и степень влияния ДЖ, развивающегося в подростковом возрасте, до сих пор неизвестна, как и потенциальная польза от его коррекции или дополнительной саплементации железа.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможное влияние саплементации железа мальчикам-подросткам с учетом первоначального состояния запасов железа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ФГКОУ «Самарский кадетский корпус Министерства внутренних дел Российской Федерации» методом сплошной выборки в рамках планового профилактического осмотра в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Критерии включения в исследование – возраст на момент проведения исследования от 12 до 15 полных лет, согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии не включения – отказ от участия в исследовании, диарея в течение 7 дней до лабораторного исследования, невозможность проведения общего анализа крови и/или биохимического анализа крови (образование сгустка, гемолиз, недостаточный объем материала для исследования).

Критерии исключения – острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся гипертермией, в течение всего периода исследования; возникновение любых побочных эффектов саплементации железа, включая головную боль, диарею, тошноту, боль в животе, запор, рвоту, изменение цвета эмали зубов, гастрит, зуд, сыпь, крапивницу, эритему, мышечные спазмы и миалгию, или любых других, за исключением изменения цвета кала.

При включении в исследование всем детям произведен забор венозной крови в пробирки Vacuette (Greiner, Австрия) с активатором свертывания (4,5 мл) для определения ферритина и С-реактивного белка в сыворотке и в пробирки Vacuette (Greiner, Австрия) с КЗ ЭДТА (4,5 мл) для проведения общего анализа крови. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в течение не более 3 часов с момента забора. Общий анализ крови проведен на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex, Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии, определение уровня ферритина и С-реактивного белка – на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus (Roche, Швейцария) иммунотурбидиметрическим методом. В соответствии с рекомендациями ВОЗ анемией считалось снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л, дефицит железа диагностировался при снижении уровня ферритина менее 15 нг/мл при нормальном уровне СРБ, определенном количественным методом [11]. Железодефицитная анемия устанавливалась при сочетании анемии и дефицита железа, латентный дефицит железа – при наличии дефицита железа и отсутствии анемии.

Детям с выявленным дефицитом железа проведено контрольное лабораторное исследование после 1 месяца перорального приема препаратов железа с целью определения эффективности проводимой терапии препаратами железа и принятия решения о ее пролонгации.

Все дети с 1-го по 31-й день исследования получали пероральные препараты железа. По результатам анализов в соответствии с описанными ниже лабораторными критериями дети разделены на три ветви: здоровые, с латентным дефицитом железа и с железодефицитной анемией.

В качестве препарата для саплементации железа использовался железа (III) гидроксид полимальтозат. По данным метаанализа, данная форма железа переносится лучше солевых препаратов железа, вызывает меньше нежелательных явлений [12] и при этом высокоэффективна в терапии ЖДА [13].

В соответствии с официальной инструкцией и физиологическими потребностями здоровые подростки получали 15 мг/сутки (1,5 мл) железа (III) гидроксид полимальтозата в виде сиропа 1 раз в день во время завтрака на 1–30-й день исследования включительно [14]. Дети с установленным латентным дефицитом железа получали 2,5 мг/кг/сутки, а с ЖДА – 5 мг/кг/сутки железа (III) гидроксид полимальтозата в виде жевательных таблеток в зависимости от массы тела 1 раз в день во время завтрака на 1–30-й день исследования включительно.

В соответствии с приказом Министерства внутренних дел Российской Федерации от 23.06.2020 № 444 «О некоторых вопросах продовольственного обеспечения

отдельных категорий сотрудников и иных категорий лиц в органах внутренних дел Российской Федерации в мирное время» (зарегистрирован в Минюсте России 24.09.2020 № 60013) все дети с момента поступления в кадетский корпус получали ежедневно 1 драже поливитаминного препарата ревит (аскорбиновая кислота 35 мг, ретинола пальмитат 1,38 мг, рибофлавин 1 мг, тиамин гидрохлорид 1 мг). Так как витамин С, по некоторым данным, улучшает биодоступность препаратов железа [15, 16] или как минимум не оказывает влияния на всасывание железа [17], данное назначение не отменялось и препараты принимались совместно.

При включении в исследование и по окончании 30-дневной саплементации для оценки памяти и внимания проведены пробы на запоминание 10 слов А.Р. Лурии, использованы красно-черные таблицы Горбова и корректурная проба Бурдона [18].

С помощью методики заучивания 10 слов оценивалась кратковременная и долговременная слухоречевая память. Для исключения заучивания подросткам предъявляли один из трех наборов слов, выбранный случайным образом. Испытуемому предлагается прослушать 10 слов, а затем воспроизвести в любом порядке. Затем такая процедура повторяется еще 4 раза. Полученные результаты оценивались по следующим показателям: объем слов, воспроизводимых на каждом этапе запоминания; характер воспроизведения (замены, повторы воспроизводимых слов, другие неточности); динамика объема воспроизводимых слов (равномерно возрастающая, с «провалами»); максимальный объем правильно воспроизведенных слов; среднее число воспроизведенных слов. С учетом этих оценочных критериев выделяются следующие уровни развития произвольной слуховой памяти: высокий уровень – с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивается, к пятому воспроизведению ребенок воспроизвел 9–10 слов, замены, повторы воспроизводимых слов, другие неточности отсутствуют, динамика объема воспроизводимых слов носит равномерно возрастающий характер; средний уровень – с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивается, к пятому воспроизведению ребенок воспроизвел 6–8 слов, замены, повторы воспроизводимых слов, другие неточности отсутствуют, динамика объема воспроизводимых слов носит равномерно возрастающий характер; низкий уровень – с каждым воспроизведением количество правильно названных слов не увеличивается – остается неизменным или уменьшается, к пятому воспроизведению ребенок воспроизвел 1–5 слов, присутствуют замены, повторы воспроизводимых слов или другие неточности, динамика объема воспроизводимых слов носит неравномерный характер.

С использованием красно-черных таблиц Горбова помимо основных свойств активного внимания также диагностируется темп психомоторных реакций и наличие истощаемости, устойчивости, концентрации и избирательности внимания. При оценке результатов определялось среднее время за первые две пробы, среднее число ошибок за первые две пробы, переключение внимания рассчитывалось как разница времени, затраченного на третью пробу, и суммы времени, затраченного на первую и вторую пробу.

Корректурная проба Бурдона предназначена для исследования степени концентрации и устойчивости внимания. При оценке результатов пробы учитывалось следующее: общее время выполнения, точность (процент правильно отмеченных букв от числа букв, которые нужно было отметить), продуктивность (пересчет числа обработанных знаков за 10 минут), устойчивость (сумма точности и продуктивности,

переведенных в баллы), устойчивость за каждый временной отрезок (число обработанных знаков, разделенное на число затраченных секунд) и график устойчивости, по которому определялась утомляемость (снижение устойчивости за минуту), вработываемость (повышение устойчивости за минуту), плато или зигзагообразная кривая.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft Inc.). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова – Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W -критерий Уилкоксона.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование включено 136 подростков, исключено из исследования в связи с возникновением острых инфекционных заболеваний 14 человек, в окончательный анализ вошло 122 человека. Дети разделены согласно вышеописанным критериям на две группы: основная – с железодефицитными состояниями, 23 человека (из них 3 с ЖДА), группа сравнения – здоровые, 99 человек. Средний возраст подростков составил 14,8; 0,9 года, возраст в группах сравнения не отличался: в основной группе – 14,6; 0,9 года, в группе сравнения – 14,8; 0,7 ($p=0,278$). В соответствии с правилами приема в учебное заведение все дети были в I (80 – 65,6%) и II группах здоровья. Основные показатели красной крови и запасов железа детей групп сравнения до саплементации представлены в табл. 1.

Показатели памяти и внимания детей с ЖДС и здоровых до саплементации представлены ранее [19] и практически не различались.

После проведения саплементации в группе детей, страдающих ЖДС, достоверных изменений результатов пробы с запоминанием 10 слов не обнаружено: расчет W -критерия Уилкоксона не показал различий в среднем числе запомненных слов ($p=0,242$), максимальном числе запомненных слов ($p=0,212$) и числе слов, воспроизведенных в первую попытку ($p=0,135$). Процент детей, которые за пять попыток воспроизвели все слова, остался практически неизменным: до лечения – 43,5% (10), после лечения – 47,8% (11) ($p=1$). В группе сравнения также не обнаружено изменений среднего ($p=0,507$) и максимального ($p=0,591$) числа запомненных слов, однако

Таблица 1

Основные показатели красной крови и запасов железа в группах сравнения

Table 1

Main results of CBC and iron status in comparison groups

Показатель	Основная группа, n=23	Группа сравнения, n=99	p	Всего, n=122
Эритроциты*, $\times 10^{12}/л$	4,85 (4,56; 4,99)	4,9 (4,74; 5,19)	0,012	4,9 (4,74; 5,10)
Гемоглобин*, г/л	131,1; 11,7	142,6; 9,3	<0,001	140,4; 10,7
Сывороточный ферритин*, мкг/л	10,6; 3,3	37,5; 17,1	<0,001	32,5; 18,7
С-реактивный белок**, мг/л	1,14; 1,9	0,89; 1,5	0,303	0,93; 1,6

Примечания: * нормальное распределение, М; m; ** распределение, отличное от нормального, Me (Q_1 ; Q_3).

достоверно увеличилось число слов, правильно воспроизведенных в первую попытку, – 7 (5; 8) против 6 (5; 7) слов ($p=0,004$). Помимо этого, в основной группе и в группе сравнения произошло снижение доли детей с патологической кривой запоминания (табл. 2), характеризующей утомление и эмоциональную вялость (различия достоверны).

Интегральная оценка пробы у большинства детей, также как и до проводимой терапии, показала высокий уровень слуховой памяти (82,6% (19) в основной группе и 61,6% (61) в группе сравнения, $p=0,087$) с отсутствием значимых различий по сравнению с результатами до терапии.

Исследование переключения внимания в основной группе показало тенденцию к сокращению времени выполнения заданий ($p>0,05$) и достоверное снижение числа ошибок в 1-й и 2-й пробе (табл. 3). В группе сравнения на фоне саплементации произошло достоверное улучшение практически по всем показателям.

По результатам корректурной пробы Бурдона у детей основной группы произошло сокращение общего времени выполнения, у детей группы сравнения также сократилось время выполнения и улучшился показатель мощности, который характеризует время и правильность выполнения (табл. 4).

Интегральная оценка, также как и до лечения, показала у большинства детей средний уровень устойчивости внимания (рис. 1), однако в обеих группах произошло снижение доли детей с низкими показателями, причем в группе сравнения – достоверное (для произвольных таблиц $\chi^2=9,680$, $p=0,047$).

Таблица 2

Динамика частоты различных типов кривой запоминания в группах сравнения до и после саплементации железа

Table 2

Frequency changes of different types of memory curve in comparison groups before and after iron supplementation

Тип кривой	Основная группа, n=23		p	Группа сравнения, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Нормальная	56,5% (13)	56,5% (13)	0,317	46,5% (46)	48,5% (48)	0,773
Плато	4,3% (1)	0% (0)		4,0% (4)	1,0% (1)	
Снижение	8,7% (2)	0% (0)		3,0% (3)	1,0% (1)	
Зигзагообразная	30,4% (7)	43,5% (10)		46,5 (46)	49,5% (49)	

Таблица 3
Динамика результатов исследования внимания с использованием красно-черных таблиц Горбова
детей групп сравнения до и после лечения
Table 3
Dynamics of attention tests using Gorbov's red-black charts in comparison groups before and after treatment

Показатель		Основная группа, n=23		p	Группа сравнения, n=99		p
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Пр. 1	Время, сек.	133 (100; 200)	119 (105; 131)	0,136	110 (93; 146)	108 (90; 129)	0,002
	Ошибки, шт.	0 (0; 25)	0 (0; 0)	0,004	0 (0; 1)	0 (0; 0)	<0,001
Пр. 2	Время, сек.	132 (100; 228)	108 (89; 122)	0,061	115 (95; 137)	98 (84; 120)	<0,001
	Ошибки, шт.	0 (0; 24)	0 (0; 0)	0,006	0 (0; 0)	0 (0; 0)	<0,001
Среднее время, сек.		140 (97; 201)	115 (99; 126,5)	0,148	111 (94; 142,5)	106,5 (87; 125,5)	<0,001
Среднее число ошибок, шт.		0 (0; 24,5)	0 (0; 0)	0,657	0 (0; 1)	0 (0; 0)	<0,001
Пр. 3	Время, сек.	502 (453; 624)	425 (390; 532)	0,307	509 (401; 675)	485 (363; 600)	0,055
	Ошибки, шт.	24 (7; 38)	18 (6; 33)	0,922	27 (5; 40)	19 (3; 31)	0,013
Переключение, сек.		218 (55; 335)	210 (160; 310)	0,093	260 (127; 464)	274 (168; 380)	0,867

Анализ произвольных таблиц сопряженности выявил достоверные различия частот отдельных видов кривых в группе сравнения ($p=0,005$), но не в основной группе ($p=0,244$) (рис. 2).

Таким образом, саплементация железа оказала умеренное положительное влияние на память и внимание мальчиков-подростков с изначально нормальным уровнем сывороточного ферритина. У мальчиков, страдающих дефицитом железа, положительный эффект был незначительным, что может быть следствием недостаточной продолжительности терапии.

Таблица 4
Динамика результатов корректурной пробы детей групп сравнения до и после лечения
(абсолютные значения)
Table 4
Changes in the Burdon proof test results in comparison groups before and after iron supplementation
(absolute values)

Показатель	Основная группа, n=23		p	Группа сравнения, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общее время выполнения*, сек.	215,4; 53,4	182,3; 61,7	0,029	198,4; 50,2	174,3; 40,8	<0,001
Точность**, %	89,7 (82,4; 97,8)	88,2 (78,1; 95,7)	0,353	93,6 (88,2; 97,1)	93,5 (89,2; 97,7)	0,962
Мощность**	0,28 (0,22; 0,36)	0,24 (0,15; 0,35)	0,329	0,34 (0,23; 0,41)	0,28 (0,21; 0,40)	0,039
Продуктивность**, знаки	3145,6 (2623,5; 3927,3)	3600,0 (2781,1; 4628,6)	0,012	3323,1 (2728,5; 4018,6)	3692,3 (3207,9; 4312,8)	<0,001

Примечания: * нормальное распределение, M; m; ** распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃).



Рис. 1. Динамика итоговой оценки корректурной пробы детей групп сравнения до и после лечения

Fig. 1. Changes of the Burdon proof test integral score in the comparison groups before and after iron supplementation

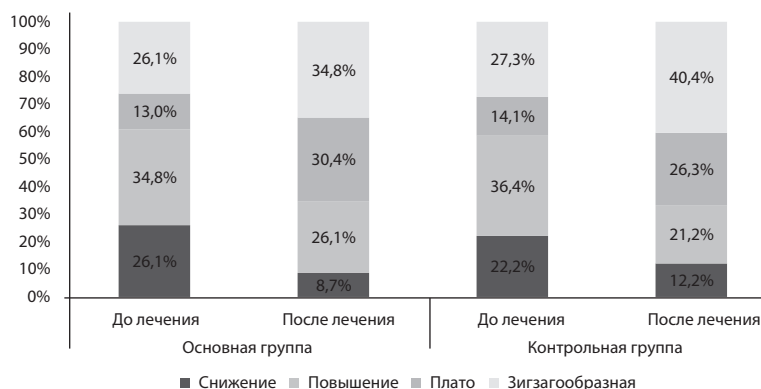


Рис. 2. Динамика частот различных видов кривых устойчивости внимания в группах сравнения до и после лечения

Fig. 2. Changes in frequencies of different types of attention span curves in comparison groups before and after treatment

Существующие литературные данные по вопросу возможного влияния дефицита железа и его устранения на когнитивные функции отличаются высокой неоднородностью. С одной стороны, значительная часть исследований показывает положительный эффект саплементации на отдельные показатели когнитивного развития. Например, в исследовании Scott S.P. et al. саплементация железа детям 12–16 лет в течение 6 месяцев привела к улучшению внимания и памяти, время реакции снизилось в два раза по сравнению с контролем [20]. По результатам Bruner A.B. et al., саплементация железа (325 мг сульфата железа 2 раза в день) в течение 8 недель девочкам 13–18 лет с латентным дефицитом железа привела к значимому улучшению результатов тестов на внимание и обучение по сравнению с отсутствием лечения [21]. Согласно

результатам Baumgartner J. et al., саплементация железа (50 мг сульфата железа) детям 6–11 лет с ДЖ и особенно с ЖДА улучшила вербальное и невербальное обучение и память [22]. А при изучении 18-недельной саплементации железа молодым женщинам (18–27 лет) выявлены не только положительные изменения скорости реакции при выполнении заданий на память и внимание, но и изменения активности головного мозга, выявленной по результатам ЭЭГ [23].

С другой стороны, несмотря на то что, по данным Luo R. et al., саплементация микронутриентных порошков, содержащих железо (6 мг в виде лактата железа), детям 6–11 месяцев в течение 6 месяцев привела к улучшению когнитивного развития по шкале Бейли, в целом у наблюдаемых детей произошло снижение индекса интеллектуального развития, а число детей с задержкой развития составило 49% [24]. Кроме того, отмечалось исчезновение эффекта после шестого месяца саплементации, а изменения индекса интеллектуального развития коррелировали с уровнем гемоглобина. Возможным объяснением может быть влияние саплементации не столько на дефицит железа, сколько на анемию. По данным Berglund S.K. et al., саплементация в известной группе риска ЖДС – у маловесных при рождении детей – не оказала влияния на когнитивные функции, однако снизила частоту поведенческих нарушений, причем как в возрасте 3 лет [25], так и в возрасте 7 лет [26]. В исследовании Ebenezer R. et al. дегельминтизация и саплементация железа (200 мг сульфата железа еженедельно) детям школьного возраста (средний возраст 114 мес.) не привели к улучшению результатов когнитивных тестов и академической успеваемости по сравнению с контролем [27]. Необходимо отметить, что саплементация была также неэффективной в отношении снижения распространенности анемии: по сравнению с уровнем при включении в исследование снижение в основной группе составило 3,7%, в контрольной – 5,5%, различия недостоверны.

Имеющиеся метаанализы также не смогли однозначно ответить на вопрос о потенциальном положительном эффекте саплементации железа на когнитивное развитие. У детей 2–5 лет выявлено небольшое улучшение когнитивных функций [28]. В то же время для подростков последний метаанализ не обнаружил ассоциации не только саплементации железа, но и запасов железа, латентного дефицита железа и ЖДА с когнитивными функциями [29].

Наше исследование отличалось, во-первых, невысокой продолжительностью саплементации – 30 дней, что преимущественно обусловлено отсутствием согласительных документов по продолжительности терапии латентного дефицита железа. В соответствии с имеющимися рекомендациями [30] препараты железа для коррекции ЛДЖ применяют в половинной терапевтической дозе от той, которая используется для лечения ЖДА, в течение 1–2 месяцев. При этом такой терапевтический план является эмпирическим, и его эффективность не была доказана в рандомизированных исследованиях [31]. Некоторые специалисты предлагают пролонгировать терапию при ЛДЖ до 6–12 месяцев [32], что, на наш взгляд, с учетом возможных побочных эффектов является избыточным. Кроме того, в нашем исследовании применен дифференцированный подход к выбору дозы железа в зависимости от изначального состояния его запасов в организме, что, несомненно, также оказало влияние на полученные результаты. Во всех названных выше исследованиях доза добавленного железа была одинаковой вне зависимости от того, страдал ли ребенок ЖДС или был здоров, таким образом, дети с ЖДА, очевидно, получили недостаточное количество

железа, тогда как здоровые дети – значительно более высокую дозу, чем в нашем исследовании, что может объяснять более скромное улучшение когнитивных показателей, полученное нами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с обнаруженным положительным влиянием на память и внимание саплементации железа в пределах физиологической потребности при условии изначально нормальных запасов железа в организме мальчики-подростки в период активного роста и особенно при повышенных физических и интеллектуальных нагрузках являются потенциальной группой профилактического вмешательства. В условиях дефицита железа саплементация не приводит к значимому улучшению когнитивных функций, что наиболее вероятно связано с недостаточной продолжительностью терапии. Необходимо проведение рандомизированных исследований для определения оптимальной продолжительности терапии латентного дефицита железа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barks A.K., Liu S.X., Georgieff M.K., Hallstrom T.C., Tran P.V. Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape. *Nutrients*. 2021;13(11):3857. doi: 10.3390/nu13113857
2. Ferreira A., Neves P., Gozzelino R. Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(3):126. doi: 10.3390/ph12030126
3. Pivina L., Semenova Y., Doşa M.D., Dauletyarova M., Björklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):1–10. doi: 10.1007/s12031-019-01276-1
4. Kolosova N.G., Bayandina G.N., Mashukova N.G., Geppe N.A. Iron exchange in the body and ways of correction of its abnormalities. *Trudnyj pacient*. 2011;9(8-9):54–58.
5. Greminger A.R., Lee D.L., Shrager P., Mayer-Pröschel M. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats. *J Nutr*. 2014;144(7):1058–1066. doi: 10.3945/jn.113.187732
6. Tran P.V., Dakoji S., Reise K.H., Storey K.K., Georgieff M.K. Fetal iron deficiency alters the proteome of adult rat hippocampal synaptosomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(11):R1297–R1306. doi: 10.1152/ajpregu.00292.2013
7. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr*. 2011;141(4):740S–746S. doi: 10.3945/jn.110.131169
8. Nnah I.C., Wessling-Resnick M. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):129. doi: 10.3390/ph11040129
9. Youssef M.A.M., Hassan E.S., Yassen D.G. Effect of iron deficiency anemia on language development in preschool Egyptian children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;135:110114. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110114
10. East P.L., Reid B., Blanco E., Burrows R., Lozoff B., Gahagan S. Iron supplementation given to nonanemic infants: neurocognitive functioning at 16 years. *Nutr Neurosci*. 2021;1–10. doi: 10.1080/1028415X.2021.2013399
11. World Health Organization. *Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control*. Geneva: World Health Organization. 2017.
12. Toblli J.E., Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–438. doi: 10.1055/s-0031-1296692
13. Agaoglu L., Torun O., Unuvur E., Sefil Y., Demir D. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):426–430. doi: 10.1055/s-0031-1296691
14. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. *Iron fact sheet for health professionals [Internet]*. Bethesda: National Institutes of Health Office of Dietary Supplements; 2020. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/#h2> [Google Scholar]
15. Gordeyeva O.B., Botvinyeva V.V. Current views on iron deficiency anemia in children and treatment optimization. *Medicinskiy sovet*. 2014;6:59–65. (in Russian)
16. Zharkova L.P. Iron preparation choice rationale for iron deficiency treatment in pediatrics. *Farmateka*. 2015;1(294):16–22. (in Russian)
17. Li N., Zhao G., Wu W. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2023644. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.23644
18. Rubinstein S.Ya. *Experimental methods of pathopsychology and their application in the clinic*. Moscow: Aprel-Press. 2010; 224 p.
19. Balashova E.A., Shadrina I.L., Pogodina A.A. Impact of iron deficiency on memory and attention of adolescent boys. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;3. Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=31766>. (in Russian)
20. Scott S.P., Murray-Kolb L.E., Wenger M.J. Cognitive Performance in Indian School-Going Adolescents Is Positively Affected by Consumption of Iron-Biofortified Pearl Millet: A 6-Month Randomized Controlled Efficacy Trial. *J Nutr*. 2018;148(9):1462–1471. doi: 10.1093/jn/nyx113
21. Bruner A.B., Joffe A., Duggan A.K., Casella J.F., Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348(9033):992–996. doi: 10.1016/S0140-6736(96)02341-0
22. Baumgartner J., Smuts C.M., Malan L. Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention in South Africa. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1327–1338. doi: 10.3945/ajcn.112.041004

23. Wenger M.J., Rhoten S.E., Murray-Kolb L.E. Changes in Iron Status Are Related to Changes in Brain Activity and Behavior in Rwandan Female University Students: Results from a Randomized Controlled Efficacy Trial Involving Iron-Biofortified Beans. *J Nutr.* 2019;149(4):687–697. doi: 10.1093/jn/nxy265
24. Luo R., Yue A., Zhou H. The effect of a micronutrient powder home fortification program on anemia and cognitive outcomes among young children in rural China: a cluster randomized trial. *BMC Public Health.* 2017;17(1):738. doi: 10.1186/s12889-017-4755-0
25. Berglund S.K., Westrup B., Hägglöf B., Hernell O., Domellöf M. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics.* 2013;131(1):47–55. doi: 10.1542/peds.2012-0989
26. Berglund S.K., Chmielewska A., Starnberg J. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2018;83(1-1):111–118. doi: 10.1038/pr.2017.235
27. Ebenezer R., Gunawardena K., Kumarendran B. Cluster-randomised trial of the impact of school-based deworming and iron supplementation on the cognitive abilities of schoolchildren in Sri Lanka's plantation sector. *Trop Med Int Health.* 2013;18(8):942–951. doi: 10.1111/tmi.12128
28. Thompson J., Biggs B.A., Pasricha S.R. Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131(4):739–753. doi: 10.1542/peds.2012-2256
29. Samson K.L.J., Fischer J.A.J., Roche M.L. Iron Status, Anemia, and Iron Interventions and Their Associations with Cognitive and Academic Performance in Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022;14(1):224. doi: 10.3390/nu14010224
30. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. *Pediatric hematology. Clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media. 2015; 656 p. (in Russian)
31. Tarasova I.S., Chernov V.M. Iron deficiency without anemia in children and adolescents: state of the problem and development prospects. *Pediatric Bulletin of the South Ural.* 2020;2:24–35. doi: 10.34710/Chel.2020.98.13.003. (in Russian)
32. Soppi E.T. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. *Clin Case Rep.* 2018;6(6):1082–1086. doi: 10.1002/ccr3.1529