

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В.Е. Потапова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Одной из основных задач системы здравоохранения Республики Беларусь является снижение детской смертности и перинатальных потерь. В связи с этим изучение патогенеза распространенных заболеваний представляет высокий интерес. Одной из таких патологий является анемия у недоношенных детей. До настоящего времени молекулярные основы патогенеза этого заболевания изучены недостаточно. На настоящий момент нет единого мнения о необходимости обязательной профилактики анемии у недоношенных препаратами железа. Однако, дефицит железа приводит к необратимым повреждениям в головном мозге, особенно к изменениям в нейротрансмиттерах и поведенческим нарушениям. Обмен железа у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенность, анемия, сывороточное железо, ферритин, трансферрин.

Features of iron metabolism in premature infants in the neonatal period

V.E. Potapova

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

One of the main objectives of the health system in the Republic of Belarus is to reduce child mortality and perinatal losses. In this regard the study of the pathogenesis of common diseases is of high interest. One of these pathologies is anemia in premature babies. To date, the molecular basis of the pathogenesis of this disease has not been sufficiently studied. At the moment, there is no consensus on the need for mandatory prevention of anemia in premature infants with iron preparations. However, iron deficiency leads to irreversible damage in the brain, especially to changes in neurotransmitters and behavioral disorders. Iron metabolism in premature newborns.

Key words: newborn, prematurity, anemia, serum iron, ferritin, transferrin

Одной из основных задач здравоохранения является снижение детской смертности и перинатальных потерь. В связи с этим изучение патогенеза распространенных заболеваний представляет высокий интерес. Одной из таких патологий является анемия у новорожденных и детей первого года жизни.

Анемии являются как самостоятельными заболеваниями, так и приобретенными осложнениями многих патологических процессов. До настоящего

времени молекулярные основы патогенеза этого заболевания изучены недостаточно. В структуре анемий у недоношенных детей важную роль играет ранняя анемия недоношенных. Согласно данным литературы, частота ее встречаемости варьирует от 40 до 90 % в зависимости от срока гестации, однако наши исследования показали, что даже у глубоко недоношенных детей, у которых анемия возникает в 100 % случаев, классическая ранняя анемия недоношенных составляет не более 40 %.

Адреса для корреспонденции:

В.Е. Потапова, тел. моб.: +375 (29) 899-95-95, e-mail: potapova.ve_pediatria@mail.ru

Нельзя исключить тот факт, что у недоношенных детей еще в неонатальном периоде одновременно могут встречаться как ранняя анемия, так и другие, в том числе дефицитные анемии. Наиболее частой из которых является железодефицитная [1, 3].

В раннем неонатальном периоде нет убедительных данных за железодефицитную анемию, но появляются признаки предшествующего железодефицитного состояния. Оно обуславливается особенными механизмами феррокинетики в организме недоношенного ребенка. За последние годы произошел значительный прогресс в понимании ранее мало изученных звеньев регуляции обмена железа. Благодаря новым технологиям раскрыты процессы, происходящие в организме здоровых людей, в большей степени исследования касаются взрослых или детей старшего возраста: изучены механизмы всасывания железа и взаимодействия факторов, влияющих на его метаболизм в норме и патологии [1, 2, 4]. Метаболизм железа является уникальным процессом и осуществляется целым рядом белков. К белкам, участвующим в абсорбции и регуляции гомеостаза железа в энтероцитах, относятся ферропортин, дивалентный металлотранспортер, дуоденальный транспортер – цитохром В, гефестин, железо-чувствительные элементы, железо-регуляторный белок, а также регуляторный пептид – гепсидин [2, 3, 5]. Особое внимание уделено гепсидину, который признан ключевым железо-регуляторным гормоном, влияющим и на абсорбцию пищевого железа, и на высвобождение железа из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов. Гепсидин является медиатором развития так называемой анемии хронических воспалительных процессов и связующим звеном метаболизма железа и иммунного ответа. Приводятся сведения о взаимосвязи гепсидина с другими железо-регуляторными протеинами и гипоксией индуцированным фактором, о механизмах некоторых форм железодефицитных состояний и перегрузки организма железом (Deicher R. (2017 г.), Hörl W. (2014 г.)). Однако, эти механизмы не до конца могут быть применимы для новорожденных детей, особенно недоношенных [3, 6].

Важно учитывать анатомио-физиологические особенности пищеварительной системы у данного контингента детей, особенно ферментативную активность. Всасывание железа из ионных соединений зависит от валентности ионов железа. Железо абсорбируется зрелыми энтероцитами в основном в виде ферро-ионов (двухвалентное железо). Трехвалентное железо (ферри-ионы) частично импортируются в энтероцит, но большая

часть восстанавливается до ферро-ионов. Ферри-ионы, взаимодействуя с муцином и β_3 интегрином, импортируются во внутриклеточное пространство энтероцита ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при помощи внеклеточно расположенного шаперона – кальретикулинподобного мобилферрина. Определенная часть трехвалентных ионов на апикальной поверхности ворсинчатого эпителия под воздействием мембраносвязанной ферриредуктазы щеточной каймы энтероцита восстанавливается до двухвалентного состояния (ферро-ионов) (Майданник В. Г. (2012 г.)). Процесс восстановления железа зависит от многих факторов в частности от характера пищи, кислотности желудочного сока. Существует несколько способов перемещения железа из просвета кишечника в энтероциты, которые актуальны для новорожденных детей, не получающих гемового железа с пищей. Первый – образованный в желудке при участии соляной кислоты комплекс [железо (III) – муцин] взаимодействует с мембранным белком интегрином, железо переносится внутрь клетки и восстанавливается до ферро-ионов параферритином, и далее при помощи мобилферрина перемещается к месту использования. Роль этого пути очень низка, что обусловлено низкой продукцией соляной кислоты в желудке недоношенных новорожденных [3, 7, 8]. Второй – часть негемового железа (III) восстанавливается до ферро-ионов при помощи аскорбиновой кислоты или при участии ферриредуктазы и далее переносится внутрь белком DMT-1 (Roy S. (2011 г.), Enns C. (2013 г.)). Поэтому препараты двухвалентного железа обладают более высокой степенью биодоступности (Самсыгина Г. А. (2010 г.), Калашникова Г. В. (2012 г.), Hainsworth L. (2019 г.)).

Препараты железа неионных соединений представлены гидроксид-полимальтозным комплексом который состоит из многоядерных центров гидроксида Fe^{3+} , нековалентно связанных с молекулами полимальтозы. Неионная форма комплекса обеспечивает стабильность его структуры, постепенное освобождение от ферри-ионов, которые импортируются белком-транспортером в цитоплазму зрелого энтероцита ворсинки слизистой оболочки двенадцатиперстной и проксимальных отделов тонкой кишки [Коровина Н. А (2014 г.), Захарова И. Н. (2011 г.)]. В условиях недоношенности, учитывая незрелость энтероцита и ферментных систем организма, сниженную активность транспортных белков, плохую биодоступность железа грудного молока и его заменителей, высокую частоту воспалительных процессов и гипоксии, уместно предположить о неэффективности механизма поступления железа в организм с пищей [3, 8, 9, 11].

Возникает вопрос о сроках проведения медицинской профилактики железодефицитных состояний у недоношенных новорожденных, и, как следствие, профилактике железодефицитной анемии. В настоящее время нет четких регламентирующих документов, разрешающих или запрещающих применение препаратов железа у недоношенных детей. Железодефицитная анемия не рассматривается как специфичная для недоношенных детей нозология, хотя для этого есть все предпосылки. В инструкциях по применению препаратов железа и в методических рекомендациях по профилактике железодефицита у детей первого года жизни рекомендуется ферротерапия с 2 месяцев жизни, иногда с 4. При этом не учитывается факт низкого содержания железа в депо организма. С другой стороны, те препараты, которые рекомендованы к использованию у недоношенных детей, являются пероральными формами и преимущественно трехвалентными, что усложняет метаболизм этого микроэлемента [2, 10, 12].

Таким образом, изучение обмена железа в организме недоношенного ребенка является очень актуальным. Не выяснено, как регулируется процесс окисления железа в условиях морфологической и функциональной незрелости энтероцита. Не известно, что блокирует абсорбцию железа из препаратов и пищи в условиях недоношенности при доказанном дефиците микроэлемента в крови и депо. Не изучено, как работает механизм поступления железа в организм недоношенного ребенка в условиях перенесенной гипоксии и инфекционного процесса.

Цель работы: изучить особенности обмена железа у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 74 ребенка, рожденных в сроке гестации 30 – 36 недель, находившихся на лечении в отделении для недоношенных детей УЗ ВОДКЦ.

Согласно протоколам МЗ РБ детям проводились следующие диагностические тесты:

1. Сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного).

2. Клиническое обследование по органам и системам.

3. Стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество

тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевины).

4. Морфологическое исследование периферической крови с помощью световой микроскопии.

5. Инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Для изучения обмена железа в организме ребенка определялись сывороточное железо, ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина и церулоплазмин.

Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности.

Анализ соматического здоровья включал определение наличия хронических заболеваний у матери и их обострения во время беременности, а также наличие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний во время беременности.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза включал:

- определение числа беременностей и родов у матери; исходы предыдущих беременностей;

- наличие гинекологической патологии: эрозии шейки матки, хронические и острые генитальные инфекции до настоящей беременности, врожденные аномалии развития половых органов матери и др.;

- особенности течения настоящей беременности: гестоз первой и второй половины беременности, гестационный сахарный диабет, пиелонефрит беременных, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, многоплодная беременность, выявленные инфекции, передающиеся половым путем и др.;

- особенности течения настоящих родов: длительность первого и второго периодов родов и безводного промежутка, количество и характеристика околоплодных вод, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, краевое и центральное прикрепление плаценты и связанные с ними кровотечения, обвитие пуповины вокруг шеи плода, оперативное родоразрешение, аномалии родовой деятельности, срок преждевременных родов, аномалии плаценты и пуповины (короткая или длинная пуповина, гипоплазия плаценты и др.).

Анализ развития новорожденного включал определение массы, роста, окружности головы

и грудной клетки при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценку состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимую кислородотерапию (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного.

Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Статистический анализ результатов исследования был произведен и использованием аналитического пакета Statistica 10.0 (фирма Statsoft Inc.). Для проверки нормальности распределения изучаемых количественных признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова, для выявления корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ Спирмена. При проверке нормальности распределения выяснилось, что распределение части изучаемых признаков нормальным не является. Соответственно для дальнейшего статистического анализа полученных результатов использовались параметрические (для показателей с нормальным распределением) и непараметрические (для показателей, не подчиняющихся нормальному распределению) методы анализа. Достоверность различий между группами оценивали с помощью *t* критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия и корреляция при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Мы проанализировали состояние здоровья 74 женщин, родивших 74 недоношенных новорожденных детей. 65 % матерей исследуемой группы относились ко II группе здоровья, 35 % – к III. Экстрагенитальная патология имела место у 60 % беременных. Наиболее распространенными являлись хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение жирового обмена, миопия, эутиреоз, анемия.

40 % беременных до наступления настоящей беременности перенесли одну или несколько генитальных инфекций с наличием клинических проявлений конкретной инфекции.

Осложненное течение беременности наблюдалось у 100 % матерей, из них угроза прерывания у 100 %, многоводие у 55 %, маловодие у 23 %, задержка внутриутробного развития плода на разных сроках беременности у 43 %, хроническая внутриутробная гипоксия плода у 60 %, фетоплацентарная недостаточность у 50 %, истмико-цервикальная не-

достаточность у 64 %, кольпит у 72 %, гестоз второй половины беременности у 23 %.

Родоразрешено путем операции кесарево сечение было 80 % женщин. У 24 – наблюдался длительный безводный период.

Таким образом фон на котором протекала настоящая беременность, нельзя считать благополучным. Генитальная и экстрагенитальная патология способствовали преждевременному рождению детей и развитию у них различных патологических процессов.

Состояние здоровья детей исследуемой группы

В ходе исследования под нашим наблюдением находилось 74 недоношенных новорожденных со сроком гестации 30–36 недель ($34 \pm 1,25$). Дети лечились в педиатрическом отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ».

Пациенты исследуемой группы при рождении имели вес 890–2280 г ($1760 \pm 106,43$), длину тела 32–47 см ($41,4 \pm 0,53$), окружность головы 26–34 ($28,76 \pm 0,48$), окружность грудной клетки 24–33 ($28,47 \pm 0,76$). 75 % новорожденных детей соответствовали своему гестационному возрасту, у 25 % имела место задержка внутриутробного роста: у 15 % – I степени, у 10 % – II степени.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни от 3 до 8 баллов ($4,9 \pm 0,69$). 70 % детей с рождения проводилась ИВЛ, длительность которой варьировала от 0 до 17 сут. ($3,56 \pm 0,29$ сут.). Оценка по шкале Сильвермана при рождении от 2 до 6 ($4,3 \pm 0,36$).

В клинической картине у обследованных детей доминировали признаки поражения ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения (75 %). Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания. У обследованных детей также отмечались врожденные пороки сердца, неонатальная желтуха, вторичная кардиопатия. Всем детям проводилась терапия согласно выставленным диагнозам в соответствии с отраслевыми стандартами.

Из 74 обследованных пациентов было сформировано две исследуемые группы по наличию активного инфекционного процесса в организме ребенка: 1-я группа – 32 недоношенных ребенка с инфекционной патологией и 2-я группа – 42 недоношенных ребенка без инфекционной патологии. В подгруппе с инфекционной патологией находились дети с верифицированными диагнозами «Врожденная пневмония» и «Инфекция, специфичная для перинатального периода». В подгруппе без проявлений инфекционного процесса пациентам выставлялись диагнозы «Церебральное нетрав-

Таблица 1. Концентрация железа и церулоплазмينا в сыворотке крови

| Дни наблюдения | Сывороточное железо | | Церулоплазмин | |
|----------------|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| | 1-я гр. | 2-я гр. | 1-я гр. | 2-я гр. |
| 10 - 21 день | 15,76 [0,56; 38,23]* | 22,95 [4,71; 47,65] | 9,69 [0,92; 22,42] | 9,06 [1,08; 20] |

* $P^{1-2} < 0,05$.**Таблица 2.** Концентрация трансферрина, растворимого рецептора трансферрина и ферритина в сыворотке крови

| Дни наблюдения | Трансферрин | | Раств. рецептор трансферрина | | Ферритин | |
|----------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| | 1-я гр. | 2-я гр. | 1-я гр. | 2-я гр. | 1-я гр. | 2-я гр. |
| 10 - 21 день | 143,7 [96,12; 240,15]* | 167,75 [96,54; 331,33] | 0,16 [0,017; 0,83] | 0,17 [0,016; 2,16] | 253,08 [65,35; 493,38]* | 167,0 [21,88; 418,23] |

* $P^{1-2} < 0,05$.

матическое кровоизлияние» и «Энцефалопатия новорожденного», «Врожденный порок сердца». Основная и контрольная группы были сопоставимы по гестационному возрасту, полу и массе тела при рождении. Обследование детей проводилось на 10–21 дни жизни (табл. 1, 2).

Уровень железа у детей первой группы был достоверно ниже, чем во второй - 15,76 [0,56; 38,23]* против 22,95 [4,71; 47,65], при стабильном показателе церулоплазмينا в обеих группах.

Трансферрин в 1-й группе был достоверно ниже 143,7 [96,12; 240,15]*, чем во второй, при отсутствии достоверных различий в уровне растворимого рецептора к трансферрину 0,16 [0,017; 0,83] и 0,17 [0,016; 2,16] соответственно.

Уровень ферритина в первой группе был достоверно выше в первой группе 253,08 [65,35; 493,38]* в сравнении со второй 167,0 [21,88; 418,23].

В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена взаимосвязь между сроком гестации и показателями сывороточного железа ($r=+0,44$, $p<0,001$), и ферритина ($r=+0,65$, $p<0,001$). Слабая взаимосвязь была между сроком гестации и растворимым рецептором трансферрина ($r=+0,31$, $p<0,01$).

Выводы

1. Выявлена зависимость свободного и депонированного железа от срока гестации и наличия инфекционного процесса.

2. Установлена зависимость транспортируемого железа от инфекционного процесса в организме недоношенного новорожденного, указывающая на повышение потребности в этом микроэлементе у недоношенных новорожденных с инфекционной патологией.

3. Полученные данные показывают необходимость коррекции железодефицита у недоношенных детей в неонатальном периоде.

Список литературы

1. Демихов, В.Г. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии / В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, О.А. Шокер // РЖДГиО., 2015. – Т. 2. № 1. – С. 81-87.
2. Зернова, Н.И. Анемии у недоношенных детей / Н.И. Зернова, Е.М. Плешкова, Л.И. Туркова, Т.И. Кузнецова // Смоленский медицинский альманах, 2016. – № 4. – С. 143 – 148.
3. Messer, Y. Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM. 2009 – P.15 – 17.
4. Widness, J.A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J.A. Widness // Neo Reviews. 2010 – Т.1 – P. 61.
5. Dutta, S. Guidelines for feeding very low birth weight infants / S. Dutta, B. Singh, L. Chessell // Nutrients. 2015 – 8; 7 (1). – p. 423 – 428.
6. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27. 2008 – Ft. Lauderdale, Florida
7. Halperin, D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study / D. Halperin // J. Pediatr. 2009 – № 116. – P. 779 – 786.
8. Goldenberg, R.G. Intrauterine infection and preterm delivery // R. G. Goldenberg, J. C. Hauth., W. W. Andrews / The New England Journal of Medicine. 2010 - Vol. 18. - P.1500.
9. Juul S. E. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants / S. E. Juul // Neonatology. 2019 – 115 (3). – P. 269-274. DOI: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
10. Rao, R. Perinatal aspects of iron metabolism / R. Rao, M.K. Georgieff // Acta Paediatr Suppl. 2002 – 91 (438). – P. 124 – 129. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
11. Esen, U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron / U.I. Esen // J Obstet Gynaecol. 2017 – 37 (1). – P.15-18. DOI:10.1080/01443615.2016.1180505/Pubmed.com
12. Carter, R. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy / R. Carter, J.L. Jacobson, M.J. Burden // Pediatrics. 2018 – 126 (2). – P. 427–434.