

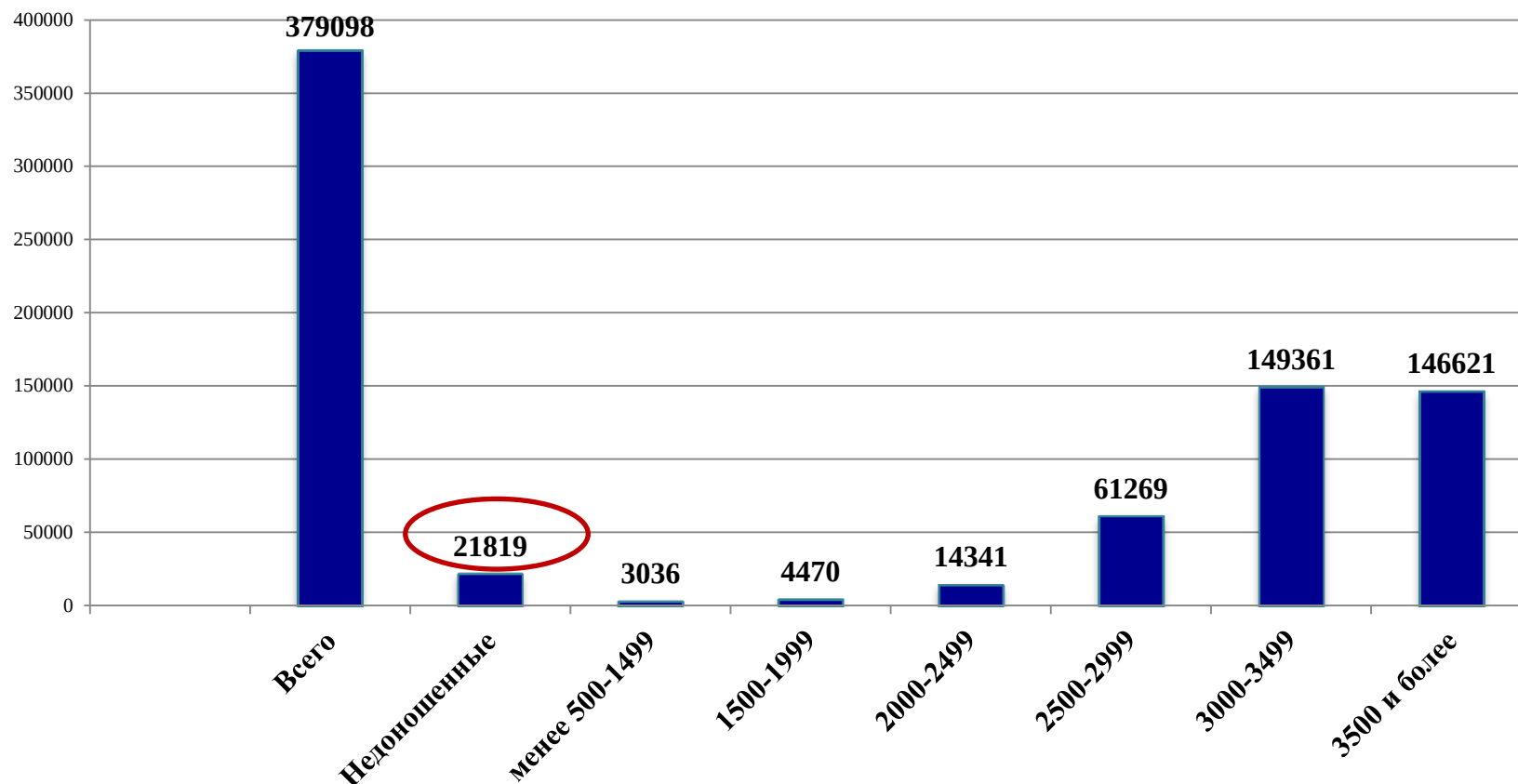
Німецько-Український семінар
«Резерви зниження інвалідності у дітей з груп ризику.
Неонатальні аспекти. Соціальна педіатрія»

КОРЕКЦІЯ РАННЬОЇ АНЕМІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Секція: «Роль катamnестичного спостереження у зниженні
захворюваності та інвалідності дітей з перинатальною патологією»

Воробйова О.В.

21 жовтня, 2017
м. Київ



У структурному розподілі новонароджених, які народилися живими, по масі тіла при народженні в 2016 році:

- діти з масою **2500 г і більше** - **94,22%**, або **357 251** новонароджених;
- новонароджені з масою **1500-2499 г** становлять **4,95%**, **18811** дітей;
- передчасно народилися з масою **менше 1500 г** (включно народжені вагою менше 500 г) складають **0,78%**, або **3036** дітей. З них:
- діти з масою **менше 1000 г** - **0,27%**, **1008** новонароджених.

Захворюваність новонароджених у 2016 році

№ п/п	Найменування	Всього	доношені	недоношені
1	Число хворих дітей	59 769	44 564	15 205
2	Уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення Q00-Q99	9 243	8 341	902
3	Стани, які виникають у перинатальному періоді P05-P96	63 757	43 697	20 060
4	з них сповільнений ріст, недостатність живлення плоду P05	7 736	5 855	1 881
5	Родова травма P10-P15	6 660	6 554	106
6	Внутрішньоутробна гіпоксія і асфіксія у родах P20-P21	6 738	4 779	1 959
7	Розлади дихальної системи, що виникають у перинат. періоді P22-P28	8 608	3 045	5 563
8	РДС (дистрес) P22.0,8,9	4 596	886	3 710
9	Уроджені пневмонії P23	1 750	1 137	613
10	Неонатальний аспіраційний с-м P24.0-8	420	384	36
11	Аспіраційна пневмонія P24.9	49	45	4
12	Легенева кровотеча P26	43	15	28
13	Інфекції, специфічні для перинатального періоду P35,P37-P39	2 898	1 729	1 169
14	Бак. сепсис новонароджених P36	174	54	120
15	Внутрішньошлуночкові і субарахноїдальні крововиливи P52	914	429	485
16	Геморагічна хвороба P53	199	172	27
17	ГБН плоду та новон.,водянка плоду, ядерна жовт.P55-P57	2 942	2 703	239
18	Неонатальна жовтяниця, обумов.надмірним гемолізом, іншими причинами	12 683	9 737	2 946
19	Гематологічні порушення P60-P61	504	263	241
20	Розлади травлення P75-P78	317	130	187
21	інші порушення церебрального статусу новонародженого P91	9 023	5 612	3 411
22	Інші стани перинатального періоду	4 339	2 623	1 716
23	Інші хвороби новонародженого	2 362	2 001	361
24	Незавершений тест на ВІЧ R75	1 370	1 173	197
25	Вірусом імунодефіциту людини (ВІЧ) Z20.6	1 139	1 007	132

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?

Патогенез анемії 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.

Патогенез анемії 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,

Патогенез анемії 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.

Патогенез анемії 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.**

Ризик дефіциту заліза у передчасно народжених дітей

- ✓ 25 – 85% недоношених дітей має **дефіцит заліза** під час перших 6 місяців життя (третій триместр вагітності – період кумуляції заліза у плода).
- ✓ Дефіцит заліза в організмі матері, хронічні крововтрати, внутрішньоутробна затримка росту
- ✓ Найбільша втрата заліза в перші 6-8 тижнів життя: еритропоез – **catch-up**; чим швидший ріст, тим раніший дефіцит.
- ✓ Ожиріння у матері є важливим фактором ризику розвитку дефіциту заліза у дитини

Ризик дефіциту заліза у передчасно народжених дітей

- Єдиним джерелом заліза для плоду є кров матері, звідки воно проникає в плаценту з материнським трансферрином.
- Плід отримує залізо від матері протягом усього періоду вагітності, постачання плода залізом підвищується в міру збільшення гестаційного віку.
- Основні запаси (до 40%) - в останньому триместрі (після 30 тижня) і при народженні його зміст становить близько 75 мг на 1 кг маси тіла, з якого тільки 25 мг зберігається в депо - печінки.

Ризик дефіциту заліза у передчасно народжених дітей

- ✓ 25 – 85% недоношених дітей має дефіцит заліза під час перших 6 місяців життя (третій триместр вагітності – період акумуляції заліза у плода).
- ✓ Дефіцит заліза в організмі матері, хронічні крововтрати, внутрішньоутробна затримка росту
- ✓ Найбільша втрата заліза в перші 6-8 тижнів життя: еритропоез – **catch-up**; чим швидший ріст, тим раніший дефіцит.
- ✓ Ожиріння у матері є важливим фактором ризику розвитку дефіциту заліза у дитини

Philips AH et al., J Perinatol 2014, 34:513-518

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 ШКТ

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

Діагностичні критерії ранньої анемії передчасно народжених дітей

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

- Гематологічні

Типові морфофункціональні змін 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

Діагностичні критерії ранньої анемії передчасно народжених дітей

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

- Гематологічні

- Типові морфофункціональні зміни при ранній анемії:
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.

**Належний рівень гемоглобіну
не виключає дефіцит заліза!**

- 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 – ширина розподілу червоних клітин - поганий показник)
3. Середнє гематокритне число (MCV) (поганий показник бо HbF/HbA)
4. Вміст Hb у ретикулоцитах (CHr)

- 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

Діагностичні критерії ранньої анемії передчасно народжених дітей

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

- Гематологічні

Типові морфофункціональні змін 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 еритропоетину 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 во 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

Діагностичні критерії ранньої анемії передчасно народжених дітей

• 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*

Arnon S i wsp. Am J Perinatol 2007; 24:95-100

Профілактика та лікування ранньої анемії 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. Вітаміни (Е, В12, С, В6, фолієва кислота), поліненасичені жирні кислоти
7. Рекомбінантний еритропоетін
- 8. Препарати заліза**
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

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 переводу дитини на годування сумішшю, яка містить щонайменше 12 мг Fe/л, або початку споживання продуктів прикорму, збагачених залізом.

Ентеральне харчування

- Вміст заліза у натуральній їжі 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 Fe^{+3} гірша біодоступність
- Найкраща біодоступність **елементного заліза** – 66-70%

Поглинання заліза із шлунково-кишкового тракту

- 25 - 30% перорально прийнятого заліза поглинається незалежно від запасів в організмі - можливість передозування

Lonnerdal B i wsp. Food Nutr Bull 2007; 28;S491-9

- Доза ЕРО не впливає на всмоктування заліза із шлунково-кишкового тракту

Widness JA i wsp. Pediatr Res 1997

- Відсутність взаємодії між залізом і цинком, селеном, кальцієм - немає відомостей про мідь

Lonnerdal 2007

- Залізо, яке не всмокталося у дванадцятипалу кишку може входити в реакції, в результаті яких утворюються вільні радикали кисню (RTF) та збільшуються шанси запальних процесів у кишечнику.

Miller SM i wsp. J Pediatr 2006;148; 44-48

Пероральні препарати заліза

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

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

- **Елементне залізо (карбоніл) –**

- **Innofer**



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
- $\text{Fe}^0 + 2 \text{HCl} \longrightarrow \text{Fe}^{2+} + 2\text{Cl}^- + \text{H}_2$
- Час розкладу Fe^0 до $\text{Fe}^{2+} = 45\text{-}60$ хв.



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





0,1 ml = 1 mg żelaza

1 ml = 10 mg żelaza

0,1 ml = 2 mg żelaza

5 ml = 100 mg żelaza



Не містить білків коров'ячого молока, лактозу та глютен



Призначений для новонароджених, немовлят, дітей і дорослих, в тому числі вагітних жінок.



Перед застосуванням енергійно струсіть пляшку протягом 30 секунд, до утворення темного кольору



РЕКОМЕНДОВАНІ ДОЗИ

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

Профілактика

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

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

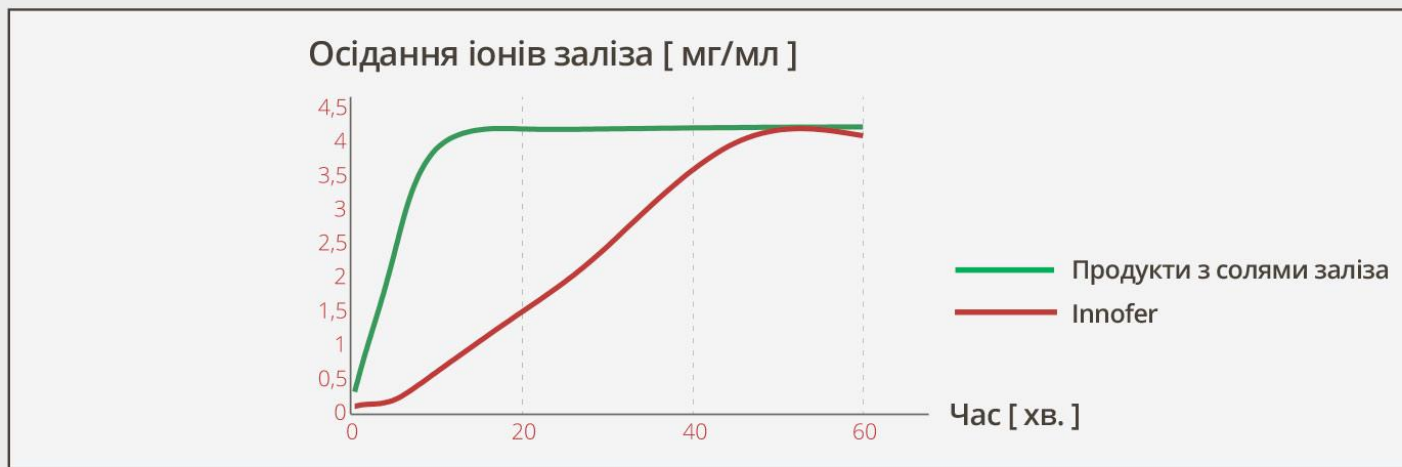
- Діти народжені передчасно,
- Доношені діти з низькою масою тіла при народженні (2000-2500 г),
- Діти з багатоплідної вагітності
- Діти зі зниженою концентрацією НВ в неонатальному періоді,
- Діти, зі втратою крові в перинатальному періоді,
- Діти матерів з анемією під час вагітності.

Лікування

**4-6 мг Fe/кг маси
тіла/добу**

НЕ ВИКЛИКАЄ БОЛЮ В ЖИВОТІ І БЛЮВОТУ

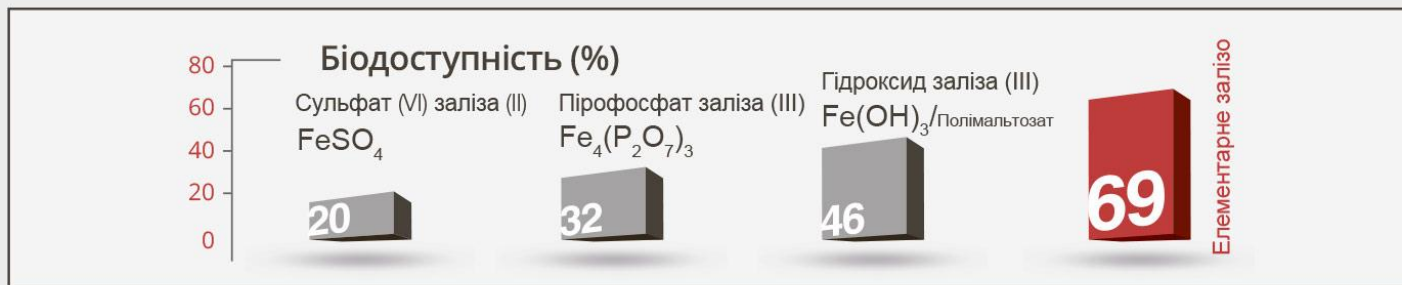
Елементарне залізо в шлунку, під дією соляної кислоти, перетворюється у легкозасвоювані двовалентні іони. Цей процес відбувається в м'якій формі протягом 45-60 хв.



НЕ ВИКЛИКАЄ ЗАПОР ТА ДІАРЕЮ.

НЕ ЗМІНЮЄ БАЛАНС КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ.

Дуже висока біодоступність елементарного заліза - 69% - гарантує, що воно буде засвоюватися і не буде викликати небезпечний надлишок вільних іонів.



Висновки:

- Необхідним є призначення препаратів заліза 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!