

Е.С. САХАРОВА, к.м.н., Е.С. КЕШИШЯН, д.м.н., профессор, Г.А. АЛЯМОВСКАЯ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Статья посвящена особенностям диагностики и лечения анемии у недоношенных детей первых 3 лет жизни. Приводятся данные об особенностях патогенеза и закономерностях клинических проявлений ранней и поздней анемии недоношенных. Приведены данные наблюдения 860 детей, родившихся раньше срока, в т. ч. с массой тела менее 1 500 г, на основании которых предлагаются меры профилактики железодефицитных состояний в условиях целенаправленного наблюдения недоношенных детей как обязательного этапа выхаживания.

Ключевые слова:

недоношенные дети
железодефицитная анемия
последующее наблюдение

Список сокращений

НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом.
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки.
рТФР – растворимый трансферриновый рецептор.
СЖ – сывороточное железо.
СФ – сывороточный ферритин.
ЭПО – эритропоэтин.
Hb – гемоглобин.
MCV – средний объем эритроцита.
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците.
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.
RDW – степень анизоцитоза эритроцитов.

Анемия недоношенных – заболевание, характерное для детей, рожденных раньше срока. При этом частота встречаемости (от 16,5 до 91,3%) и тяжесть клинических проявлений анемии тем выше, чем меньше срок гестации и возраст ребенка. Так, в неонатальном периоде у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1 500 г) и гестационным возрастом менее 30 нед. критическое снижение показателей красной крови, требующее переливания эритроцитарной массы, по данным разных авторов, составляет от 45 до 95% [2, 3, 16, 19].

В патогенезе данной патологии основную роль играют факторы незавершенного к моменту рождения ребенка онтогенеза, поэтому раннее ее проявление также называется *эритропоэтин-дефицитная анемия* [16].

Кроветворение во внутриутробном периоде начинается очень рано. Уже в первые 2 нед. развития эмбриона определяются островки кроветворения – эритроциты продуцируются желточным мешком. Начиная с 12–16-й нед. основным местом кроветворения становится печень и – в меньшей степени – селезенка. Примерно в 20 нед. внутриутробного развития плода начинается эритропоэз

в костном мозге, а в печени и селезенке постепенно угасает. Таким образом, к моменту рождения у доношенных детей кроветворение в печени почти полностью прекращается, тогда как у глубоко недоношенных очаги кроветворения сохраняются практически до 40-й нед. гестации (т. е. от 3 нед. до 3 мес. их фактического возраста). На ранних стадиях внутриутробного развития отмечается небольшое количество эритроцитов. До начала костномозгового кроветворения концентрация эритроцитов в крови плода растет медленно, а к моменту рождения резко возрастает и составляет уже 5–6 млн в 1 куб. мм.

Для недоношенных детей характерны морфологические особенности эритроцитов. Так, эритроциты аномальной формы составляют 27%, тогда как у доношенных новорожденных всего 14%. Это способствует тому, что период жизни эритроцита у доношенных почти в 2 раза дольше, чем у недоношенных детей, и составляет 60–70 и 35–50 дней соответственно.

Укорочению жизни эритроцитов способствуют особенности строения их мембран. При изучении состава общих липидов мембран эритроцитов у детей с ранней анемией недоношенных выявлено, что со 2-й нед. у них наблюдается снижение содержания фосфолипидов и повышается содержание холестерина. Эти изменения прогрессируют к 6-й нед. жизни и в разгар анемии достигают максимума, что коррелирует с клиническими и лабораторными симптомами.

В изменении проницаемости мембран эритроцитов также играет роль обмен витамина Е. Все недоношенные дети имеют относительную недостаточность этого вещества, причем степень дефицита обратно пропорциональна гестационному возрасту. Так, у ребенка с массой тела менее 1 000 г общий запас витамина Е в тканях составляет 3 мг, а у доношенного с весом примерно 3 500 г – 20 мг. При этом потребности возрастают при увеличении количества полиненасыщенных жирных кислот в питании: если у детей, находящихся на естественном вскармливании уровень витамина Е достаточно быстро достигает такового у взрослых (в грудном молоке мало линолевой кислоты), то у детей на искусственном вскармливании скорость зависит от содержания полиненасыщенных жирных кислот в смеси.

Таким образом, снижение уровня витамина Е приводит к активизации процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, что укорачивает жизненный цикл эритроцитов.

Кроме этого, катализатором неферментного самоокисления полинасыщенных жирных кислот выступает железо, воздействуя на активизацию перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов. Было показано, что обогащенные железом смеси могут «запускать» процесс гемолиза у детей, получающих с питанием большое количество полинасыщенных жирных кислот и малое количество витамина Е.

Другими словами, имеется триада факторов – железо, витамин Е и полинасыщенные жирные кислоты, связанных с анемией недоношенных.

Для недоношенных детей характерно особое переключение фетального гемоглобина в условиях рождения до 32 нед. гестации, т. е. до срока естественной смены гемоглобина на взрослый тип. При этом процесс смены фетального гемоглобина приходится на 40-ю нед. скорригированного возраста или 4–6-ю нед. фактической жизни, а полная смена растягивается практически на весь первый год жизни.

В связи с этим известно, что зародышевые эритроциты на ранних этапах онтогенеза продуцируют зародышевую (эмбриональную) форму гемоглобина.

Между 7–12-й нед. внутриутробной жизни эмбриональный гемоглобин заменяется фетальным. Уровень гемоглобина также зависит от срока гестации, составляя на 10-й нед. в среднем 90 г/л, а к 38-й нед. 170 ± 20 г/л.

Фетальный гемоглобин обладает более высоким сродством к кислороду и более медленной отдачей кислорода тканям по сравнению с гемоглобином взрослых. Переключение синтеза фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых находится под контролем генов, находящихся в 11-й и 16-й хромосомах и начинается на 30–32-й нед. внутриутробного развития. Содержание фетального гемоглобина у недоношенных детей при рождении составляет в среднем 70–80%, у доношенных новорожденных – 60–70%. Более половины объема фетального гемоглобина заменяется на гемоглобин взрослых в первые дни жизни ребенка, в дальнейшем этот процесс несколько замедляется, но к 4–5-му мес. постнатальной жизни у большинства детей остается около 1% фетального гемоглобина. Кроме того, задержка переключения синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых усиливается при тяжелой гипоксии и стрессе у плода.

При рождении доношенного ребенка определяется высокое содержание гемоглобина, что в условиях повышенного по сравнению с внутриутробным потреблением кислорода является избыточным. Это, в свою очередь, ведет к усилению выработки эритропоэтина и снижению эритропоэза. При угнетении функции костного мозга и усиленном разрушении эритроцитов происходит постепенное снижение и смена гемоглобина, который к 8–12-й нед. у доношенных детей достигает 110–120 г/л. При этом биодоступность кислорода при этом выше, чем в период

новорожденности при более высоких значениях гемоглобина. Если гемоглобин снижается до этого порога – для доношенных 100–110 г/л, нарушается отдача кислорода тканям, что стимулирует продукцию эритропоэтина. В результате начинается процесс увеличения продукции эритроцитов.

Кроме того, у доношенного ребенка в первые 24 ч жизни отмечается кратковременный подъем Нв на фоне транзиторной гемоконцентрации в условиях снижения поступления пероральной жидкости, а затем начинается естественное снижение Нв. Скорость и минимальная концентрация падения варьируют в зависимости от гестационного возраста.

У недоношенных детей процесс разрушения эритроцитов идет быстрее в связи с более коротким периодом жизни этих клеток. Уровень гемоглобина, при котором начинает увеличиваться продукция эритропоэтина у недоношенных детей, значительно ниже, чем у доношенных, и составляет 90–70 г/л (таким образом, критический для доношенных детей уровень гемоглобина вполне допустим для младенцев с низким сроком гестации).

Для недоношенных детей характерны морфологические особенности эритроцитов. Так, эритроциты аномальной формы составляют 27%, тогда как у доношенных новорожденных всего 14%. Это способствует тому, что период жизни эритроцита у доношенных почти в 2 раза дольше, чем у недоношенных детей, и составляет 60–70 и 35–50 дней соответственно

У взрослых и детей старшего возраста в ответ даже на легкую гипоксию наблюдается быстрое увеличение продукции эритропоэтина, в то время как недоношенные не способны продуцировать адекватные количества эритропоэтина даже при критических значениях циркулирующих эритроцитов, что обусловлено, по-видимому, более низкой потребностью в кислороде.

Среди причин ранней анемии недоношенных, кроме вышеуказанных, определенное значение придается высокой скорости увеличения массы тела и объема циркулирующей крови, несоизмеримых с уровнем эритропоэза [16, 18, 19].

Кроме того, в генезе играет роль дефицит фолиевой кислоты, витамина В6, микроэлементов: цинка, меди, селена, молибдена.

Известно, что ранняя анемия недоношенных может потенцироваться постнатальным развитием инфекции.

Существуют исследования, доказывающие зависимость между концентрацией гемоглобина и уровнем тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). В условиях относительно дефицита Т3 и Т4, характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, которые требуют интенсивного синтеза специфических белков – ферментов, участвующих в образовании гемоглобина [2, 3, 6, 18, 19].

Важную роль играют ятрогенные причины, такие как частые, хотя и небольшие по объему кровопотери в результате заборов крови для лабораторных исследований без восполнения объема циркулирующей крови. По данным литературы, за первую неделю жизни у новорожденного недоношенного ребенка для исследований забирается до 40 мл крови. Относительно общего объема крови недоношенного ребенка (80 мл/кг массы) это очень большая цифра. Кроме того, к другим ятрогенным факторам можно отнести варианты гемодилюции при нарушении правил наложения жжима на пуповину ребенка при рождении. Известно, что поздний зажим пуповины (через 30–60 с после рождения) важен в уменьшении частоты развития анемии у новорожденных независимо от срока гестации, при этом риск полицитемии и гипербилирубинемии не нарастает [2, 3, 5, 6].

Плод запасает 75 мг/кг железа массы тела, запасы железа связаны с массой тела и гестационным возрастом. Дефицит железа не играет важной роли в развитии ранней анемии недоношенных, это означает, что применение препаратов железа в ранней фазе не предотвращает начальное падение гемоглобина. Однако, если недоношенный ребенок в первые 2–4 мес. жизни не получает достаточного количества железа, развивается поздняя железодефицитная анемия. Время развития анемии зависит от начального уровня гемоглобина и скорости роста. Дети с нормальным исходным уровнем Hb истощают запасы железа и имеют ограничение синтеза гемоглобина до того момента, когда они удваивают свой вес. Примерно 75% железа, содержащегося в организме, – это циркулирующие эритроциты, поэтому дети, перенесшие анемию, имеют ограниченные запасы железа [3, 6, 10].

Таким образом, низкий уровень синтеза эритропоэтина в сочетании со значительно сокращенным жизненным циклом эритроцитов является основной причиной развития стойкой анемии у недоношенных детей, которая, по сути, является гемолитической.

Подводя итог, необходимо сказать, что в патогенезе анемии недоношенных играет роль сочетание нескольких факторов:

- а) укороченная продолжительность жизни эритроцитов;
- б) пролонгированная циркуляция и поздняя смена фетального гемоглобина;
- в) особенность обмена белков, витаминов, микроэлементов;
- г) инфекционные агенты, в частности грамотрицательная флора, для жизнедеятельности которой необходимо активное потребление железа;
- д) ятрогенные причины.

С позиции основных лабораторных показателей «анемия недоношенных» характеризуется прогрессирующим снижением уровня гемоглобина (до 90–70 г/л и ниже), относительно низким уровнем ретикулоцитов и угнетением костномозгового кроветворения.

Отражением состояния эритропоэза является уровень ретикулоцитов, среднее количество которого у новорожденного составляет 4,2–7,2%. В конце 1-й нед. постнатального возраста этот показатель снижается до уровня взрослых и составляет 1%.

Концентрацией гемоглобина и эритроцитов в крови определяется уровень гематокрита. В норме этот показатель, независимо от гестационного срока, у новорожденных выше, чем у взрослых, и составляет 50–55% [10–13].

В зависимости от дебюта заболевания выделяют раннюю и позднюю анемию недоношенных.

РАННЯЯ АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

Ранняя анемия недоношенных (шифр по МКБ-10 – Р 61.2) развивается на 4–10-й нед. постнатальной жизни и характеризуется снижением уровня ретикулоцитов менее 1%, уровня гемоглобина до 80–70 г/л и ниже, а гематокрита до 20–30% [10, 13].

Клинически ранняя анемия недоношенных сопровождается симптомами, свойственными истинной анемии, такими как бледность кожных покровов, тахикардия или брадикардия, тахипноэ, апноэ [10, 11].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Лечение ранней анемии недоношенных зависит от причины ее развития, степени тяжести анемии и ее переносимости больным. При среднетяжелой и тяжелой анемии можно применять трансфузии эритроцитов, р-ч-ЭПО и препараты железа.

Одним из основных методов лечения ранней анемии недоношенных до настоящего времени остаются гемотрансфузии. Наиболее часто для гемотрансфузий используется донорская эритроцитарная масса. Показаниями для переливаний эритроцитарной массы при анемии недоношенных является снижение гемоглобина ниже 130 г/л и гематокрита ниже 0,4 в период ранней адаптации (первые 7 дней жизни) в сочетании с тяжелыми нарушениями дыхания и сердечной деятельности.

Широкое использование гемотрансфузий у недоношенных детей сопряжено хотя и с невысоким, но существенным риском. Это, прежде всего, опасность передачи с трансфузиями вирусных инфекций (ВИЧ, ЦМВ), возможны также перегрузки сосудистого русла жидкостью, развитие состояния «трансплантат против хозяина», электролитного дисбаланса. Кроме того, введение донорской эритроцитарной массы приводит к угнетению продукции эндогенного эритропоэтина и, как следствие, к рецидивам анемии. Тем не менее к настоящему времени нет четких данных относительно отказа от переливания препаратов донорской крови у новорожденных [2, 3, 16, 17, 19].

В настоящее время ведется поиск альтернативных путей решения этой проблемы. Одной из них является применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина [1, 3, 16]. Известно, что введение препарата в дозе 500–1 000 МЕ/кг снижает частоту развития тяжелых форм ранней анемии недоношенных, а в ряде случаев позволяет полностью исключить гемотрансфузии. Безопасность, режим дозирования и схемы применения эритропоэтина интенсивно изучаются. Согласно проведенным исследованиям препараты рекомбинантного человеческого эритро-

поэтина хорошо переносятся, однако есть данные об усилении вазоконстрикторного эффекта и, как следствие, более агрессивном течении церебральной ишемии, ретинопатии и полиорганной недостаточности [2, 3, 16, 17].

Известно также, что на фоне применения препаратов эритропоэтина возрастает потребность организма в потреблении железа, поэтому в условиях дефицита депо микроэлемента совместно назначаются ферропрепараты в лечебных дозах. Поскольку всасывание железа в кишечнике у новорожденных детей снижено, в настоящее время возможно внутривенное введение этих препаратов [12, 13].

На настоящий момент нет единого мнения о необходимости обязательной профилактики анемии недоношенных препаратами железа [2, 3, 11, 13, 16, 18, 19].

Однако в эксперименте на животных было показано, что дефицит железа приводит к необратимым повреждениям в головном мозге, особенно к изменениям в нейротрансмиттерах и поведенческим нарушениям. Фолуп-исследование показало, что даже после проведения гематологической коррекции у недоношенных детей, перенесших тяжелую анемию, сохраняется более выраженный познавательный дефицит [16].

Профилактическое применение дополнительного поступления железа с учетом особенностей патогенеза должно быть не ранее 15-го дня жизни новорожденного недоношенного в дозировках: дети 1 000–1 500 г – 3 мг/кг/сут, а дети с массой тела менее 1 000 г – 4 мг/кг/сут. При применении эритропоэтина доза железа возрастает до 9 мг/кг/сут, для детей на чистом парентеральном питании – 1 мг/кг/сут. При этом необходимо учитывать, что в адаптированных смесях, обогащенных железом, содержится 1,5 мг в 100 мл [16, 18, 19].

В идеале дополнительное поступление железа должно быть в течение первых 12–15 мес. после рождения [2, 3, 13, 16, 19].

Контролируемое исследование показывает, что раннее назначение фолиевой кислоты не влияет на развитие типичной анемии у недоношенного ребенка. Однако существует риск развития мегалобластной анемии у новорожденных от матерей с дефицитом фолиевой кислоты, для предотвращения которой необходимо ее потребление в количестве 50 мкг/сут [6, 13, 16, 19].

Витамин B12 хорошо усваивается из продуктов питания, что не требует дополнительного его введения.

Так как для адекватного эритропоэза необходимо большое количество белка и энергии, необходимо использование современных «обогащенных» продуктов питания (адаптированные смеси для недоношенных и маловесных детей, фортификаторы смесей и грудного молока) для недоношенных детей [5, 6, 13].

Таким образом, для профилактики анемии у недоношенных необходимо:

- 1) отсроченное назначение препаратов железа (не ранее 15-го дня жизни у детей с очень низкой массой тела при рождении);
- 2) дополнительное введение витамина Е в рацион питания (с 7-го по 90-й день жизни – 20 мг/кг/сут);

- 3) сбалансированное (невысокое) количество полинасыщенных жирных кислот в смеси или грудное вскармливание.

ПОЗДНЯЯ АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

Поздняя анемия недоношенных развивается на 3–4-м мес. жизни, по сути являясь железодефицитной анемией.

Наиболее активное поступление железа от матери к плоду осуществляется в последние 2 мес. беременности, поэтому недоношенность в 4–8 нед. может привести к сокращению запасов железа в 1,5–3 раза по сравнению с доношенными [2, 5, 6].

У доношенных детей ретикулоэндотелиальная система имеет запас железа на 15–20 дней. Как только достигается нижний уровень гемоглобина 100–110 г/л у доношенных и 70–90 г/л у недоношенных, начинается стимуляция эритропоэза. Если запасов железа недостаточно, происходит дальнейшее снижение гемоглобина, и анемия становится железодефицитной. У недоношенного ребенка потребность в железе выше, чем у доношенного, а запасов разительно меньше. Учитывая, что железо находится в организме не только в виде гема, но также идет на построение миоглобина и ферментов – каталазы, пероксидазы, цитохромов и цитохромоксидазы, постнатальный расход его крайне велик.

Поэтому, кроме всех особенностей, присущих «ранней анемии недоношенных» в период развития «поздней», начинают проявляться симптомы дефицита железа. Клинически «поздняя анемия недоношенных» характеризуется сочетанием сидеропенического и анемического синдромов: снижением аппетита, уплощением весовой кривой, бледностью кожи и слизистых, сухостью кожи, увеличением печени и селезенки [6, 13, 16, 19].

В лабораторных показателях отмечается снижение сывороточного железа – гипохромия – с тенденцией к микроцитозу и гиперрегенераторной реакцией костного мозга [5, 6, 13].

К рубрикам, присвоенным различным железодефицитным состояниям в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), относятся: D50 – железодефицитная анемия, D50.8 – другие железодефицитные анемии [10].

В общем анализе крови, выполненном «ручным» методом, отмечается снижение концентрации гемоглобина – Hb (менее 110 г/л), снижение количества эритроцитов (менее $3,8 \times 10^{12}/л$), снижение цветового показателя (менее 0,85), нормальное значение или увеличение СОЭ (более 10–12 мм/ч), сниженное или нормальное количество ретикулоцитов (10–20%). Характерны морфологические изменения эритроцитов – анизоцитоз и пойкилоцитоз. Таким образом, выявляется микроцитарная, гипохромная, нормо- или реже гипорегенераторная анемия.

В общем анализе крови, выполненном на автоматическом гематологическом анализаторе, изменяются указанные выше показатели и ряд эритроцитарных индексов (см. список сокращений). Снижается средний объем эри-

троцита – MCV (менее 80 фл), среднее содержание Hb в эритроците – MCH (менее 26 пг), средняя концентрация Hb в эритроците – MCHC (менее 320 г/л), повышается степень анизоцитоза эритроцитов – RDW (более 14%).

В биохимическом анализе крови ориентируются на снижение концентрации сывороточного железа – СЖ (менее 12,5 мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки – ОЖСС (более 69 мкмоль/л), снижение коэффициента насыщения трансферрина железом – НТЖ (менее 17%), снижение концентрации сывороточного ферритина – СФ (менее 30 нг/мл или мкг/л). В последние годы появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), концентрация которых в условиях дефицита железа увеличивается (более 2,9 мкг/мл) [5, 6, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ (ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ)

Целью лечения железодефицитного состояния является устранение причины, лежащей в основе развития заболевания, и возмещение дефицита железа в организме.

В связи с этим основными принципами лечения являются:

- назначение лекарственных железосодержащих препаратов, поскольку возместить дефицит железа в организме иными способами невозможно;
- использование преимущественно препаратов железа для перорального приема;
- назначение препаратов железа в дозах, которые рассчитываются для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения (из расчета 5 мг/кг/сут);
- достаточная длительность курса лечения препаратами железа, которая определяется индивидуально по достижении уровня гемоглобина 110 г/л;
- преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов железа в депо, что определяется по нормализации концентрации сывороточного ферритина (СФ);
- применение препаратов трехвалентного железа гидроксид полимальтозного комплекса в течение всего периода лечения, что позволяет снизить количество побочных реакций и повысить приверженность пациентов к лечению [4].

Одним из представителей группы препаратов трехвалентного железа является препарат Мальтофер®. Структура молекулы этого препарата сходна с молекулой белка ферритина, в котором находятся запасы железа в организме (депо железа). Поэтому восстановление гемоглобина происходит физиологично, что особенно важно для младенцев. Большой интерес представляет рандомизированное исследование В. Yasa и соав., включавшее детей с ЖДА: основная группа (52 пациента) получала Fe(III)-ГПК, группа сравнения (51 пациент) – сульфат железа. Результаты данного исследования и аналогичных исследований, проведенных ранее, показали, что у пациентов детского возраста, так же как у взрослых, по соотношению «польза – риск» препараты Fe(III)-ГПК существенно превосходят солевые препараты железа [23].

Еще одно исследование (Россия, 2005–2010), оценивавшее сравнительную эффективность, переносимость и приверженность терапии Fe(III)-ГПК и сульфата железа у 674 детей с ЖДА в возрасте от 5 мес. до 3,5 года, показало, что эффективность и переносимость терапии были лучше у детей, получавших Fe(III)-ГПК [24].

Препарат Мальтофер® хорошо изучен и обладает обширной международной доказательной базой. Наиболее подходящей формой для младенцев и недоношенных детей являются Мальтофер® капли – уникальная форма на российском рынке препаратов трехвалентного железа. В 1 капле содержится 2,5 мг железа, поэтому легко подобрать дозу препарата детям с любой массой тела при рождении. Также следует отметить, что в составе препарата Мальтофер® капли нет спирта и почти нет сахара, что сводит к минимуму возможность развития аллергических реакций.

Критериями эффективности лечения анемии препаратами железа являются [6]:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2–3 или 20–30%) по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации гемоглобина к концу первого месяца лечения на 10 г/л и гематокрита на 3% по отношению к исходным значениям [1];
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ (более 30 мкг/л).

Профилактика железодефицитных состояний ребенка должна начинаться в антенатальном периоде его развития. Всем женщинам во второй половине беременности целесообразно профилактическое применение препарата Мальтофер® по 1 табл/сут, что соответствует 100 мг элементарного железа. При повторной беременности профилактический прием препаратов железа строго обязателен на протяжении второго и третьего триместров. Лучше всего применять препараты железа с фолиевой кислотой, стимулирующей рост и защищающей центральную нервную систему плода, предотвращающей развитие мегалобластоза. Специально для этого была разработана форма препарата Мальтофер® Фол, содержащая в 1 таблетке 100 мг железа и 0,35 мг фолиевой кислоты. Необходимо достаточное пребывание беременной на свежем воздухе, полноценное, сбалансированное питание.

После рождения ребенка источниками железа для развивающегося организма является поступление экзогенного железа в составе пищевых продуктов и его утилизация из эндогенных запасов.

Для недоношенных детей, особенно первых месяцев жизни, единственным физиологическим продуктом питания, который обеспечивает равновесие обмена железа в организме, является материнское молоко, сбалансированное по всем ингредиентам в соответствии с физиологическими потребностями растущего организма. Хотя в жен-

ском молоке содержание железа невелико (0,2–1,5 мг/л), существуют специальные механизмы для более эффективного его усвоения (до 50%).

Вместе с тем большой проблемой является поддержание лактации у женщин, находящихся в состоянии стресса в результате досрочно прерванной беременности и больного ребенка. Просветительская работа, психологическая поддержка матери являются единственным способом обеспечения грудным вскармливанием недоношенного ребенка.

Для диетической коррекции железодефицита требуется своевременное (но не ранее 5-го мес. жизни) введение продуктов прикорма (фрукты, овощи, мясо).

С целью профилактики поздней анемии недоношенных (но не для лечения ранней анемии!) все недоношенные дети начиная с 28-го дня жизни до 12-месячного возраста должны получать препараты железа в дозе 2–4 мг/кг/сут в расчете на элементарное железо [3]:

- при массе тела при рождении менее 1 000 г – 4 мг/кг/сут;
- при массе тела при рождении 1 000–1 500 г – 3 мг/кг/сут;
- при массе тела при рождении 1 500–3 000 г – 2 мг/кг/сут [25].

Следует помнить, что железо из обогащенных продуктов питания включается в эритропоэз в меньшей степени, чем при назначении препаратов железа.

Вторичную профилактику дефицита железа рекомендуется проводить при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров и т. д. При этом врачи должны опираться на жалобы больного, данные анамнеза, клинические проявления и изменения лабораторных показателей.

Контроль показателей красной крови (уровень Нв, ЦП, эритроциты) недоношенным детям после выписки из отделений выхаживания проводили в 3, 6 и 12 мес., затем 2 раза в год, а при выявлении анемии – через 10 дней после начала лечения, затем 1 раз в месяц до стабилизации показателей гемограммы.

У детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно.

При проведении скрининга в выявлении дефицита железа преобладают Нв, гематокрит, цветовой показатель, MCV и MCH.

Биохимические показатели (СЖ, ОЖСС, СФ, НТЖ), как обладающие высокой специфичностью в выявлении дефицита железа, рекомендуется использовать только для подтверждения диагноза, установленного на основании других тестов (например, гематологических) [5].

Диспансерное наблюдение проводится в течение одного года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние больного. Перед снятием больного с диспансерного наблюдения выполняется общий анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

Проведение профилактических прививок не противопоказано, не требует нормализации концентрации Нв и должно проводиться в обычные сроки [2, 5, 6, 13, 14].

НЕОНАТОЛОГИЯ



Для «железного» здоровья Ваших пациентов*

- Восстановление уровня гемоглобина и запасов железа²
- Хорошая переносимость²
- Высокая приверженность к лечению²

Необходим курсовой прием 3-5 месяцев



ДО 4 ЛЕТ



СТАРШЕ 4 ЛЕТ



* Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3-5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина.
² Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе.
 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Maltofer®.
 2. Del Aguila CM & Nunez O. Revista del AWGLA 2004;1:33-42.

Сокращенная инструкция по применению.
 Торговое название: Maltofer® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железо (III) гидроксид полималтозат. Активное вещество: железо (III) гидроксид полималтозат. Лекарственная форма: капли для приема внутрь. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, доноства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. Противопоказания: гиперчувствительность к железу (III) гидроксид полималтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом; нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахарозы/мальтозы; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакончик/капельницу (10 мл) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Лечение ЖДА у детей и взрослых: лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Нв) занимает приблизительно от 3 до 5 месяцев. После этого лечения следует продолжить в течение 1-2 месяцев в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. Лечение ЖДА во время беременности: лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Нв). После этого лечение следует продолжать как минимум до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших в связи с беременностью потребностей в железе. Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии: занимает приблизительно 1-2 месяца. Побочное действие: очень частые изменения цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия, нечастые: головная боль, рвота, запор. Боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь, зуд. Особые указания: что прием препарата Maltofer® не должен оказывать влияния на суточную потребность в железе у пациентов с сахарным диабетом, 1 мл капель содержит 0,04 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества: натрия метилпарагидроксибензоат и натрия пропилпарагидроксибензоат могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная инструкция по применению.
 Торговое название: Maltofer® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железо (III) гидроксид полималтозат. Активное вещество: железо (III) гидроксид полималтозат. Лекарственная форма: сироп. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, доноства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. Противопоказания: гиперчувствительность к железу (III) гидроксид полималтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом; нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахарозы/мальтозы; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Maltofer® сироп. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с негазовыми напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Лечение ЖДА у детей и взрослых: лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Нв) занимает приблизительно от 3 до 5 мес. После этого лечение следует продолжать в течение 1-2 мес. в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. Лечение ЖДА во время беременности: лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Нв). После этого лечение следует продолжать, как минимум, до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших в связи с беременностью потребностей в железе. Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии: занимает приблизительно 1-2 мес. Побочное действие: очень частые изменения цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия; нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь (включая экзему), зуд. Особые указания: суточная доза препарата содержит эквивалент в количестве от 0,003 г до 0,1 г Fe. При назначении препарата пациентом с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сироп содержит 0,04 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.
 ООО «Теква» Республика Индия 2015 г.
 ООО «Теква» Фармацевтика, 115048, Москва, ул. Восточная, 2, стр. 1.
 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.
 Рег. удостоверения: P N011981101, T N011981104.




РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мы проанализировали особенности течения анемии у 860 детей с гестационным возрастом менее 32 нед., массой тела при рождении 540–1 500 г, которые находились под наблюдением в Центре коррекции развития недоношенных детей в первые 3 года жизни. Для определения динамики показателей заболеваемости и оценки эффективности наблюдения мы распределили наблюдаемых детей по году рождения и периоду наблюдения на две группы: первая группа, 1997–2007 гг. – 420 человек; вторая группа, 2008–2014 гг. – 440 человек.

Признаки ранней анемии недоношенных отмечались у 94% обследованных детей первой группы и 86% второй группы, из них переливание эритроцитарной массы получили все новорожденные, впоследствии имели проявления поздней анемии 68% детей первой группы наблюдения и 26% второй. В неонатальном периоде парентеральное питание получали 27% детей первой группы и 65% второй, обогащенные смеси для детей с низкой массой и фортификаторы грудного молока – 12% детей первой группы и 56% второй. При обследовании в зависимости от уровня содержания гемоглобина дети были поделены на три группы: 1) $Hb \geq 110$ г/л – 25% в первой группе и 69% во второй; 2) $Hb = 90–109$ г/л – 36% в первой группе и 24% во второй; 3) $Hb = 70–89$ г/л – 39% в первой группе и 7% во второй.

Профилактические курсы препарата железа (Мальтофер®) с первого месяца жизни получали 48% детей первой группы и 94% второй группы. Лечебная доза препарата составляла 5–8 мг/кг массы тела в день (назначение препарата в меньших дозах было малоэффективным,

профилактическая доза составляла 2 мг/кг массы тела в день и назначалась с первого месяца жизни до 2-летнего возраста). Кроме того, препараты витамина Е, фолиевой кислоты в первой группе получали 46%, а во второй – 83%, специализированные смеси для маловесных детей в первой группе получали 25%, а во второй – 83%, фортификаторы грудного молока в первой группе получали 6%, а во второй – 74%.

Препарат трехвалентного железа гидроксид полимальтозного комплекса (Мальтофер®) хорошо переносился; нами не выявлено ни одного случая отказа от лечения. В случае усиления метеоризма и кишечных колик мы применяли принцип дробности и постепенного повышения дозы препарата начиная с $\frac{1}{3}$ от суточной. Препарат принимался вместе с едой, назначался в виде сиропа и капель. Последняя форма была наиболее удобной, т. к. позволяла вводить необходимую дозу в минимальном количестве и мало изменять органолептические свойства продуктов питания.

Таким образом, анемия является одной из наиболее частых патологий у недоношенных детей, особенно родившихся с очень низкой массой тела при рождении (менее 1 500 г) и гестационным возрастом менее 30 нед.

Трудности коррекции как ранней, так и поздней анемии связаны с выраженной морфо-функциональной и ферментативной незрелостью младенцев с низким гестационным сроком. Однако своевременное применение современных мер лечения и профилактики позволяет свести к минимуму негативные последствия анемии и повысить качество выхаживания недоношенных детей.



ЛИТЕРАТУРА

- Батман Ю.А., Головкин О.И., Стрюковская Е.А., Егорова У.А., Павлюченко В.В. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобиокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных. *Медико-социальные проблемы семьи*, Донецк, 2011, 1(16): 3–4.
- Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей. Методическое пособие для врачей. М., 2004. 45 с.
- Дмитриев А.В., Моршакоева Е.Ф., Демиков В.Г., Филиппенко Ю.Н. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 2: 38–43.
- Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981. 192 с.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. М., 1999.
- Лечение железодефицитной анемии. Рекомендации Британского общества гастроэнтерологов, 2000 г. *Клиническая фармакология и терапия*, 2001, 1: 40–41.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1995, 1(2): 216–222.
- Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М. и др. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2005, 4(1): 14–9.
- Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М., 2005. 23 с.
- Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия (Рекомендации Минздрава России 22 октября 2004 г.). М.: НьюДиамед, 2005. 76 с.
- Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Чернов В.М. и др. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Методическое пособие для врачей. М., 2004. 45 с.
- Тарасова И.С., Чернов В.М. Факторы, определяющие эффективность лечения детей с железодефицитной анемией. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 3(6): 49–52.
- Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии у детей. М., 2013.
- Цареградцев А.Д., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Железодефицитные состояния. Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010, 3: 106–120.
- Baker RD, Greer FR. 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). *Pediatrics*, 2010, 126(5): 1040–1050.
- Levitt G, Harvey D, Cooke R. Practical perinatal care. The baby under 1000 g. Butterworth & Heinemann. 1999: 144–152.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMW Recomm. Rep.* 1998, 47(RR-3): 1–29.
- Tchoul I, Diepold M, Pilotto PA et al. Haematologic data, iron parameters and molecular findings in two new cases of iron-refractory iron deficiency anaemia. *Eur J Haematol*, 2009, 83(6): 595–602.
- Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anaemia. *Semin Hematol*, 2009, 46(4): 378–86.
- WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva, WHO, 1998.
- UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3). 114. Режим доступа: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en, свободный.
- Yasa B, Agaoglu L, Unuvur E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int. J. Pediatr.*, 2011: 524520.
- Казюкова Т.В., Тулупова Е.В., Алиева А.М. и соав. Основные принципы лечения железодефицитной анемии у детей: эффективность, безопасность, индивидуальный подход. *Consilium medicum: приложение «Педиатрия»*, 2012, 3: 74–79.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.fnkc.ru>, свободный.