

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК: 616.155.194.8-07-053.31

НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ И
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ:
ВЗГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТЬ I

Н.М. Пясецкая

Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л.Шупика
(г. Киев, Украина)

Ключевые слова: новорожденные дети, дефицит железа и его механизм и причины развития, профилактика, лечение, гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа в каплях.

Резюме. В статье приведены современные взгляды на развитие железодефицитных состояний у новорожденных детей. Представлены основные клинические характеристики железодефицитных состояний, принципы их диагностики, а также профилактики и лечения гидроксид-полимальтозным комплексом 3-х валентного железа в каплях.

Обмен железа и его роль для организма

Железо – основной составной элемент клеток и тканей человеческого организма, принимающий участие в росте клеток и их пролиферации.

Железо в организме распределяется в виде:

- функционального железа (гемоглобин – 60 % железа, миоглобин-белок, переносящий O₂ в мышцах

– 9 %, гемовые и негемовые ферменты – 1 %);

- транспортного железа (трансферрин);

- депонированного железа (ферритин, гемосидерин) – 30%.

Депо железа - величина непостоянная. Она представляет разницу между поступившим и выделенным из организма железом (рис. 1).

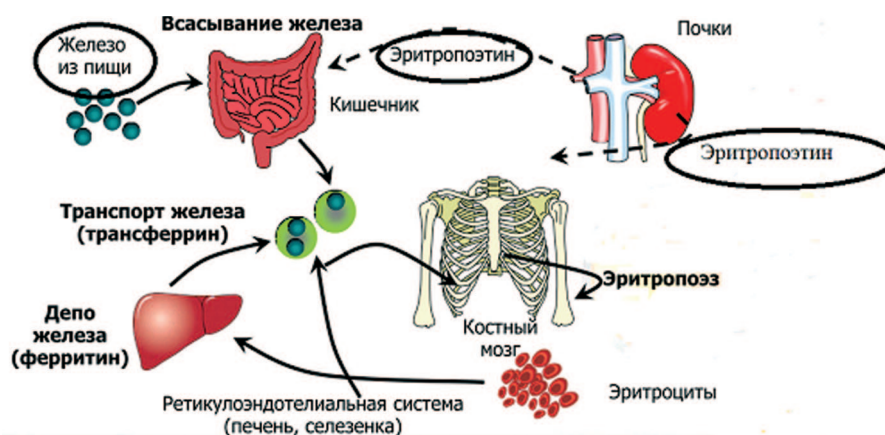


Рис.1. Обмен железа в организме. Адаптировано из работы Crichton R.R. et al. (2008).

(Взято из монографии по препарату Мальтофер.)

Железо участвует в транспорте и хранении кислорода

С участием железа осуществляется процесс окислительного фосфорилирования, метаболизм порфирина, синтез коллагена, работа лимфоцитов и гранулоцитов.

Железо - катализатор жизненно важных метаболических процессов за счет быстрого и обратимого перехода одной формы железа в другую – окиси Fe (III) и закиси Fe (II).

Вместе с эритропоэтином железо принимает участие в эритропоэзе (рис. 2). Необходимое количество эритроцитов поддерживается путем контроля их образования эритропоэтином (ЭПО), который вырабатывается в почках.

Железо обеспечивает трофику слизистых оболочек, кожи и ее дериватов через функцию Fe-зависимых ферментов.

В организме детей раннего возраста железо необходимо для нормального развития мозга, поэтому раннее развитие дефицита железа и ЖДА ассоциируется с отдаленными нарушениями неврологических и умственных функций.

Метаболизм железа – высокоорганизованный процесс, при котором железо, высвобождающееся при распаде гемоглобина и других железосодержащих белков, вновь утилизируют (рис. 3).

Проблема железодефицитных состояний у новорожденных детей:

Дефицит железа остается самой частой (70-80 %) причиной анемии в мире у детей раннего возраста и определяется физиологическими и патологическими факторами, а также особенностями питания. По данным Berglund S. И др. (2010) новорожденные с ЭНМТ (экстремально низкая

масса тела) при рождении имеют относительно высокий риск развития дефицита железа (ДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА), особенно если они находятся исключительно на грудном вскармливании. 25-85 % новорожденных детей с массой тела < 1500 г при рождении являются группой риска по развитию ЖДА в течение первого года

жизни. Недоношенные новорожденные с массой тела < 1000 г при рождении имеют дефицит железа с первых дней жизни. Уровень железа в печени уменьшается на 90%, сердце – на 55 %, мозге – на 40%. Снижение концентрации сывороточного ферритина < 35 мкг/л предполагает снижение содержания железа в печени и мозге более чем на 70%.

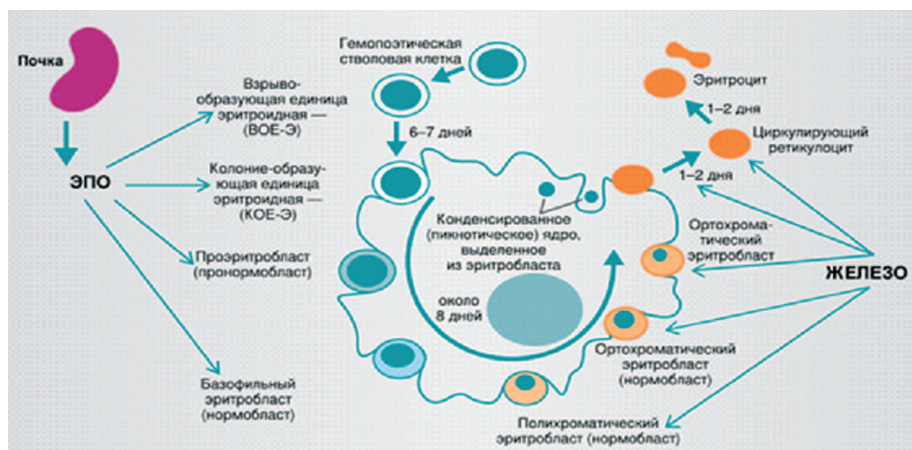


Рис.2. Постоянно присутствующие в костном мозге (КМ) макрофаги создают условия для развития ретикулоцитов (RTC) из эритроидных предшественников, и этот процесс регулируется в основном эритропоэтином (ЭПО). Между стадиями пронормобласта и нормобласта клетки делятся путем митоза, в результате из каждого пронормобласта образуется от 8 до 32 RTC (Borbolla J.R. et al., 2000). (Взято из монографии по препарату Мальтофер.)

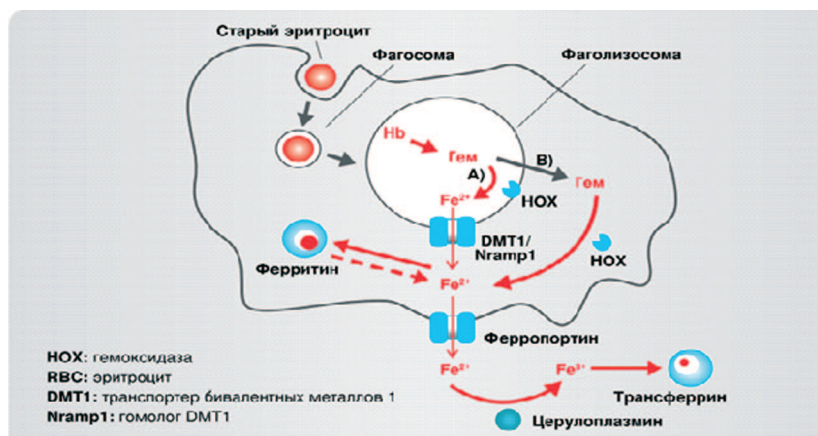


Рис.3. Разрушение эритроцита и повторное использование железа макрофагами РЭС. Разрушение гема гемоксидазой (НОХ) может происходить в фаголизосоме (А) или в цитолизе (В). Адаптировано из работы Beaumont et al. (2005). (Взято из монографии по препарату Мальтофер.)

Дефицит железа приводит к развитию железодефицитной анемии и создает неблагоприятный преморбидный фон, предрасполагающим к:

- развитию различных инфекций в результате снижения активности иммунной системы за счет нарушения синтеза ИЛ-2, Т-киллеров и др. (Н.А.Коровина, 1999);
- задержке умственного, психомоторного и физического развития. У детей в период интенсивного роста увеличивается потребность железа головным мозгом;
- нарушению миелинизации нервных волокон (Charman и Hall, 1995);
- нарушению метаболизма допамина (уменьшается количество D2 рецепторов в хвостатом ядре и повышается содержание допамина в нем). Это приводит к двигательным и поведенческим

нарушениям и связано со снижением уровня железа в тканях головного мозга. Нарушения могут быть обратимыми на фоне своевременной терапии препаратами железа.

Баланс железа в организме новорожденных и детей раннего возраста определяется его обменом, который отображает поступление, абсорбцию, транспорт и депонирование. Нарушения в обмене железа могут быть на каждом этапе этого сложного динамического процесса.

Единственным источником железа для плода является кровь матери, откуда оно проникает в плаценту с материнским трансферрином. Выделены основные механизмы, обеспечивающие положительный баланс железа у плода (табл. 1):

- Транспорт железа плоду является активным процессом, который идет против градиента кон-

центрации в пользу плода без обратной передачи.

• В клетках плаценты этот комплекс разрывается: трансферрин возвращается в кровь

матери, а железо путем экзоцитоза высвобождается в кровь плода и частично откладывается в виде ферритина в плаценте (Wohler, 1959).

Таблица 1

Основные механизмы, обеспечивающие положительный баланс железа у плода

Факторы	Механизмы и функции
Плацента	Активный «захват» железа. Утилизация Fe из гемоглобина матери. Активный «перенос» железа в одном направлении – из кровотока матери в кровотоки плода.
Фетальный трансферрин	Интенсивное насыщение железом за счет высокой активности трансферрина.
Ферритин плаценты	Создание резервного фонда. Адекватное снабжение плода железом при сидеропении у матери.
Ферритин плода	Медленная биотрансформация ферритина, что способствует максимальному сохранению фетальных запасов железа.

Плод получает железо от матери через плаценту в течение всей беременности, но наиболее интенсивно с 28-32-й недели (это объясняет небольшие запасы железа у детей родившихся преждевременно). Решающую роль в процессах антенатального поступления железа в организм плода играют состояние маточно-плацентарного кровотока и функциональный статус плаценты, при нарушении которых уменьшается поступление железа в организм плода.

Резко сокращают транспорт железа через плаценту от матери к плоду гестозы 2-й половины беременности, хронические и инфекционные заболевания у женщин и железодефицитная анемия (схема 1).

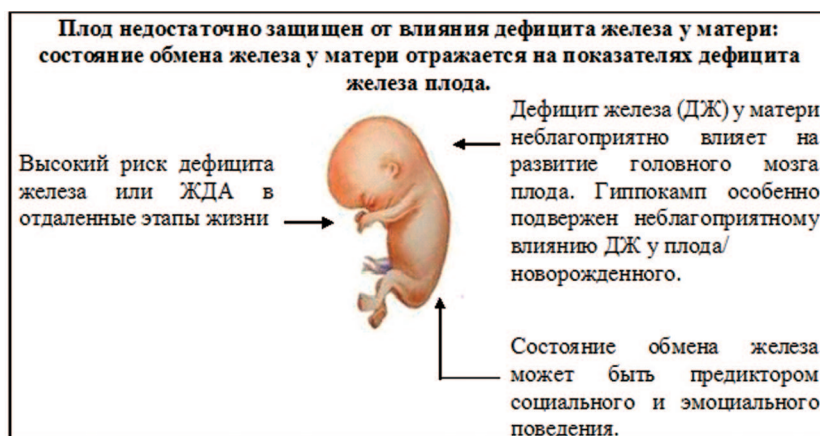


Схема.1. Влияние дефицита железа у матери на плод

Несмотря на совершенство механизмов трансплацентарной передачи железа, выраженный его дефицит у матери не проходит бесследно для плода. При многоплодной беременности железо, предназначенное для одного плода, распределяется между несколькими плодами, и потому с увеличением числа плодов уменьшается количество железа, поступающего

каждому из них. К более раннему развитию дефицита железа также приводят раннее клеммирование пуповины после рождения (до 30-45 сек) и любые перинатальные кровопотери (геморрагии и лабораторные заборы крови). Преждевременные роды также лишают новорожденного значительного количества железа в виду раннего рождения (табл. 2).

Таблица 2

Распределение железа у доношенных и недоношенных новорожденных (F.Oski, 1981)

Показатели	доношенные дети	недоношенные дети
Hb, г/л	190	190
железо Hb, мг	185	97
депонированное железо, мг	34	15
тканевое железо, мг	23	10
общее железо, мг	242	122

В организме доношенного ребёнка содержится около 300-400 мг железа, недоношенного - всего 100-200 мг. После рождения фетальные запасы железа пополняются за счёт утилизации гемоглобина при распаде так называемых «лишних» эритроцитов, содержащих HbF.

Неонатальные запасы железа (фетальные + железо разрушенных эритроцитов) расходуется на синтез гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов, необходимых для поддержания нормального обмена веществ и гомеостаза, а также на компенсацию естественных потерь (с калом, мочой, потом), на регенерацию клеток кожи, слизистых оболочек и т.д. Кроме того, ребёнку необходимо создавать резервы железа, обеспечивая положительный баланс железа.

Основной расход железа начинается на 6-8-й неделе после рождения и связан с интенсивным ростом ребенка и активацией эритропоэза. За фазой гиперхромии при высоком содержании Hb и RBC следует фаза гипохромии и микроцитоза (в 2-4 мес. - у недоношенных и в 5-6 мес. - у доношенных детей).

Потребности доношенного ребёнка до 3-4 мес. удовлетворяются за счёт эндогенного железа и молока матери, содержащего железо в среднем в количестве 0,5 мг/л, причём до 50% его (0,25 мг) всасывается в кишечнике с помощью специального белка лактоферрина. Однако уже к 5-6 мес. у доношенного и к 3-4 мес. у недоношенного ребёнка потребность в железе, составляющая 1 мг/сут, удовлетворяется за счёт указанных источников только на 1/4. Искусственное вскармливание коровьим или козьим молоком замедляет всасывание железа.

Причины, способствующие развитию железодефицитных состояний у новорожденных многочисленны, однако их можно разделить на три большие группы:

Антенатальные (обеспечивают трансплацентарный дефицит железа):

- Нарушение маточно-плацентарного кровотока и плацентарная недостаточность.
- Фето-материнские и фето-плацентарные кровопотери.
- Фето-фетальная трансфузия.
- Недоношенность.
- Многоплодие.
- Выраженный и длительный дефицит железа в организме матери, неблагоприятное течение беременности, прием во время беременности алкоголя, никотина.

Интранатальные:

- Быстрая (в первые 30 сек.) перевязка пуповины (запас железа снижается на 1/5, т.е. 20%) и/или неправильное положение новорожденного.
- Интранатальное кровотечение в результате травматических акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины.
- Родовая травма (кровоотечение в паренхиматозные органы, кровоизлияния в мозг или же-

лудочки мозга и др.).

Постнатальные:

- Пери- и постнатальные кровопотери.
 - Недостаточное поступление железа с пищей (неадекватное вскармливание, невозможность обеспечить потребность в железе энтеральным путем). По данным Американской Академии Педиатрии (2010), новорожденные с весом тела при рождении 2000-2500 г имеют высокий риск развития ЖДА, особенно если они находятся на грудном вскармливании и не получают обогащенных железом смесей. Эту анемию можно предотвратить путем применения добавок железа (в дозе 2 мг/кг в день), без каких-либо нежелательных эффектов для роста или заболеваемости.
 - Повышенная потребность в железе у детей с ускоренным темпом роста (недоношенные дети, новорожденные с крупной массой тела, дети второго полугодия).
 - Нарушение кишечного всасывания железа (синдром мальабсорбции, энтероколит новорожденных, хронические заболевания кишечника).
 - Нарушение транспорта железа из-за недостаточной активности и/или сниженного содержания трансферрина (врожденная атрансферринемия). Гипотрансферринемия/атрансферринемия - редкое заболевание, при котором практически не вырабатывается плазменный ТФ. Возникающие тяжелые расстройства метаболизма железа, сопровождающиеся сидеропеническим синдромом, ведут к накоплению железа в тканях (Brock J.H. et al., 1994; Hoffbrand A.V. et al., 1999).
 - Лабораторные заборы крови (макрометоды) приводят к развитию «лабораторных» анемий с потерей сывороточного железа.
 - Анемичная форма гемолитической болезни новорожденных (ГБН) (поздняя анемия при ГБН). На этиологическую роль ОЗПК при гемолитической болезни новорожденного (АВО-, Rh-конфликт и др.) в развитии ДЖ и/или ЖДА указывают Fisher и соавт. (1977) и многие авторы. По данным Pantlitschko A.C. и соавт. (1970) редукция гемоглобина при ОЗПК составляет 30%.
 - Эритропоэтинотерапия. Развитие функционального дефицита железа в результате активного эритропоэза (рис. 4). Эритропоэтинотерапия, проводимая без дополнительного введения железа, вызывает у недоношенных детей быстрое истощение депо железа с развитием ДЖ или ЖДА.
- Категории детей, предрасположенные к развитию дефицита железа:
1. Дети, родившиеся от женщин с:
 - многоплодной беременностью;
 - сидеропенией;
 - обострением хронических соматических и инфекционных заболеваний;
 - тяжелыми гестозами.
 2. Новорожденные, имеющие перинатальные кровопотери.
 3. Новорожденные, имеющие пре- и постнатальную гипотрофию, синдром ЗВУР, дизбакте-

риоз, перинатальные инфекции, рахит и др. Так, 50% новорожденных с синдромом ЗВУР имеют дефицит железа при рождении (уровень ферритина в пуповинной крови < 60 мкг/л, уровень Hb остается на нормальном уровне, а концентрация Fe в мозге снижается на 33 % и более).

4. Новорожденные, которые получали эритропоэтинотерапию (ЭПО-терапию).

5. Недоношенные новорожденные (раннее рождение лишает ребенка значительного количества фетального железа, наиболее интенсивный переход которого происходит в последнем триместре беременности).

6. Новорожденные, имеющие инфекционно-воспалительные заболевания. По мнению многих авторов изменения метаболизма железа, связанные с его дефицитом, происходят при инфекционно-воспалительных заболеваниях (инфекции TORCH – комплекса, вирусно-бактериальные, грибковые, микоплазменные, хламидийные, уреоплазменные и др.). При воспалительных процессах повышается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, туморнекротический фактор, интерферон- γ), которые вызывают гипоферремию путем индукции синтеза ферритина и депонирования железа в макрофагах и гепатоцитах.

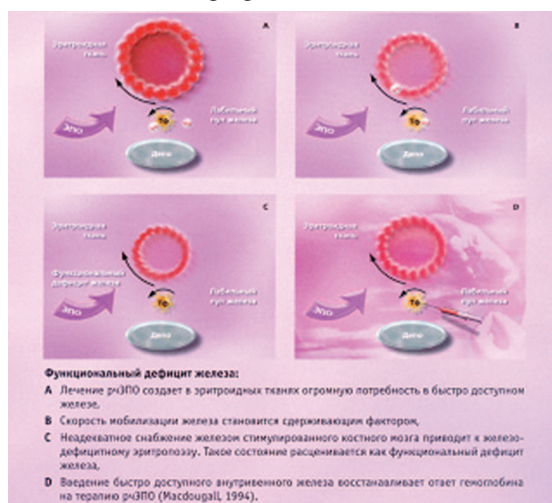


Рис.4. Функциональный дефицит железа (ФДЖ).

ФДЖ расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные или даже увеличенные общие запасы железа в организме. Впервые функциональный дефицит железа описан Eschbach с соавт. в 1997 г.

Литература

1. Казюкова Т.В. Стратегия лечения железодефицитной анемии у детей раннего возраста / Казюкова Т.В., Тулупова Е.В., Алиева А.М. // Педиатрия. – 2012. – Т.91, №4. – С.89-97.
2. Маликова Г.Б. Влияние антианемического препарата Мальтофер на показатели обмена железа у кормящих матерей и их детей, находящихся на грудном вскармливании / Г.Б. Маликова, М.В. Рассадина // Педиатрия. – 2005. – №4. – С.82-86.
3. Пясецька Н.М. Анемія новонароджених і дітей раннього віку: навч. посіб. для лікарів / Пясецька Н.М. – К., 2006. – 88с.
4. Пясецькая Н.М. Клинический взгляд на проблему железодефицитной анемии в неонатологии и педиатрии: лекция для врачей-практиков / Пясецькая Н.М. – К., 2004. – 16с.
5. Рюмина И. Ранняя анемия недоношенных новорожденных детей: профилактика и лечение / И. Рюмина, В. Зубков, М. Маркелова // Врач. – 2012. – №1. – С.61-64.

Механизм развития дефицита железа у новорожденных обеспечивается:

- высокой интенсивностью метаболических процессов в постнатальном периоде с быстрым истощением фетальных запасов железа;
- низкой активностью процессов реутилизации эндогенного железа;
- отсутствием полного покрытия физиологической потребности в железе (не < 0,5 мг/кг/сут) через питание.

Физиологическая потребность в железе обеспечивает:

- компенсацию текущих естественных потерь железа с калом, мочой, потом;
- расход железа для синтеза гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов;
- поддержание резерва железа для развития и роста организма.

Физиологическая потребность в железе составляет:

- Недоношенные дети 1,5-2 мг/кг/сут
- Дети до 6 мес. 0,5 мг/кг/сут
- Дети старше 6 мес. 1 мг/кг/сут

Непосредственной причиной развития ЖДА у новорожденных детей является имеющийся дефицит железа в организме, который зависит:

- от обеспеченности плода железом внутриутробно и
- от обеспеченности новорожденного железом после рождения (экзогенное поступление железа в составе грудного молока или смесей и утилизация железа из эндогенных запасов).

Развитию ЖДА у детей раннего возраста способствуют несколько основных причин:

- интенсивный рост (только за 1-й год дети утраивают свой вес и вырастают на 20–25 см);
- недостаток полученных запасов железа антенатально (недоношенные дети и дети от многоплодной беременности, дети от матерей с ЖДА, часто повторяющимися беременностями и родами);
- нарушения вскармливания (использование неадаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания, позднее введение мясных и овощных продуктов прикорма, потребление детьми цельного коровьего/ козьего молока в объеме свыше 400 мл/сут);
- наследственные ферментопатии (дефицит лактазы, кишечных дипептидаз и др.);
- врожденные аномалии кишечника, сопровождающиеся кровоточивостью (дивертикул Меккеля, полипоз кишечника и др.).

6. Сергеева А.И. Показатели феррокинетики и состояние эритропоза при ранней анемии недоношенных детей / А.И. Сергеева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Педиатрия. – 2006. – №1. – С.25-31.
7. Соболева Э. Эффективность ферропрепаратов и их побочные действия при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста / М.К. Соболева // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С.1-5.
8. Andrews N. C. Forging a field: the golden age of iron biology / N. C. Andrews // Blood. – 2008. – №112. – P.219-230.
9. Baker R.D., Gommittee on Nutrition. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency and children (0-3 years of age) / R.D. Baker // Pediatrics. – 2010. – №126. – P.1040-1050.
10. Beaumont C. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin / C. C. Beaumont, F. Canonne-Hergaux // Transfus. Clin. Biol. – 2005. – №12. – P.123-130.
11. Berglund S. Добавки железа снижают риск развития железодефицитной анемии у новорожденных с предельно низким весом при рождении / S. Berglund, B. Westrup, M. Domellof // Официальный журнал Американской Академии Педиатрии. Pediatrics. – 2010. – №126. – P.e874.
12. Brownlie T. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women / T. Brownlie, V. Utermohlen, P.S. Hinton // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – №79. – P.437-443.
13. Crichton R.R. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration / Crichton R.R. – [4th ed.] – UNI-MED Verlag AG Bremen, 2008.
14. Domeloff M. Iron requirement of term breast-fed infants. A study in Sweden in Honduras / M. Domeloff // Umea University Medical Dissertations. – 2001. – №759. – P. 55.
15. Doyle J.J. Neonatal blood disorders / J.J. Doyle, A. Zipursky // Effective care of the newborn infant; ed. J.C. Sinclair, M.B. Bracken. – Oxford, UK: Oxford University Press, 1992. – P.425-453.
16. Edmond K. Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review / K. Edmond, R. Bahl. – World Health Organization, 2006. – 121 p.
17. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // JPGN. – 2010. – V.50. – P.85-91.
18. Friel JK. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants / JK. Friel, WL. Andrews, K. Aziz // J. Pediatr. – 2001. – №139. – P.254-60.
19. Franz AR. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams / AR. Franz, WA. Mihatsch, S. Sander // Pediatrics. – 2000. – №106. – P.700-706.
20. Geisser P. Iron therapy, oxidative stress and immunology / Geisser P. // Nutrition and Immunology in the 21st century; ed. R.K. Chandra. – India: TSAR Health, 2004. – P.54-65.
21. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. – WHO; Geneva, 2001. – WHO/NHD/01.3.
22. Rao R. Iron therapy for preterm infants / R. Rao, M.K. Georgieff // Clin. Perinatol. – 2009. – V.36. – P.27-42.
23. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant / J. Bhatia, I. Griffin, D. Anderson [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – V.162. – P.S48-S55.
24. Griffin, D. Anderson [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – V.162. – P.S48-S55.

**НОВОНАРОДЖЕНІ ДІТИ
ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ:
ПОГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТИНА I
(КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)**

Н.М. Пясецька

**Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л.Шупика
(м. Київ, Україна)**

Резюме. У статті надані сучасні погляди на розвиток залізодефіцитних станів у новонароджених дітей. Представлені основні причини розвитку залізодефіцитних станів, клінічні прояви, принципи їх діагностики, профілактики та лікування гідроксид-полімальтозним комплексом трьохвалентного заліза у краплях.

Ключові слова: новонароджені діти, дефіцит заліза та його механізм і причини розвитку, профілактика, лікування, препарати заліза, гідроксид-полімальтозний комплекс трьохвалентного заліза у краплях

**NEWBORN CHILDREN AND IRON
DEFICIENCY STATES:
NEONATOLOGIST'S VIEW
(CLINICAL LECTURE)**

N. Pyasetskaya

**Shupyk National Medical Academy of
Postgraduate Education
(Kiev, Ukraine)**

Summary. Modern views on development of iron deficiency states in newborn children are given in article. The main clinical characteristics of iron deficiency states, the principles of their diagnostics, prevention and treatment by hydroxide-polymaltose complex of the trivalent iron in drops were submitted.

Keywords: newborn children, deficiency of iron, mechanism and reasons of the deficiency development, prophylactic, treatment, iron medicine, hydroxide-polymaltose complex of trivalent iron in drops.