

УДК: 616.155.194.8-07-085-053.32:546.723

**Т.К. Знаменська, О.О. Лошак,
О.І. Жданович, І.І. Новик**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)

ЕФЕКТИВНІСТЬ РАНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТРИВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ АНЕМІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ. ОГЛЯД МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ

Ключові слова: анемія, недоношений новонароджений, профілактика.

Резюме. Проведено дослідження ефективності раннього використання для профілактики анемії у недоношених гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза (ГПК Fe3+). Запропонована профілактика сприяє більш швидкій стабілізації гематологічних показників і знижує потребу у гемотрансфузіях.

Вступ

Однією з найбільш актуальних проблем виходження недоношених новонароджених є профілактика та лікування анемії. Найбільш поширений її прояв – це рання анемія недоношених, що розвивається у віці 4-6 тижнів у більшості дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні.

Приблизно 80% заліза у новонароджених накопичується протягом третього триместру вагітності, тому діти, народжені передчасно, можуть мати дефіцит заліза. Несприятливі материнські фактори, такі як анемія, прееклампсія, цукровий діабет, здатні призводити до низьких запасів заліза у плода [1].

Частота розвитку та тяжкість клінічного перебігу ранньої анемії новонароджених зворотно пропорційна терміну гестації та масі тіла при народженні. Зі збільшенням кількості виживання недоношених немовлят зростає й клінічна значимість даної патології [2, 3].

Уважається, що основними ланками в патогенезі ранньої анемії новонароджених є дефіцит гемопоетичних факторів (заліза, фолієвої кислоти, білка), недостатність гуморального чинника – еритропоетину, відповідального за еритропоез в організмі, підвищений гемоліз еритроцитів, особливість типів гемоглобіну, фізіологічна гемодилуція, лабораторні втрати та інші фактори [4, 5].

Донедавна основну роль у лікуванні анемії недоношених відводили замісній терапії (трансфузії еритроцитарної маси). Однак, показання до гемотрансфузії повинні бути чітко вираженими, оскільки будь-яке переливання препаратів крові поєднане з низькою ускладнень: інфекційний ризик, імуносупресія, пригнічення власного еритропоезу, волемічне навантаження, метаболічні розлади [6, 7, 8]. Тому подальший пошук ефективних, альтернативних гемотрансфузіям, методів профілактики та лікування ранньої анемії недоношених є актуальним для практичної охорони здоров'я.

Враховуючи, що залізодефіцитна анемія у дітей раннього віку чинить безпосередній несприятливий вплив на когнітивний і поведінковий розвиток, саме питання профілактики нестачі заліза в організмі виступає на перший план у виходженні передчасно народжених немовлят. Проте

досі ведуться дискусії стосовно термінів і методів попередження анемії недоношених, а також щодо використання з цією метою добавок заліза.

Препарати заліза, які призначають недоношеним немовлятам, повинні відповідати певним вимогам: висока біодоступність і добра розчинність; достатня безпека й точність дозування; перевагу слід надавати пероральним лікарським формам (краплі, сироп), які добре впливають на темпи приросту Hb, рідко спричиняють серйозні побічні ефекти, не призводять до розвитку гемосидерозу; можливість тривалого призначення; мінімальне подразнення шлунково-кишкового тракту, добре засвоєння; клінічна ефективність; можливість використання в різних схемах лікування; застосування у всіх вікових групах, включаючи новонароджених.

Однією з проблем раннього (з 2-тижневого віку) початку застосування препаратів заліза є продукція вільних радикалів. Вони можуть збільшити оксидативний стрес, особливо в недоношених дитини, яка має обмежені можливості щодо асиміляції вільного заліза та деградації вільних радикалів кисню. ГПК Fe3+ є стабільним водорозчинним макромолекулярним комплексом гідроксиду заліза, який не вивільняє іонів заліза у фізіологічних умовах; його ефективність доведена в клінічних умовах, а отже він підходить для лікування недоношених дітей [1].

У межах міжнародної співпраці Асоціації неонатологів України ми хотіли б представити досвід колег із Ізраїля (відділення неонатології, біохімічна лабораторія, медичний центр «Меїр», м. Кфар-Саба, Ізраїль; Медичний факультет імені Саклера Тель-Авівського університету, м. Тель-Авів, Ізраїль; Відділення неонатології, лікарня Ланіадо, м. Нетанія, Ізраїль; Медичний факультет Раппапорта, Ізраїльський технологічний інститут (Техніон), м. Хайфа, Ізраїль), які вивчали ефективність і безпеку раннього застосування добавок заліза у вигляді ГПК Fe3+.

Мета дослідження

Метою досліджень була оцінка ефективності раннього застосування добавок заліза (ГПК Fe3+)

у недоношених немовлят віком 2 тижні, у порівнянні з призначенням таких добавок у 4-тижневу віці, для профілактики залізодефіцитної анемії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне рандомізоване міжгрупове клінічне дослідження ефективності раннього призначення ГПК Fe³⁺ недоношеним новонародженим у дозі 5 мг/кг/добу, починаючи з 2-тижневого віку, в порівнянні з більш пізнім початком профілактики (з 4-тижневого віку). Дослідження проводили одночасно у двох дослідницьких центрах: у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) медичного центру «Меір», м. Кфар-Саба та в лікарні «Ланіадо», м. Нетанія (Ізраїль), у період від червня 2004 року до вересня 2005 року.

На участь у дослідженні мали право всі діти з гестаційним віком <32 тижнів, яких вигодували материнським молоком і збагаченими сумішами у кількості 100 мл/кг/день. У кожному дослідницькому центрі немовлят було рандомізовано на групи по 10 дітей для однієї з двох стратегій лікування (початок застосування ГПК Fe³⁺ з 2-тижневого або 4-тижневого віку). Критерії виключення: немовлята, які перебували на штучному вигодуванні сумішшю, збагаченою залізом у кількості 12,2 мг/л заліза (збагачена залізом суміш Similac; Abbott Laboratories, м. Чикаго, штат Іллінойс, США), та діти зі значними вадами розвитку, гемолітичною хворобою, фето-фетальним трансфузійним синдромом або важкими станами, що призводили до вимушеного припинення застосування препаратів заліза на більше, ніж 4 дні. Дослідження було схвалено Комісією з біомедичної етики обох медичних закладів, інформовану згоду батьків було отримано.

Усім дітям призначили по 5 мг/кг/добу ГПК Fe³⁺ [Препарат Мальтофер у формі крапель, виробництва компанії «Віфор», м. Санкт-Галлен, Швейцарія]. Залізо вводили разом із грудним молоком. Дієтичний режим новонароджених додатково до грудного молока включав суміш із добавкою заліза у кількості 3,5 мг/л (Ross Laboratories, Abbott Park, штат Іллінойс, США), споживання білка у кількості від 3,5 до 4 г/кг/добу та споживання енергії – від 121 до 145 ккал/добу. У віці від 2-х до 4-х тижнів в обох групах додатково застосовували (згідно з регіональним протоколом) 25 мг вітаміну Е перорально. Дотримувались обмежувальних рекомендацій щодо переливання еритроцитарної маси без введення еритропоєтину. Для кожного учасника дослідження реєструвалися щоденні втрати крові, пов'язані з флеботомією.

В обох групах рівні заліза, феритину, розчинного рецептора трансферину (sTfR), кількість ретикулоцитів у крові та рівень гемоглобіну (Hb) визначали на 2-му, 4-му та 8-му тижнях після народження. Лаборантів, які проводили аналізи, не було проінформовано щодо призначеного в групах лікування. Зразки крові центрифугували протягом

2 годин після відбору проб. Рівні заліза, феритину та sTfR визначали зі зразків сироватки. Рівень заліза встановлювали шляхом колориметричного аналізу (Tina-Quant Assay; Roche Diagnostics, м. Базель, Швейцарія), межа виявлення становила 0,5 µг/дл. Рівень феритину вимірювали за допомогою ферментного імуофлюоресцентного аналізу (L2KFE6; Diagnostic Products Corp., м. Лос-Анджелес, штат Каліфорнія, США), межа виявлення становила 2,5 µг/л. Рівень sTfR визначали за допомогою нефелометрії (Tina-Quant Assay; Roche Diagnostics), межа виявлення становила 0,068 мг/л. Загальний аналіз крові проводили з використанням лічильника формених елементів крові (Abbott CD3500; Abbott, м. Вісбаден, Німеччина), а кількість ретикулоцитів незалежно підраховували вручну два лаборанти.

Розрахунок розміру вибірки ґрунтувався на очікуваній різниці натурального логарифму концентрації феритину у 4-тижневу та 8-тижневу віці, що становила 0,5, та оцінюваному стандартному відхиленні (СВ) – 0,95. Таким чином, при очікуваній різниці у 20%, потужності 0,8, значенні α – 0,05 для кожної досліджуваної групи необхідно було обстежити 31 немовля. Безперервні значення порівнювали за допомогою U тесту Манна-Уїтні. Дихотомічні критерії оцінки аналізували з використанням точного критерію Фішера. Результати лабораторних досліджень було представлено у вигляді середнього значення \pm СВ або медіани, з діапазонами в дужках. Двохвибіркове значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. Кількість немовлят, які потребували лікування, визначалася як кількість дітей, у яких необхідно було запобігти одному ПЕМ, і розраховувалася як одиниця, поділена на показник зниження абсолютного ризику (різниця між числом подій у контрольній групі [яку називали 4-тижневою групою] та числом подій у досліджуваній групі [яку називали 2-тижневою групою]).

Результати та їх обговорення

Із 217 новонароджених, яких було відібрано для участі в дослідженні, 105 були рандомізовані для однієї зі стратегій лікування. За період спостереження 4 немовлят померли, 16 були виписані до закінчення дослідження, а 6 – переведені до інших лікувальних закладів, котрі не брали участі в клінічному дослідженні. Із 79 немовлят, що залишилися, 11 потребували проведення ПЕМ протягом досліджуваного періоду (1 із 2-тижневої групи та 10 із 4-тижневої групи), тому їх не було включено до аналізу. 68 дітей (32 з 2-тижневої групи та 36 із 4-тижневої групи) відповідали всім вимогам і сформували популяцію дослідження. Учасники 2-тижневої та 4-тижневої груп були відповідним чином підібрані щодо гестаційного віку, маси тіла при народженні, статі та кількості ПЕМ, здійснених до 2-тижневого віку (табл. 1).

Жодних статистичних відмінностей між групами щодо всіх категорій дітей не було виявлено.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Показники	2-тижнева група (n = 32)	4-тижнева група (n = 36)
Гестаційний вік (тижнів)	30 (27–32)	29 (27–32)
Маса тіла при народженні (г)	1 248 (859–1 960)	1072 (830–2 173)
Кількість (%) переливань крові до включення в дослідження	5 (16)	7 (19)
Втрати крові при флеботомії (мл/кг) протягом періоду дослідження	12 ± 9	15 ± 7

Статус заліза

Поступове зниження рівня заліза спостерігалося у пацієнтів обох груп. Однак, у віці 4 тижнів у 2-тижневій групі (n = 32) спостерігалися значно вищі показники рівня Hb (p < 0,001) і нижчі рівні sTfR (p < 0,01), ніж у 4-тижневій групі (n = 36); концентрації заліза та феритину були вищими,

але дані не досягли статистичної значущості (p = 0,076 і p = 0,073, відповідно). Кількість ретикулоцитів не відрізнялася між групами у цьому віці. На 8-му тижні життя у новонароджених спостерігалися більш високі рівні сироваткового заліза, феритину, гемоглобіну, кількості ретикулоцитів, а також нижчий рівень sTfR (табл. 2).

Таблиця 2

Статус заліза протягом періоду дослідження

Параметр	2-тижнева група (n = 32)			4-тижнева група (n = 36)		
	2 тиж. (n = 33)	4 тиж. (n = 33)	8 тиж. (n = 32)	2 тиж. (n = 46)	4 тиж. (n = 45)	8 тиж. (n = 36)
Hb (г/дл)	12,5 ± 0,9	10,6 ± 0,5*	9,0 ± 1*	11,9 ± 1,3	9,7 ± 0,2	7,4 ± 0,7
Кількість ретикулоцитів (x10 ⁹ /л)	83 ± 24	98 ± 32	285 ± 48**	106 ± 27	124 ± 56	175 ± 29
Залізо (мг/дл)	108 ± 28	74 ± 22	59 ± 20**	109 ± 32	65 ± 20	42 ± 18
Феритин (мг/л)	94 ± 27	65 ± 27	46 ± 20**	90 ± 21	54 ± 23	30 ± 12
sTfR (мг/л)	3,3 ± 0,4	3,7 ± 0,4**	4,2 ± 0,5**	3,5 ± 0,9	4,1 ± 0,4	4,9 ± 0,5

Примітка: Дані виражені як середнє ± СВ. * p < 0,001 між групами. ** p < 0,05 між групами.

Hb – гемоглобін; СВ – стандартне відхилення; sTfR – розчинний рецептор трансферину.

Захворюваність, пов'язана з недоношеністю

У пацієнтів обох досліджуваних груп спостерігалася схожа частота виникнення ретинопатії недоношених (один випадок (3%) на кожну групу); некротичного ентероколіту стадії 2А, 2В (один (3%) проти двох випадків (5%), відповідно); некротичного ентероколіту стадії 3А, 3В (жодного в порівнянні з одним випадком (3%), відповідно); сепсису (сім випадків (22%) проти дев'яти (25%), відповідно); перивентрикулярної лейкомаляції (два випадки (6%) проти одного (3%), відповідно); бронхолегеневої дисплазії (п'ять випадків (16%) проти восьми (22%), відповідно; p > 0,05 для всіх порівнянь).

Переливання еритроцитарної маси

Слід зазначити, що протягом проведення дослідження декільком новонародженим здійснювали переливання еритроцитарної маси, проте в групі дітей із раннім застосуванням препаратів заліза гемотрансфузію проводили значно рідше (1 випадок із 33 у 2-тижневій групі (2,8%) проти 10 випадків із 46 у 4-тижневій групі (21,3%); p = 0,045). Так, 5 немовлятам із 4-тижневої групи показанням до переливання еритроцитарної маси був рівень гематокриту, нижчий за 0,21, при відсутності клінічних симптомів анемії в середньому у віці 41 дня, а чотирьом – падіння рівня гематокриту нижче 0,30 та наявність клінічних ознак анемії в середньому

у віці 38 днів. Кількість дітей, які потребували лікування за допомогою раннього застосування ГПК Fe3+ з метою запобігання одного переливання еритроцитарної маси, дорівнювала 5 (одиниця, поділена на абсолютний фактор ризику – 18,5%).

Проведені дослідження продемонстрували, що немовлята, яким розпочали раннє застосування неіонних форм заліза (5 мг/кг/добу ГПК Fe3+) у віці 2 тижнів життя, мали кращий рівень заліза в організмі та меншу потребу в проведенні гемотрансфузій, аніж діти, яким розпочали таке саме лікування з 4-тижневого віку. Ця перевага спостерігалася вже через 2 тижні після початку лікування (тобто у 4-тижневому віці) й була дедалі більш вираженою у віці восьми тижнів.

Концентрація sTfR відображає функціональний статус заліза та активність еритропоєтину. Рівень цього показника не змінюється при запальних станах і перевищує рівні феритину в сироватці, особливо у недоношених дітей, в яких могли бути інфекції, хронічні захворювання легень або НЕК. Показник sTfR виступав у дослідженні раннім і надійним індикатором покращення стану залізодефіциту.

Висновки

1. Дослідження довело, що початок застосування неіонних препаратів заліза у вигляді ГПК Fe3+ у дозі 5 мг/кг/добу у недоношених немовлят

віком 2 тижні, яких вигодували збагаченим грудним молоком, був більш ефективним, аніж початок аналогічного лікування в 4-тижневому віці, що відображається у покращеному статусі заліза та зниженні потре-

би у проведенні переливання еритроцитарної маси.

2. Запропоноване раннє призначення ГПК Fe3+ було безпечним і не асоціювалося з підвищенням захворюваності, пов'язаної з недоношеністю.

Література

1. Эффективность и безопасность раннего применения железа полимальтозного комплекса у недоношенных детей / А. Шмуэль, Я. Шифф, Х. Регев [и др.] // Американский журнал перинатологии. – 2007. – Т.24, №2. – С. 95-101.
2. Організація медичної допомоги новонародженим у Полтавській області в умовах реформування галузі охорони здоров'я / О.М. Ковальова, В.І. Похилько, Н.В. Кінаш [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, №2(4). – С.12-13.
3. Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2000 Update // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P. 182-238.
4. Пясецкая Н.М. Постнатальное изменение уровня эритропоэтина у недоношенных новорожденных. Иммуноферментный метод его определения в сыворотке крови / Н.М. Пясецкая, А.П. Соломко // Лаб. Диагностика. – 1999. – № 3. – С. 34–37.
5. Шевченко Ю.Ю. Патогенетичне обґрунтування оптимізації профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 “Педіатрія” / Ю.Ю. Шевченко. – К., 2009. – 23 с.
6. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / А.В. Дмитриев, Е.Ф. Морщакова, В.Г. Демихов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 38-43.
7. Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия” / Т.В. Казюкова. – М., 2009. – 52 с.
8. Аряев Н.Л. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине / Н.Л. Аряев, Н.В. Котова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т.1., №1. – С. 101-107.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ. ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА

*Т.К. Знаменская, О.А. Лошак,
А.И. Жданович, И.И. Новик*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме. Проведены исследования эффективности раннего использования для профилактики анемии недоношенных трехвалентного железа в виде гидроксид-полимальтозного комплекса железа (III) (ГПК Fe3+). Предложенная профилактика способствует более быстрой стабилизации гематологических показателей и снижает необходимость в гемотрансфузиях.

Ключевые слова: анемия, недоношенный новорожденный, профилактика.

THE EFFICACY OF TRIVALENT FERRUM EARLY APPLICATION FOR PREVENTION OF ANAEMIA IN PRETERM INFANTS. INTERNATIONAL EXPERIENCE REVIEW

*T.K. Znamenska, O.O. Loshak,
O.I. Zhdanovich, I.I. Novyk*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Studies have been performed to determine the efficacy of early application of trivalent ferrum in the form of iron(III)-hydroxide polymaltose complex (IPC Fe3+) for anaemia prophylaxis in preterm infants. The proposed prophylaxis contributes to more rapid stabilization of haematological parameters, and reduces the need for blood transfusions.

Keywords: anemia, premature infants, prophylaxis.