

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ / TOPICAL ISSUES OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE

УДК 616-053.32:615.273

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.1.27.2018.1

КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ДОТАЦІЇ ЗАЛІЗА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИМ ДІТЯМ

**Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова,
Л.І. Нікуліна, О.І. Жданович**

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

Резюме. Залізо є основною поживною речовиною і відіграє ключову роль у багатьох процесах, включаючи зростання та розвиток. Дефіцит заліза в грудному віці пов'язаний з широким діапазоном клінічних проявів і розвитком тяжких ускладнень, в тому числі психомоторного дефіциту, затримки дозрівання слухового апарату, а також порушення пам'яті і поведінці. Найбільш уразливими щодо формування постнатального дефіциту заліза є передчасно народжені діти. Не менш загрозливим відзначено стан надлишку заліза, який потенційно небезпечний для органів дитини. Детально вказані фактори ризику дефіциту та надлишку заліза у недоношених немовлят. В статті розглядаються ключові питання доцільності дотації заліза передчасно народженим дітям, починаючи з періоду стабілізації росту, а також доза, тривалість та види корекції. Серед рекомендованих заходів представлено препарат елементного заліза *Innofer baby®* та гемопоетичні вітамінні - *Innovitum B®*.

Ключові слова: передчасно народжені діти; немовлята; залізо; дотація; *Innofer baby®*; *Innovitum B®*.

Залізо є основною поживною речовиною і відіграє ключову роль у багатьох процесах, включаючи зростання та розвиток. Дефіцит заліза в грудному віці пов'язаний з широким діапазоном клінічних проявів і розвитком тяжких ускладнень, в тому числі психомоторного дефіциту, затримки дозрівання слухового апарату, а також порушення пам'яті і поведінці [1, 2].

Залізодефіцитні стани діагностуються у 25% та 85% немовлят [3, 4]. На відміну від доношених немовлят, у яких залізодефіцитний стан зазвичай виникає протягом другої половини дитинства, передчасно народжені діти ризикують розвивати дефіцит заліза протягом перших 6 післяпологових місяців, тому що основні його запаси (до 40%) формуються в останньому триместрі (після 30 тижня вагітності) і при народженні зміст заліза становить близько 75 мг/кг маси тіла, з якого тільки 25 мг/кг зберігається в депо – печінки [5-9]. Гестаційно більш передчасні і менш недоношені новонароджені мають найбільший ризик розвитку дефіциту заліза в ранньому віці [5, 9, 10]. Дефіцит заліза частіше зустрічається у недоношених новонароджених з країн, що розвиваються, і в тих, хто споживає жіноче молоко виключно без домішок [11]. В подальшому саме вони мають велику потребу в залізі в зв'язку з швидким збільшенням пула еритроцитів [12-14].

Іншими факторами, які можуть вплинути на розвиток залізодефіцитного стану при низькій масі тіла при народженні, є передчасні пологи за материнськими ускладненнями (такі, як цукровий діабет, гіпертонія, куріння і т.п.), швидкий затиск пуповини після народження дитини в пологовій залі, підвищений гемоліз і зниження тривалості життя еритроцитів, низький рівень циркулюючого рівня еритропоетину, відбір проб крові для лабораторних досліджень та втрата крові за рахунок операцій [15, 16, 17]. Так, в неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з дуже низькою масою тіла при народженні (менше 1500 г) і гестаційним віком менше 30 тижнів відбувається критичне зниження показників червоної крові, що вимагає трансфузії еритроцитарної маси, за даними різних авторів,

становить від 45 до 95% [18].

Постнатально мізерні запаси заліза швидко виснажуються протягом перших 6-8 тижнів, що збігається з початком еритропоезу та швидким зростанням дитини [15, 19, 20]. За даними літератури, надмір Нб в сироватці крові відбувається раніше у більш передчасних новонароджених (вагітність віком 28 - 32 тиж.) у порівнянні з тими, хто народився в гестаційний вік 33 - 36 тиж. [16]. Однак, починаючи з 9 тижнів і продовжуючи до 12 місяців, концентрації Нб можна порівняти у двох групах вагітності, що означає необхідність більш стійкого еритропоезу і, отже, більшого рівня заліза в більш передчасно народжених новонароджених [16].

Тканини та клітини організму, що містять залізо, виснажуються раніше у тих недоношених новонароджених, які демонструють найбільшу швидкість росту [20]. Це спостерігається, зокрема, у більш незрілих, передчасно народжених дітей, які продемонстрували найшвидший ріст вгору [14]. Цікаво, що стан заліза при народженні не впливає на постнатальний темп росту, що означає, що недоношені новонароджені будуть рости, незалежно від того, чи мають вони залізо або ні [21]. Висока швидкість росту після народження при супутньому збільшенні обсягу крові та маси Нб вимагає додаткового заліза. Якщо не збільшуватись за рахунок зовнішніх джерел, ендогенні запаси заліза недоношених новонароджених при народженні задовільняють свої вимоги щодо заліза лише приблизно до 2-3 місячного віку [22].

Таким чином, за даними наукових досліджень, частіше має місце сукупність декількох чинників, які призводять до схильності недоношеної дитини до негативного балансу заліза. Такі умови, як обтяжений акушерський анамнез матері (наприклад, хронічна крововтрата під час вагітності, гестози та ін.), обмеження внутрішньоутробного росту внаслідок передчасних пологів, важкий сформований фізіологічний дефіцит заліза після розвитку дитини протягом першого року життя з формуванням стійких відхилень в нерво-психічному стані в більш пізньому віці [20, 23, 24].

Наслідки дефіциту заліза є поширені та включають в себе ураження кількох систем та органів у немовлят. Поганий фізичний ріст, порушення шлунково-кишкового тракту, дисфункція щитовидної залози, зміна імунітету та температурна нестабільність пояснюються дефіцитом заліза при дуже низькій масі тіла (<1500 г) новонароджених [25]. Дефіцит заліза призводить до функціонального ускладнення мобілізації заліза із запасів, що сприяє формуванню хронічної патології [26]. Анемія, як правило, є пізньою ознакою і передбачає значне виснаження запасів заліза [25].

Основною проблемою раннього дефіциту заліза є його вплив на розвиток мозку. Так дефіцит елементарного заліза з раннього неонатального періоду пов'язаний з тривалими порушеннями нейророзвитку, які, незважаючи на залізо, є незворотними [27]. За даними літератури, доведено взаємозв'язок між довгостроковими когнітивними аномаліями та дефіцитом заліза в неонатальному періоді у немовлят [28, 29].

В порівнянні з доношеними, у передчасно народжених новонароджених з анемією ($Hb \leq 100$ г/л) та низьким запасом заліза (сироватковий ферритин ≤ 76 мкг/л) спостерігається збільшення кількості патологічних неврологічних рефлексів у 37 тижнів постменструального віку [29]. Недавнє дослідження продемонструвало більш частіше неврологічні відхилення у недоношених немовлят у віці 5 років, що отримували добавки заліза від 2-х місячного віку, у порівнянні з тими, яким додація заліза починалась через 2 тижні після народження [30]. Тенденція до погіршення пізнавальної та когнітивної діяльності була також у дітей з пізнішої корекцією заліза [30].

Таким чином, ранній дефіцит заліза, здається, несприятливо впливає на розвиток ЦНС у передчасно народжених немовлят. Цікаво, що на відміну від когнітивних дефіцитів, які, як правило, превалюють у доношених немовлят з неонатальним дефіцитом заліза, дефіцит мозку переважає у недоношених немовлят [27, 28].

За відсутності генетичних станів, таких як вроджений гемохроматоз, ятрогенні чинники несуть відповідальність за надмірне накопичення заліза в недоношених новонароджених. Як і дефіцит заліза, надмірне накопичення заліза потенційно впливає на органи та системи дитини. Проте відсутні конкретні дані щодо частоти перевантаження заліза внаслідок ентеральної дотації в недоношених новонароджених.

Додаємо декілька даних щодо факторів, що призводять до перевантаження заліза. Чисельні трансфузії еритроцитів може призвести до надмірного накопичення заліза в недоношених новонароджених. Приблизно 80% дітей з низькою та 95% з надзвичайно низькою масою тіла при народженні мають медичні покази до гемотрансфузій протягом госпіталізації [31]. У порівнянні з дорослими, середній термін життя трансфузійних еритроцитів у недоношених новонароджених значно коротший [32]. Прискорений розпад еритроцитів може призвести до надмірного накопичення заліза та необхідності повторних гемотрансфузій [33]. Кожна порція перелитих еритроцитів потенційно доставляє організму 0,5 - 1,0 мг заліза [34, 35]. Підвищені концентрації заліза і ферритину в сироватці крові та концентрації заліза в печінці є загальними після багаторазової трансфузії в недоношених дітей [36-38]. Передчасні новонароджені, які отримали кілька гемотрансфузій, можуть зберігати запаси заліза без додаткової дотації до 6 місяців життя [37, 39, 40].

За даними літератури, існує зв'язок між кількома трансфузіями еритроцитів, ретинопатією недоношених (РН) та бронхолегеневою дисплазією (БЛД) [36, 37, 41, 42]. Частота і тяжкість обох станів співвідносяться з кількістю та обсягом гемотрансфузій [36, 37]. Хоча існує спокуса припустити, що перевантаження заліза, пов'язаного з трансфузіями, може бути задіяне в патогенезі цих станів, інші дослідження не змогли надати такі дані [43].

Непов'язане з протеїном ("вільне") залізо може опосередковано провокувати оксидативний стрес при наявності негативних факторів ризику, що ініціює та посилює прогресування БЛД та РН шляхом генерації активних форм кисню [23, 42]. Кілька мультицентрових досліджень продемонстрували, що гомеостаз передчасно народжених дітей сприяє існуванню заліза в прооксидантному стані та утворенню активних форм кисню [3, 26, 39]. Крім того, незважаючи на те, що залізо в ферритині є білково-зв'язаним, існує механізм для виділення вільного заліза з ферритину під час оксидативного стресу [41].

Тим не менш, наукове підтвердження прямої кореляції впливу „вільного„ заліза на прогресування БЛД і РН було проблематичним. Діти, що розвивають ці багатofакторні умови, як правило, частіше передчасні, мають тяжку супутню перинатальну патологію і, таким чином, частіше отримують кілька гемотрансфузій. Ще потрібно довести *in vivo*, що залізо безпосередньо пов'язане з оксидативним стресом у недоношених дітей [27, 30, 38, 42]. Підвищена концентрація заліза в сироватці крові після декількох трансфузій не була пов'язана з перекисним окисленням ліпідів у передчасно народжених немовлят з БЛД. Збільшення концентрації печінкового заліза у передчасно народжених дітей, що отримали гемотрансфузію, пов'язано з пошкодженням гепатоцитів [30, 31]. На жаль, більшість оцінок були короточасними та оцінювали оксидативний стрес незабаром після однієї трансфузії або короткої тривалості введення ентерального заліза [27, 42, 43]. Довготермінові дослідження необхідні для остаточної оцінки ризику оксидативного стресу та пошкодження тканин при застосуванні кумулятивних доз заліза в недоношених немовлят.

Хоча концентрація заліза в сироватці крові тимчасово зростає після внутрішньовенного введення заліза у недоношених немовлят, немає даних, що ця практика призводить до перевантаження заліза при часто використовуваних дозах [44]. Подібним чином, відсутні докази щодо надлишку накопичення заліза при введенні ентерального заліза при дозах, які зазвичай рекомендовані для дотації [45, 46].

Перевантаження заліза розглядається як фактор впливу в патогенезі ішемічної травми головного мозку та багатьох нейродегенеративних розладах у дорослих [47]. Паркінсоноподібна нейродегенерація у дорослому віці була продемонстрована в мишей після ентерального введення великих доз заліза (приблизно в 40 разів більше, ніж у власному материнському молоці) протягом періоду лактації [48]. Слід зазначити, що це дослідження довгострокових дефіцитів нейророзвитку через добавки заліза в типових дозах стосується тварин, подібні результати не отримали у дітей грудного віку.

Таким чином, у передчасно народжених дітей є ризик як дефіциту, так перевантаження заліза. Через потенційно несприятливу дію дефіциту за-

ліза на розвиток систем та органів, запобіжні та терапевтичні заходи є вирішальними. І навпаки, механізм пошкодження органів з надлишку заліза свідчить, що терапія заліза повинна ретельно вводитися в недоношених немовлят.

Профілактичні заходи корекції залізодефіциту в передчасно народжених дітей. Мета постачання поживних речовин недоношеним немовлятам полягає в тому, щоб імітувати внутрішньоутробну швидкість акреції та підтримувати нормальні показники сироватки крові [49]. Так, недоношеному новонародженому потрібно щодня приймати 1,7 - 2,0 мг/кг/д заліза внутрішньовенно або 5 - 6 мг/кг/д ентерально, оскільки абсорбція ентерального заліза становить приблизно до 30% [50, 51]. Проте така добавка не є ні практичною, ні фізіологічною відразу після народження. Повноцінне ентеральне харчування неможливе після народження у більшості недоношених новонароджених. На відміну від внутрішньоутробного життя, зростання та еритропоез припиняються незабаром після народження. За цих умов вимоги заліза значно нижчі. Оцінки добових потреб на основі мультифакторного підходу також можуть бути неточними [52, 53]. Добре виконані, рандомізовані контрольовані дослідження, ймовірно, є найкращим методом для визначення вимог до дотації заліза недоношеним немовлятам. Ці випробування встановили благотворний ефект додавання заліза до жіночого молока за допомогою фортифікатора заліза та лікарського заліза для зниження ризику накопичення дефіциту заліза [14, 24, 53-55]. Однак більшість досліджень оцінювали лише короткострокові переваги щодо гематологічних показників. Існує незначна інформація щодо довготривалого впливу добавок заліза на гематологічні та негематологічні параметри, такі як ріст і розвиток ЦНС.

Фортифікація жіночого молока. Вміст заліза у жіночому молоці становить приблизно 0,5 мг/л [56]. У той час, як грудне молоко відповідає залізним потребам доношених немовлят протягом перших 4 - 6 місяців, додаткове залізо необхідно для задоволення потреб еритропоезу та росту саме недоношених немовлят [24]. Загальний рівень заліза у недоношених новонароджених, що отримують некориговане грудне молоко, починає погіршуватися протягом 1 - 4 місяців після народження [14, 24, 40]. На даний час в Сполучених Штатах є фортифікатори грудного молока на основі коров'ячого молока, які містять 3,5 - 14,4 мг/л заліза, і доставляють 0,7 - 2,2 мг/кг/д додаткового елементарного заліза, якщо споживання молока становить 150 мл/кг/д. Фортифікація жіночого молока, у складі якого є залізо, зв'язане з меншою трансфузією еритроцитів, ніж при фортифікації без заліза [54]. В даний час доступний на основі коров'ячого молока фортифікатор в Сполучених Штатах також не збагачений залізом і забезпечує лише 0,3 мг/кг/д заліза, якщо щоденне споживання молока становить 150 мл/кг/д.

Ентеральна суплементация елементарного заліза. Найбільш практична, доступна та безпечна форма корекції дефіциту заліза у передчасно народжених дітей – ентеральне введення препаратів заліза. Існують великі варіації в дозі, початок, тривалість дотації та хімічних форм заліза, які використовуються для ентеральної суплементации [9]. Рекомендації різних педіатричних товариств наведені в таблиці [49, 54, 58]. Додавати залізо не рекомендується і не є необхідним з перших днів життя та протягом перехідного періоду після народження [57]. В період стабільного росту, починаючи з 4 - 8 тижнів і продовжуючи до 12-15 місяців віку (див. табл.), рекомендується екзогенна профілактична дотація елементарного заліза 2 - 4 мг/кг/д.

Таблиця 1
Рекомендації щодо дотації елементарного заліза для недоношених дітей у стабільному клінічному стані

| Харчовий комітет / Педіатричне товариство | Рекомендації до дотації | | | Додатки |
|---|--|------------------|-------------|---|
| | Кому/доза (мг/кг/д) | Початок | Тривалість | |
| Комітет з питань харчування, Американська академія педіатрії | Немовлята на грудному молоці: 2.0 Немовлята на молочної суміші: 1.0 Лікування еритропоетином: до 6.0 | 1 міс. | 12 міс. | При фортифікації грудного молока для передчасно народжених використовувати добавку з залізом |
| Комітет з харчування, Канадське педіатричне товариство | Маса при народженні ≥ 1000 : 2.0–3.0 Маса при народженні < 1000 : 3.0–4.0 | 6–8 тиж. | 12 міс. ПМВ | Формула, що містить 12 мг/л заліза, може використовуватися для задоволення вимог заліза у новонароджених з масою тіла ≥ 1000 г. Додаткове оральне залізо необхідне при природньому годуванні новонароджених з масою < 1000 г |
| Комітет з питань харчування недоношених дітей, Європейське товариство дитячої гастроентерології та харчування | Немовлята на грудному молоці: 2.0–2.5 (не більш 15 мг/д) Немовлята на молочної суміші: 2.0–2.5 (не більш 15 мг/д) | не пізніше 8 тиж | 12–15 міс. | Формула, що містить 10-13 мг/л заліза, необхідна для задоволення загальної кількості заліза без додавання. Затримка отримання орального заліза до переливання еритроцитів. |

Під егідою Асоціації неонатологів України за методологічним супроводом Державного експертного центру МОЗ України розроблені Клінічна настанова та Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги „Ентеральне харчування недоношених немовлят„ (2017 рік) рекомендаціями щодо дотації заліза передчасно народженим дітям до та після виписки зі стаціонару: 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... 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 ентерального харчування (щонайменше 160 мл/кг/добу).

На сьогодні існує багато препаратів заліза, але особливу увагу слід приділити препарату **Innofer baby**® для дітей з народження, який містить елементне залізо.

Innofer baby® - це пероральна суспензія, що містить елементне залізо, і застосовується за наявності дефіциту заліза і залізодефіцитної анемії.

Елементне залізо - оптимальне джерело заліза з нульовою валентністю, стабілізатором такої форми заліза є олія МСТ (тригліцериди середньої довжини ланцюга). Елементне залізо є основним компонентом продукту **Innofer baby**®:

1. Має дуже високий вміст заліза, що перевищує 98%.
2. Має дуже високу біодоступність 69%.
3. Має низьку молекулярну масу, що дозволяє застосовувати мінімальні та ефективні дози.
4. Є в 30-150 разів безпечніше в порівнянні з розчином солі заліза.
5. Краще переноситься, ніж солі заліза (не викликає біль в животі, пронос, запор).
6. Перетворюється на іонну форму в шлунково-кишковому тракті під впливом шлункового соку, не забарвлює зуби та не залишає металевого присмаку у роті.
7. Характеризується розміром частинок (7-10 мкг), що забезпечують повне засвоєння, в поєднанні з оптимальним часом поглинання (приблизно 45 хвилин), знижує ризик виникнення шкідливого надлишку іонів, які є середовищем для розвитку патогенних мікроорганізмів шлунково-кишкового тракту.

Література

1. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(1):54-63. doi: 10.1016/j.siny.2006.10.007.
2. Makrides M, Anderson A, Gibson RA, Collins CT. Improving the neurodevelopmental outcomes of low-birthweight infants. *Nestle Nutr Inst workshop Ser.* 2013;74:211-21. doi: 10.1159/000348775.
3. Ferri C, Procianny RS, Silveira RC. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birthweight preterm infants at 1 year of corrected age. *J Trop Pediatr.* 2014;60(1):53-60.
4. Vucic V, Berti C, Vollhardt C, Fekete K, Cetin I, Koletzko B, et al. Effect of iron intervention on growth during gestation, infancy, childhood, and adolescence: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(6):386-401. doi: 10.1111/nure.12037.
5. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birthweight infants? *J Pediatr.* 1977;91(6):878-83. doi: 10.1016/S0022-3476(77)80881-0.
6. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):27-42. doi: 10.1016/j.clp.2008.09.013.
7. Gorten MK, Cross ER. Iron Metabolism in Premature Infants. II. Prevention of Iron Deficiency. *J Pediatr.* 1964;64:509-20. doi: 10.1016/S0022-3476(64)80340-1.
8. Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2012;12:99. doi: 10.1186/1471-2431-12-99.
9. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database*

8. Має сертифікат безпеки GRAS (Generally Recognised As Safe).

Innofer baby® - це точне і легке дозування відповідної дози заліза. Упаковка вміщує дозатор з точними поділками, котрий дозволяє виміряти відповідну дозу. У 0,1 мл міститься 1 мг елементного заліза.

Для патогенетично обгрунтованої корекції дефіциту заліза (з урахуванням механізмів його засвоєння) та становлення процесів еритропоєзу на тлі анатомо-фізіологічних особливостей і проблем, пов'язаних з передчасним народженням, в недоношених немовлят доцільно додати в комплекс профілактичних та лікувальних заходів гемопоетичні вітаміни – **Innovitum B**®.

Innovitum B® - пероральна суспензія, яка містить:

- Вітамін В6 (піридоксин гідрохлорид), необхідний для утворення гемоглобіну.
- Вітамін В9, іншими словами, фолієва кислота, гарантує правильний поділ клітин. Активна форма 5-МТФ фолату (5-метилтетрагідрофолата) не вимагає метаболічних змін, завдяки чому вона краще засвоюється.
- Вітамін В12 (ціанокобаламін) регулює виробництво і дозрівання еритроцитів.
- Олію МСТ (тригліцериди середньої довжини ланцюга).

1 крапля суспензії рекомендується для 1 кг маси тіла дитини в день.

Таким чином, дефіцит заліза та його надлишок є серйозними проблемами харчування недоношених дітей. Потенційний ризик ураження нервових процесів внаслідок дефіциту заліза вимагає частого скринінгу та профілактичних заходів шляхом фортифікації грудного молока або використання дотації лікарської форми заліза. Усі варіанти ефективні та безпечні. Тим не менше, існують невирішені питання щодо практики. Перевантаження заліза залишається серйозною проблемою у хворих недоношених новонароджених з чисельними гемотранфузіями через їх погано розвинені антиоксидантні механізми. Коррекція станів недоношених новонароджених з перевантаженням заліза не було добре вивчено. Існує необхідність розробляти гестаційні вікові лабораторні маркери для всебічної оцінки ентеральної дотації заліза. Добре керовані рандомізовані дослідження необхідні для встановлення правил лікування залізодефіцитних станів у цих дітей.

- Syst Rev. 2012;14(3):CD005095. doi: 10.1002/14651858.CD005095.pub2.
10. Anabrees J. Early Enteral Prophylactic iron Supplementation May be Preferred in Preterm Very Low Birth Weight Infants. *J Clin Neonatol.* 2014;3(1):14-5. doi: 10.4103/2249-4847.128720.
 11. Borigato EV, Martinez FE. Iron nutritional status is improved in Brazilian preterm infants fed food cooked in iron pots. *J Nutr.* 1998;128(5):855-9.
 12. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr.* 1977;91(6):878-83.
 13. Hall RT, Wheeler RE, Benson J, Harris G, Rippetoe L. Feeding iron-fortified premature formula during initial hospitalization to infants less than 1800 grams birth weight. *Pediatrics.* 1993;92(3):409-14.
 14. Iwai Y, Takanashi T, Nakao Y, Mikawa H. Iron status in low birth weight infants on breast and formula feeding. *Eur J Pediatr.* 1986;145(1-2):63-5.
 15. Halvorsen S, Seip M. Erythrocyte production and iron stores in premature infants during the first months of life; the anemia of prematurity-etiology, pathogenesis, iron requirement. *Acta Paediatr.* 1956;45(6):600-17.
 16. Halliday HL, Lappin TR, McClure G. Iron status of the preterm infant during the first year of life. *Biol Neonate.* 1984;45(5):228-35.
 17. 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(4):700-6.
 18. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2008 national. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;59(1):3-71.
 19. Maier RJ, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr.* 2000;136(2):220-4.
 20. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr.* 1977;91(6):878-83.
 21. Haga P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(5):637-41.
 22. Sichieri R, Fonseca VM, Hoffman D, Trugo NM, Moura AS. Lack of association between iron status at birth and growth of preterm infants. *Rev Saude Publica.* 2006;40(4):641-7.
 23. Aggett PJ, Barclay S, Whitley JE. Iron for the suckling. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;361:96-102.
 24. Siimes AS, Siimes MA. Changes in the concentration of ferritin in the serum during fetal life in singletons and twins. *Early Hum Dev.* 1986;13(1):47-52.
 25. Olivares M, Llaguno S, Marin V, Hertrampf E, Mena P, Milad M. Iron status in low-birth-weight infants, small and appropriate for gestational age. A follow-up study. *Acta Paediatr.* 1992;81(10):824-8.
 26. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27(1):119-29.
 27. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev.* 2008;84(7):479-85. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.12.009
 28. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(3):158-65.
 29. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology.* 2007;92(2):73-82.
 30. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr.* 2002;140(2):165-70.
 31. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics.* 2007;120(3):538-46.
 32. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1996;129(5):680-7.
 33. Bard H, Widness JA. The life span of erythrocytes transfused to preterm infants. *Pediatr Res.* 1997;42(1):9-11. doi: 10.1203/00006450-199707000-00002.
 34. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(3):F188-93.
 35. Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Rossetti M, Buonocore G, et al. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F408-11.
 36. Friel JK, Andrews WL, Hall MS, Rodway MS, Keith M, McCloy UC, et al. Intravenous iron administration to very-low-birth-weight newborns receiving total and partial parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19(2):114-8.
 37. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 1997;131(4):541-4.
 38. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1997;156(1):47-50.
 39. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, et al. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(2):F101-5.
 40. Arad I, Konijn AM, Linder N, Goldstein M, Kaufmann NA. Serum ferritin levels in preterm infants after multiple blood transfusions. *Am J Perinatol.* 1988;5(1):40-3.
 41. Shaw JC. Trace metal requirements of preterm infants. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1982;296:93-100.
 42. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1997;156(6):465-70.
 43. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in

premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998;78(3):F214-9.

44. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. Pediatrics. 1999;104(3):514-8.
45. Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, Lombard KA, Lubec G, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants. Pediatr. 2001;107(1):78-85.
46. Carnielli VP, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998;79(1):F44-8.
47. Shannon KM, Keith JF 3rd, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants [see comments] Pediatrics. 1995;95(1):1-8.
48. Berg D, Youdim MB. Role of iron in neurodegenerative disorders. Top Magn Reson Imaging. 2006;17(1):5-17.
49. Kaur D, Peng J, Chinta SJ, Rajagopalan S, Di Monte DA, Cherny RA, et al. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age. Neurobiol Aging. 2007;28(6):907-13.
50. Kleinman RD, editor. ed. Pediatric Nutrition Handbook. American Academy of Pediatrics; 2004. Chapel 5 Nutritional needs of the preterm infant; p.23-54.
51. Fletcher J, Suter PE. The transport of iron by the human placenta. Clin Sci. 1969;36(2):209-20.
52. Fomon SJ, Nelson SE, Ziegler EE. Retention of iron by infants. Annu Rev Nutr. 2000;20:273-90.
53. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N Engl J Med. 1993;329(3):190-3.
54. Lonnerdal B, Kelleher SL. Iron metabolism in infants and children. Food Nutr Bull. 2007;28(4):S491-9.
55. Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stolz SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. Pediatrics. 2004;114(6):e699-706.
56. Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shaikin-Kestenbaum R, et al. The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. Am J Perinatol. 2007;24(2):95-100.
57. Dorea JG. Iron and copper in human milk. Nutrition. 2000;16(3):209-20.
58. Nutrition needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Can Med Assoc J. 1995;152(11):1765-85.
59. Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Acta Paediatr Scand Suppl. 1987;336:1-14.

КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДОТАЦИИ ЖЕЛЕЗА НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ

*Т.К. Знаменская, А.В. Воробьева,
Л.И. Никулина, А.И. Жданович*

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

Резюме. Железо является основным питательным веществом и играет ключевую роль во многих процессах, включая рост и развитие. Дефицит железа в грудном возрасте связан с широким диапазоном клинических проявлений и развитием тяжелых осложнений, в том числе психомоторного дефицита, задержки созревания слухового аппарата, а также нарушения памяти и поведения. Наиболее уязвимыми по формированию постнатального дефицита железа являются преждевременно рожденные дети. Не менее угрожающим отмечено состояние избытка железа, который потенциально опасен для органов ребенка. Подробно указаны факторы риска дефицита и избытка железа у недоношенных младенцев. В статье рассматриваются ключевые вопросы целесообразности дотации железа недоношенным детям, начиная с периода стабилизации роста, а также доза, продолжительность и виды коррекции. Среди рекомендуемых мер представлено препарат элементного железа Innofer baby® и гемопоэтические витамины - Innovitum B®.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети; младенцы; железо; дотация; Innofer baby®; Innovitum B®.

KEY ISSUES OF IRON SUPPLEMENTATION IN PRETERM INFANTS

*T.K. Znamenskia, O.V. Vorobiova,
L.I. Niculina, A.I. Zhdanovich*

State Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology of the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine
(Kiev, Ukraine)

Summary. Iron is the main nutrient and plays a key role in many processes, including growth and development. Iron deficiency in infants is associated with a wide range of clinical manifestations and the development of severe complications, including psychomotor deficiency, delayed maturation of the hearing aid, as well as memory and behavioral disorders. The most vulnerable to the formation of postnatal iron deficiency is premature newborns. No less threatening was the condition of excess iron, which is potentially dangerous for the child's organs. Details are given of the risks of iron deficiency and excess iron in premature babies. The article discusses the key issues of the feasibility of iron supplementation for premature infants, beginning with the period of stabilization of growth, as well as the dose, duration and types of correction. Among the recommended measures are the elemental iron Innofer baby® and hematopoietic vitamins Innovitum B®.

Key words: Premature Newborns; Infants; Iron; supplementation; Innofer baby®; Innovitum B®.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Контактна адреса: вул.Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна.
Контактний телефон: +38(067) 4038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).
Контактна адреса: вул. Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна.
Контактний телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул.Рибальська, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.
Контактный телефон: +38 (067) 4038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Воробьева Ольга Владимировна - д.м.н., профессор кафедры неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика (г.Киев, Украина).
Контактный адрес: ул. Дорогожицька, 9, Киев, 04112, Украина.
Контактный телефон: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Contact Information:

Znamenska Tetiana - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
Contact address: Ribalskaya st., 11, sq. 44, Kiev, 01011, Ukraine.
Phone: +38 (067) 4038120.
E-mail: tkznamenska@gmail.com

Vorobiova Olga - MD, Professor, Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk (Kiev, Ukraine).
Contact address: st. Dorogozhitskaya, 9, Kyiv, 04112, Ukraine.
Contact phone: +380676243760
e-mail: Vorobiova_olga@mail.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2018
 © Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, Л.І. Нікуліна, О.І. Жданович, 2018

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2018
 © T.Znamenska, O.Vorobiova, L.I. Niculina, A.I. Zhdanovich, 2018

Надійшло до редакції 15.10.2017
 Підписано до друку 01.02.2018