

ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України,  
Асоціація неонатологів України

# АНЕМІЇ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

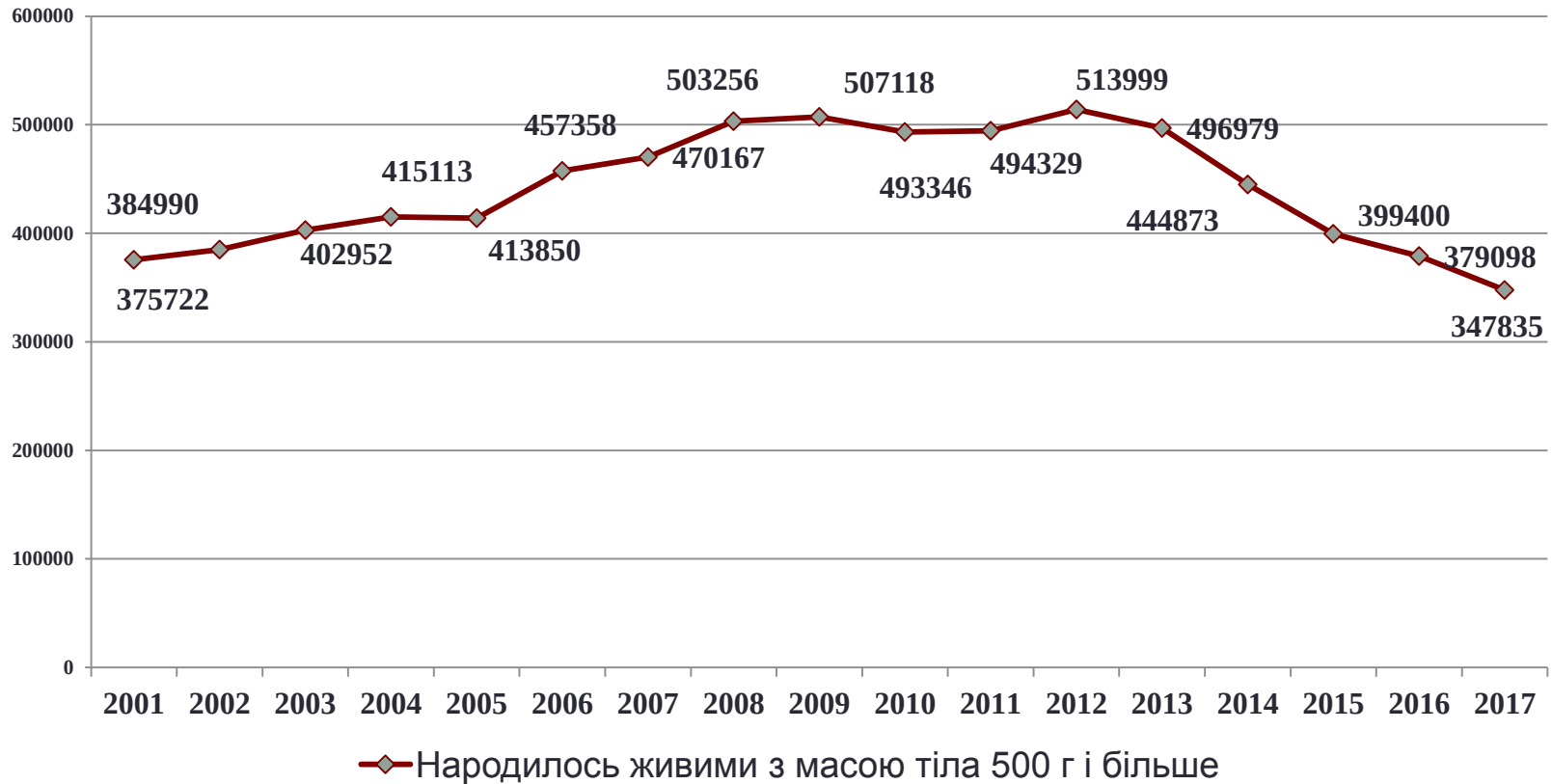
---

**Воробйова О.В.**

провідний науковий спеціаліст відділення неонатології ДУ  
„Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України,,,  
професор, д.мед.н.

# Динаміка народжуваності дітей в Україні

(за даними ДУ ДЕЦ МОЗ України)



# Розподіл новонароджених по масі тіла при народженні, 2016-2017 роки

(за даними ДУ ДЕЦ МОЗ України)



# Актуальність

- Залізодефіцитні стани діагностуються у 25% та 85% передчасно народжених немовлят
- В неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (менше 1 500 г) і гестаційним віком менше 30 тижнів критичне зниження показників червоної крові, що вимагає переливання еритроцитарної маси, за даними різних авторів, становить від 45 до 95%.

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008 national Vital Statistics Reports. Centers for Disease Control and Prevention. 2009;57:7.

2. Maier RJ, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr. 2000;136:220–224.

# Актуальність

- Залізодефіцитні стани діагностуються у 25% та 85% немовлят
- В неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (менше 1 500 г) і гестаційним віком менше 30 тижнів **критичне зниження показників червоної крові**, що вимагає переливання еритроцитарної маси, за даними різних авторів, становить **від 45 до 95%**.

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008 national Vital Statistics Reports. Centers for Disease Control and Prevention. 2009;57:7.  
2. Maier RJ, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr. 2000;136:220–224.

# Актуальність

- Передчасно народжені діти схильні до розвитку **анемії** протягом 2-6-го місяця життя.
- Частота реалізації і тяжкість клінічних проявів анемії тим вище, чим менше термін гестації і вік дитини (від 16,5 до 91,3%).
- В неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (менше 1 500 г) і гестаційним віком менше 30 тижнів критичне зниження показників червоної крові, що вимагає переливання еритроцитарної маси, за даними різних авторів, становить від 45 до 95%.

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008 national Vital Statistics Reports. Centers for Disease Control and Prevention. 2009;57:7.

2. Maier RJ, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr. 2000;136:220–224.

# Актуальність

- Передчасно народжені діти схильні до розвитку анемії протягом 2-6-го місяця життя.
- Частота реалізації і тяжкість клінічних проявів анемії тим вище, чим менше термін гестації і вік дитини (від 16,5 до 91,3%) .
- В неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (менше 1 500 г) і гестаційним віком менше 30 тижнів **критичне зниження показників червоної крові, що вимагає переливання еритроцитарної маси, за даними різних авторів, становить від 45 до 95%.**

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008 national Vital Statistics Reports. Centers for Disease Control and Prevention. 2009;57:7.

2. Maier RJ, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr. 2000;136:220–224.

У передчасно народжених новонароджених, на відміну від доношених, **два варіанти анемії**:

**рання** (гіпорегенераторна), яка з`являється в кінці 1-го — початку 2 місяця життя,

**пізня** (залізодефіцитна), що виникає у віці 3-6 місяців.

**Чому так відбувається?**

## **Фактори, які впливають на дефіцит заліза у передчасно народжених дітей:**

- неадекватно низька продукція еритропоетину,
- швидке збільшення об'єму циркулюючої крові на тлі більшої швидкості приросту маси тіла в порівнянні з доношеними,
- вкорочений час життя еритроцитів,
- уповільнений перехід синтезу з фетального гемоглобіну на гемоглобін А,
- особливість обміну білків, вітамінів, мікроелементів,
- швидкий затиск пуповини,
- втрати крові при лабораторних дослідженнях,
- несприятливі фактори анте і постнатального періоду, перинатальні крововтрати.

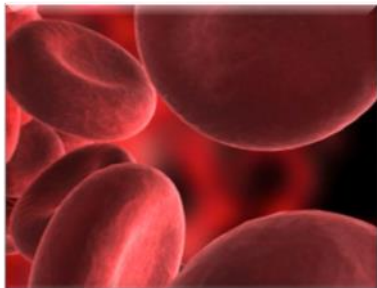
## Запаси заліза у доношеного новонародженого

- В залежності від харчування матері
- Запаси формуються під час життя в утробі – понад 2/3 запасів після 32 тижня вагітності; транспорт: 1.6 – 2.0 мг/кг/добу

Всього **75 мг/кг:**

■ **50 мг/кг маси тіла**      **25 мг/кг маси тіла**

■ **Еритроцити**      **Тканини**



**Кожен мл взятої крові відповідає втраті  
0.35-0.5 мг Fe при концентрації Hb 10-15 г/дл**

## Фактори, які впливають на розвиток анемії у передчасно народжених дітей:

- неадекватно низька продукція еритропоетину,
- швидке збільшення об'єму циркулюючої крові на тлі більшої швидкості приросту маси тіла в порівнянні з доношеними,
- вкорочений час життя еритроцитів,
- уповільнений перехід синтезу з фетального гемоглобіну на гемоглобін А,
- швидкий затиск пуповини,
- втрати крові при лабораторних дослідженнях,
- несприятливі фактори анте і постнатального періоду, перинатальні крововтрати,
- особливість обміну білків, вітамінів, мікроелементів,

## Фактори, які впливають на на розвиток анемії у передчасно народжених дітей:

- неадекватно низька продукція еритропоетину,
- швидке збільшення об'єму циркулюючої крові на тлі більшої швидкості приросту маси тіла в порівнянні з доношеними,
- вкорочений час життя еритроцитів,
- уповільнений перехід синтезу з фетального гемоглобіну на гемоглобін А,
- швидкий затиск пуповини,
- втрати крові при лабораторних дослідженнях,
- несприятливі фактори анте і постнатального періоду, перинатальні крововтрати, інфекції,
- особливість обміну білків, вітамінів, мікроелементів.

1. Rabe H et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4:CD003248.
2. Rabe H et al. *Neonatology.* 2008; 93:138.
3. Reynolds GJ. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93:F2.

## Фактори, які впливають на розвиток анемії у передчасно народжених дітей:

- неадекватно низька продукція еритропоетину,
- швидке збільшення об'єму циркулюючої крові на тлі більшої швидкості приросту маси тіла в порівнянні з доношеними,
- вкорочений час життя еритроцитів,
- уповільнений перехід синтезу з фетального гемоглобіну на гемоглобін А,
- швидкий затиск пуповини,
- втрати крові при лабораторних дослідженнях,
- несприятливі фактори анте- і постнатального періоду, перинатальні крововтрати,
- особливість обміну білків, вітамінів, мікроелементів, у тому числі - **дефіцит заліза.**

# Наслідки дефіциту заліза у передчасно народжених дітей (1)

## Порушення мієлінізації

Пошкодження функції олігодендроцитів – зміна кількості і складу мієліну - постійні зміни

## Порушення творення синапсу

Порушення дендритних структур у гіпокампі; нижча швидкість передачі стимулів; порушення когнітивної функції

## Зміна функції нейромедіаторів

Порушення метаболізму дофаміну і нордадреналіну; - пізнавальна діяльність та поведінка - дофамінергічні шляхи.

Дефіцит заліза призводить до функціонального ускладнення мобілізації заліза із запасів – формування хронічної патології

# Наслідки дефіциту заліза у передчасно народжених дітей (2)

Порушення когнітивної функції – неunikне при низькому запасі заліза!

*Lozof B i wsp. Semin Pediatr Neurol, 2006, 13:158-165*

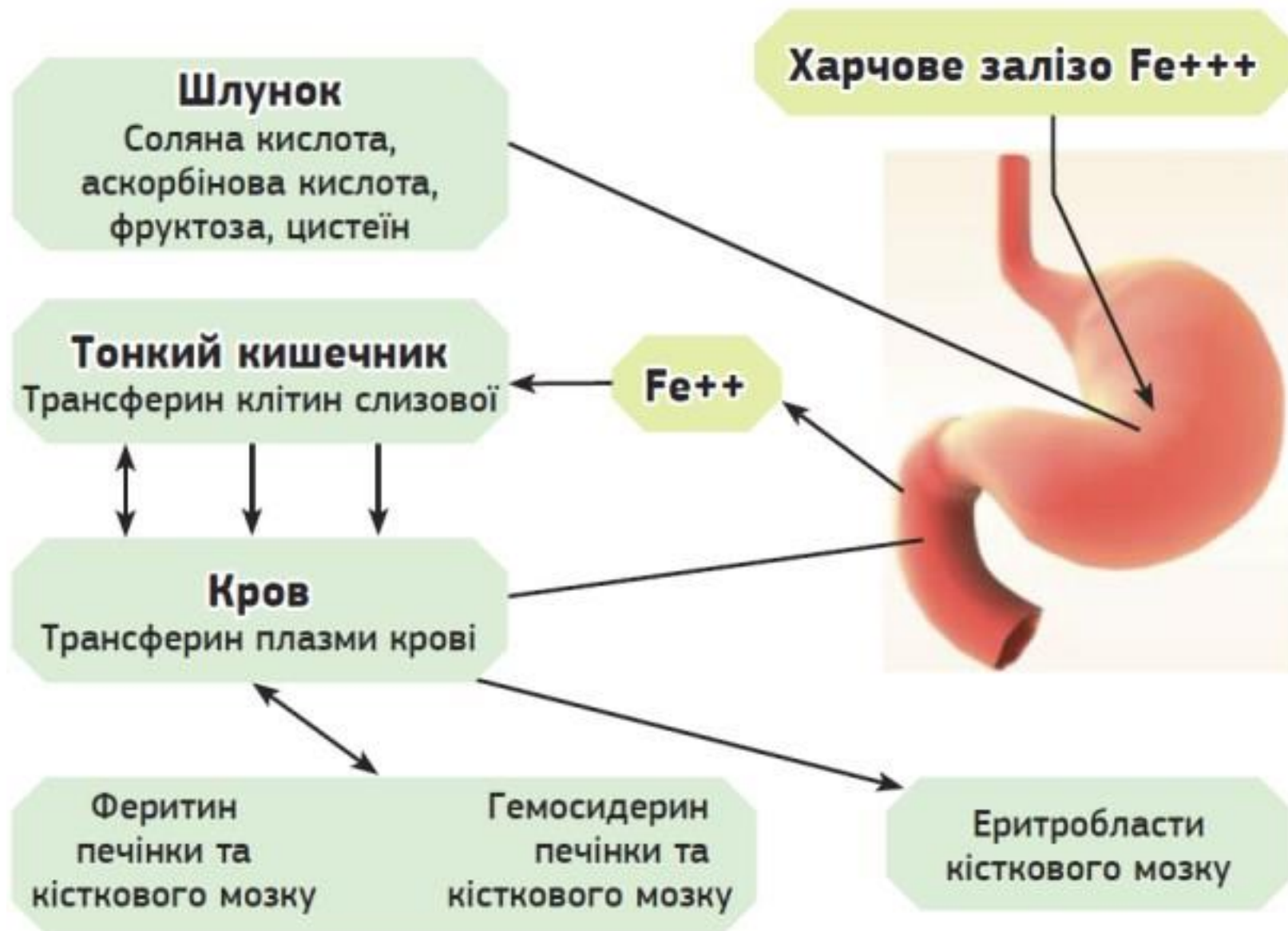
Дефіцит заліза в організмі може привести до підвищеного всмоктування свинцю в шлунково-кишковому тракті -  
підвищення активності DMT-1 – агрегацій

*Demelof M. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2007, 10: 329--335*

При дефіциті запасу заліза може зменшитися поглинання цинку у шлунково-кишковому тракті

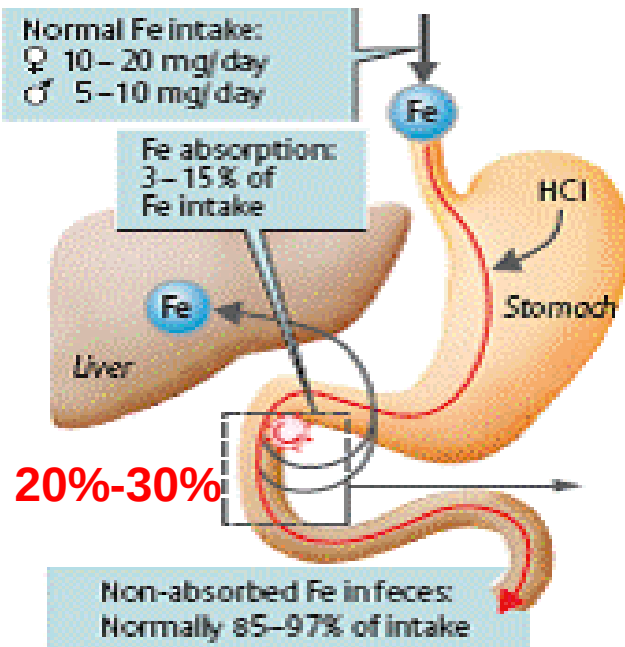
*Fisher Walker C et al., Am J Clin Nutr 2005, 82:5-12*

**Згадаймо механізм обміну заліза  
в організмі**

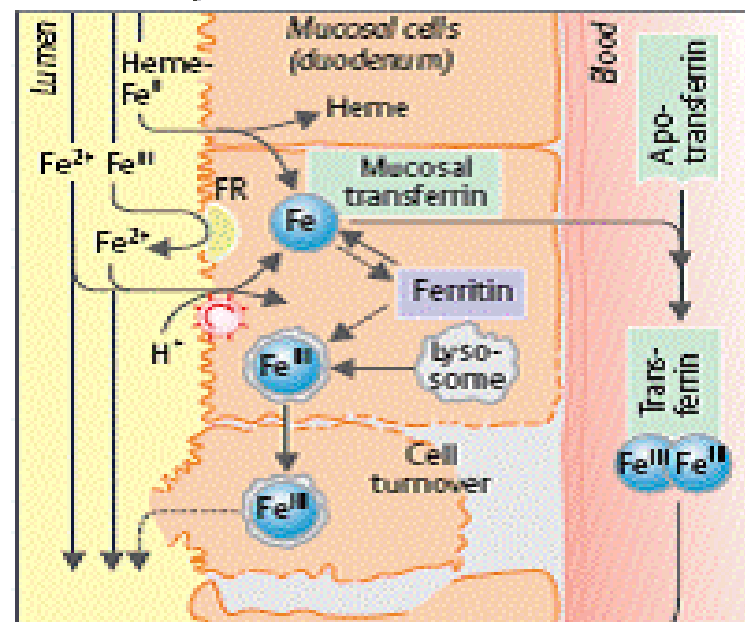


## A. Iron intake and metabolism

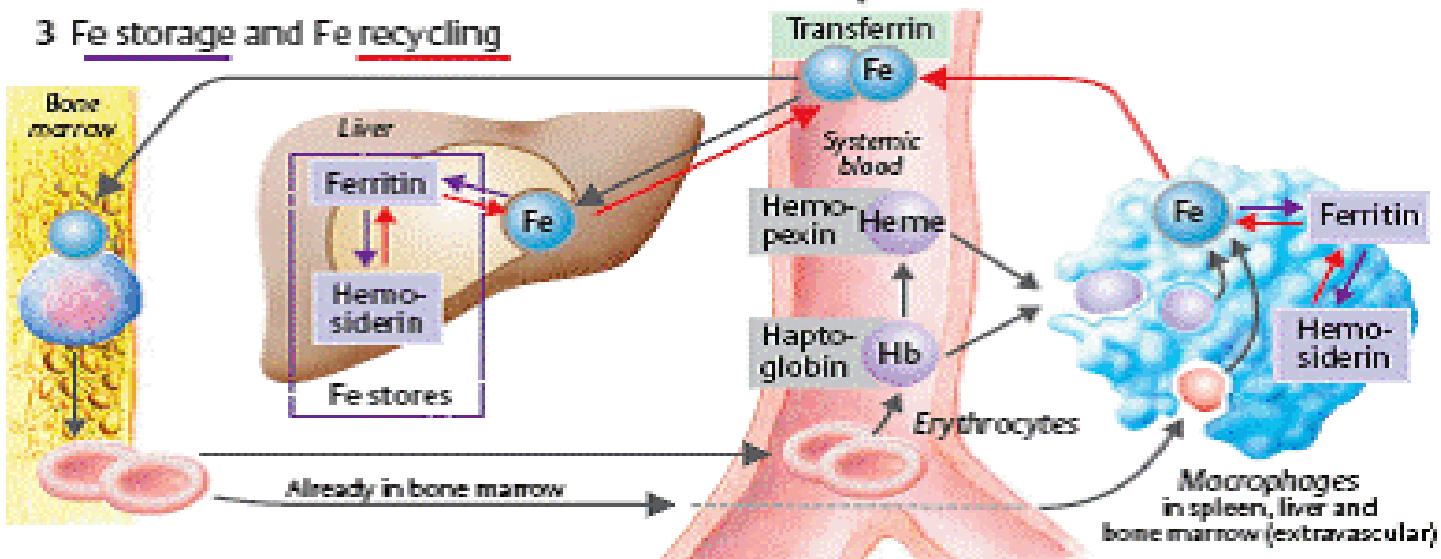
### 1 Iron intake



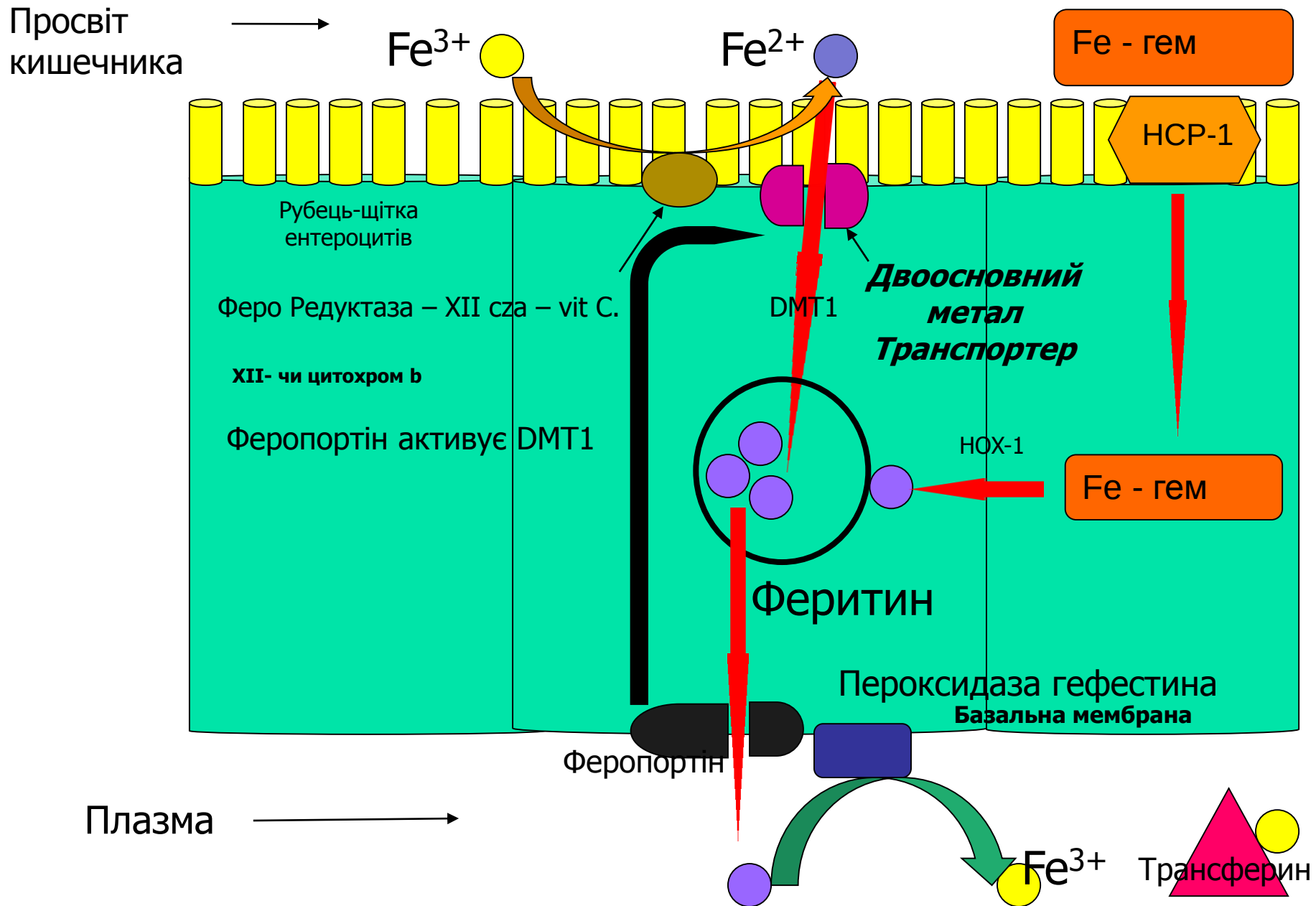
### 2 Fe absorption

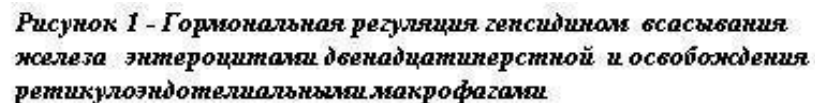


### 3 Fe storage and Fe recycling



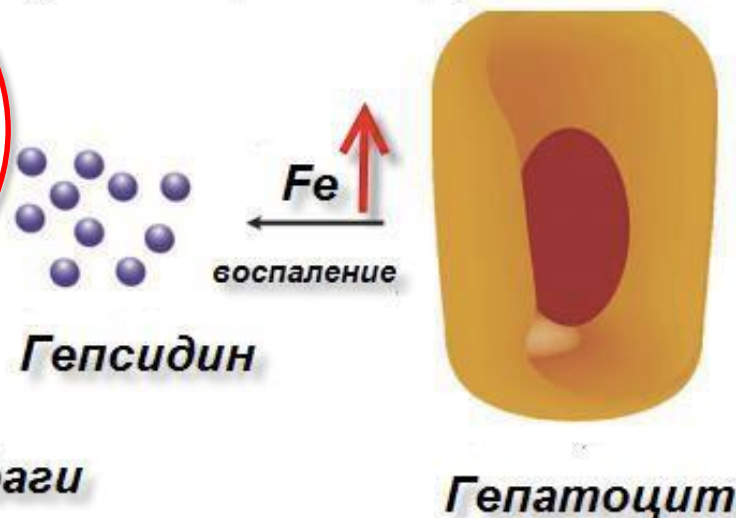
# Транспорт заліза через кишковий епітелій





Эритроциты поглощают неорганическое железо и железо  
схема из пищи, а макрофаги фагоцитируют стареющие  
эритроциты крови и загружаются железом или поглощают  
железо с помощью других механизмов (см текст). Оба  
клеточных

тина освобождают  $Fe^{2+}$  в плазму через ферропортин (ФПН),  $Fe^{2+}$  включается в апо-Тf после окисления в  $Fe^{3+}$  с помощью гепестина (Нерh) или церулоплазмина (СР). Гепатоциты генерируют железо-регулирующий гормон гепсидин в ответ на высокое содержание железа или воспалительные сигналы, которые ингибируют отток железа из эритроцитов и макрофагов с помощью ферропортина и способствует его сохранению в эритроцитах и макрофагах



- **Діагностичне значення** –  
рівень **трансферинових рецепторів (ТР) в крові**:
  - **при анемії** хронічних захворювань, не дивлячись на низький вміст сироваткового заліза, рівень їх **знижений**,
  - **при залізодефіцитній анемії** – **підвищений** (при дефіциті заліза), якщо **виснаження заліза** на рівні кісткового мозку **немає** (при анемії хронічних захворювань) – рівень ТР **знижений**.
  - **при гемолітичній анемії** рівень ТР залежить від стадії процесу (ремісія або гемолітичний криз).
- **Концентрація ТР** в крові відображає **рівень заліза в еритрокаріоцитах**.
- **Трансферинові рецептори** - це **самий чутливий показник** обмеженого постачання кісткового мозку залізом.

# Новонароджені

Просвіт  
кишечника

$\text{Fe}^{3+}$

$\text{Fe}^{2+}$

DMT1

Двоосновний метал  
Транспортер -  
протеїн

Феритин

Фероксидаза ceruloplasmin

Низька  
активність

Феропортин

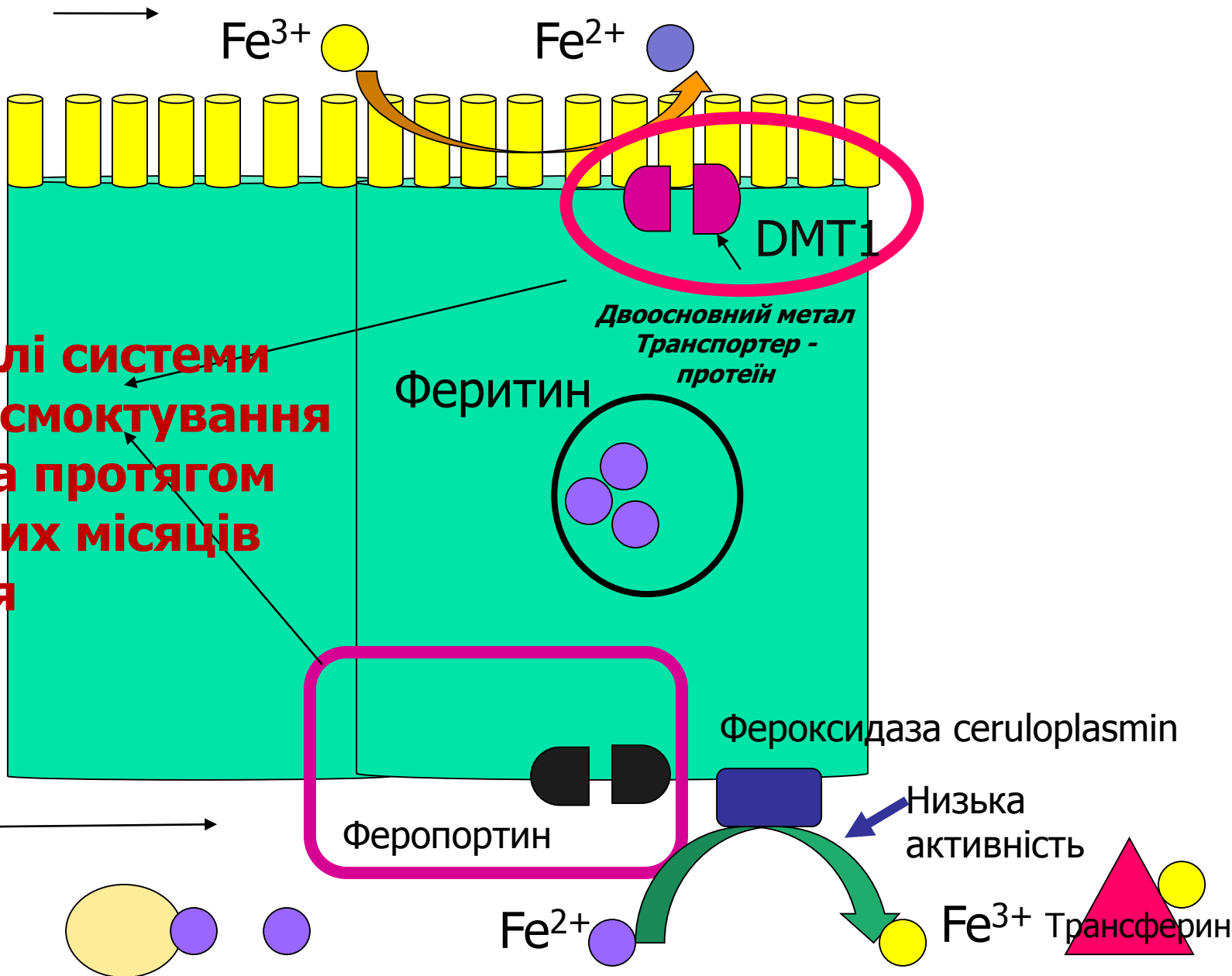
$\text{Fe}^{2+}$

$\text{Fe}^{3+}$  Трансферин

**Незрілі системи  
для всмоктування  
заліза протягом  
перших місяців  
життя**

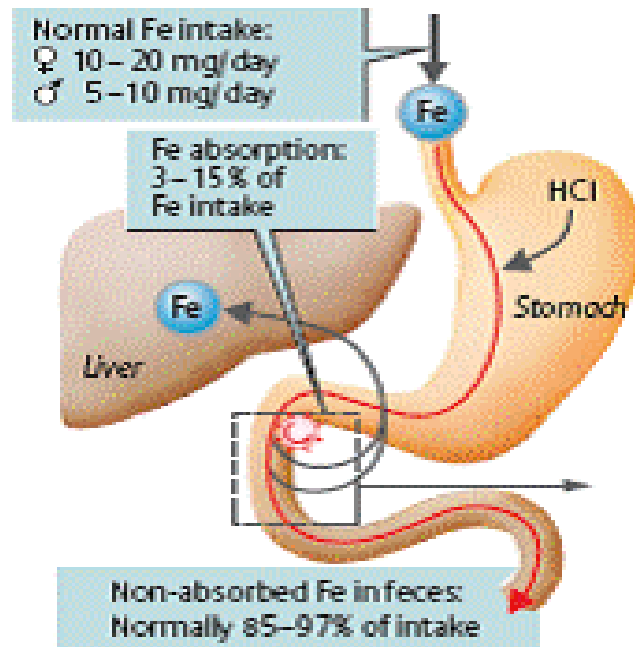
Плазма

альбумін

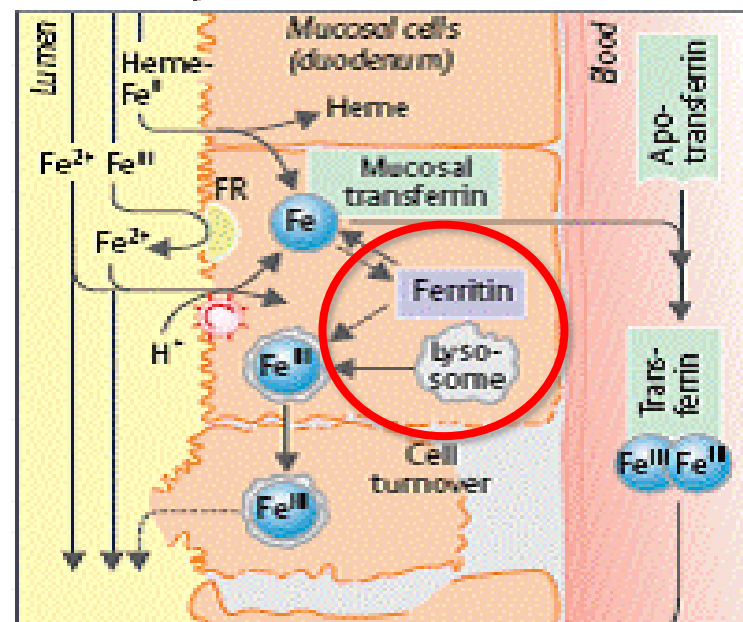


## A. Iron intake and metabolism

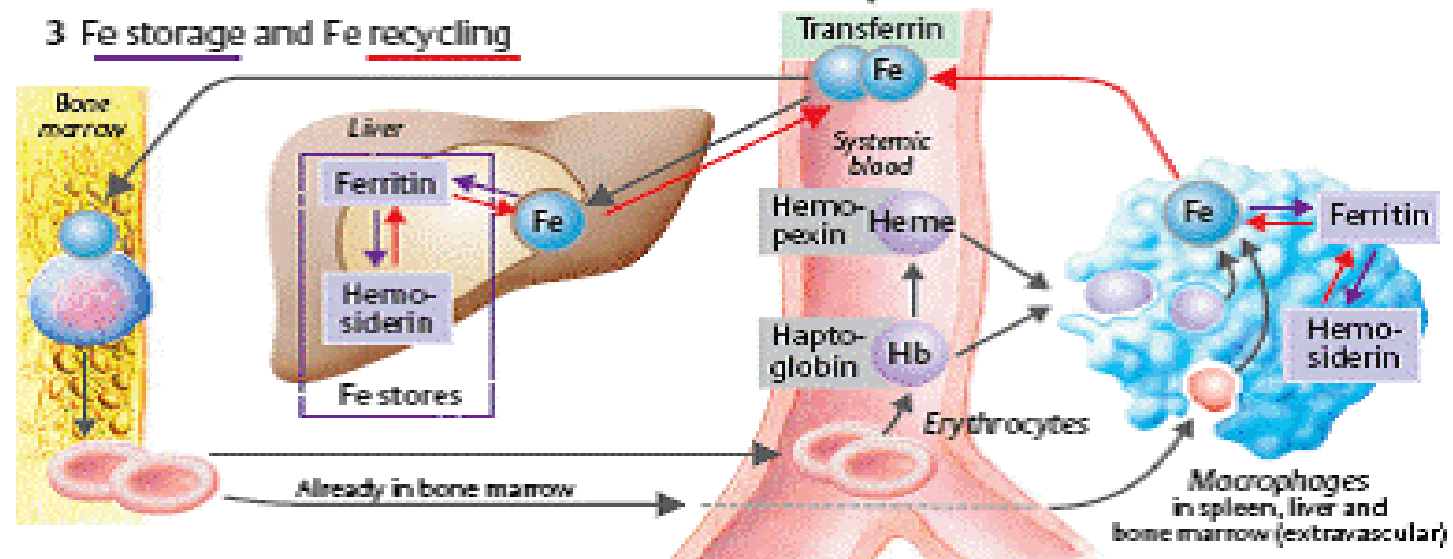
### 1 Iron intake



### 2 Fe absorption



### 3 Fe storage and Fe recycling



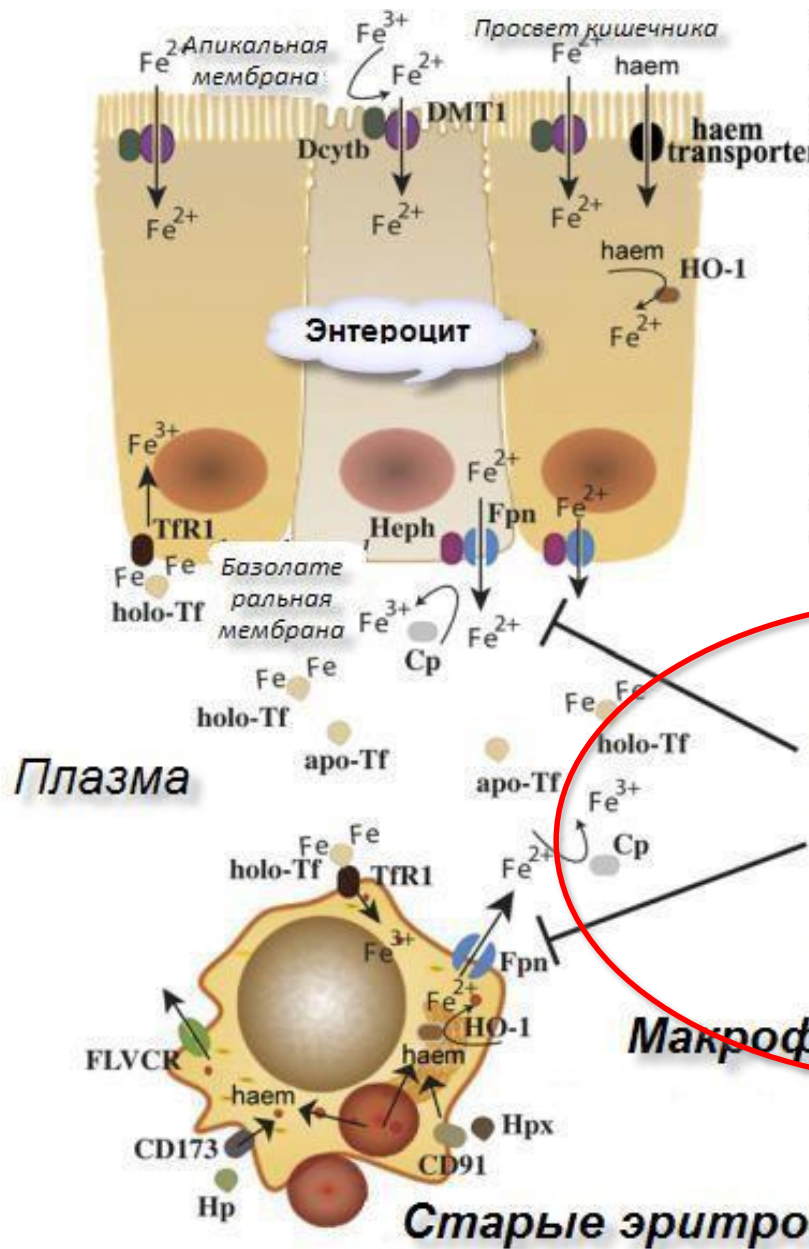
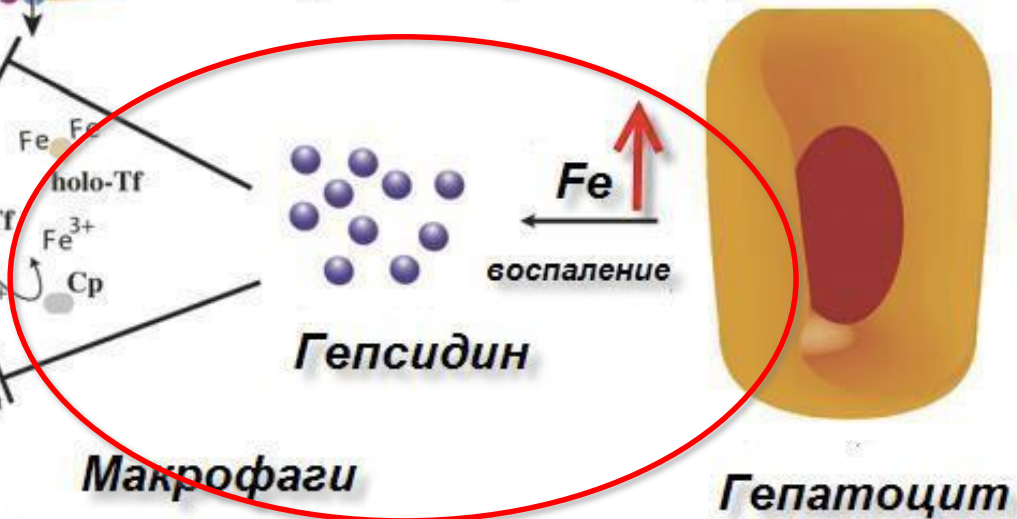


Рисунок 1 - Гормональная регуляция гепсидином всасывания железа, эритропоэтина, деградации эритроцитов и освобождения

Гормональный контроль гомеостазу заліза здійснює **гепсидин** - гормон, який синтезується печінкою.

макрофагов с помощью ферропортина и способствует его сохранению в энтероцитах и макрофагах



Роль гепсидину  
антибактеріальний ефект  
гальмує поглинання  
заліза

Запалення, запальні  
цитокіни ФНП, ІЛ-6,  
високий рівень Fe

Анемія, гіпоксія  
еритропоез

Еритропоетин

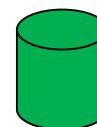
печінка

Фактори, які  
зменшують синтез  
гепсидину

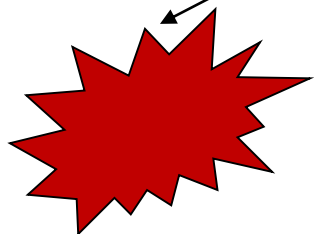
Фактори, які  
збільшують синтез  
гепсидину

Гормон – виробництво при збільшеній  
концентрації заліза в крові – при  
запаленні зростання концентрації не  
залежить від заліза.

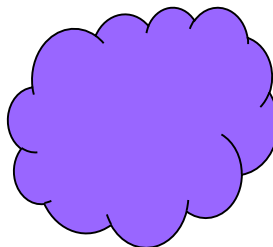
Пригнічує експорт  
заліза



Ентероцити –  
рефрактерна анемія для  
перорального лікування  
залізом

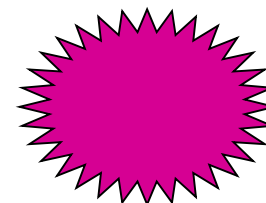


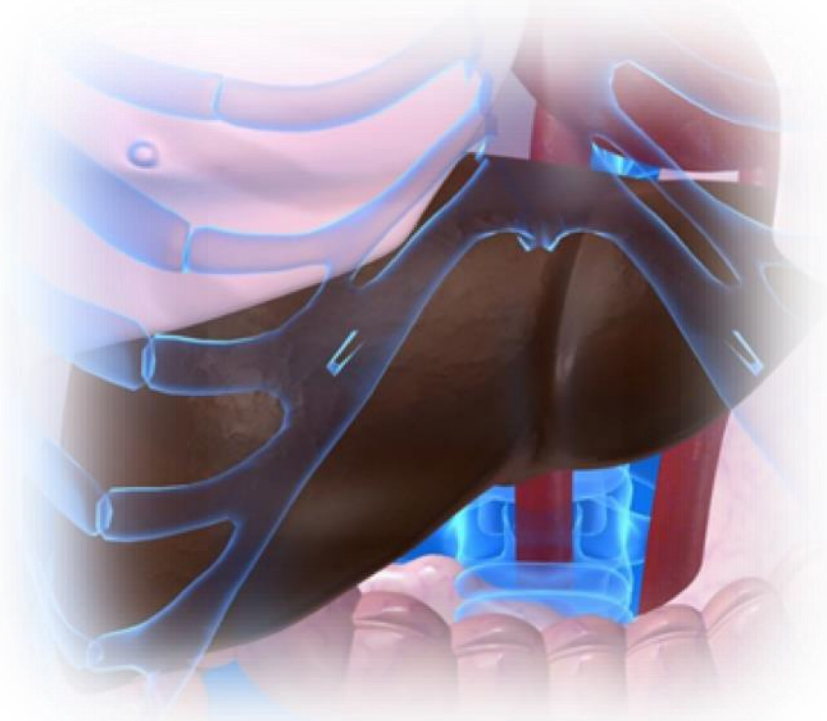
Гепатоцити  
найбільш важливе  
джерело



макрофаги

плацента  
трофобласт





Найбільш важливим органом, відповідальним за поглинання заліза у новонароджених, є печінка.

**DMT1 в печінці зрілий**

Печінка: джерело і „губка Fe”

# Діагностичні критерії анемії передчасно народжених дітей

- Клінічні (тахікардія, централізація кровообігу, тахіпное, гіподинамія)

- Гематологічні

Типові морфофункціональні зміни еритроцитопоеза:

1. зменшення кількості еритроцитів (нормоцитарний, нормохромний характер);
2. зменшення концентрації гемоглобіну менше 100 г / л (65-95 г / л);
3. зменшення величини гематокриту від 0.20 до 0.30;
4. кількість ретикулоцитів менше 10%;
5. НИЗЬКИЙ рівень еритропоєтину в сироватці крові.

- Визначення гемоглобіну (15% вище при визначенні у капілярній крові)

1. Середня концентрація Гемоглобіну у клітинах крові (MCHC)
2. Збільшення значення RDW (red cell distribution width - поганий показник)
3. Середнє гематокритне число (MCV) (поганий показник бо HbF/HbA)
4. Вміст Hb у ретикулоцитах (CHr) - 27-31 ст

- Концентрація ферритину – позначати з CRP

1. Ферритин w/n – CRP w/n – відсутність недостачі Fe
2. Ферритин <12ug/l – дефіцит заліза незалежно від CRP
3. Підвищена концентрація ферритину і CRP – оцінка неможлива

# Діагностика дефіциту заліза

## • Концентрація феритину – порівняти з CRP

1. Феритин w/n + CRP w/n – відсутність недостачі Fe
2. Феритин <12mg/l – дефіцит заліза незалежно від CRP
3. Підвищена концентрація феритину і CRP – оцінка неможлива

## • Визначення заліза в клітинах

- Вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr) (ранній маркер функціонального дефіциту заліза – тривалість життя ретикулоцитів – 24 години)
- Не змінюється у процесі запалення

## • Концентрація рецептора для трансферину TfR1

- Не змінюється у процесі запалення
- Збільшення концентрації при дефіциті заліза – відсутність нормальних значень для немовлят

- **показники гемоглобіну нижче норми для віку;**
- **рівень феритину в плазмі нижче 10 - 12 мг / л;**
- **насичення трансферину менше 10 - 17%**

провокують анемію внаслідок дефіциту заліза в передчасно народжених дітей між 2 - 6 місяцем

# Профілактика та лікування анемій передчасно народженої дитини

1. Догляд
2. Попередження охолодження
3. Раціональне харчування
4. Корекція функції дихальної системи
5. Мінімізація ятрогенних втрат крові внаслідок проведення лабораторних досліджень
- 6. Препарати заліза**
- 7. Вітаміни (Е, В12, С, В6, фолієва кислота),  
поліненасичені жирні кислоти**
8. Рекомбінантний еритропоетин
9. Гемотрансфузія

# Дотація заліза

## Американська академія педіатрії

Передчасно народжене немовля, яке харчується природною їжею – прийом **елементного заліза** дозою **2 мг/кг/добу** у віці до 1 місяця і триває протягом 12 місяців

Clinical Report—Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0 –3 Years of Age)

*Pediatrics 2010, 126: 1040-1050*

# Дотація заліза

**ВООЗ (2011):**

**призначати препарат заліза із ХВ 2 тиж протягом перших 6 міс життя.**

# Дотація заліза

## ESPGHAN (2010)

курс профілактичних добавок **заліза** у вигляді підсилювачів (під час годування натуральною їжею), або в сумішах для недоношених дітей з 2 - 6-тижневого віку (2 - 4 тижнів в ELBW)

J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2010 50: 85-91

# Дотація заліза

**Канадське Педіатричне Товариство**

дозування **3-4 мг/кг/добу** розпочинати  
від 6-8 тижня життя - при ELBW

*Nutrition Committee Canadian Pediatric Society; CMAJ 1995: 152:1765-1785*

# Дотація заліза до виписки зі стаціонару

## Ентеральне харчування недоношених немовлят УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (2017)

1. У разі споживання 180 мл/кг/добу *збагаченого* грудного молока або *спеціальної* молочної суміші для недоношених немовлят додаткове заліза недоношеній новонародженій дитині є непотрібним.

2. Рекомендований загальний рівень профілактичного споживання **заліза становить 2-3 мг/кг/добу** для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г, і **2 мг/кг/добу** для немовлят з масою тіла при народженні 1500-2499 г.

- недоношеним дітям, яких годують грудним молоком, призначати препарат заліза для немовлят, починаючи з 2-6 тиж. життя (2-4 тиж. ЕНМТ) за умови досягнення повного добового об'єму ЕХ (щонайменше 160 мл/кг/добу);
- призначаючи додаткове залізо, враховувати його вміст у суміші або збагаченому грудному молоці;
- немовлята, які отримують еритропоетин або мали значну некомпенсовану крововтрату, спочатку можуть потребувати більше заліза, а отже, додаткового призначення препарату заліза, незважаючи на вигодовування спеціальною сумішшю;
- не перевищувати дозу 5 мг/кг/добу;
- продовжувати профілактичне призначення заліза у зазначеній вище дозі до моменту виписки дитини зі стаціонару;
- дітям, яким принаймні двічі переливали еритромасу, не призначати додатково препаратів заліза без визначення вмісту феритину у сироватці крові; профілактичне призначення препаратів заліза в такому випадку може здійснюватись тільки, якщо рівень феритину нижче верхньої границі норми для новонароджених.

# Дотація заліза після виписки зі стаціонару

## Ентеральне харчування недоношених немовлят УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (2017)

1. При вигодовуванні *збагаченим* грудним молоком з залізом або *виписною* (збагаченою) молочною сумішшю для недоношених немовлят додаткове призначення мінералів і вітамінів (за винятком вітаміну D) недоношеній дитині є **непотрібним**.

2. **Рекомендований рівень споживання заліза** становить **2-3 мг/кг/добу** для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г, і **2 мг/кг/добу** для немовлят з масою тіла при народженні 1500-2499 г.

- препарат заліза для немовлят призначати недоношеним дітям, яких годують незбагаченим ГМ або у разі використання збагачувача, що не містить заліза;
- призначаючи додаткове залізо, враховувати його вміст у суміші або збагаченому ГМ;
- продовжувати призначення заліза у зазначеній вище дозі **до кінця першого року життя** або до моменту перевodu дитини на годування сумішшю, яка містить щонайменше 12 мг Fe/л, або початку споживання продуктів прикорму, збагачених залізом.

## Додаткові призначення (стр. 21-22)

### Препарати заліза та холекальциферол

- Відповідно до рекомендацій ESPGHAN (2010) препарати заліза потрібно призначати **до ХВ 6-12** міс залежно від особливостей харчового раціону дитини.

Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries. – World Health Organization, 2011. – 51 p.

- Оновлені рекомендації **ВООЗ** (2011) :

призначати препарат заліза із **ХВ 2 тиж** протягом перших **6 міс** життя.

- За рекомендаціями **ААП** (2010) препарати заліза потрібно призначати **всім недоношеним дітям на грудному вигодовуванні до моменту переводу на годування спеціальною (збагаченою) молочною сумішшю або введення продуктів прикорму**, що забезпечуватимуть добове споживання щонайменше **2 мг/кг елементного заліза**.

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 // Pediatrics 2000;106:700-706.

# Профілактика

Профілактична доза абсолютно рекомендована для використання у групах ризику:

(американські рекомендації 2010)

**1-2 мг Fe/кг/добу**

(рекомендації ESPGHAN 2014)

**1-2 мг Fe/кг/добу** немовлята з вагою 2000 – 2500 гр  
та

**2-3 мг Fe/кг/добу** немовлята з вагою <2000 гр

# Лікування

У ході лікування залізодефіцитної анемії рекомендується використовувати дозу:

**4-6 мг Fe/кг/добу**

**6-8 мг Fe/кг/добу** для пацієнтів, яких лікували препаратами еритропоєтину

# При ентеральному харчуванні

- Вміст заліза у натуральній їжі (грудному молоці) становить: **0,5 мг/л** – нормальний для доношеного новонародженого.
- Біодоступність: залізо з продуктів харчування - 50%; залізо з харчування – 10%
- Поглинання залежить від ступеня дефіциту – новонароджені у віці 5-6 місяців регулюють поглинання
- Сульфат заліза – 10 – 15% - препарати з  $\text{Fe}^{+3}$  гірша біодоступність
- Найкраща біодоступність у елементного заліза - 66-70%

# Прийом заліза під час лікування ЕПО

Стимуляція еритропоезу - прийом ЕПО -  
істотно зменшує запаси заліза в організмі  
— **увага на мозок!**

*(Fujiu T i wsp. Pediatr Int 2004; 46:635-39)*

Прийом заліза повинен бути у такій дозі,  
щоб підтримувати концентрацію феритину  
в плазмі вище величини 10 мг/л під час  
лікування ЕПО

*(Carbonell-Estrany X i wsp. J Perinat Med. 2005; 33: 277-286)*



# Наслідки надлишку заліза у передчасно народженої дитини

## Потенційний вплив на розвиток нервової системи:

- „Ішемічна мозкова травма” – підвищена концентрація заліза, не пов'язана з білком у спинномозковій рідині у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

*(Shouman BO i wsp. J Perinatol 2008, 28: 487-491)*

- У експериментальних дослідженнях, пероральний прийом заліза у кількості, що у 40 разів перевищує концентрацію у їжі, був причиною симптомів хвороби Паркінсона і пошкодження мозку.

*(KaurfD i wsp. Neurobiol, Aging 2007,28;487-91)*

- Відсутність опису подібних випадків у немовлят



# Наслідки надлишку заліза у передчасно народженої дитини



Сприятливі фактори для надлишку ОЦК при перетисканні пуповині та гемотрансфузії:

- Коротший період перебування у серцево-судинній системі; більше  $\text{Fe}^{2+}$  з фетальних еритроцитів; гемоглобін F вивільняє більше  $\text{Fe}^{2+}$ ; гіпоксія збільшує вивільнення.
- **1 мл еритроцитарної маси забезпечує 0.5 – 1.0 мг заліза**

*(Dani C i wsp. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F408-11)*

- Недоношені діти, яким часто роблять переливання, мають достатній запас заліза до 6 місяця життя!!!???

*(Cooke R i wsp. Eur J Pediatr 1997, 156:47-50)*

# Наслідки надлишку заліза у передчасно народженої дитини

## Наслідки надлишку:

- Кожне переливання у недоношеної дитини – зростання MDA
- Повторні переливання корелюються зі зростанням частоти ROP і BPD

*(Cooke R i wsp. Eur J Pediatr 1997, 156:47-50; Inder TE i wsp. J Pediatr 1997, 131:541-544)*

- **Оксидативний стрес** – вивільнення заліза з поєднанням з феритином

*(Braekke K i wsp. J Pediatr 2007,151:23-28))*



**Залізо важко вивести з організму  
!**

# Пероральні препарати заліза

- Сульфат заліза (тільки біодоступність 10 - 15%) – багато препаратів
- Пирофосфат заліза – мікронізований диспергований пирофосфат заліза має аналогічну біодоступність до сірчаноокислого заліза, середній розмір частинок : 0.3 мкм

*Fidler MC i wsp. Br J Nutr 2004;91:107-112.*

- **Елементне залізо (карбоніл) – Fe<sup>0</sup>**

# Нульова ступінь окислення

Перетворюється в шлунку під дією невеликої кількості соляної кислоти на двовалентні іони:



**відсутність металевого  
присмаку,  
не забарвлює зуби**

Час розкладу  $\text{Fe}^0$  до  $\text{Fe}^{2+}$  = 45-60 хв.

У новонародженого шлунковий сік містить всі складові частини: ферменти (пепсин, химозин, ліпазу), молочну кислоту, **соляну кислоту**, кухонну сіль.

**Склад шлункового соку у дітей першого місяця життя:**  
загальна кислотність - 3,8 титр, од., **вільна соляна кислота** - 0,8-4,5 титр, од., пепсин - 2-8 ум. од., химозин - 32 од., ліпаза - 4,2-10,2 од. *(М. С. Маслов).*

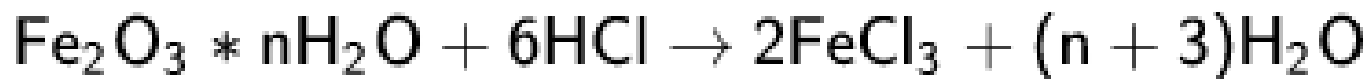
Цифри свідчать **про низький вміст** в шлунковому соку **вільної соляної кислоти** і відповідно низьку активність пепсину.

При харчуванні жіночим молоком здорові немовлята виділяють шлунковий сік з меншою кислотністю і активністю ферментів, ніж при вигодовуванні коров'ячим молоком

*(А. Ф. Тур).*

## Приклади:

- **Мальтофер, феррум лек, ферумбо** - гідроксид заліза (III):  
червоно-коричнева в'язка рідина, зі специфічним запахом



- **Актиферин** – заліза сульфат гептагідрат (II):  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Гептагідрат на повітрі вивітрюється (втрачає кристалізаційну воду ) і повільно окиснюється киснем і перетворюється в сульфат-гідроксид заліза(III)  $\text{Fe}(\text{OH})\text{SO}_4$ :



# Елементне залізо

## Загальна інформація

- Металеве залізо в ступені окислення 0
- Отримане шляхом термічного розкладання пентакарбонілу заліза у азоті
- Високий вміст заліза >98% - решта це азот
- Молекули середньої величини 4-7 мкм



# **Безпека застосування**

**Серед досліджуваних препаратів,  
карбонільне залізо викликало  
найменші побічні ефекти  
у пацієнтів.**

(Patil SS i wsp. Al Ameen J Med. Sci 2013, 6: 29-33)

## **Безпека застосування**

Карбонільне залізо є безпечне в дозах, які використовуються для покриття зростаючих потреб щодо цього елемента у людини

**Елементне залізо ефективно** лікує анемію у дітей (покращення всіх параметрів крові).

**Елементне залізо ефективніше**, ніж сульфат заліза лікує анемію у дітей - значно покращуються результати:

- гематокриту,
- MCV (середній об'єм еритроцитів),
- MCH (вага гемоглобіну в еритроцитах),
- TIBC (загальна заліозв'язуюча здатність),
- концентрації феритину.

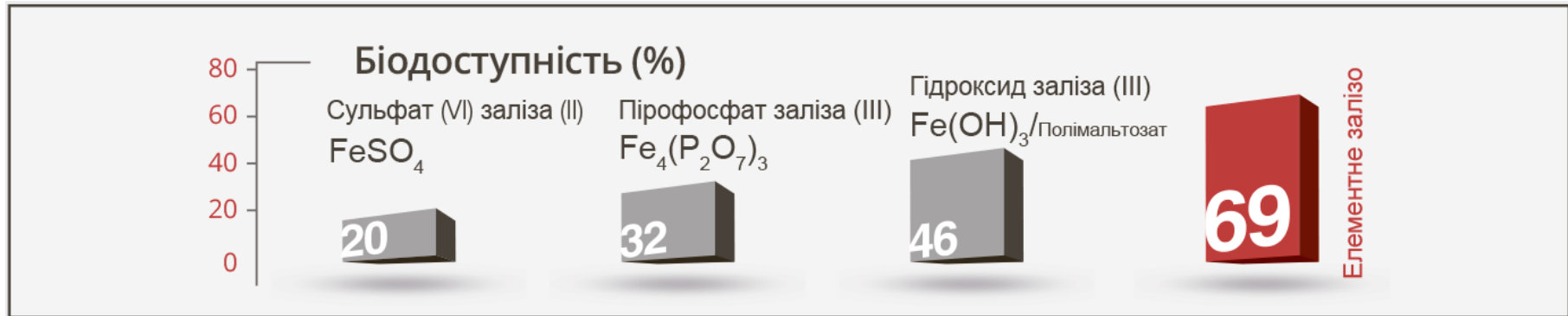
**Елементне залізо ефективніше** доповнює запаси заліза (рівень феритину удвічі вищий).

Загальна **біодоступність** карбонільного заліза становить **більш 70%**.

Devashtali SD i wsp. Eur J Haematol 1991, 46: 272-278

Серед досліджуваних препаратів, карбонільне залізо викликало **найменші побічні ефекти** у пацієнтів.

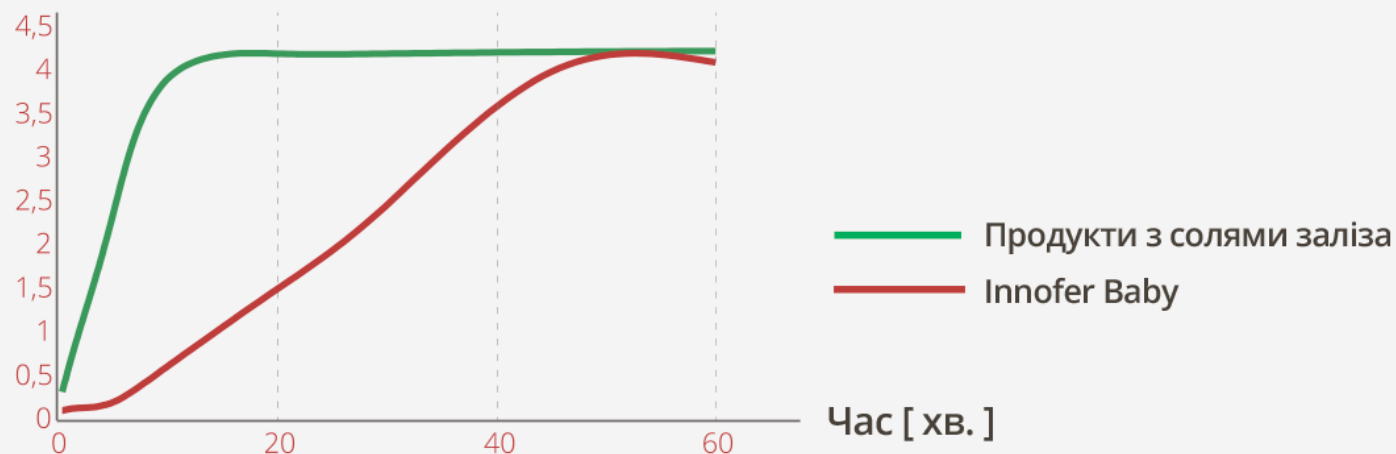
Patil SS i wsp. Al Ameen J Med. Sci 2013, 6: 29-33



**Не затримується на слизовій оболонці  
кішківника, відсутність діареї та запорів**

Елементне залізо в шлунку, під дією соляної кислоти, перетворюється у легкозасвоювані двовалентні іони. Цей процес відбувається в м'якій формі протягом 45-60 хв.

Осідання іонів заліза [ мг/мл ]





# Рекомендовані дози

Через серйозні наслідки надлишку заліза його слід застосовувати в точних дозах, адаптованих до здатності організму засвоювати.

**Абсолютні показання для застосування препаратів заліза включають в себе наступні групи пацієнтів:**

- Діти матерів з анемією під час вагітності.
- Діти, зі втратою крові в перинатальному періоді,
- Діти зі зниженою концентрацією НВ в неонатальному періоді,
- Діти з багатоплідної вагітності,
- Доношені діти з низькою масою тіла при народженні (2000-2500 г),
- Діти народжені передчасно,

## **Профілактика:**

**1-2 мг Fe/кг маси тіла/  
добу (до завершення  
12 місяця життя)**

## **Лікування:**

**4-6 мг Fe/кг маси  
тіла/добу**

## Ентеральне харчування недоношених немовлят УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (2017)

- Стандартною практикою є призначення до досягнення 6-місячного віку додаткових вітамінів і мінералів усім дітям з малою масою при народженні, яких годують незбагаченим грудним молоком.
- Використовують полівітамінні препарати, які містять ретинол, холекальциферол, аскорбінову кислоту, тіамін, рибофлавін, **піридоксин, кобаламін**, пантотенову кислоту та ніацин.
- Їх призначають після досягнення повного добового об'єму харчування, не змішуючи з грудним молоком.

# Рекомендації ESPGHAN

## Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition

*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*

50:1-9 © 2010 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

TABLE 1. Recommended intakes for macro- and micronutrients expressed per  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$  and per 100 kcal unless otherwise denoted

| Min-max                   | Per $\text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ | Per 100 kcal |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------|
| Pyridoxine, $\mu\text{g}$ | 45-300                                     | 41-273       |
| Cobalamin, $\mu\text{g}$  | 0.1-0.77                                   | 0.08-0.7     |
| Folic acid, $\mu\text{g}$ | 35-100                                     | 32-90        |

# Rekomendacji PTN

Postępowanie w niedokrwistości u noworodków

## STANDARDY OPIEKI MEDYCZNEJ NAD NOWORODKIEM W POLSCE

ZALECENIA  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
NEONATOLOGICZNEGO

## AUTORZY

- dr n. med. Ewa Adamska
- prof. nadzw. dr hab. n. med. Monika Bekiesińska-Figatowska
- dr n. med. Witold Błaż
- dr n. med. Krystyna Bober-Olesińska
- dr n. med. Renata Bokiniec
- prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka
- mgr Wioletta Cedrowska-Adamus
- dr n. med. Karolina Chojnacka
- mgr Bożena Cieślak-Osiek
- dr n. med. Justyna Czech-Kowalska
- prof. dr hab. n. med. Janusz Gadzinowski
- dr n. med. Agnieszka Gawęcka
- dr n. med. Dariusz Gruszfeld
- prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa Gulczyńska
- dr n. med. Jerzy Guzowski
- prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich
- dr n. med. Marek Karwacki
- dr n. med. Jolanta Kielbasz-Binikowska
- dr n. hum. Eliza Kiepusa
- dr hab. n. społ. Grażyna Kmita
- prof. nadzw. dr hab. n. med. Barbara Królak-Olejnik
- prof. dr hab. n. med. Ryszard Lauterbach
- prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska
- prof. nadzw. dr hab. n. med. Iwona Maroszyńska
- dr hab. n. med. Iwona Maruniak-Chudek
- dr hab. n. med. Jan Mazela

### 2.1. Zastosowanie erytropoetyny

Stosowanie erytropoetyny (EPO) u noworodków wywołuje kontrowersję. Jakkolwiek podaż EPO podwyższa wartość hematokrytu i retikulocytów, nie zmniejsza jednak częstości przetoczeń krwi. Wczesna podaż (w ciągu pierwszych 8 dni) przynosi ograniczone korzyści i wiąże się z ryzykiem ujawnienia retinopatii (ang. *retinopathy of prematurity*, ROP), natomiast późna (po 8. dobie życia) obniża częstość transfuzji, jednak nie zmniejsza całkowitej objętości przetoczzonej krwi. **Należy podkreślić, że EPO jest lekiem niezarejestrowanym do stosowania u noworodków.**

### 2.2. Zastosowanie suplementów diety

Pomocne w podejmowaniu decyzji o podaży suplementów diety jest oznaczenie Hb, Hct, retikulocytów, MCV, ferrytyny, mleczanów oraz CRP – w celu wykluczenia stanu zapalnego.

#### 2.2.1. U wcześniaków stwierdza się niedobór żelaza (Fe). Ze względu na toksyczne działanie Fe konieczne jest dokładne określenie podaży tego pierwiastka. W ciągu pierwszych 12 miesięcy życia Fe powinny otrzymywać następujące populacje dzieci:

- wcześniaki urodzone < 32. t.c.,
- noworodki z małą urodzeniową masą ciała,
- z ciążą wielopłodową,
- po utracie krwi w okresie okołoporodowym,
- matek z niedokrwistością.

Dawkę:

- profilaktycznie 1-2 mg/kg m.c./dobę,
- leczniczo 4-6 mg/kg m.c./dobę.

Rodzaj Fe:

- zaleca się podać Fe elementarnego, które cechują najwyższą biodostępność (70%) i bezpieczeństwo stosowania (status GRAS – generalnie uważane jako bezpieczne).

### 2.3. Stosowanie witamin

Efektywność stosowania Fe i leczenia niedokrwistości jest zależna od obecności w diecie szeregu witamin tzw. krwiotwórczych, które powinny być stosowane razem z podażą Fe.

### 3. Przetoczenie krwi

W ostatnim czasie wprowadzono bardziej restrykcyjne zalecenia dotyczące uzupełniającej transfuzji krwi u wcześniaków w oparciu o kompleksową ocenę stanu klinicznego oraz parametrów hematologicznych. Pozwoliło to na zmniejszenie o 70-80% częstości transfuzji bez wzrostu powikłań chorobowych oraz konieczności wydłużenia czasu leczenia w szpitalu.

Tabela 1.

Podaż witamin

| Podaż                                  | Profilaktyczna           | Lecznicza             |
|----------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Witamina B <sub>1</sub>                | 45-300 µg/kg m.c./dobę   | 25-200 mg/dobę        |
| Witamina B <sub>6</sub> (kwas foliowy) | 35-100 µg/kg m.c./dobę   | 20 µg-2,5 mg/dobę     |
| Witamina B <sub>12</sub>               | 0,1-0,77 µg/kg m.c./dobę | 0,2-1 µg/kg m.c./dobę |
| Witamina C                             | 11-46 mg/kg m.c./dobę    | 25-50 mg/dobę         |

Obecnie brak idealnego markera wskazującego na potrzebę przetaczania krwi u noworodka. Aktualne zalecenia dotyczące stosowania uzupełniającego przetoczenia krwi opisano w rozdziale: „Leczenie krwi u noworodków”.

### 4. Profilaktyka niedokrwistości

Profilaktyka niedokrwistości obejmuje:

- opóźnienie zaciśnięcia pępowiny (45-60 sek.),
- ograniczenie jatrogennej utraty krwi,
- ograniczenie rutynowych badań laboratoryjnych,
- stosowanie mikrometod,
- właściwe zabezpieczenie kaloryczne i witaminowe.

### Piśmiennictwo

1. Ohis RK. Erythropoietin treatment in extremely low birth weight infant; blood in versus blood out. *J Pediatr* 2002;3:140.
2. Bierer R i wsp. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:635.
3. Red blood cell transfusions in newborn infants Revised guidelines. *Pediatr Child Health* 2002;7:553.
4. Maier RF i wsp. Changing practices at red blood cell transfusions in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996;129:680.
5. Bell EF i wsp. Randomized trial at liberal versus restrictive guidelines for red blood transfusions in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685.
6. Shannon KM i wsp. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;195.
7. British Committee for standards in Haematology Transfusion Task Force. Transfusions guidelines for neonates and older children 2003.
8. Mainie P. Is there a role erythropoietin in neonatal medicine. *Early Hum Dev* 2008;84:525.
9. Aher SM, Olson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3 CD004865, 2006.
10. Domellof M i wsp. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-129.
11. Koletzko B (red.). *Nutritional Care of preterm infants*. Karger A.G. 2014.
12. Ohis RK. Why, When and how should we provide red cell transfusions to neonate. W: *Hematology Immunology and Infectious Disease*, Ohis red, 57, 2008 Elsevier Saunders.

АЛЕ

**ВАЖЛИВА ТОЧНІСТЬ ДОЗУВАННЯ**

# Чому надлишок вітамінів є небезпечним?

Autism Research and Treatment  
Volume 2013, Article ID 963697, 8 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/963697>

*Review Article*

## **Early Infant Exposure to Excess Multivitamin: A Risk Factor for Autism?**

Shi-Sheng Zhou,<sup>1</sup> Yi-Ming Zhou,<sup>2</sup> Da Li,<sup>3</sup> and Qiang Ma<sup>4</sup>

Given that (1) high multivitamin feeding is very common in early infancy, (2) excess vitamins may cause neurotoxicity and disturb monoamine-neurotransmitter metabolism, and (3) autism is often associated with abnormal levels of monoamine neurotransmitters, it seems that excess multivitamin exposure in early infancy may be a potential risk factor for autism. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

*Вітамін B6 і фолієва кислота впливають на метаболізм серотоніну і допаміну, а їх надлишок може сприяти підвищенню загрози аутизма.*

# Чому надлишок вітамінів є небезпечним?

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996 Aug;23(2):141-6.



## **Plasma and urine riboflavin and pyridoxine concentrations in enterally fed very-low-birth-weight neonates.**

Porcelli PJ<sup>1</sup>, Adcock EW, DelPaggio D, Swift LL, Greene HL.

(urine) through the first postnatal month. Plasma and urine riboflavin and pyridoxine concentrations in enterally fed VLBW infants increased from baseline concentrations by 1 week of postnatal age and remained elevated for the first postnatal month. High daily intake and immature renal development are probable contributing causes of the elevated plasma riboflavin and pyridoxine concentrations. We suggest that lower daily enteral administration of riboflavin and pyridoxine should maintain adequate blood concentrations and minimize potential toxicity.

*Надто велика кількість вітаміну B6 накопичується у плазмі крові новонароджених, які народилися передчасно з дуже низькою масою тіла при народженні.*

# Чому надлишок вітамінів є небезпечним?

Mol Neurobiol. 1992 Spring;6(1):41-73.

## **Vitamin neurotoxicity.**

Snodgrass SR<sup>1</sup>.

metabolism is altered. However, identification of vitamin toxicity has been difficult. The only well-established human vitamin neurotoxic effects are those due to hypervitaminosis A (pseudotumor cerebri) and pyridoxine (sensory neuropathy). In each case, the neurological effects of vitamin

*Документально підтверджена  
нейротоксична дія вітаміну B6, який може  
викликати порушення провідності  
інформації, рухових і сенсорних здібностей -  
сенсорну невропатію.*

# Вітаміни, що впливають на кровотворення

Прийом вітамінів, що впливають на кровотворення і допомагають правильно засвоювати залізо – є необхідним в процесі виробництва червоних кров'яних тілець.



## Вітамін **B6**

- Активізує фермент, який відповідає за надходження заліза до гему

## Вітамін **B9**

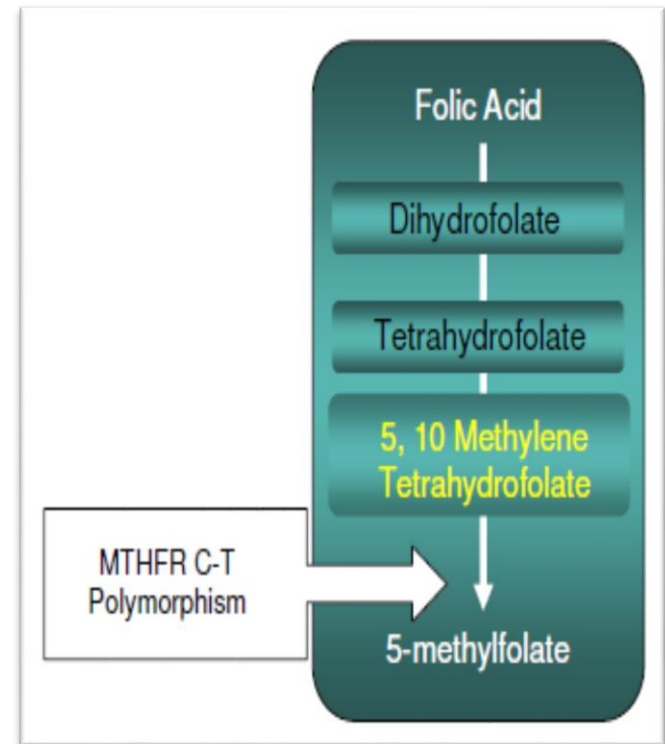
- Регулює поділ клітин

## Вітамін **B12**

- Регулює синтез та дозрівання еритроцитів

# Метаболізм фолієвої кислоти

- Фолієва кислота в організмі повинна перетворюватись в форму 5-метилтетрагідрофолату
- прийом біологічно-активної форми 5-МТГФ фолату - не вимагає метаболічних змін



# Ефективність 5- МТГФ

[6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase

‡ Prinz-Langenohl<sup>1</sup>, S Brämwig<sup>1</sup>, O Tobolski<sup>1\*</sup>, YM Smulders<sup>2</sup>, DEC Smith<sup>2</sup>, PM Finglas<sup>3</sup> and  
‡ Pietrzik<sup>1</sup>

British Journal of Pharmacology (2009), 158, 2014–2021

*5- МТГФ ефективніше, ніж  
фолієва кислота підвищує рівень  
фолатів у плазмі крові і  
відбувається це в більш короткі  
терміни.*

**Дози рекомендовані ESPGHAN**  
**це дози, які розраховуються -**  
**кг/маси тіла/добу**

| Вітамін | Рекомендована ESPGHAN<br>щоденна доза<br>мкг/кг маси тіла/добу | 1 крапля<br>InnovitumB мкг |
|---------|----------------------------------------------------------------|----------------------------|
| B6      | 45-300                                                         | 150                        |
| B9      | 35-100                                                         | 50                         |
| B12     | 0,1-0,77                                                       | 0,3                        |

## Висновки:

- Необхідним є призначення препаратів заліза та вітамінів з профілактичною та лікувальною метою передчасно народженим дітям.
- Кожен випадок повинен розглядатися індивідуально – зрілість, кількість переливань.
- Завжди потрібно приймати залізо в період застосування ЕПО
- Допоміжними у оцінці ресурсів заліза буде оцінка ретикулоцитів (приріст), характеристика вмісту гемоглобіну у ретикулоцитах, аналіз насичення рецепторів трансферину.

**ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!**