

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 616.155.194-053.32

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
ДОТАЦІЇ ЗАЛІЗА НЕДОНОШЕНИМ ДІТЬМ**Т.К.Знаменська, Т.К.Мавропуло**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України» (м. Київ, Україна),
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України» (м. Дніпропетровськ, Україна)

Ключові слова: анемія; недоношені діти; дефіцит заліза; дотація заліза.

Резюме. 25-85% недоношених немовлят мають ознаки дефіциту заліза. Дефіцит заліза в дитинстві пов'язаний з рядом клінічних і неврологічних проблем, включаючи порушення поведінки. Діти з низькою вагою при народженні особливо сприйнятливі до розвитку залізодефіцитної анемії, оскільки вони, як правило, мають невеликі запаси заліза при народженні та вищу потребу в ньому. Якщо немає зовнішніх джерел, ендогенні запаси заліза задовольняють потреби недоношених дітей тільки до подвоєння ваги при народженні, тобто приблизно до 2-3 місячного віку. Внаслідок потенційно шкідливого впливу дефіциту заліза на органи, що розвиваються, профілактичні заходи мають вирішальне значення. Необхідність дотації заліза недоношеним дітям обговорюється принаймні з 1950-х років. Однак існують значні відмінності в практиці ентеральної дотації заліза новонародженим. Численні дослідження, проведені за останні десятиліття, децю відрізняються як в оцінці ефективності дотації заліза недоношеним дітям, так і в науковій аргументації необхідності цього. У цілому, недоношена дитина знаходиться в небезпеці як щодо дефіциту заліза, так і перевантаження ним. Недостатньою є інформація про довгостроковий вплив препаратів заліза на гематологічні та негематологічні параметри, такі як ріст і розвиток нервової системи. Можливість ушкодження органів надлишком заліза вимагає ретельного підходу до терапії. Є суттєві відмінності в дозуванні, початку та тривалості ентеральної дотації заліза з урахуванням його вмісту в їжі і препаратах. Проблемним питанням є також вибір препарату для дотації елементарного заліза. Доведено більш високу ефективність призначення препаратів тривалентного заліза, яка полягає у швидкій стабілізації гематологічних показників і забезпеченні зниження потреби в гемотрансфузіях. У статті представлено огляд наявних рекомендацій профілактичної ентеральної дотації заліза недоношеним дітям. Для оцінки впливу препаратів заліза у недоношених дітей та дітей з малою масою тіла при народженні на розвиток нервової системи (короткостроковий і довгостроковий), довгостроковий ріст, для можливості контролю потенційних негативних наслідків необхідний більший масштаб рандомізованих контрольованих досліджень. Такі дослідження повинні визначити, які конкретно когорти дітей з малою вагою при народженні, недоношених дітей вимагають дотації заліза, оптимальну дозу, час та тривалість призначення препаратів заліза.

Вступ

Необхідність дотації заліза недоношеним новонародженим широко обговорюється в медичній літературі ще з 1950-х років [16, 28, 32]. Відомим є факт того, що 25-85% недоношених немовлят в перші шість місяців життя мають ознаки дефіциту заліза (на відміну від доношених дітей, у яких дефіцит може розвиватись у другому півріччі). Немовлята з меншим гестаційним віком та масою при народженні мають найвищий ризик розвитку такого дефіциту, зниження рівня гемоглобіну у них розвивається раніше і досягає більш низьких показників. Висока швидкість постнатального наздоганяючого росту вимагає додаткового заліза і запаси заліза витрачаються швидше у тих дітей, які демонструють найвищу швидкість росту. Якщо залізо не доповнюється із зовнішніх джерел, його ендогенні запаси можуть задовольнити потреби недоношених дітей тільки до подвоєння ваги при народженні, тобто приблизно до 2-3 місячного віку [19, 22, 24, 25, 32, 33]. Якщо

прийняти до уваги численні фактори ризику (захворювання матері, лабораторні втрати крові, хронічні шлунково-кишкові втрати крові), то час збереження ендогенних запасів буде ще коротшим.

Згідно досліджень, проведених Berglund S. та співавт (2010), не тільки діти з дуже малою масою при народженні, а й новонароджені з вагою 2000-2500 г також мають підвищений ризик розвитку дефіциту заліза у перші 6 місяців життя (до 36%), залізодефіцитної анемії (до 9,9%), навіть у тому випадку якщо вони здорові та добре харчуються. 18% дітей цієї вагової категорії, які знаходились на виключно грудному вигодовуванні протягом 6 тижнів, мали залізодефіцитну анемію (для порівняння, у немовлят з вагою при народженні більше 2500 г на виключно грудному вигодовуванні частота залізодефіцитної анемії становила менше 3% в перші шість місяців життя) [12].

Отримані результати багаторічних досліджень показують, що роль заліза у розвитку людини далеко

виходить за межі транзиторних розладів або навіть анемізації [32, 40]. Описані численні наслідки дефіциту заліза у дітей з вагою при народженні менше 1500 г: поганий фізичний розвиток, шлунково-кишкові розлади, дисфункція щитовидної залози, зміни імунної системи, температурна нестабільність і тільки при значному виснаженні запасів заліза, анемія [32]. Дефіцит заліза в неонатальному віці пов'язаний з неврологічними порушеннями в ранньому дитячому віці: довгостроковими когнітивними (перева-

жають у доношених новонароджених), моторними (переважають у недоношених) [32, 34, 35]. Дослідження Berglund S.K. та співавт. (2012) припускають причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом заліза у немовлят з вагою при народженні 2000-2500г і поведінковими проблемами у віці 3,5 років [11].

Численні дослідження, проведені за останні десятиріччя, дещо різняться в оцінці ефективності дотації заліза недоношеним дітям й в науковій аргументації необхідності цього (табл. 1).

Таблиця 1

Висновки рандомізованих контрольованих досліджень та їх оглядів щодо дотації заліза недоношеним немовлятам

Дослідження	Доведена ефективність	Не доведена ефективність. Поставлені питання
Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. <i>Pediatrics</i> . 2000;106(4):700–706 [15]	Виявлена різниця між групами дітей з масою при народженні <1301 г при ранньому чи пізньому призначенні препаратів заліза щодо частоти необхідності гемотрансфузій, але не достовірна.	Дослідження не показало достовірної різниці в частоті розвитку залізодефіцитних станів (рівень феритину) у дітей з масою при народженні <1301 г при ранньому чи пізньому введенні препаратів заліза.
Pollak A, Hayde M, Hayn M, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. <i>Pediatrics</i> . 2001;107:78–85 [29]	Доведена необхідність додаткової дотації заліза протягом лікування препаратами еритропоєтину.	Немає переконливих доказів того, що ентеральне залізо в неонатальному періоді та в ранньому дитинстві підвищує еритропоез у значній мірі. Хоча деякі дані вказують на те, що парентеральне залізо має незначний вплив на підвищення еритропоезу в недоношених немовлят, які отримували рекомбінантний людський еритропоєтин, відсутні дані для нелікованих еритропоєтином дітей.
Sankar MJ, Saxena R, Mani K, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Early iron supplementation in very low birth weight infants—a randomized controlled trial. <i>Acta Paediatr</i> . 2009;98(6):953–958 [36]		Не знайдено відмінностей в частоті розвитку залізодефіцитних станів у дітей з масою при народженні <1500 г, які отримували 3 чи 4 мг/кг/добу елементарного заліза.
Berglund S, Westrup B, Domell M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. <i>Pediatrics</i> . 2010;126(4) [9]	Дослідження показало різницю в частоті розвитку дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії в 6-ти місячному віці у немовлят з масою при народженні 2000-2500 г залежно від дози (відсутність дотації заліза, 1 мг/кг/добу, 2 мг/кг на добу). Призначення заліза в дозі 2 мг/кг в добу від 6 тижнів до 6 місяців життя знижувало ці ризики ефективно і без короткострокових побічних ефектів.	Діти з меншою масою при народженні мають більший ризик розвитку залізодефіцитної анемії, але, в тому випадку коли їм не проводили гемотрансфузії. Довгострокові наслідки для здоров'я раннього призначення препаратів заліза ще не відомі в повній мірі.
Hui Long, Jing-Mei Yi, Pei-Li Hu et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. <i>BMC Pediatrics</i> 2012, 12:99 [18]	Препарати заліза підвищують рівень гематологічних показників та знижують поширеність залізодефіцитної анемії/залізодефіцитних станів у дітей з низькою масою при народженні/ недоношених новонароджених.	Існує недостатньо доказів, щоб зробити остаточну заяву щодо впливу препаратів заліза на ріст, розвиток нервової системи або виникнення побічних ефектів у дітей з низькою вагою при народженні / недоношених новонароджених.
Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 3. Art. No.: CD005095 [26]	Ніякої користі від препаратів заліза не було продемонстровано протягом перших 8,5 тижнів постнатального життя. Після цього віку більшість досліджень повідомили про більш високий середній рівень гемоглобіну у дітей, які отримували препарати заліза. Концентрація гемоглобіну у цих немовлят була вище приблизно на 6 г/л у віці від 6 до 9 місяців. Дослідження, яке порівнювало високу і низьку дозу добавок заліза, не знайшло істотної різниці між групами за результатами моніторингу неврологічного стану протягом одного року. Дослідження, яке порівнювало ранній та пізній початок прийому препаратів заліза, не виявило відмінностей в когнітивних результатах (хоча у п'ять років відмічалось збільшення частоти виявлення неврологічної симптоматики в групі з пізнім початком прийому препаратів заліза). Дослідження, які порівнювали високі та низькі дози заліза (2 мг/кг/добу проти 3 мг/кг/добу) не виявили помітних гематологічних відмінностей.	Хоча наявні дані про те, що немовлята, які отримують препарати заліза, мають дещо вищий рівень гемоглобіну, поліпшені запаси заліза і нижчий ризик розвитку залізодефіцитної анемії, оптимальний час і тривалість прийому препаратів заліза залишаються неясними. Необхідні рандомізовані дослідження, присвячені довгостроковому психомоторному розвитку. Неясно, чи дотація елементарного заліза недоношеним і маловаговим новонародженим покращує ріст і розвиток нервової системи. Є підозра, що надлишок заліза може спричинити екзогенне окисне пошкодження у недоношених немовлят, внаслідок чого бути фактором ризику розвитку некротичного ентероколіту і ретинопатії недоношених.

Продовження таблиці 1

Taylor T. A., Kennedy K. A. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants. PEDIATRICS Vol. 131 No. 2 February 1, 2013. pp. 433-438 [38]	Серед дітей з масою тіла при народженні <1500 г, призначення препаратів заліза на додаток до звичайного споживання (2 мг/кг на добу) і харчування сумішами з підвищеним вмістом заліза чи грудним молоком зі збагачувачами не впливає на рівень гематокриту або кількість гемотрансфузій в 36 тижнів ПКВ. Побічних ефектів препаратів не спостерігалося в цьому дослідженні.	Немає доказів того, щоб рекомендувати призначення заліза в дозі більше 2 мг/кг/добу у цих дітей.
Berglund S. K., Westrup B., H?gg?f B., Hernell O., Domell?f M. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years. PEDIATRICS Vol. 131 No. 1 January 1, 2013. P. 47-55 [10]	Прийом препаратів заліза протягом перших 6 місяців життя знижує ризик поведінкових проблем у маловагових дітей (2000-2500 г) у віці 3,5 року. Помірний дефіцит заліза в дитинстві може бути фактором ризику поведінкових проблем у дітей, народжених з помірно малою масою.	Прийом препаратів заліза протягом перших 6 місяців життя у маловагових дітей (2000-2500 г) у віці 3,5 року не впливає на когнітивні функції.
Joy R., Krishnamurthy S., Bethou A., Rajappa M. Et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Mar;99(2): 105-9 [20]	Порівняння груп недоношених з дуже низькою масою тіла при народженні, які отримували 2 мг/ кг/добу елементарного заліза, показало, що раннє призначення (з 2 тижнів післяпологового віку) поліпшувало рівні феритину протягом 12 тижнів в порівнянні з пізнім призначенням (з 6 тижнів післяпологового віку).	Не було виявлено ніяких істотних відмінностей в частоті захворювань (некротизуючого ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції, ретинопатії недоношених), необхідності гемотрансфузій та різниці між антропометричними параметрами дітей на тлі раннього чи пізнього призначення препаратів
Hong-Xing Jin Rong-Shan Wang, Shu-Jun Chen, Ai-Ping Wang, Xi-Yong Liu. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:16 [17]	Оцінювалось раннє (початок ентерального харчування – 3 тижні життя) та пізнє (4 тижні – 60 днів) призначення препаратів заліза у дітей з низькою масою тіла при народженні. Раннє призначення препаратів заліза призвело до істотно меншого зниження показників феритину і гемоглобіну в сироватці крові дітей та меншої потреби в гемотрансфузіях	Слід дотримуватися обережності при лікуванні дітей, щоб не призвести до перевантаження залізом і, можливо, негативних довгострокових наслідків на розвиток нервової системи.

Тож, на теперішній час недостатньою є інформація щодо довгострокових впливів препаратів заліза на гематологічні й негематологічні параметри (ріст, розвиток нервової системи), а також інформація, на підставі якої могли б бути сформульовані рекомендації щодо рутинного призначення дотації заліза.

Дослідження щодо ефективності використання дотації ентерального заліза у недоношених дітей загалом проводились у залежності від типу вигодовування: грудне чи штучне; післяпологового віку, початку прийому препаратів заліза: «якнайшвидший початок» до 28 днів і «пізній початок» після 28 днів; добової дози додаткового заліза: «низька доза» (2 мг/кг/добу або менше) і «висока доза» (більше 2 мг/кг/добу); тривалості використання препаратів заліза: «коротка тривалість» (шість місяців або менше) і «тривале використання» (більше шести місяців); гестаційного віку і ваги при народженні [4, 5, 26]. Тож, існують також і значні відмінності в практиці дотації препаратів заліза недоношеним немовлятам (табл. 2) [8, 17, 18, 20, 21, 29, 32, 38].

На підставі існуючих досліджень Європейське товариство з педіатрії, гастроентерології, гепатології та харчування (комітет з харчування) рекомендує профілактичне ентеральне призначення заліза недоношеним (з урахуванням як заліза препаратів, так і вмісту заліза сумішей або збагачувачів) з 2-6-ти тижневого віку (з 2-4 тижнів у дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні) в дозі 2-3 мг/кг/добу (не більше 5 мг/кг/добу загального споживання через можливий ризик ретинопатії недоношених).

Немовлята, які отримують лікування еритропоетином і діти, які мали значні втрати крові, можуть вимагати сплатку вищої дози за рахунок призначення препаратів заліза. У немовлят, які отримали кілька гемотрансфузій і концентрація феритину сироватки у яких є високою, дотація заліза має бути відкладена.

Комітет по харчуванню Канадського дитячого товариства передбачає для дітей з вагою при народженні менше 1000 г загальне споживання заліза 3-4 мг/кг в день, починаючи з 6-8 тижнів після народження. Американська академія педіатрії рекомендує, що недоношена дитина (менше 37 тижнів гестаційного віку), яка знаходиться на грудному вигодовуванні, повинна отримувати дотацію елементарного заліза в дозі 2 мг/кг/добу, починаючи з 1-місячного віку і аж до 12-місячного віку. Ця дотація має бути представлена у вигляді препарату заліза чи заліза збагачувача молока.

Недоношені діти, які годуються стандартними сумішами для недоношених (14,6 мг заліза на літр) або стандартними сумішами (12,0 мг заліза на літр) отримують приблизно 1,8-2,2 мг/кг/добу заліза за умови об'єму суміші, що споживається, 150 мл/кг. Тим не менш, деякі з цих дітей (до 14% з них мають ознаки залізодефіцитних станів в 4-8 місяців життя) потребують додаткового призначення препаратів заліза, хоча недостатньо доказів для рутинних рекомендацій [7, 3, 17, 27].

Недоношена дитина має ризики як дефіциту заліза, так і перевантаження ним. Недоношені діти мають підвищений ризик розвитку залізодефіцитних станів і залізодефіцитної анемії внаслідок низьких запасів заліза при народженні, швидкого виснаження запасів заліза внаслідок крововтрати і нездатності регулювати всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті. Біля 80% недоношених з дуже малою масою тіла і 95% з екстремально малою масою потребують інфузії еритроцитарної маси під час госпіталізації [32, 39]. Прискорене руйнування еритроцитів, необхідність повторних трансфузій можуть призвести до збиткового накопичення заліза (підвищення сироваткового заліза, феритину, концентрації заліза в печінці). Недоношені діти після кількох трансфузій можуть підтримувати запаси заліза до 6 місяців життя [32].

Таблиця 2

Практика дотації заліза недоношеним немовлятам згідно результатів проведених досліджень

Дослідження	Вік дітей	Група дітей	Доза елементарного заліза, тривалість призначення
Hammond et al. 1960	2-3 тиж.	Недоношені діти	100 мг внутрішньомязово, декстран заліза. Тривалість - 1 міс.
Brozovic et al. 1974	5 тиж.	Гестаційний вік 29-37 тиж. Маса при народженні 920-1870 г	36,3 мг/добу ентерально. Тривалість - 9 міс.
Lundstrom et al. 1977	2 тиж.	Маса при народженні - 1050-2000 г	2 мг/кг/добу ентерально. Тривалість - 6 міс.
Iwai et al. 1986	3 мес.	Гестаційний вік 30-40 тиж. Маса при народженні 1000-2499 г	Суміш з вмістом заліза 8 мг/л. Тривалість - 3 міс.
Hall et al. 1993	8-10 діб	Гестаційний вік <35 тиж. Маса при народженні <1800 г	Висока доза - 1,3 мг/кг/добу ентерально. Низька доза - 0,3 мг/кг/сут ентерально. Молоко: 0,3 мг/кг/добу заліза. Тривалість - 25-34 доби.
Griffin et al. 1999	3 дня	Гестаційний вік ≥ 32 тиж. Маса при народженні <1750 г	А. 0,9 мг/дл заліза в суміші (1,17 мг/кг/добу); Б. 0,5 мг/дл заліза в суміші (0,81 мг/кг/добу); С. 0,9 мг/дл заліза в суміші для недоношених, потім 0,5 мг/дл заліза в суміші (0,86 мг/кг/добу) Тривалість - 6 міс.
Franz et al. 2000	14/61 днів	Маса при народженні <1301 г	2-4 мг/кг/добу ентерально, як тільки обсяг ентерального харчування становить 100 мл/кг на добу. Тривалість - до 61-денного віку.
Friel et al. 2001	Народження	Маса при народженні <2500 г	А. Суміш з 20,7 мг/л заліза (0,6-5, 9 мг/кг/добу). Б. Суміш з 13,4 мг/л заліза (0,6- 3,0 мг/кг/добу) Тривалість - 12 міс.
Aggarwal et al. 2005	50-80 днів	Гестаційний вік ≥ 37 тиж. Маса при народженні <2500 г	3 мг/кг/добу ентерально Тривалість - 8 тиж.
Miller et al. 2006	7-60 дн.	Гестаційний вік - 24-32 тиж.	3-12 мг/кг/добу ентерально Тривалість - 2-3 тиж.
Arnon et al. 2007	2 або 4 тижні	Гестаційний вік <32 тиж.	5 мг/кг/добу ентерально Тривалість - 4-6 тиж.
Steinmacher et al. 2007	14/61 дні	Маса при народженні <1301 г	А. Раннє призначення (14 день): 2-4 мг/кг/добу ентерально; Б. Пізнє призначення (61 день): 2 мг/кг/добу ентерально Тривалість - до постконцептуального віку = 1,6 гестаційного віку
Braekke et al. 2007	5 тиж.	Гестаційний вік <32 тиж Маса при народженні <1500 г	9,4 мг/кг/добу орально Тривалість – 1 тиж.
Sankar et al. 2009	2 тиж.	Маса при народженні <1500 г	3-4 мг/кг/добу орально. Тривалість – 60 днів
Berglund et al. 2010	6 тиж.	Маса при народженні 2000-2500 г	А. 1 мг/кг/добу ентерально; Б. 2 мг/кг/добу ентерально Тривалість – до 6 міс. віку.
Joy R., 2014	2/6 тиж.	Дуже мала маса при народженні	2 мг/кг/добу Тривалість – 12 тижнів

Примітка. Використані дані публікацій: Hui Long, Jing-Mei Yi, Pei-Li Hu et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. BMC Pediatrics 2012, 12:99; Taylor T. A., Kennedy K. A. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants. PEDIATRICS Vol. 131 No. 2 February 1, 2013. P. 433-438; Joy R., Krishnamurthy S., Bethou A., Rajappa M. Et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Mar;99(2):F105-9.

Суттєвою проблемою недоношених дітей, яка заважає вибору оптимальної тактики, є також недостовірність діагностичних тестів. У недоношених дітей показники середнього об'єму еритроцитів і феритину, як правило, вище, ніж у доношених новонароджених, тому вони не є надійними маркерами для діагностики залізодефіцитної анемії. Крім того, рівень феритину може залежати від наявності запалення. Зважаючи на це, дослідження залишили без відповіді питання щодо ефективності призначення препаратів заліза на додаток до застосування сумішей чи збагачувачів, щоб запобігти залізодефіцитній анемії [38]. Хоча немає достовірних доказів того, що внутрішньовенне чи ентеральне введення препаратів заліза в традиційних дозах може призвести до збиткового його накопичення [32].

Тож, на теперішній час необхідно вважається доза 2-4 мг/кг/добу елементарного заліза (загальноно споживання) для попередження його дефіциту у недоношених з дуже малою масою тіла при народженні, які не мали гемотрансфузій [32, 38]. Хоча,

навіть при дотації 4-6 мг/кг/добу заліза з 2-тижневого віку, дефіцит заліза зустрічається у віці 2 місяців з частотою 15% у недоношених дітей з масою при народженні <1301 г [12, 32, 38]. Недоношені немовлята, раннього гестаційного віку, можуть отримати вигоду від більш високої дози заліза, оскільки вони мають потенційно нижчі запаси заліза [16].

Є певні обмеження для рутинних рекомендацій щодо збільшення дози. Хоча дослідження не демонстрували зв'язок між ентеральним призначенням препаратів заліза в дозах 3-10 мг/кг/добу і рівнями маркерів окисного стресу в плазмі та сечі стабільних немовлят з дуже малою вагою при народженні, в лабораторних умовах були отримані дані щодо збільшення кількості вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів в суміші і грудному молоці після добавки препарату заліза. Існує потенціал для формування надлишку заліза при дотації високих доз, оскільки ентеральне всмоктання заліза погано регулюється протягом першого місяця життя у дітей з екстремально малою масою тіла. На

відміну від більшості інших поживних речовин не існує регульованого механізму виведення заліза з організму. Надмірна доза препаратів заліза може призвести до підвищеного ризику інфекції, поганого росту і порушення метаболізму інших мінералів [6, 32].

Парентеральне введення заліза зазвичай не використовується для рутинного призначення препаратів заліза (на додаток до необхідності довгострокового внутрішньовенного доступу, реєструється транзиторне підвищення малондіальдегіду, маркеру перекисного окиснення ліпідів, при інфузії препаратів заліза) [28, 32].

Призначення еритропоетину вимагає додаткової дотації заліза і щоденне споживання 3-8 мг/кг заліза, здається, є достатнім для підтримки еритропоезу, добре переносяться і не пов'язане з окиснювальним стресом [18, 21, 32, 38]. Внутрішньовенне введення препаратів заліза в дозі 2-6 мг/кг/добу може поліпшити відповідь на еритропоетин (слід коригувати дозу заліза для підтримки концентрації феритину в сироватці вище 100 мкг/л протягом еритропоетичної терапії). Така терапія може бути застосована у дітей з низьким рівнем феритину в сироватці або в тих, які досі ентерально не харчуються [32].

На теперішній час доцільним вважається початок дотації заліза з віку 2-8 тижнів, не залежно від гестаційного віку і маси при народженні. Існують доведені численні позитивні ефекти ранньої дотації (2-4 тижні): зменшення потреби проведення гемотрансфузій, попередження ризику дефіциту заліза у віці 2-6 місяців, відсутність доведеного зв'язку з захворюваннями). Але з іншої сторони, існує ризик залізоіндукованого гемолізу в недоношених дітей з дефіцитом вітаміну Е, максимально протягом перших 6 тижнів життя. Сироваткові концентрації заліза і феритину у недоношених залишаються підвищеними протягом перших 4-6 тижнів життя, навіть без дотації заліза, що є також потенційним обмеженням для найбільш раннього призначення. Адаже рутинні рекомендації щодо тактики ведення недоношених дітей з вихідним підвищеним рівнем феритину відсутні [23, 32]. Тривалість дотації регламентується від 6 до 12 місяців [18, 32, 38]. Дослідження оптимальної тривалості ще потребують рандомізованих контрольованих досліджень.

Аскорбінова кислота та інші органічні кислоти можуть бути корисними для покращення абсорбції заліза ентерально. Тим не менше, немає ніяких конкретних рекомендацій для призначення тих чи інших речовин під час прийому препаратів заліза [32].

Проблемним питанням є також вибір препарату для дотації елементарного заліза. В огляді Hong-Xing Jin та співавт. (2015) РКД використовували різні препарати заліза: сульфат заліза, гідроксид-полімальтозний комплекс заліза (III) (ГПК Fe³⁺), колоїдний гідроксид заліза, сукцинат заліза. Зазвичай використовувався сульфат заліза, вважаючи на його економічну доступність, властивості ентеральної

абсорбції. Але, відповідно до сучасних рекомендацій профілактики залізодефіцитної анемії та залізодефіцитних станів у недоношених немовлят та дітей з малою масою тіла при народженні, з 2-4 тижнів життя при встановленому ентеральному годуванні слід зважити на те, що препарати двовалентного заліза погано переносяться дітьми перших місяців життя, особливо глибоконедоношеними (шлунково-кишкові симптоми у 17% недоношених дітей) [1, 2, 32]. Існують теоретичні переваги препаратів тривалентного заліза. Гідроксид-полімальтозний комплекс заліза (III) (ГПК Fe³⁺) є стабільним в шлунково-кишковому тракті та не виділяє залізо у вигляді вільних іонів. Він подібний за структурою до природної сполуки заліза з феритином, завдяки чому з кишечника потрапляє в кров шляхом активного всмоктування. Саме така властивість цього комплексу пояснює неможливість отруєння, на відміну від простих солей заліза, всмоктування яких відбувається за градієнтом концентрації [1, 2]. Залізо, яке входить до складу ГПК Fe³⁺, не має прооксидантних властивостей, які притаманні простим солям заліза [1, 2].

Рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені порівнянню ефективності препаратів на основі ГПК Fe³⁺ та сульфата заліза у дітей поодинокі. В РКД, проведеному Yasa B. та співавт. (2011), 103 дітей у віці 6 місяців із залізодефіцитною анемією отримували препарат на основі гідроксид-полімальтозного комплексу заліза (III) та сульфат заліза. Середнє збільшення гемоглобіну через 1 і 4 місяців при використанні препарату на основі ГПК Fe³⁺ було $1,2 \pm 0,9$ г/дл і $2,3 \pm 1,3$ г/дл, відповідно ($p = 0,001$ у порівнянні з вихідними даними) і $1,8 \pm 1,7$ г/дл і $3,0 \pm 2,3$ г/дл при призначенні сульфату заліза ($p = 0,001$ у порівнянні з вихідними даними). Шлунково-кишкові несприятливі події реєструвались у 26,9% і 50,9% випадків відповідно ($p = 0,012$). Таким чином, ефективність використання препаратів протягом чотирьох місяців була подібною, але прийом препаратів на основі ГПК Fe³⁺ був пов'язаний з меншою кількістю несприятливих подій з боку шлунково-кишкового тракту і більшою прийнятністю лікування [41]. Дослідження Тарасової І.С. та співавт. (2014) показало економічну доцільність використання сучасних тривалентних препаратів заліза на основі гідроксид-полімальтозного комплексу з огляду на необхідність повторного лікування та відміни препаратів внаслідок побічних ефектів [2].

Цілком очевидно, що необхідний більший масштаб рандомізованих контрольованих досліджень для визначення довгострокового впливу профілактичної дотації заліза (з урахуванням як заліза препаратів, так і вмісту заліза сумішей або збагачувачів) у недоношених дітей з всебічним контролем потенційних негативних наслідків. Такі дослідження мають також визначити, які конкретно когорти недоношених дітей потребують рутинного призначення такої дотації, а також оптимальну дозу та час призначення препаратів заліза.

Література

1. Знаменська Т.К. Сучасний погляд на проблему профілактики анемії у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією / Т.К. Знаменська, О.О. Лошак, І.І. Новик, Т.В. Петрицюк // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2014. - Т. IV, № 3(13). - С. 156-158.
2. Тарасова І.С. Оптимізація лікування залізодефіцитної анемії у дітей і підлітків / І.С. Тарасова, К.А. Пудриков, В.М. Чернов // Поликлініка. - 2014. - №2. - С. 56-60.
3. Agostoni C. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2010. - №50(1). - P. 85-91.
4. Aher S. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants / S. Aher, A. Ohlsson // Cochrane Database Syst Rev. - 2006. - 3: CD004868.
5. Aher S. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants / S. Aher, A. Ohlsson // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 23; 4: CD004868.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE,

- editor. Pediatric nutrition handbook. 5. Chapel Hill, NC: American Academy of Pediatrics.- 2004. - P. 23–54.
7. Baker R.D. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) / R.D. Baker, F.R. Greer // *Pediatrics*. – 2010.- №126(5). - P.1040–1050.
 8. Barclay S.M. Iron supplements for preterm or low birthweight infants / S.M. Barclay, D.J. Lloyd, P. Duffty [et al.] // *Arch Dis Child*.- 1989.- №64 (11).- P.1621–1622.
 9. Berglund S. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants/ S. Berglund, B. Westrup, F.M. Domell // *Pediatrics*.- 2010.-№126(4).- P. 874-83.
 10. Berglund S. K. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years/ S. K. Berglund, B. Westrup [et al.] // *PEDIATRICS*.- 2013.-Vol. 131,№1.- P. 47-55.
 11. Berglund S. Iron Supplements Reduce the Risk of Iron Deficiency Anemia in Marginally Low Birth Weight Infants / S. Berglund, B. Westrup, F.M. Domell // *Pediatrics*.- 2010. Vol. 126, № 4.- P. 874 -883.
 12. Braekke K. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants / K. Braekke, A.G. Bechensteen, B.L. Halvorsen // *J Pediatr*.-2007.- Vol. 151, № 1.-P.23–28.
 13. Carnielli V.P. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants/ V.P. Carnielli, R. Da Riolo, G. Montini [et al.] // *Fetal Neonatal Ed*. – 1998.- Vol. 79, №1.- P. 44–48.
 14. Franz A.R. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams / A.R. Franz, W.A. Mihatsch, S Sander [et al.]// *Pediatrics*. – 2000.- Vol. 106, №4.-P.700–706.
 15. Halvorsen S. Erythrocyte production and iron stores in premature infants during the first months of life; the anemia of prematurity-etiology, pathogenesis, iron requirement / S. Halvorsen, M. Seip // *Acta Paediatr*.- 1956.- Vol. 45, №6.-P.600–617.
 16. Hong-Xing Jin. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis / Jin Hong-Xing, Wang Hong-Shan, Chen Shu-Jun // *Italian Journal of Pediatrics*.- 2015. – Vol.41.-P.16.
 17. Hui Long H. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review / Hui Long H., J.M. Yi, P.L. Hu [et al.] // *BMC Pediatrics*.- 2012.- Vol.12. - P. 99.
 18. Iannotti L.L. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks / L.L. Iannotti, J.M. Tielsch, M.M. Black, R.E. Black // *Am J Clin Nutr*.- 2006.- Vol. 84.- P.1261-1276.
 19. Joy R. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial / R.Joy, S.Krishnamurthy, A.Bethou, M.Rajappa // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.- 2014.- Vol. 99, № 2.- P. 105-9.
 20. Kivivuori S.M. Oral iron is sufficient for erythropoietin treatment of very low birth-weight infants / S.M.Kivivuori, M.Virtanen, K.O.Raivio [et al.] // *Eur J Pediatr*.- 1999.- Vol. 158, №2.- P. 147–151.
 21. Kon N. Association between iron status and neurodevelopmental outcomes among VLBW infants / N.Kon, K.Tanaka, M.Sekigawa [et al.] // *Brain Dev*.- 2010.- Vol. 32.- P. 849-854.
 22. Lonnerdal B. Iron metabolism in infants and children / B.Lonnerdal, S.L.Kelleher // *Food Nutr Bull*.- 2007.- Vol 28, №4 Suppl. - P.491–499.
 23. Lozoff B. Developmental deficits in iron-deficient infants: effects of age and severity of iron lack / B. Lozoff,G.M.Brittenham, F.E.Viteri [et al.] // *J Pediatr*.- 1982.- Vol 101.- P. 948-952.
 24. Lozoff B. Iron deficiency and brain development / B.Lozaoff, M.K.Georgieff // *Semin Pediatr Neurol*.- 2006; Vol. 13.- P.158-165.
 25. Mills R.J. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants / R.J.Mills, M.W.Davies // *Cochrane Database Syst Rev*.- 2012.- Vol 14.- CD005095.
 26. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*.- 1995.- Vol 152, №11- P.1765–85.
 27. Oski F.A. Iron deficiency in infancy and childhood [see comments] // *N Engl J Med*.- 1993.- Vol 329, №3. - P.190–193.
 28. Pollak A. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants / A.Pollak, M.Hayde, M.Hayn [et al.] // *Pediatr*.- 2001.-Vol 107, №1.- P.78–85.
 29. Ridley F. C. Is supplementary iron useful when preterm infants are treated with erythropoietin? / F.C.Ridley, J.Harris, R.Gottstein, A. Emmerson // *Arch Dis Child*.- 2006.- Vol 91, №12. - P. 1036–1038.
 30. Raghuvver T.S. Lactoferrin in the preterm infants' diet attenuates iron-induced oxidation products / T.S.Raghuvver, E.M. McGuire, S.M.Martin [et al.] // *Pediatr Res*.- 2002.- Vol 52, №6.- P.964–972.
 31. Rao R. Iron Therapy for Preterm Infants / R.Rao, M.K.Georgieff // *Clin Perinatol*.- 2009.- Vol 36, №1.- P. 27–42.
 32. Roncagliolo M. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses / M. Roncagliolo, M. Garrido, T. Walter [et al.] // *Am J Clin Nutr*.- 1998.- Vol 68. - P.683-690.
 33. Sachdev H. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials / H. Sachdev, T. Gera, P.Nestel // *Public Health Nutr*.- 2005.- Vol 8. - P.117-132.
 34. Sachdev H. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials / H. Sachdev, T.Gera, P.Nestel // *Public Health Nutr*.- 2006.- Vol 9. - P.904-920.
 35. Sankar M.J. Early iron supplementation in very low birth weight infants—a randomized controlled trial / M.J.Sankar, R.Saxena, K.Mani [et al.] // *Acta Paediatr*. 2009; Vol. 98№6- P. 953–958.
 36. Tamura T. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age / T.Tamura, R.L.Goldenberg, J.Hou // *J Pediatr*.- 2002.- Vol. 140, №2. - P. 165–170.
 37. Taylor T. A. Randomized Trial of Iron Supplementation versus Routine Iron Intake in VLBW Infants / T.A.Taylor, K.A.Kennedy // *Pediatrics*.- 2013.- Vol.131, №2.- P.433-438.
 38. Widness J.A. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants / J.A.Widness, V.J.Seward, I.J.Kromer [et al.] // *J Pediatr*.- 1996.- Vol.129,№5. - P. 680–687.
 39. World Health Report 2002. Reducing risks, Promoting Healthy Life. INACG/UNICEF. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva: WHO, 2002.
 40. Yasa B. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia / B.Yasa, L.Agaoglu, E Unuvar // *Int J Pediatr*.- 2011.- Vol.2011.- P. 520-524.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ
ДОТАЦИИ ЖЕЛЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ****THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM
SUBSIDIES IRON IN PRETERM INFANTS***Т.К. Знаменская, Т.К. Мавропуло**T.K. Znamenskaya, T.K. Mavropulo***ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
(Киев, Украина)****State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kiev, Ukraine),****ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
(Днепропетровск, Украина)****State Institution «Dnipropetrovs'k Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipropetrovs'k, Ukraine)**

Резюме. 25-85% недоношенных младенцев имеют признаки дефицита железа. Дефицит железа в младенчестве связан с рядом клинических и неврологических проблем, включая нарушения поведения. Дети с низким весом при рождении особенно восприимчивы к развивающейся железодефицитной анемии, так как они, как правило, имеют небольшие запасы железа при рождении и большую потребность в железе. Если нет внешних источников, эндогенные запасы железа удовлетворяют потребности недоношенных детей только до удвоения веса при рождении, т.е. примерно до 2-3 месячного возраста. Из-за потенциально вредного воздействия дефицита железа на развивающиеся органы, профилактические мероприятия имеют решающее значение. Необходимость дотации железа недоношенным детям обсуждается по крайней мере с 1950-х годов. Однако существуют большие различия в практике энтеральной дотации железа новорожденным. Многочисленные исследования, проведенные за последние десятилетия несколько отличаются как в оценке эффективности дотации железа недоношенным детям, так и в научной аргументации необходимости этого. В целом, недоношенный ребенок находится в опасности как дефицита железа, так и перегрузки железом. Недостаточна информация о долгосрочном влиянии препаратов железа на гематологические и негематологические параметры, такие как рост и развитие нервной системы. Возможность повреждения органов избытком железа требует тщательного подхода к терапии. Есть большие различия в дозировке, начале и продолжительности энтеральной дотации железа с учетом его содержания в пище и препаратах. Проблемным вопросом является также выбор препарата для дотации элементарного железа. Доказано более высокую эффективность назначения препаратов трехвалентного железа, которая заключается в более быстрой стабилизации гематологических показателей и обеспечении снижения потребности в гемотрансфузиях. В статье представлен обзор имеющихся рекомендаций профилактического энтеральной дотации железа недоношенным детям. Для оценки влияния препаратов железа у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении на развитие нервной системы (короткосрочное и долгосрочное), долгосрочный рост, для возможности контроля потенциальных негативных последствий необходим большой масштаб рандомизированных контролируемых исследований. Такие исследования должны определить, какие конкретно когорты детей с низким весом при рождении, недоношенных детей требуют дотации железа, оптимальной дозы, времени и продолжительности назначения препаратов железа.

Ключевые слова: анемия; недоношенные дети; дефицит железа; добавки железа.

Summary. Iron deficiency is estimated to range between 25% and 80% in preterms during infancy. Iron deficiency in infancy is associated with a range of clinical and neurodevelopmentally important issues including abnormalities of behavior. Low birth weight infants are particularly susceptible to developing iron deficiency anemia since they typically have small iron stores at birth and a greater need for iron. Unless augmented by external sources, the endogenous iron stores of preterm infants at birth meet their iron demands only until the doubling of the birth weight, i.e., approximately until 2–3 months of age. Due to the potential adverse impact of iron deficiency on developing organ systems, preventive measures appear to be crucial. The need for iron therapy in preterm infants has been debated at least since the 1950s. But there are wide variations in iron supplementation practices among neonatal units. Numerous studies over the last decade differ somewhat in assessing the effectiveness of subsidies iron premature babies and in need of scientific reasoning. In summary, the preterm infant is at risk of both iron deficiency and iron overload. There is a paucity of information on the long-term effects of iron supplementation on hematological and non-hematological parameters, such as growth and neurodevelopment. The potential for organ injury with excess iron suggests that therapy should be instituted carefully in the preterm infants. There are wide variations in the dose, initiation and duration of supplementation and iron compounds used for enteral supplementation. An important issue is also the choice of drug for grants elemental iron. It was proved higher efficiency of trivalent iron administration which is more fast stabilization of hematological indices and reduces the need of blood transfusions. The article provides an overview of the available preventive recommendations enteral administration of iron premature babies. Randomized controlled trials are needed to determine whether iron supplementation in low birth weight/premature infants affects neurodevelopment (short and long term) and long term growth, and to comprehensively monitor potential adverse effects. Such studies should also aim to determine if specific cohorts of low birth weight / premature infants are more likely to benefit from iron supplementation, and the optimal dose, timing, and duration of iron supplementation.

Keywords: anemia; premature infants; iron deficiency; iron supplementation.