


Лекция:

**Фармацевтическая опека при
железодефицитной анемии**

ФУНКЦИИ КРОВИ:

- **переносит кислород** от органов дыхания к тканям и диоксид углерода от тканей к органам дыхания;
- **доставляет питательные вещества** из органов пищеварения к тканям, а продукты обмена к органам выделения;
- участвует в **регуляции** водно-солевого **обмена** и кислотно-щелочного **равновесия** в организме, в поддержании постоянной температуры тела (у теплокровных).

A microscopic view of numerous red blood cells, which are biconcave discs, scattered across the frame. The cells are a deep red color and are set against a light, almost white background. The lighting creates a sense of depth, with some cells appearing more prominent than others.

Анемией обозначается состояние, характеризующееся снижением содержания в крови гемоглобина и в большинстве случаев эритроцитов.

- На основании преобладающего механизма (не причины!) формирования анемии можно условно выделить несколько патогенетических вариантов:
железодефицитные; сидероахрестические (железонасыщенные);
железоперераспределительные; В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные;
гемолитические; анемии при костномозговой недостаточности; анемии при уменьшении объема циркулирующей крови; анемии по смешанным механизмам развития.

Железодефицитная анемия

Основными критериями ЖДА являются следующие:

- низкий цветовой показатель;
- гипохромия эритроцитов, микроцитоз;
- снижение уровня сывороточного железа;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки; снижение содержания ферритина в сыворотке.

Основными наиболее частыми причинами развития ЖДА являются:

1. Хронические кровопотери различной локализации.
2. Нарушение всасывания железа: энтериты различного генеза; синдром недостаточности всасывания; резекции тонкой кишки; резекция желудка с исключением двенадцатиперстной кишки.
3. Повышенная потребность в железе: беременность, лактация; интенсивный рост в пубертатный период; V_{12} -дефицитная анемия, леченная витамином V_{12} .
4. Нарушение транспорта железа (гипопропротеинемии различного генеза).
5. Алиментарная недостаточность.

Сидероахрестические

анемии

... содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако в связи с нарушением включения его в молекулу гемоглобина (в силу различных причин) железо не используется для синтеза гема...

Известны несколько вариантов сидероахрестических анемий:

Наследственные формы (аутосомные и рецессивные, чувствительные и рефрактерные к применению пиридоксина); связанные с дефицитом фермента гемсинтетазы (обеспечивающей включение железа в молекулу гема); связанные с нарушением синтеза гемоглобина из-за патологии его глобиновой части (талассемия). Эту группу целесообразно рассматривать в группе гемолитических анемий. **Приобретенные формы** (алкогольная интоксикация, хроническая свинцовая интоксикация, воздействие некоторых медикаментов, миелопролиферативные заболевания, кожная порфирия, идиопатические формы).

Критериями сидероахрестических анемий являются следующие:

- низкий цветовой показатель;
- гипохромия эритроцитов;
- повышенное (реже нормальное) содержание железа в сыворотке;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- нормальное или повышенное содержание ферритина в сыворотке;
- повышенное количество сидеробластов в костном мозге.

Железоперераспределительная анемия

одним из основных при АХЗ (анемия при хроническом заболевании) считается перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. Поступающее в организм и высвобождающееся из разрушающихся эритроцитов железо переходит главным образом в депо, где и накапливается в макрофагальных клетках в виде железосодержащего белка ферритина. Включение железа в эритроидные клетки костного мозга при этом снижено.

Критерии

железоперераспределительных анемий:

- нормохромный или умеренно гипохромный характер анемии;
- нормальное или умеренное сниженное содержание сывороточного железа;
- нормальная или сниженная железосвязывающая способность сыворотки;
- повышение содержания ферритина в сыворотке;
- повышение количества сидеробластов в костном мозге;
- клинико-лабораторные признаки активного процесса (воспалительного, опухолевого).-

Другие виды анемий:

- **V_{12} -дефицитные и фолиеводефицитные анемии;**
- **Гемолитические анемии;**
- **Анемии при костномозговой недостаточности;**
- **Анемия при уменьшении массы циркулирующих эритроцитов;**
- **Анемия с сочетанными патогенетическими механизмами**

По данным ВОЗ более половины населения различных стран страдают **железодефицитной анемией**. Она охватывает все возрастные группы населения, но чаще всего встречается у **детей, подростков и беременных женщин**. Во многих странах вопрос о предупреждении и лечении анемии становится социальной проблемой. Наличие железодефицитного состояния снижает качество жизни пациентов, нарушает их трудоспособность, вызывает функциональные расстройства со стороны многих органов и систем.

В детской популяции распространенность дефицита железа составляет от 17,5% у школьников до 30–60% у детей раннего возраста

30–60% у детей раннего возраста
составляет от 17,5% у школьников до

Последствия железодефицитного состояния

Доказано, что **дефицит железа, независимо от наличия анемии, сопровождается снижением активности иммунной системы** за счет нарушения синтеза интерлейкина-2, Т-киллеров.

Железодефицитная анемия – риск **преждевременных родов** в 2,66, низкий вес плода – в 3,1 раза выше, чем при нормальном уровне гемоглобина.

При длительном железодефицитном состоянии у детей раннего возраста определяют **нарушения миелинизации нервных волокон, формирования структур мозга, что сопровождается задержкой умственного и моторного развития.**

Показано значение железодефицита в возникновении эксцентрической **гипертрофии**



■ -распространение малярии

Частота гена серповидно-клеточной анемии в популяции человека:

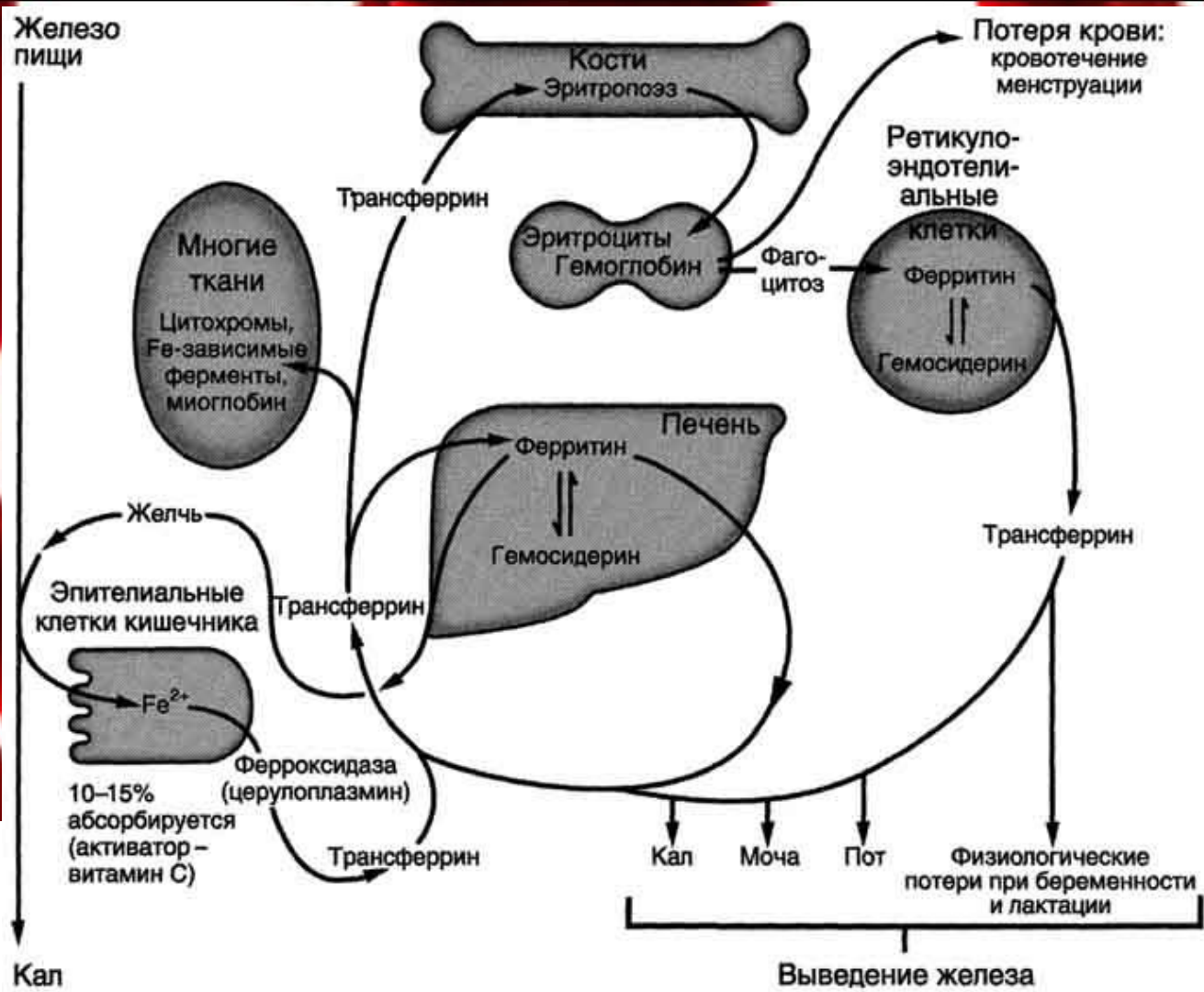
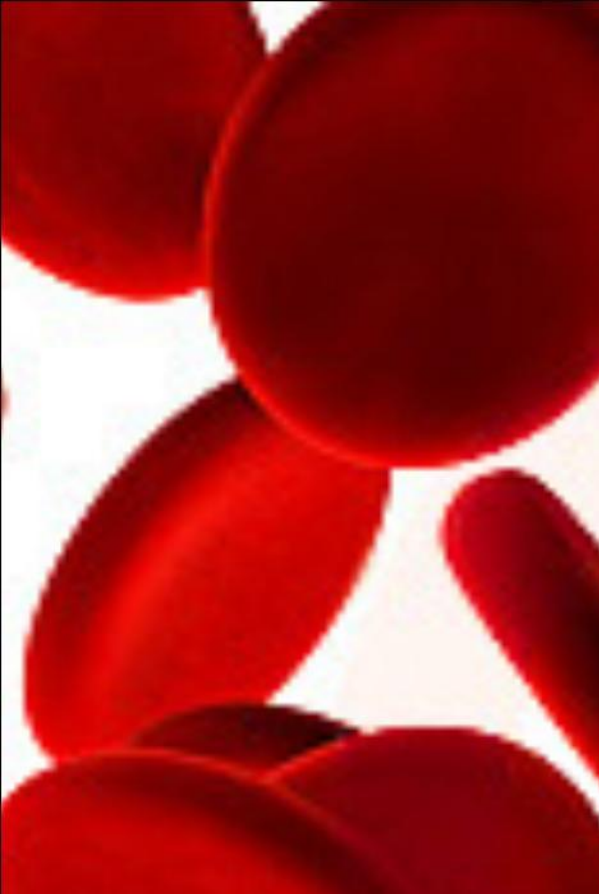
■ 1-10%

■ 11-20%



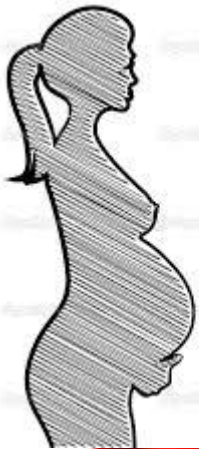
Помимо обычной формы гемоглобина - гемоглобина А - существует еще и другая, возникшая в результате генетической мутации и названная гемоглибином S. Эритроциты людей, у которых есть только эта форма гемоглобина, имеют характерную серповидную форму, в результате чего не способны проникать в тонкие капилляры и легко разрушаются. Это наследственное заболевание, получившее название серповидно-клеточной анемии, приводит к смерти в раннем возрасте.

Казалось бы, вредный ген гемоглобина S должен полностью исчезнуть из генофонда человека под действием естественного отбора, но в некоторых районах Земного шара до 25-30% людей (популяции гетерозиготны по этому гену) имеют обе формы гемоглобина). Оказалось, что такие люди устойчивы к жесточайшей форме малярии, а анемия у них практически не проявляется. Высокая частота встречаемости гемоглобина S наблюдается именно в тех районах мира, где малярия до недавнего времени была основным заболеванием.



Наиболее распространенные причины железодефицитной анемии у взрослых

- Кровопотери — повторные и длительные кровотечения маточные, желудочно-кишечные (язвенная болезнь, геморрой, язвенный колит), легочные (рак, бронхоэктазы).
- Повышенный расход железа — беременность, лактация, интенсивный рост, половое созревание, хронические инфекционные заболевания, воспалительные процессы и новообразования.
- Нарушение всасывания железа — резекция желудка, энтерит; прием лекарственных препаратов, снижающих всасывание железа.
- Снижение количества железа, поступающего с пищей.



Наиболее высокая потребность в железе наблюдается у детей первых лет жизни (около 1 мг в сутки), что связано с высокими темпами роста и развития; в период пубертата, особенно у девочек в связи с началом менструаций (**около 2 мг/сут**); у женщин детородного возраста, имеющих ежемесячные менструальные потери железа (**около 2,5 мг/сут**), у беременных женщин, особенно в III триместре беременности (**до 6 мг/сут**), что связано с ростом и формированием плода и увеличением количества эритроцитов у матери, у кормящих женщин (**около 3 мг/сут**). Наиболее низкая потребность в железе характерна для взрослых мужчин — около **1 мг/сут**, что сопоставимо с потребностью ребенка первого года жизни

Наиболее распространенные причины железодефицитной анемии у детей

У детей потребность в железе на 1 кг массы тела значительно больше, чем у взрослых, так как детскому организму железо требуется не только для процессов кроветворения, но и для интенсивного роста тканей.

Дети страдают гораздо больше, чем взрослые. По имеющимся данным, в Украине от железодефицитной анемии страдает около 60% детей дошкольного возраста и треть школьников



первое полугодие жизни - не менее 6 мг железа в сутки (60% от суточной потребности взрослого),



Второе полугодие – 10мг (как взрослый)



подростковый возраст (11-18 лет) – 12 мг в сутки.

Причины:

- 1.недостаточное поступление железа в организм плода (недоношенная беременность, анемия у матери, поздний токсикоз беременности);
- 2.искусственное вскармливание (у детей до 1 года);
- 3.острые и/или хронические инфекционные заболевания;
- 4.несбалансированное питание — преобладание в пищевом рационе мучных и молочных блюд, в которых содержание железа относительно невелико;
- 5.недостаточное употребление мясных продуктов;
- 6.интенсивный рост.

Железодефицитные состояния

1. латентный дефицит железа — уровень железа ферритина и насыщение трансферрина уменьшены, уровень гемоглобина снижен, клинические признаки дефицита железа отсутствуют;
2. железодефицитная анемия (клинически выраженный дефицит железа) — заболевание, при котором снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо; в результате нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях.

1. Симптомы скрытого недостатка железа

- слабость, повышенная утомляемость;
- беспокойство, недостаточная концентрация внимания;
- снижение трудоспособности;
- психологическая лабильность;
- головные боли по утрам;
- пониженный аппетит;
- повышенная предрасположенность к инфекциям.

2. Симптомы железодефицитной анемии

Специфические:

- извращение вкуса (употребление мела, глины, яичной скорлупы, зубной пасты, сырых круп, сырого мяса, льда);
- извращение обоняния (привлекают запахи сырости, извести, керосина, выхлопных газов, ацетона, гуталина и др.).

Гипоксические:

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек; синюшность губ;
- одышка; тахикардия; колющие боли в сердце;
- слабость, постоянное чувство усталости; снижение эмоционального тонуса;
- отставание детей в психическом развитии.

Синдром поражения эпителиальных тканей :

- сухость кожи; ломкость, выпадение волос;
- ломкость и исчерченность ногтей;
- трещины кожи ног и рук; стоматит;
- снижение мышечного тонуса, мышечная слабость;
- императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи при смехе и чихании, ночное недержание мочи;
- поражение желудка и кишечника — неустойчивый стул, нарушение желудочной секреции, у 50% больных — атрофический гастрит.

Гематологический синдром:

- снижение количества эритроцитов до $1,5-2,0 \times 10^{12}/л$,
- снижение гемоглобина у детей первых 5 лет жизни ниже 110 г/л, у детей старше 5 лет и взрослых — ниже 120 г/л;
- снижение цветового показателя меньше 0,85.

Частота наиболее распространенных симптомов ЖДА в различных возрастных группах

Симптомы ЖДА	Частота (%)		
	Взрослые	Дети	Подростки
Мышечная слабость	97	82	-
Головная боль	68	-	21
Снижение памяти	93	-	8
Головокружения	90	-	30
Кратковременные обмороки	17	-	3
Артериальная гипотония	87	22	-
Тахикардия	89	-	-
Одышка при нагрузке	89	48	51
Боли в области сердца	81	-	-
Симптомы гастрита	78	-	4
Извращение вкуса	31	79	-
Извращение обоняния	14	27	-

Принципы рациональной терапии железодефицитной анемии

- Невозможно ликвидировать дефицит железа, и тем более железодефицитную анемию, без препаратов железа — лишь диетой, состоящей из богатых железом продуктов. Железа из лекарственных препаратов может всосаться в 15-20 раз больше, чем из пищи.
- При лечении железодефицитных состояний предпочтение отдается пероральным препаратам железа. Лечение препаратами железа следует начинать с малых доз, повышая их через несколько дней во избежание передозировки и токсических реакций.
- Для коррекции железодефицитных состояний в организм должно поступать ежедневно около 0,5 мг железа/кг массы тела. Так как в норме из желудочно-кишечного тракта всасывается только 10%, а при анемиях — до 25% железа, то следует назначать около 2 мг/кг массы тела, что составляет у взрослых **100-200 мг Fe (II)** в сутки. Более высокие дозы бессмысленны (так как всасывание железа ограничено физиологическими механизмами) и только усиливают побочные эффекты.
- Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов. Следует продолжать прием препаратов железа до нормализации содержания трансферина. Суточная потребность: мужчины – 8 мг, юноши – 11 мг, девушки – 15 мг, женщины – 18 мг

Суточная потребность: мужчины – 8 мг, юноши – 11 мг, девушки – 15 мг, женщины – 18 мг

Продукты	Содержание железа, мг/100 г	Продукты	Содержание железа, мг/100 г
Мясо и рыба		Молоко и молочные продукты	
почки	7,9	молоко цельное и обезжиренное	0,1
печень	6,6	молоко сгущенное	0,2
сердце	4,6	молоко в порошке	0,2
говядина тощая	2,9	яйцо целое	2,7
ветчина копченая	2,5	желток	7,2
свинина (в среднем)	2,3	белок	0,2
курица	1,5	Овощи	
рыба (в среднем)	0,7	шпинат	3,0
Крупы и зерновые		зеленый горошек	1,9
овсяные хлопья	4,5	брюссельская капуста	1,3
пшеница	3,3	помидоры	0,6
рис	0,8	лук, капуста, сельдерей, салат	0,5
Фрукты		Разное	
чернослив	3,9	дрожжи пивные	18,2
изюм	3,3	дрожжи пекарские	4,9
финики сушеные	2,1	патока	6,0
малина, смородина	0,9	грибы	1,0
виноград, персики	0,8	мед	0,9
бананы, черника	0,6		
яблоки, груши	0,3		
вишня, грейпфруты	0,2		

Продукты	Содержание железа, мг/100 г	Продукты	Содержани е железа, мг/100 г
Мясо			
кровь говяжья, свиная	60	шоколад	20
конина	50	красная капуста	18
кровь телячья	40	дрожжи сушеные	18
кровь кур	30	листья сельдерея	16
мясо кролика	15	соя	12—13
печень говяжья	12	укроп	12
Разное		бобы	10
орехи лесные	25	сыр (эмментальский, пармезан)	10
салат эндивий и цикорий	25	сушеные груши	5.4

Мясо, особенно красное (телятина, говядина, баранина), является лучшим источником гемового железа, из него усваивается 20–25% железа. Железо из курицы и свинины усваиваются в меньшей степени. А в печени и рыбе железо содержится в виде ферритина и гемосидерина, поэтому усваивается еще хуже

Во многих продуктах растительного происхождения и грибах содержатся большие количества железа, однако представлено оно **в виде солей, обладающих низкой биодоступностью**, из-за чего всасывается в кишечнике лишь незначительный его процент (1–7%). В продуктах животного происхождения железо представлено **в виде гема**, что обеспечивает его высокую всасывательную способность (биодоступность 25–30%)

Негемовое железо (овощи, фрукты, орехи) усваивается плохо (1–7%), причем на его усвоение влияет много факторов, которые могут как улучшать, так и ухудшать его всасывание. Так, усиливают всасывание железа: витамин С (особенно много в цитрусовых), соляная кислота (содержится в желудочном соке), фруктоза (фрукты, мед). Ухудшают всасывание железа: препараты, снижающие кислотность желудочного сока (антисекреторные препараты, антациды), кальций (много в молочных продуктах), оксалаты (шпинат, капуста, свекла, орехи, шоколад, чай и пр.), полифенолы (какао, кофе, черный и некоторые виды травяного чая), фитиновая кислота (гречские орехи, миндаль, бобовые, отруби)

Вещества, влияющие на всасывание негемового железа

Усиливают всасывание железа	Подавляют всасывание железа
Аскорбиновая кислота	Танины
Лимонная кислота	Фитины
Янтарная кислота	Карбонаты
Яблочная кислота	Оксалаты (чай, кофе, рис, зерно, кукуруза, шоколад, шпинат, молоко)
Фруктоза	Фосфаты
Цистеин	Этилендиаминтетрауксусная кислота (консервант)
Сорбит	Антацидные препараты
Никотинамид	Тетрациклины
Мясо	
Рыба	
Аминокислоты	

Торговое название	Состав лекарственной формы		Форма выпуска
ПРЕПАРАТЫ ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА			
ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТ			
Гемофер пролонгатум	Железа сульфат	325 мг	Драже
ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖЕЛЕЗА ХЛОРИД			
Гемофер	Железа хлорид	157 мг/мл	Раствор для внутреннего применения
ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖЕЛЕЗА ФУМАРАТ			
Хеферол	Железа фумарат	350 мг	Капсулы
ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖЕЛЕЗА ГЛЮКОНАТ			
Ферронал	Железа глюконат	0,3 г	Таблетки
Раствор сахара окисного железа (железное вино)	Железа сахарат	73,9 г/кг	Раствор для внутреннего применения
	Сахар рафинад	107,8 г/кг	
КОМПЛЕКСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДВУХВАЛЕНТНОЕ ЖЕЛЕЗО			
Активферрин	Железа (II) сульфат	113,85 мг	Капсулы
	D, L - серин	129 мг	
	Железа (II) сульфат	47,2 мг/мл	Капли
	D, L - серин	35,6 мг/мл	
	Железа (II) сульфат	171 мг/5 мл	Сироп
	D, L - серин	129 мг/5 мл	
Гино-Тардиферон	Железа (II) сульфат	256,3 мг	Драже
	Кислота фолиевая	0,35 мг	
	Кислота аскорбиновая	30 мг	
	Мукопротеоза	80 мг	
Сорбифер Дурулес	Железа (II) сульфат	320 мг	Таблетки, покрытые оболочкой
	Кислота аскорбиновая	60 мг	
Тардиферрон	Железа (II) сульфат	256,3 мг	Таблетки-депо
	Кислота аскорбиновая	30 мг	
	Мукопротеоза	80 мг	

Фенотек	Железа (II) сульфат	150 мг	Капсулы
	Кислота аскорбиновая	50 мг	
	Рибофлавин	2 мг	
	Тиамин мононитрат	2 мг	
	Никотинамид	15 мг	
	Пиридоксина гидрохлорид	1 мг	
	Кальция пантотенат	2,5 мг	
Ферроплекс	Железа (II) сульфат	50 мг	Драже
	Кислота аскорбиновая	30 мг	
Витафер	Железа (II) фумарат	175 мг	Капсулы
	Кислота аскорбиновая	75 мг	
	Цианокобаламин	30 мкг	
	Кислота фолиевая	200 мкг	
	Тиамин хлорид	3,5 мг	
	Рибофлавин	3,5 мг	
	Никотинамид	15 мг	
	Пиридоксина гидрохлорид	2 мг	
	Кальция пантотенат	5 мг	
Ранферон	Железа (II) фумарат	305 мг	Капсулы
	Кислота фолиевая	0,75 мг	
	Цианокобаламин	5 мкг	
	Кислота аскорбиновая	75 мг	
	Цинка сульфат	5 мг	
Тотема	Железа (II) глюконат	5 мг/мл	Раствор для внутреннего применения
	Марганца глюконат	0,133 мг/мл	
	Меди глюконат	0,07 мг/мл	

ПРЕПАРАТЫ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

Мальтофер	Железа (III) в виде гидроксид полимальтозного комплекса	50 мг/5 мл	Капли
	Железа (III) в виде гидроксид полимальтозного комплекса	10 мг/мл	Сироп
	Железа (III) в виде гидроксид полимальтозного комплекса	100 мг	Таблетки
Феррамин-Вита	Железа (III) аспарагинат (в перерасчете на Fe(III))	60 мг	Таблетки
	Рибофлавин	25 мг	
	Никотинамид	15 мг	
	Кислота фолиевая	0,2 мг	
	Цианокобаламин	0,025 мг	
Ферростат	Железа (III) карбокси-метилцеллюлоза	0,028 г	Таблетки
Феррум лек	Железа (III) в виде гидроксид полимальтозного комплекса	50 мг/5 мл	Сироп
	Железа (III) в виде гидроксид полимальтозного комплекса	100 мг	Таблетки

ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖЕЛЕЗО

Витрум	Железо	18 мг	Таблетки, покрытые оболочкой
Витрум центури	Железо	9 мг	Таблетки, покрытые оболочкой
Витрум циркус с железом	Железо	15 мг	Таблетки
Витрум юниор	Железо	18 мг	Таблетки, покрытые оболочкой
Витрум пренатал	Железо	60 мг	Таблетки шипучие
Мультибионта юниор	Железо	3 мг	Таблетки шипучие
Мультивитамины «Дейли с железом»	Железо	18 мг	Таблетки
Мультивитамины форте	Железо	10 мг	Таблетки
Мультивитамины и минералы	Железа сульфат	5 мг	Таблетки
Мультивитамины с железом	Железа фумарат	12, 17 мг	Таблетки

Для улучшения всасывания соли двухвалентного железа комбинируют с органическими кислотами, аминокислотами и другими соединениями.

Предпочтение отдается пероральным формам, так как по сравнению с парентеральным введением скорость восстановления уровня гемоглобина почти не отличается, а количество побочных эффектов резко снижено.

Прием препаратов железа рекомендуется за 1 час до еды, предпочтительно в вечернее время, так как процесс абсорбции железа увеличивается во второй половине суток.

Уникальное вспомогательное вещество – мукопротеаза, благодаря которому железо **очень медленно высвобождается** в желудочно-кишечном тракте (на протяжении 5-6 часов, причем не в желудке, а в основном в начальных отделах **тонкого кишечника**). Это важно, поскольку слизистая оболочка желудка не контактирует с железом, поэтому не возникает столь высокого риска развития тошноты, боли в животе, в отличие от препаратов железа в виде жидких форм или с быстрым высвобождением железа.

Сравнительная характеристика препаратов железа

Характеристики	Соли железа (II)	Железо (III) — ГПК
Эффективность	Высокая	Высокая
Безопасность	Низкая	Очень высокая
Всасывание	Пассивное (диффузия)	Активное, контролируемое
Острая токсичность	Высокая	Очень низкая
Хроническая токсичность	Высокий риск перегрузки железом	Очень низкая
Окислительные повреждения	Индукция окислительного стресса	Нет окислительного стресса
Соблюдение схемы приема препарата	Частый отказ	Отличное
Вкус	Металлический привкус	Приятный
Окрашивание зубов	Есть	Практически отсутствует
Переносимость ЖКТ	Частые побочные эффекты	Отличное
Взаимодействие с пищей	Снижение биодоступности	Нет взаимодействия

Побочные эффекты при приеме препаратов железа

- желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, кишечная колика, поносы/запоры;
- потемнение зубов;
- ложная реакция на скрытую кровь в кале;
- гиперемия лица, чувство жара (редко);
- аллергические реакции (редко);
- снижение АД;
- тахикардия.

Лечение:

- вызывание рвоты,
- прием молока и яиц для образования железобелкового комплекса,
- промывание желудка 1% раствором NaHCO_3 для образования труднорастворимого карбоната железа.
- в дальнейшем дают дефероксамин 5-10 г в 100 мл физиологического раствора через желудочный зонд, а также 0,5-1 г внутримышечно или, если пациент в шоке, 15 мг/кг/ч в виде длительной инфузии в течение 3 дней. Дефероксамин — слабое основание, обладающее высокой избирательностью к железу и образующее с ним хелатные соединения, которые не всасываются в кишечнике и легко удаляются из крови через почки.

Отравления бывают редко. Однако возможны!

Прием более чем 2 г смертелен, при приеме меньше 1 г (сульфат железа) в течение от одного до нескольких часов развивается **геморрагический гастроэнтерит, некроз с тошнотой, кровавой рвотой, кровавым поносом и сосудистым шоком**. Смерть может наступить через 8-12 часов после приема. После отравления часто остаются острые рубцы в области желудка (пилоростеноз) и значительные повреждения печени.

