

УДК 616.155.194;615.273.2-053.2-055.26-085

КП

№ держреєстрації 0104U009634

Міністерство освіти України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м.Суми, вул. Римського-Корсакова, 2.
Тел. (0542) 33-41-08, факс (0542) 33-40-58

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор СумДУ
з наукової роботи
д.ф.-мат.н., доцент
_____ А.М.Чорноус
2008.12.27

**ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКУ РОБОТУ**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ МЕТОДІВ
ФЕРОТЕРАПІЇ, ІНДУКТОРІВ СИНТЕЗУ ЕРИТРОПОЕТИНУ ТА
РЕКОМБІНАТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ
АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ТА ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ**

(заключний)

Начальник НДС
к.т.н., доцент

В.А.Осіпов

Керівник теми
доктор мед.наук, проф.

В.Е.Маркевич

2008.12.19

2008

Рукопис закінчено 2 грудня 2008 р.

Результати роботи розглянуто на засіданні наукової ради СумДУ,
протокол від грудня 2008 №
СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник роботи
доктор мед.наук, проф.

Маркевич В.Е.
(розділ , висновки,
практичні
рекомендації)

Відповідальний виконавець
канд.мед.наук, доцент

Тарасова І.В
(розділ ,
обговорення)

Виконавець
канд.мед.наук, доцент

Лобода А.М.
(розділ)

Виконавець
асистент

Шевченко Ю.Ю.
(розділ)

Виконавець
асистент

Маркевич В.В.
(розділ)

Реферат

Звіт про НДР: 107 с., 32 табл., 5 рисунків, 60 джерел

Об'єкт дослідження. Вагітні жінки без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії, вагітні із залізодефіцитною анемією; недоношені діти; діти раннього віку.

Мета і задачі дослідження. Оптимізувати тактику ведення вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією, удосконалити терапевтичну тактику шляхом використання новітніх препаратів заліза. Підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів шляхом застосування людського рекомбінантного еритропоєтину, препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза та вітамінного комплексу у разі ранньої анемії у передчасно народжених немовлят та у дітей різних вікових груп.

Методи дослідження полягають в одержанні кількісних та якісних параметрів червоної крові у вагітних з анемією та дітей різних вікових груп, даних вмісту мікроелементів, який визначався методом атомно-абсорбційної маспектрофотометрії на спектрофотометрі та визначення впливу лікувального комплексу на мікроелементний обмін. Статистичний – для оцінки вірогідності отриманих результатів дослідження.

При проведенні дослідження встановлено, що використання препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та фізіологічного балансу заліза з іншими мікроелементами, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

В результаті проведених досліджень запропонована схема лікування РАН з використанням препаратів людського рекомбінантного еритропоєтину, тривалентного заліза та вітамінного комплексу А, С, Е. Її застосування дозволяє значно підвищити ефективність лікування, зменшити частоту переливань еритроцитарної маси, не має побічних наслідків та добре переноситься.

Запропонована схема лікування ЗДА із використанням внутрішньом'язового введення препарату тривалентного заліза. Вона дозволяє значно зменшити строки та вартість лікування, не має побічних наслідків та добре переноситься.

З метою підвищення ефективності феротерапії та індукції синтезу еритропоєтину у дітей із залізодефіцитною анемією слід використовувати вітамінний комплекс А, С, Е протягом щонайменше 1-го місяця.

МІКРОЕЛЕМЕНТОЗИ, АНЕМІЯ, РАННЯ АНЕМІЯ НЕДОНОШЕНИХ, ЗАЛІЗО, МІДЬ, ЦИНК, КОБАЛЬТ, МАРГАНЕЦЬ, НІКЕЛЬ, ГЛОБІРОН-Н, МАЛЬТОФЕР, ЕПОКРИН.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5-9
РОЗДІЛ 1. ВИБІР НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	10-23
1.1 Сучасний стан та перспективи вирішення проблеми лікування залізодефіцитної анемії у вагітних.....	10-12
1.2 Роль мікроелементів в процесах кровотворення та їх вплив на виникнення РАН.....	12-14
1.3 Профілактика та лікування РАН.....	14-17
1.4 Сучасні аспекти профілактики та лікування залізодефіцитної анемії у дітей раннього віку.....	18-23
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23-27
2.1 Матеріали та об'єм досліджень.....	23-25
2.2 Лабораторні методи.....	25-27
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК ТА ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП.....	28-48
3.1 Характеристика вагітних жінок без клініко- лабораторних проявів залізодефіцитної анемії та жінок з анемією вагітних.....	28-31
3.2 Характеристика новонароджених, які отримували лікування РАН.....	31-37

3.3 Характеристика дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією.....	37-48
РОЗДІЛ 4 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ГЛОБІРОНОМ-Н ЗАЛЕЖНО ВІД ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ.....	49-54
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ПРЕПАРАТОМ МАЛЬТОФЕР	55-60
РОЗДІЛ 6 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РАННЬОЇ АНЕМІЇ НЕДОНОШЕНИХ	61-71
РОЗДІЛ 7 ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ АНЕМІЇ МАЛЬТОФЕРОМ ТА МАЛЬТОФЕР-ВІТАМІННИМ КОМПЛЕКСОМ.....	72-88
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	89-98
ВИСНОВКИ	99
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	100
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	101-107

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗДА – залізодефіцитна анемія

АВ – анемія вагітних

РАН – рання анемія недоношених

RBC (Red Blood Cells) - еритроцити

HGB (Hemoglobin) - концентрація гемоглобіну

Лр-ЕПО – людський рекомбінантний еритропоетин

ME - мікроелементи

Fe – залізо

Cu – мідь

Zn - цинк

Co – кобальт

Ni – нікель

Al - алюміній

Cr - хром

Pb - свинець

ВСТУП

Актуальність проблеми. Мікроелементози надзвичайно актуальна проблема сучасної медицини. Актуальність визначається частотою і тяжкістю екологічно залежних захворювань, які виникають в наслідок техногенного прогресу та стану довкілля. Крім того в харчовому раціоні спостерігається зменшення питомої ваги есенціальних та мінорних компонентів їжі, насамперед мікроелементів. Ці явища лежать в основі розвитку мікроелементозів. Вони можуть перебігати субклінічно, або викликати різноманітні хвороби. Надзвичайно актуальна проблема мікроелементозів для організму що росте та розвивається, тобто для дітей. Епідеміологія мікроелементозів, етіологія, їх характеристика, шляхи корекції вивчені недостатньо.

Анемія вагітних – найбільш поширена акушерська патологія. Вона спостерігається у 21-80% вагітних [1 - 5].

В Україні залізодефіцитна анемія посіла провідне місце серед ускладнень вагітності [6]. Частота цієї патології за останні роки зросла більше ніж у 10 разів і становить 76,4-87% [7]. У кінці вагітності залізодефіцитну анемію діагностують у 73% - 91,7% жінок [8].

Анемія вагітних є актуальною проблемою. Вона суттєво погіршує перебіг вагітності та пологів, сприяє підвищенню захворюваності жінок, порушує розвиток плода, значно підвищує частоту патологічних станів та захворюваність новонароджених і малюків.

Анемії вагітних присвячено багато досліджень. Разом з тим причини і механізми її розвитку залишаються предметом широкої дискусії і потребують подальшого вивчення.

Останніми роками досягнутий певний прогрес в запровадженні в клінічну практику нових ефективних феропрепаратів. Проведені перші спроби лікування анемії вагітних людським рекомбінантним еритропоетином в комплексі з феропрепаратами.

Однак надзвичайно актуальною залишається проблема розробки ефективної тактики та методики лікування залізодефіцитної анемії у вагітних з використанням сучасних препаратів заліза, мікроелементів і вітамінів. Особливо перспективним є використання для лікування анемії вагітних феропрепаратів, основою яких є гідроксид-полімальтозний комплекс заліза.

В Україні щорічно народжується близько 20000 недоношених немовлят. Анемія у передчасно народжених дітей - це важлива медико-соціальна проблема з огляду її високої частоти, суттєвого погіршення якості життя новонароджених, виникнення різних порушень в неонатальному і подальших періодах життя дітей.

Незважаючи на те, що РАН присвячено багато досліджень, ряд питань стосовно чинників і механізмів розвитку цього захворювання остаточно не з'ясовані і потребують подальшого вивчення.

Терапія РАН полягає в основному в призначенні препаратів заліза та вітамінотерапії [1]. Хоча зустрічаються досить суперечливі дані досліджень стосовно питання дефіциту заліза та інших мікроелементів в патогенезі РАН [2, 5]. До того ж препарати двовалентного заліза, які традиційно найбільш часто застосовуються в лікуванні анемії погано переносяться дітьми перших місяців життя, особливо глибоко недоношеними дітьми [3]. Тому рекомендації щодо доцільності та ефективності застосування препаратів заліза та вітамінів з метою лікування та профілактики РАН потребують подальшого дослідження.

На даний час, ще недостатньо обґрунтовані рекомендації щодо профілактики та лікування РАН. Зокрема не напрацьовані рекомендації відносно доцільності використання лрЕПО. Не з'ясовані питання, що стосуються дозування, шляху та кратності введення, часу початку та тривалості курсу еритропоєтинотерапії. Важливим є питання про використання препаратів заліза, інших мікроелементів і вітамінотерапії у разі застосування препаратів

лрЕПО з метою профілактики та лікування анемії у недоношених новонароджених.

Мета і задачі дослідження. Оптимізувати тактику ведення вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією, удосконалити терапевтичну тактику шляхом використання новітніх препаратів заліза. Підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів шляхом застосування людського рекомбінантного еритропоетину, препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза та вітамінного комплексу у разі ранньої анемії у передчасно народжених немовлят та у дітей різних вікових груп.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних завдань:

- підвищити ефективність лікувальних заходів анемії вагітних шляхом використання новітніх феропрепаратів;
- вивчити стан депо заліза та міді, вміст мікроелементів (заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові) в ході профілактики та лікування РАН та залізодефіцитної анемії у дітей різного віку препаратами людського рекомбінантного еритропоетину, тривалентного заліза та вітамінним комплексом.

Об'єкт дослідження. Вагітні жінки без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії, вагітні із залізодефіцитною анемією; недоношені діти; діти раннього віку.

Предмет дослідження. Стан мікроелементного забезпечення у вагітних жінок без клінічних та лабораторних проявів анемії, у вагітних із залізодефіцитною анемією, у новонароджених з ранньою анемією недоношених, дітей раннього віку.

Методи дослідження. Клінічні, лабораторні, атомно-абсорбційної маспектрофотометрії, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Обґрунтовані доцільність та ефективність використання для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок препаратів на основі гідроксид-полімальтозного комплексу заліза. Досліджені зміни мікроелементного статусу при лікуванні та профілактиці анемії лрЕПО, тривалентного заліза та вітамінним комплексом.

Вивчений стан депо заліза та міді у разі використання для профілактики лікування РАН комплексу людського рекомбінантного еритропоетину, тривалентного заліза та вітамінних препаратів.

Обґрунтована доцільність застосування лрЕПО, препарату тривалентного заліза та вітамінного комплексу для лікування РАН у дітей та переваги профілактичного їх використання.

Обґрунтована доцільність введення до лікування залізодефіцитної анемії у дітей раннього віку комплексу залізо - вітамінного комплексу (Мальтофер + вітаміни).

Практичне значення одержаних результатів.

Використання препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та фізіологічного балансу заліза з іншими мікроелементами, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

В результаті проведених досліджень запропонована схема лікування РАН з використанням препаратів людського рекомбінантного еритропоетину, тривалентного заліза та вітамінного комплексу А, С, Е. Її застосування дозволяє значно підвищити ефективність лікування, зменшити частоту переливань еритроцитарної маси, не має побічних наслідків та добре переноситься.

Запропонована схема лікування ЗДА із використанням внутрішньом'язового введення препарату тривалентного заліза. Вона дозволяє

значно зменшити строки та вартість лікування, не має побічних наслідків та добре переноситься.

З метою підвищення ефективності феротерапії та індукції синтезу еритропоєтину у дітей із залізодефіцитною анемією слід використовувати вітамінний комплекс А, С, Е протягом щонайменше 1-го місяця.

РОЗДІЛ 1 ВИБІР НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Сучасний стан та перспективи вирішення проблеми лікування залізодефіцитної анемії у вагітних

Близько 90% всіх анемій у вагітних - це залізодефіцитна анемія. Основними чинниками виникнення та розвитку залізодефіцитної анемії у вагітних, як свідчить аналіз літератури, є дефіцит заліза та інших гемопоетичних факторів, а також недостатнє і незбалансоване харчування.

Встановлено, що залізодефіцитну анемію у вагітних неможливо вилікувати дотриманням дієти, навіть якщо її основу складають багаті на залізо продукти. Разом з тим до раціону слід включати продукти з високим вмістом заліза і особливо з високим ступенем його всмоктування. Найкраще цим вимогам відповідають продукти з м'яса [9].

Основою лікування залізодефіцитної анемії є використання препаратів заліза з високим ступенем його абсорбції [9].

Аналіз літературних джерел свідчить, що лікування препаратами заліза є довготривалим, для нього властиві побічні ефекти і нерідко воно малоефективне, особливо при залізодефіцитній анемії у вагітних [10].

Це пов'язано не тільки з особливостями всмоктування і транспорту заліза в організмі, але і надзвичайно великим значенням в еритропоезі еритропоетину.

Надзвичайно важливим є те, що гестаційний процес обмежений відповідним часом, з іншого боку, існує обмежений час з моменту виявлення анемії та завершення вагітності - все це дуже часто скорочує термін лікування анемії у вагітних. Ці фактори потребують використання в терапії залізодефіцитної анемії нових сучасних препаратів заліза та перегляду тактики і розроблення нових методів лікування анемій у вагітних.

Одним із сучасних та перспективних методів лікування анемій, у тому числі залізодефіцитної, є терапія рекомбінантним еритропоетином). У клінічній

практиці еритропоетин уже використовується у хворих з хронічною нирковою недостатністю, яким постійно проводиться гемодіаліз [12, 13], для стимуляції кровотворення з метою заготівлі власної крові перед виконанням великих ортопедичних операцій, у онкологічних хворих, при ранній анемії недоношених дітей [14].

Проведені дослідження клінічної ефективності, пошуки оптимальних доз та шляхів і термінів введення рекомбінантного еритропоетину [14, 15]. Отримані результати свідчать, що рекомбінантним еритропоетином є ефективним методом, який пом'якшує перебіг анемії та достовірно зменшує потребу в трансфузіях еритромаси [12, 14, 16].

Відомі результати успішного використання рекомбінантного еритропоетину у вагітних з нирковою патологією. У них виявляється низький рівень ендogenous еритропоетину [17].

Проблемою при лікуванні анемії вагітних препаратами заліза є те, що спочатку медикаментозне залізо в основному депонується у формі феритину і лише після цього незначна його частка включається в структуру гемоглобіну. Про це свідчать дані про те, що при лікуванні залізом вміст феритину у вагітних із залізодефіцитною анемією зріс в 2,31 разу, а рівень гемоглобіну - тільки в 1,16 разу [18].

Використання комбінації рекомбінантного еритропоетину та медикаментозного заліза приводить до підвищення гематологічних показників, рівня сироваткового заліза і клінічного ефекту. Отже, під впливом рекомбінантного еритропоетину медикаментозне залізо в першу чергу використовується на продукцію ретикулоцитів та синтез гемоглобіну [19].

Таким чином, комбіноване використання рекомбінантного еритропоетину та препаратів заліза ефективно стимулює еритропоез у вагітних з анемією. Перспективними є дослідження спрямовані на визначення оптимальної дози рекомбінантного еритропоетину, необхідної для досягнення максимального

стимулюючого ефекту відносно еритропоезу та дози заліза, яка б сприяла максимально ефективному використанню рекомбінантного еритропоетину.

Для подальшого удосконалення методів профілактики та лікування залізодефіцитної анемії вбачається важливим дослідження характеру дисбалансу еритроцитарного і плазмового пулу таких мікроелементів, як залізо, мідь, цинк, кобальт, нікель, що закономірно виникає при цьому захворюванні

Надзвичайно актуальною залишається проблема розроблення ефективних тактики та методики лікування залізодефіцитної анемії у вагітних з використанням новітніх препаратів заліза.

1.2 Роль мікроелементів в процесах кровотворення та їх вплив на виникнення РАН

Термін РАН означає порушення еритроцитарної рівноваги в бік зменшення кількості циркулюючих еритроцитів, викликане різними етіологічними факторами. Це виражена форма анемії, що розвивається у зв'язку з переходом передчасно народжених дітей до умов позаутробного існування [20].

У дітей, що народилися з масою тіла менше 1500 г в гестаційному віці менше 32 тижнів РАН розвивається в 65-100% випадків [20].

Дослідження Маркевич В.Е., Лоза М.С. [21] свідчать про те, що РАН є нормохромною, нормоцитарною, гіпорегенераторною. І вона характеризується рівнем гематокриту от 20 до 30%, рівнем гемоглобіну менше 100 г/л та низькою кількістю ретикулоцитів.

В процесах кровотворення визнаною є роль мікроелементів. Найбільш значущими з них є залізо, мідь, цинк, марганець та кобальт [22].

В період внутрішньочеревного розвитку плід отримує необхідні мікроелементи через плаценту і депонує їх у печінці, селезінці, кістковому мозку та в інших органах., При цьому депонується лише до 30 %

мікроелементів, що поступають з кров'ю матері. Особливо інтенсивно засвоєння відбувається в останні тижні вагітності, тому запаси мікроелементів у доношених дітей вищі, ніж у недоношених. Різноманітна патологія вагітності (гестози, анемія) негативно впливає на баланс мікроелементів плода [23].

Останнім часом в літературі широко обговорюється питання дефіциту заліза в генезі РАН [24]. Єдиним джерелом заліза для плода є кров матері. В сполучі з материнським трансферином залізо проникає в плаценту шляхом ендцитозу. Дефіцит заліза у недоношеного новонародженого може бути зумовлений недостатнім його надходженням у період внутрішньочеревного розвитку внаслідок явного або латентного дефіциту його у матері [25].

Інші дослідники доводять, що причиною РАН є не дефіцит заліза, а мікроелементний дисбаланс, що спостерігається у недоношених новонароджених. Мідь не входить до структури гемоглобіну, але її участь в утилізації заліза, утворенні комплексу трансферин-гемоглобін і синтезі ретикулоцитів є незамінною [26]. До 90-93% міді міститься у складі мідьвмісного ферменту - церулоплазміну. Завдяки притаманним йому фероксидазним властивостям, ЦП бере участь у процесах гострої фази запалення та антиоксидантному захисті організму [23].

Висока активність церулоплазміну у недоношених малюків на 2-му тижні життя розцінюється як адекватна реакція на стан фізіологічного ацидозу. Виняток складають глибоконедоношені діти, у яких на 2-му місяці життя розвивається рання анемія II-го ступеня, при цьому вміст церулоплазміну знижується і нормалізується він на 3-му місяці життя [27].

Інший важливий для гемопоезу мікроелемент – цинк. Він є критичним фактором клітин, оскільки бере участь у синтезі білка та нуклеїнових кислот, у стабілізації структури ДНК, РНК та рибосом у фазах репродукції та диференціювання, утворенні полісом, гальмуванні вільно-радикального

окислення. На ключових етапах експресії гену цинк являється незамінним мікроелементом.

Ще одним важливим мікроелементом є марганець, що має високу окислювальну здатність, бере безпосередню участі в синтезі гемату та прискорює мобілізацію харчового заліза для синтезу гемоглобіну [23]. У недоношених дітей марганець має певні особливості метаболізму, оскільки на відміну від інших мікроелементів, марганець майже не накопичується у печінці плода, а підвищення його потреби, пов'язані з процесами росту і розвитку, зумовлюють негативний баланс марганцю у недоношених дітей до 2-х місяців життя [23].

Роль кобальту пов'язують із стимуляцією еритропоезу. Завдяки його здатності блокувати SH-групи деяких редуказ, кобальт викликає кисневе голодування кісткового мозку, чим активує його діяльність або безпосередньо, або через підсилення синтезу еритропоетину [23]. Сполуки кобальту покращують використання заліза, ретинолу, токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти та посилюють синтез ціанокобаламіну.

1.3 Профілактика та лікування РАН

На сьогодні не існує чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування РАН. Існуючі схеми дуже різноманітні, що мабуть викликано багатофакторністю патогенезу захворювання. Крім того, певна кількість авторів взагалі вважає за недоцільне застосовувати спеціальні засоби для лікування РАН, оскільки можливе спонтанне покращання показників червоної крові. Однак, незважаючи на існування випадків самовідновлення показників червоної крові у більшості недоношених дітей рівень гемоглобіну при цьому не досягає навіть нижньої межі норми. У глибоконедоношених дітей, РАН, як правило, набуває прогресуючого характеру і згодом переходить в пізню анемію недоношених.

Класичний підхід [28] до лікування РАН полягає в тому, що при анемії I ступеня тяжкості проводять оздоровчі заходи (повітряні та гігієнічні ванни, температурний режим, лікувальна гімнастика, масаж та інше) та раціональне вигодовування. При анемії II ступеня, додатково призначають препарати заліза в дозі 4-5 мг/кг/добу в три прийоми перорально або, при індивідуальній непереносимості, парентерально. До гемотрансфузій вдаються лише при анемії III ступеня тяжкості.

Деякі автори вказують на необхідність призначення вітамінів B₆, B₁₂, A, C та мікроелементів (цинк, мідь, марганець) [29].

Залишається дискусійним питання щодо призначення препаратів заліза.

До останнього часу одним із засобів лікування РАН була гемотрансфузія, оскільки феро- та вітамініотерапія найчастіше не попереджували розвиток РАН.

Мета трансфузій еритроцитарної маси зазвичай полягає у підтриманні рівня гемоглобіну та гематокріту на задовільному рівні залежно від клінічної картини у недоношених дітей.

В останні роки оцінка ефективності та можливих ускладнень трансфузійної терапії суттєво змінилася. Оскільки стало відомо, що введення донорської крові або еритроцитів у сольовому чи колоїдному розчині може привести до формування стазу у периферійних відділах судинної системи. Секвестрація крові в зазначених відділах судинного русла призводить до виключення частини тканинних капілярів з активної циркуляції, що поглиблює гіпоксію [30].

Суттєвими недоліками та можливими ускладненнями гемотрансфузій є високий ризик переносу інфекцій (ВІЛ, гепатит вірус Епштейн-Бара, малярія, сифіліс та ін.), сенсibiliзації організму та короткочасний ефект трансфузії у зв'язку з наступним гемолізом перелитих еритроцитів, пригнічення власного еритропоезу внаслідок зменшення ендогенної стимуляції синтезу еритропоетину, імунодепресивний вплив, можливість порушень водно-

електролітного та кислотно-лужного балансу, ризик перевантаження залізом [31].

Таким чином, алогенна трансфузія крові не є достатньо безпечним та ефективним засобом лікування РАН. Висока частота використання препаратів донорської крові для корекції анемії у недоношених немовлят зумовлює необхідність пошуку більш фізіологічних та безпечних засобів попередження та лікування анемії.

Згідно сучасним уявленням, в стратегії ведення анемії у дітей з дуже малою масою тіла при народженні найбільш логічним є призначення людського рекомбінантного еритропоетину (лр-ЕПО) [32].

Препарат лр-ЕПО добре відомий як терапевтичний фактор, що використовується для корекції різних типів анемії [33], оскільки він індукує синтез HbF під час еритроїдного дозрівання і диференціації клітин-попередників, активує BFU-E та CFU-E-клітини. Отриманий він був за допомогою методів генної інженерії з використанням матриці гену, що кодує ЕПО у людини. Препарат лр-ЕПО має структуру і функції, аналогічні ендogenous гормону. Спочатку його призначали пацієнтам з анемією, пов'язаною з хронічною нирковою недостатністю [34]. В даний час препарат знайшов застосування в лікуванні РАН [35].

Більшість проведених досліджень підтверджують ефективність використання лр-ЕПО в лікуванні та профілактиці РАН, що зменшує потребу в трансфузіях еритроцитів [36].

Проведення ЕПО-терапії підвищує потребу організму в залізі, що потребує додаткового призначення його препаратів.

Деякі автори рекомендують призначати вітамін Е, враховуючи його антиоксидантну дію та здатність попереджувати передчасний гемоліз. Також для підвищення еритропоезу дієта недоношених дітей має містити достатню кількість білка. Навіть відносно високі дози ЕПО не впливають на циркулюючі

периферичні клітини-попередники (БОЕ-Е, КОЕ-ГМ, КОЕ-ГЕММ) та кількість нейтрофілів [37].

Розробка рекомендацій відносно лікування РАН є складною проблемою, оскільки етіологія та патогенез РАН достатньо не вивчені. Найбільш поширеним методом лікування РАН залишається феро- та вітамінотерапія. Які однак не дають бажаного ефекту щодо нормалізації показників червоної крові та запобігання гемотрансфузіям. На сьогодні є спроби застосування еритропоєтинотерапії для лікування РАН, яка розглядаються як майбутня альтернатива гемотрансфузіям, що супроводжуються великою кількістю ускладнень і пригніченням власного еритропоєзу. Однак дозування препаратів еритропоєтину, шляхи його введення, термін початку та тривалість лікування потребують подальшого розроблення.

Зважаючи на високу частоту РАН актуальним є питання профілактики цього захворювання. Сучасні методи профілактики РАН з використанням препаратів заліза та вітамінів, спроби корекції мікро елементного статусу та загальнооздоровчих заходів не дають бажаного ефекту. Тому пріоритетним стає питання можливості застосування препаратів еритропоєтину для профілактики цього захворювання. Це питання недостатньо досліджено. На даний час чітких рекомендацій по використанню препаратів еритропоєтину для профілактики РАН немає. Відкритими залишаються питання терміну початку профілактичного використання вказаних препаратів, їх доза, шлях та кратність введення, тривалість профілактичного курсу та критерії за якими визначалась би група дітей, що потребують еритропоєтинопрофілактики.

1.4 Сучасні аспекти профілактики та лікування залізодефіцитної анемії у дітей раннього віку

Сучасна медицина має в своєму арсеналі багато препаратів заліза як для внутрішнього прийому, так і для парентерального введення. Терапія залізодефіцитних станів проводиться переважно пероральними препаратами заліза. Останні підвищують рівень гемоглобіну лише на 2-4 доби пізніше парентеральних засобів, не викликають важких побічних явищ та гемосидерозу [38].

Препарати заліза можна поділити на дві групи. Перша – іонні засоби (сольові, полісахаридні сполуки), до складу яких входить двовалентне залізо (Гемофер, Актиферин, Тотема). Вони найчастіше використовуються в останні роки для лікування анемії [39]. Другу групу складають – неіонні препарати, представлені гідроксид – полімальтозним комплексом тривалентного заліза (Мальтофер, Феррум Лек) [40].

Двовалентні солі заліза проходять через слизовий бар'єр кишечника в кров шляхом пасивної дифузії, вони мають високу розчинність та дисоціаційну здатність, але при відновленні в тривалентне залізо в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту утворюють вільні радикали, які можуть пошкоджувати слизову. Саме цим пояснюються побічні ефекти (біль, нудота, блювота, діарея), що спостерігаються при терапії солями двовалентного заліза. Сольові препарати заліза в порожнині кишечника можуть взаємодіяти з компонентами їжі, ліками, що утруднює його абсорбцію. Через це їх рекомендують призначати за 1 годину до або через 1 годину після прийому їжі [41]. Нерідко до складу препаратів входить аскорбінова кислота. Однак з посиленням абсорбції заліза, вона може збільшувати і подразнення слизової оболонки [38].

Препарати другої групи є багатомолекулярними комплексами гідроокислу тривалентного заліза. Вони не потребують відновлення, тому не викликають утворення вільних радикалів і подразнення слизової оболонки. Комплекс має велику молекулярну масу, що утруднює його дифузію через мембрану слизової кишки. Він надходить у кров шляхом активного транспорту, що унеможливує передозування препарату. Його біодоступність така ж, як і солей двовалентного заліза [42].

При феротерапії ретикулоцитарна реакція спостерігається на 10–15 добу, а підвищення рівня гемоглобіну приблизно на 50% відбувається через 3-5 тижнів [38]. Відновлення депо заліза є тривалішим процесом. Рівень феритину сироватки крові, який відображає стан депо заліза, підвищується до нормативних значень (12-20 нг/мл) протягом 6-8 і більше тижнів [40].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ терапія препаратами заліза проводиться в дозі 3 мг/кг/добу до відновлення рівня гемоглобіну не залежно від ступеня важкості анемії. Лікування краще починати з 1/2-1/3 терапевтичної дози (1-1,5 мг/кг/добу) з наступним досягненням повної терапевтичної дози протягом 7-14 діб. Такий темп призначення зменшує ризик появи побічних реакцій і дозволяє своєчасно їх корегувати [38]. Призначення препаратів гідроксид – полімальтозного комплексу тривалентного заліза не потребує поступового збільшення дози, лікування починають з повної терапевтичної дози [43]. В подальшому терапію продовжують ще не менше 2-х міс. в дозі 1-2 мг/кг/добу для відновлення депо заліза [38].

Ефективним є застосування препарату Гемофер фірми “Терпол”. Явища сидеропенії і загальноанемічні симптоми зникають до кінця другого тижня терапії, нормалізація гематологічних показників відбувається наприкінці першого місяця лікування. Побічних явищ при лікуванні не зафіксовано [39].

Препарат Актиферин (краплі, сироп) фірми “Меркле” є розчинною формою сульфату двовалентного заліза в комплексі з D, L-серіном, який сприяє

всмоктуванню заліза. Суб'єктивне покращення стану відзначається вже на 4-5-ту добу лікування, ретикулоцитарний криз спостерігається на 10-12-ту добу. Гематологічні показники та рівень феритину відновлюються через 7-9 тижнів лікування. У 3% дітей відмічені побічні ефекти (зригування, почастішання випорожнень, фарбування емалі зубів) [44]. Актиферин може використовуватися для лікування пізньої анемії недоношених. У дітей, що отримували актиферин, спостерігалися значно вищі показники гемоглобіну, сироваткового заліза, MCV, MCH, порівняно з дітьми, які його не отримували. У останніх анемія виникла у 80% порівняно з 26% –у дітей, яким провели профілактичне лікування [45].

Представником другої групи препаратів заліза є Мальтофер фірми “Віфор”. Він застосовується для лікування анемії у дітей різного віку [40]. Терапевтична доза Мальтоферу складає 3-7 мг/кг/добу в залежності від ступеня важкості анемії. Лікування триває від 4-7 до 9 тижнів. У всіх дітей в строк від 4 до 9 тижнів відбувається нормалізація гемоглобіну і феритину. Для насичення тканинного депо заліза Мальтофер застосовується в дозі 1-2 мг/кг ще протягом 7-12-ти тижнів [40]. За своєю ефективністю Мальтофер не поступається сольовим препаратам заліза, але не має ускладнень, не взаємодіє з їжею, іншими ліками, що дозволяє зберігати дієтичний режим і проводити терапію супутньої патології [40].

Недоліком пероральних препаратів заліза є необхідність довготривалого кількомісячного лікування для досягнення ефекту. Тому лише близько 50-80% дітей закінчують повний курс лікування цими препаратами [40]. Крім того, у 10-20% дітей, що лікуються пероральними препаратами заліза, вони не є ефективними [40]. Тому триває пошук нових схем, шляхів введення, комбінацій різних препаратів заліза.

У дітей раннього віку не рекомендують застосовувати внутрішньовенний шлях введення препаратів заліза через можливість розвитку анафілактичної

реакції та можливість токсичного впливу незв'язаного заліза на печінку, підшлункову залозу, гонади тощо [46].

Більш оптимально залізо утилізується еритроном при внутрішньом'язовому введенні, оскільки при цьому тривалішим є його кліренс і менший період секвестрації в ретикулоендотеліальній системі. При парентеральному введенні препаратів заліза, порівняно з внутрішнім їх прийомом, підвищення рівня гемоглобіну настає приблизно в ті ж строки [47]. Але вже через три місяці після лікування парентеральними препаратами заліза починає знову знижуватися рівень феритину і з'являються симптоми ДЗ [47].

Загальноприйнятими є рекомендації застосовувати препарати заліза парентерально при непереносимості їх при пероральному застосуванні, станах після резекції шлунка та тонкої кишки, синдромі мальабсорбції, неспецифічному виразковому коліті, хворобі Крона, хронічному ентероколіті [38, 47].

Препарати заліза, які найчастіше використовували донедавна для внутрішньом'язового введення – Феррум Лек, Жектофер. Вони являють собою комплекси двовалентного заліза з декстраном або сорбітолом, часто мали побічну дію [38]. Останнім часом з'явився препарат тривалентного заліза в комплексі з полімальтозою для внутрішньом'язового введення – Мальтофер. Він є досить безпечним та ефективним і може використовуватися для лікування анемії у дітей, починаючи з 4-місячного віку [48]. За рекомендацією виробника препарат може застосовуватися при рівні гемоглобіну 90 г/л і менше [48].

Дослідження останніх років [49] свідчать про значне порушення вітамінно-мікроелементного статусу у дітей з ЗДА і необхідність його корекції. Латентний дефіцит заліза супроводжується зниженням забезпеченості дітей ретинолом, токоферолом, аскорбіновою кислотою, рибофлавіном та селеном при відносно достатній забезпеченості іншими вітамінами і мікроелементами. При анемії першого ступеня тяжкості спостерігається подальше поглиблення

дефіциту вітамінів А, Е, В₂, С та селену і приєднання ознак недостатності тіаміну та цинку. При анемії 2 та 3 ступенів до дефіциту цих мікронутрієнтів приєднується недостатність піридоксину, ніацину та міді [50].

Застосування вітамінного комплексу, до складу якого входять аскорбінова кислота (10 мг/кг/добу), ретинол (500 Од/ добу) та токоферол (1 мг/кг/добу), полегшує перебіг анемії у немовлят, зменшує темпи падіння кількості еритроцитів та гемоглобіну, добре переноситься і не викликає побічної дії [51].

Отже, сучасний арсенал засобів для корекції анемії містить досить широкий вибір як ефективних препаратів заліза, так і інших медикаментозних та не медикаментозних засобів.

Методи та схеми лікування з використанням препаратів двовалентного заліза добре відпрацьовані у дитячій практиці. Хоча ці препарати досить ефективні, але вони не є досить безпечними, можуть мати побічну дію. Більш безпечними є препарати тривалентного заліза в комплексі з полімальтозою, які нещодавно з'явилися на фармацевтичному ринку. В даний час у вітчизняній літературі відсутні рекомендації по застосуванню препаратів тривалентного заліза в комплексі з полімальтозою при ЗДА у дітей, немає відомостей щодо ефективності їх парентерального застосування.

Крім того, не напрацьовані рекомендації про доцільність та ефективність паралельного з препаратами заліза використання при ЗДА у дітей вітамінів, особливо А, С, Е. Хоча дані про їх позитивний вплив на еритропоез висвітлені в літературі [51].

Суперечливі дані відносно застосування мікроелементних препаратів при ЗДА та відсутнє патогенетичне обґрунтування для призначення останніх.

Таким чином, поряд з досить гарно вивченими аспектами залізодефіцитної анемії у дітей існують і “білі” плями, які є простором для подальшого наукового пошуку.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та об'єм дослідження

Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з анемією проаналізовані дані із карток вагітних. Особливо ретельно вивчали скарги та клінічні прояви, що стосуються анемії вагітних.

Клінічні методи дослідження використовували у всіх жінок з початку взяття їх на облік з приводу вагітності в жіночій консультації Сумського міського пологового будинку.

Відповідно до мети і завдань було обстежено 131 пацієнток, що були розподілені на такі групи:

- 54 жінки з перебігом вагітності без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії (I група);
- 51 вагітна жінка, що спостерігалися з метою дослідження частоти виникнення залізодефіцитної анемії та особливостей її перебігу (II група);
- 26 вагітних із залізодефіцитною анемією, що лікувалися препаратом Мальтофер (III група).

Обстежено 126 дітей, що народилися передчасно в терміні вагітності 24–36 тижнів і знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні виходжування недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні з 1-2 тижня життя до 1-2 місячного віку. Серед них обстежені, забезпечені профілактичними заходами та проліковані 57 передчасно народжених дітей віком від 5 діб до 2 місяців, яких було розділено на дві групи репрезентативних за терміном гестації та антропометричними показниками.

I група - 26 дітей, які після зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та виникнення ознак анемії отримувала препарат лрЕПО (епокрин), вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер).

До II групи увійшла 31 дитина, яким на фоні нормальних гематологічних показників призначали з профілактичною метою препарат лрЕПО (епокрин) та вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер) через 2 тижні від початку застосування лрЕПО.

Усі новонароджені обстежувались за загально прийнятою схемою: вивчався стан здоров'я матері, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; досліджувалися антропометричні показники при народженні та протягом неонатального періоду, проводилося визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості, щоденне спостереження протягом перебування у відділенні виходжування недоношених новонароджених. Оцінювався загальний соматичний та неврологічний статус, реєструвався добовий приріст маси та інші антропометричні показники. У дітей досліджували загальний аналіз крові та сечі, загальний білірубін крові та його фракції, вміст глюкози та мікроелементів (калій, натрій, кальцій, хлор) у плазмі крові, загальний білок, протеїнограму. За показаннями проводили бактеріальний посів калу, крові, виділень з вогнищ запалень; виконували ультразвукове дослідження різних органів та систем, а також рентгенологічне обстеження органів грудної клітини.

Обстежено 123 дитини Сумського обласного спеціалізованого Будинку дитини віком від 5 місяців до 3 років. Серед них виявлено 48 дітей (39,02%) з клінічними та лабораторними проявами залізодефіцитної анемії I-II ступеня. Вони були поділені на 2 групи:

I - 23 дитини з анемією I-II ступеня, які отримували лікування препаратом Мальтофер;

II - 25 дітей з анемією I-II ступеня, які отримували лікування препаратом Мальтофер в поєднанні з вітамінним комплексом.

З решти здорових дітей методом випадкового відбору було сформовано групу порівняння (III група). До неї увійшли 25 дітей без клінічних та лабораторних проявів анемії.

Клінічне обстеження проводилось з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітності – шляхом вивчення карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. До клінічних методів дослідження входило антропометричне обстеження дітей (маса та довжина тіла, обвід голівки та грудної клітки, масо- ростовий показник). Особлива увага приділялась скаргам та клінічним проявам, що стосуються анемії у дітей.

2.2 Лабораторні методи

Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу без клінічних та лабораторних проявів анемії, а також кров жінок з анемією вагітних I-III ступенів тяжкості, периферійна венозна кров дітей без клінічних та лабораторних проявів анемічних станів та кров дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією. Кров в об'ємі 10 мл брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку натще.

Також досліджували периферійну венозну та капілярну кров недоношених до початку обстеження та після завершення курсу терапії чи профілактики РАН. Кров в об'ємі 1,5 мл брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку натще.

У дітей раннього віку матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров, яку забирали до початку лікування, на 14-15-ту, 30-40-ву, 90-ту добу від початку лікування та через 6 місяців після завершення феротерапії.

Далі її вносили до центрифужної пробірки, витримували в термостаті протягом 30 хвилин при температурі 37 С. Потім пробірку з кров'ю центрифугували при 4-6 тисяч об/хв протягом 15 хвилин, після чого сироватку забирали, а еритроцити відмивали у фізіологічному розчині NaCl та тричі

центрифугували протягом 10 хвилин при 4-6 об/хв. Сироватку крові та відмиті еритроцити зберігали протягом 20-30 днів в низькотемпературному холодильнику при $t = 20^{\circ}\text{C}$.

Для визначення мікроелементного статусу вищезазначених досліджуваних груп вивчали вміст мікроелементів (залізо, мідь, цинк, кобальт, нікель) в сироватці крові та еритроцитах. Для цього використовували відмиті у фізіологічному розчині NaCl - еритроцити. Визначали вагу відмитих еритроцитів і висушували їх до постійної ваги в сушильній шафі при температурі 105°C . Висушені еритроцити у фарфорових тиглях поміщали в муфельну піч і витримували дві доби при температурі 450°C до появи білуватого кольору. Далі визначали вагу золи і розраховували загальну кількість мінеральних речовин. Кількість органічних речовин обчислювали за різницею ваги сухого залишку еритроцитів і золи. Золю розчиняли в 10% соляній кислоті і доводили до певного об'єму бідистильованою водою.

Вміст мікроелементів у сироватці та еритроцитах визначали методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). В основу цього методу покладено явище поглинання світла вільними атомами хімічних елементів, для кожного з них властива певна довжина хвилі випромінювання, при якому відбувається атомне поглинання. Під впливом полум'яного атомізатора досліджувана проба переходить у стан атомної пари. Шар атомної пари просвічується джерелом світла і внаслідок цього випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. Атоми основного не збудженого рівня при цьому переходять на більш високі збуджені рівні. Ці переходи реєструються монохроматором і передаються на фотоприймач. Отриманий електричний сигнал реєструється, і після обробки на ЕОМ, результат з'являється на дисплеї.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася на персональному комп'ютері Celeron – 1,7 Гц за допомогою програми "Excel".

Використовувалися запропоновані для медико-біологічних досліджень методи варіаційної статистики. Середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середньоквадратичне відхилення (δ) визначали для всіх показників. Показник достовірності (P) визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t). Показники парної кореляції використовували для оцінки характеру та ступеня взаємозв'язку між різними параметрами.

Цифрові величини наведені в таблицях та на графіках.

РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК ТА ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

3.1 Характеристика вагітних жінок без клініко-лабораторних проявів залізодефіцитної анемії та жінок з анемією вагітних

У 54 жінок без клініко-лабораторних проявів ЗДА дослідили характер перебігу вагітності та пологів, показники фізичного розвитку, а також частоту патологічних станів та захворювань їх новонароджених дітей. Середній вік обстежених жінок складав $27 \pm 1,13$ років. Вперше завагітніли 40,74% (22) матерів цієї групи, а вперше народили – 55,55% (30). Фонові захворювання (варикозне розширення вен нижніх кінцівок, хронічний гастродуоденіт, міопія, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом) діагностовано у 20,37% (11) жінок. Обтяжений акушерський анамнез мав місце у 25,92% (14) матерів. Серед ускладнень вагітності були: загроза переривання вагітності у 9,25% (5) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність – у 40,74% (22), гестоз I-ї половини вагітності – у 9,25% (5) обстежених. Передчасне відходження навколоплідних вод спостерігалось у 25,92% (14) породіть, безводний період більше 10 годин – у 5,55% (3) жінок, первинна слабкість пологової діяльності – у 5,55% (3) жінок. Родорозрішення кесаревим розтином проведено у 14,8% (8) пацієнток.

Методом сліпого скринінгу було відібрано 51 жінку з початку взяття їх на облік з приводу вагітності в жіночій консультації Сумського міського пологового будинку.

Клінічне та лабораторне обстеження цих пацієнток проводили на 12-15-му, 16-22-му, 31-35-му та 36-40-му тижнях гестації. На 12-15 тижнях гестації лише у 12 (23,53%) жінок не було клініко-лабораторних проявів анемії. У 21,57% (11) вагітних за показниками гемоглобіну та кількості еритроцитів

($113,91 \pm 0,89$ г/л та $3,39 \pm 0,063$ Т/л відповідно) встановлено наявність переданемічного стану. У 9-ти з цих жінок визначалися такі симптоми, як головний біль, дратівливість, швидка стомлюваність, артеріальна гіпотензія, ще у 2-х, окрім вищезазначених, були скарги на підвищену збудливість та млявість. Залізодефіцитну анемію I ступеня діагностовано у 49,02% (25) жінок. Рівень гемоглобіну та еритроцитів у них досягав значення $102,16 \pm 0,79$ г/л та $3,2 \pm 0,034$ Т/л відповідно. У цих жінок були скарги на головний біль, підвищену збудливість, млявість, швидку стомлюваність. У 6-ти жінок діагностували такі анемічні прояви, як блідість шкірних покривів, серцебиття, артеріальна гіпотензія, біль у ділянці серця, задишку при фізичному навантаженні, запаморочення. Вагітних з анемією II-III ст. було 5,88% (3). Показники рівня гемоглобіну та еритроцитів становили відповідно $80,67 \pm 5,33$ г/л та $2,47 \pm 0,157$ Т/л. У цих хворих виявляли підвищену збудливість, млявість, дратівливість, запаморочення, головний біль, втомлюваність, зниження пам'яті, спотворення смаку, анорексію, нудоту, блідість шкірних покривів, сухість та лущення шкіри, задишку та серцебиття при фізичному навантаженні, тахікардію, систолічний шум на верхівці серця, розширення межі перкуторної тупості серця вліво.

На наступних етапах спостереження (16-22 тиждень) констатували зменшення майже вдвічі відсотка жінок (12,12%) з нормальними показниками вмісту еритроцитів та гемоглобіну, збільшення відсотка вагітних з переданемічним станом (27,27%). Кількість вагітних з анемією I ступеня склала 57,57%, а з анемією II ступеня – 3,03%.

Подальший перебіг гестаційного процесу (31-35 тижнів) характеризувався збільшенням кількості вагітних з анемією I-III ступенів до 64,28%.

На 36-40 тижнях гестації з нормальними показниками кількості еритроцитів ($3,89 \pm 0,31$ Т/л) та вмісту гемоглобіну ($129,0 \pm 1,83$ г/л) залишилося

лише 6 (11,76%) жінок, у решти 45 вагітних мав місце переданемічний стан (7), анемія I (32) чи II ступеня (6).

У цих 45 жінок з переданемічним станом чи анемією I-II ступенів дослідили особливості перебігу вагітності, пологів, наявність соматичних захворювань, а також показники фізичного розвитку та частоту патологічних станів і захворювань їх новонароджених дітей.

Вік обстежених жінок становив $24,38 \pm 0,81$ років. Вперше завагітніли 51,1% (23) жінок, а вперше народили – 66,6% (30).

Фонові захворювання (хронічний гастродуоденіт у стадії ремісії, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним чи гіпотонічним типом, міопія, варикозне розширення вен нижніх кінцівок) виявлені у 33,3% (15) жінок. У групі жінок без проявів анемії вони були діагностовані у 20,37% (8) вагітних.

Ускладнений акушерський анамнез мав місце у 42,22% (19) жінок, що було більше ніж у 8 разів порівняно з групою вагітних без анемії – 5,55% (3). У жінок із ЗДА більше, ніж у 4,5 рази частіше діагностувалась загроза переривання вагітності – відповідно 47,0% (21) та 9,25% (5), хронічна фетоплацентарна недостатність зустрічалась майже з однаковою частотою відповідно 37,8% (17) та 40,74% (22). Гестоз I половини вагітності виявляли у 20% (9) та у 9,25% (5) жінок без анемії. Гестоз II половини вагітності мав місце у 8,88 (4) жінок з анемією і був відсутнім у групі жінок без клініко-лабораторних проявів анемії.

У вагітних з анемією частіше зустрічалось передчасне відходження навколоплідних вод – 35,5% (16), безводний період більше 10 годин – у 13,33% (6), первинна слабкість пологової діяльності у 24,44 (11), тоді як у жінок без анемії вони діагностувалися відповідно у 25,92% (14), 5,55% (3) та 5,55% (3) випадків.

Родорозрішення кесаревим розтином проведено у 22,22% (10) вагітних цієї групи, а у вагітних без анемії – у 14,8% (8) випадків).

Отже, у вагітних із анемією значно частіше ніж у жінок без клінічних та лабораторних проявів анемії зустрічалися фонові соматичні захворювання, ускладнений акушерський анамнез, ускладнення перебігу вагітності (загроза переривання вагітності, гестоз I-ї та II-ї половини вагітності), ускладнення перебігу пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, безводний період більше 10 годин, первинна слабкість пологової діяльності).

3.2 Характеристика новонароджених, які отримували лікування РАН

Передчасно народжені діти, що отримували епокрин, вітаміни А, С, Е та Мальтофер у випадку зниження гематологічних показників відносно вікової межі (рівень гемоглобіну нижче 145 г/л у віці до 14 днів або нижче 120 г/л та кількість еритроцитів до $2,5 \cdot 10^{12}/л$ у більш старшому віці) склали I групи.

У I групі (26 дітей) недоношені I ступеня склали 15,4% (4), II ступеня - 30,8% (8), III ступеня - 26,9% (7), IV ступеня - 26,9% (7). ЗВУР гіпотрофічного, гіпопластичного або диспластичного типу різного ступеня мали 23,1% (6). Дівчатка склали 69,2% (18) дітей, хлопчики - 30,8% (8). Середній строк гестації склав $28,6 \pm 1,7$ тижнів. Маса тіла при народженні досягала 1465 ± 98 г, довжина тіла - $38,8 \pm 1,0$ см. Обвід голови дорівнював $27,9 \pm 0,7$ см, окружність грудної клітки - $24,6 \pm 0,7$ см, коефіцієнт маса-зріст - $37,1 \pm 1,69$.

Від першої вагітності народилося 42,3% (11) дітей, від другої - 26,9% (7), від 3-9-ї - решта 30,8% (8) дітей. Народженими від перших пологів були 57,7% (15) дітей, від других - 26,9% (7), від 3-х і більше - 15,4% (4) дитини. Від багатоплідної вагітності було народжено 15,4% (4) обстежених.

Вагітність у 26,9% (7) матерів цих дітей перебігала на фоні соматичних захворювань (нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, хронічний пієлонефрит). У 46,2% (12) жінок вагітність супроводжувалася анемією. У

46,2% (12) матерів під час вагітності відзначалися інфекційні захворювання (ГРВІ, гепатит). У 42,3% (11) матерів вагітність перебігала на фоні інфекції статевих шляхів (Табл.3.2).

Серед ускладнень вагітності діагностувалися загроза переривання вагітності у 34,6% (9) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) - у 7,7% (2), токсикоз 1-ї половини вагітності - у 15,4% (4) гестоз 2-ї половини вагітності - у 7,7% (2) обстежених.

Ускладнення пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, первинна слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи та ін.) у цих жінок було зафіксовано у 26,9% (7) випадків.

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 3,8% (1) новонароджених, 8-8 балів – 7,7% (2), 7-9 балів – 7,7% (2), 7-8 балів – 26,9% (7), 7-7 балів – 7,7% (2), 6-7 балів – 7,7% (2), 5-7 балів – 11,5% (3), 5-6 балів – 3,8% (1). А 23,1% (6) дітей за шкалою Апгар не оцінювались через низький гестаційний вік.

На грудному вигодовуванні з першої доби життя знаходилося лише 38,45% (10) дітей, 38,45% (10) дитини отримували штучне вигодовування, 23,1% (6) – змішане вигодовування (Табл.3.1).

Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи діагностовано у 100% (26) новонароджених – із них з синдромом пригнічення було 15,4% (4) дітей, 11,5% (3) мали шлуночкові кровиливи.

Частота вроджених вад розвитку у I групі склала 61,5% (16) випадків. В структурі вроджених вад розвитку у цій групі переважали більш важкі вади ніж в інших групах. Найбільш часто зустрічався синдром відкритих фетальних комунікацій 15,4% (4), таких як відкрите овальне вікно - 7,7% (2), відкрите овальне вікно та артеріальна протока - 7,7% (2).

Таблиця 3.1 - Вигодовування немовлят

Показник	I група	II група	III група	IV група
Грудне вигодовування	38,9% (14)	30,3% (10)	38,5% (10)	32,3% (10)
Змішане вигодовування	27,8% (10)	24,2% (8)	23,1% (6)	19,4% (6)
Штучне вигодовування	33,3% (12)	45,5% (15)	38,5% (10)	32,3% (10)
	n = 36	n = 33	n = 26	n = 26

Бронхолегеневу дисплазію діагностовано у 11,5% (3) дітей, дисплазію кульшових суглобів у 3,8% (1), пупкова кила зустрічалась у 11,5% (3), коротка вуздечка язика у 11,5% (3), стигми дисембріогенезу у 3,8% (1). До цієї групи також входила 1 (3,8%) недоношена дитина, яка мала вроджену ваду серця (дефект міжшлуночкової та між передсердної перетинки), а також 1 (3,8%) недоношена дитина, яка була тричі прооперована з приводу високої кишкової непрохідності на рівні дванадцятипалої кишки без переливань препаратів крові через категоричну відмову батьків. Гемолітична хвороба зустрічалася у 11,5% (3), геморагічна хвороба у 11,5% (3), кон'югаційна жовтяниця у 26,9% (7) новонароджених, 11,5% (3) потребували замінного переливання крові (Табл.3.2).

Синдром дихальних розладів зустрічався у 61,5% (16). Захворювання інфекційно-запального генезу зустрічалися частіше (61,5% (16) досліджених), ніж у групах профілактики та порівняння і мали більш важкий характер. Бронхопневмонія зустрічалась у 38,5% (10) дітей, виразково некротичний ентероколіт 15,4% (4), менінгіт – 3,8% (1), гепатит - 3,8% (1), омфаліт - 3,8% (1), кон'юнктивіт - 3,8% (1), дакріоцистит – 7,7% (2), цитомегаловірусна інфекція - 3,8% (1), гостра респіраторна вірусна інфекція – 7,7% (2), синдром системної запальної відповіді - 3,8% (1).

Таблиця 3.2 - Захворювання, що найбільш часто зустрічались у обстежених дітей

Фактори ризику	I група	II група	III група	IV група
Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи	100% (36)	100% (33)	100% (26)	100% (31)
В тому числі з синдромом пригнічення	16,7% (6)	12,1% (4)	15,4% (4)	19,4% (6)
Із шлуночковими крововиливами	16,7% (6)	18,2% (6)	11,5% (3)	19,4% (6)
Вроджені вади розвитку	66,7% (24)	51,5% (17)	61,5% (16)	29% (9)
Гемолітична хвороба	22,2% (8)	12,1% (4)	11,5% (3)	22,6% (7)
Геморагічна хвороба	--	--	11,5% (3)	3,2% (1)
Кон'югаційна жовтяниця	27,8% (10)	30,3% (10)	26,9% (7)	45,2% (14)
Синдром дихальних розладів	33,3% (12)	30,3% (10)	61,5% (16)	41,9% (13)
Захворювання інфекційно-запального генезу	50% (18)	45,5% (15)	61,5% (16)	51,6% (16)
	n = 36	n = 33	n = 26	n = 31

Діти II групи були без клінічних ознак анемії та з гематологічними показниками у межах вікової норми. Вони отримували профілактичний курс лікування РАН препаратом лрЕПО, препаратом тривалентного заліза та вітамінами А, С, Е (31 дитина). З них дівчатка склали 61,3% (19), хлопчики – 38,7% (12).

Недоношені II ступеня 38,7% (12), III ступеня – 35,5% (11), IV ступеня – 25,8% (8). ЗВУР гіпотрофічного, гіпопластичного або диспластичного типу різного ступеня мали 25,8% (8). Середній строк гестації склав $30,30 \pm 0,43$ тижнів.

Показники фізичного розвитку при народженні в II групі суттєво не відрізнялися від таких у інших групах. Маса тіла при народженні досягала $1408 \pm 48,1$ г, довжина тіла - $39,1 \pm 0,59$ см. Обвід голови дорівнював

27,9 ± 0,36 см, окружність грудної клітки - 25,1 ± 0,43 см, коефіцієнт маса-зріст – 35,8 ± 0,83.

Від першої вагітності народилося 54,8% (17) дітей, від другої – 12,9% (4), від 3-9-ї – решта 32,3% (10) дітей. Народженими від перших пологів були 58,1% (18) дітей, від других – 35,5% (11), від 3-х – 6,5% (2) дитини. Від багатоплідної вагітності було народжено 12,9% (4) обстежених.

Вагітність у 32,3% (10) матерів цих дітей перебігала на фоні соматичних захворювань (нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом 19,4% (6), хронічний пієлонефрит 12,9% (4)). У 41,9% (13) жінок вагітність супроводжувалася анемією. У 19,4% (6) матерів під час вагітності відзначалися інфекційні захворювання (ГРВІ). У 45,2% (14) матерів вагітність перебігала на фоні інфекції статевих шляхів.

Серед ускладнень вагітності діагностувалися загроза переривання вагітності у 48,4% (15) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) - у 16,1% (5), токсикоз 1-ї половини вагітності - у 6,5% (2) гестоз 2-ї половини вагітності - у 12,9% (4) обстежених.

Ускладнення пологів, таке як передчасне відходження навколоплідних вод у цих жінок було зафіксовано у 45,2% (14) випадків. У 16,1% (5) жінок пологи проводили шляхом кесарева розтину.

За станом здоров'я матерів і кількістю ускладнень під час вагітності та пологів II група суттєво не відрізнялась від інших груп

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 3,2% (1) новонароджених, 8-8 балів – 3,2% (1), 7-8 балів – 38,7% (12), 6-8 балів – 12,9% (4), 6-7 балів – 6,5% (2), 3-5 балів – 3,2% (1), 32,3% (10) дітей за шкалою Апгар не оцінювались через низький гестаційний вік.

На грудному вигодовуванні з першої доби життя знаходилося 51,6% (16) дітей, 25,8% (8) дитини отримували штучне вигодовування, 22,6% (7) – змішане вигодовування (Табл.3.1).

Об'єм терапевтичних заходів визначався залежно від діагнозу, ступеня недоношеності та тяжкості стану дітей. При цьому використовували протоколи лікування відповідних захворювань.

Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи діагностовано 100% (31) новонароджених – із них з синдромом пригнічення у 19,4% (6) дітей. 19,4% (6) мали шлуночкові кровиливи.

Вроджені вади розвитку зустрічалися із частотою 29% (9) випадків. З них пупкова кила зустрічалася у 9,7% (3) дітей, коротка вуздечка язика у 6,5% (2), синдром фетальних комунікацій у 6,5% (2) (відкрите овальне вікно – 3,2% (1), відкрита аортальна протока - 3,2% (1) новонароджених), дисплазія кульшових суглобів у 6,5% (2), аномалії сечостатевих органів у 6,5% (2) (гіпоспадія - 3,2% (1), комбінований порок з паховою килою, гіпоспадією, стриктурою уретри - 3,2% (1) дітей).

Гемолітичну хворобу діагностували в 22,6% (7), геморагічну хворобу у 3,2% (1), кон'югаційну жовтяницю у 45,2% (14) випадків. Синдром дихальних розладів зустрічався у 41,9% (13) дітей.

Захворювання інфекційно-запального генезу мали 48,3% (15) досліджених. З них бронхопневмонія зустрічалася у 9,7% (3) новонароджених, виразково некротичний ентероколіт у 6,5% (2), омфаліт у 3,2% (1), інфекція сечостатевих шляхів у 6,5% (2), дакриоцистит у 6,5% (2), кон'юнктивіт у 9,7% (3), внутрішньоутробна інфекція не уточненого генезу 6,5% (2).

За структурою та важкістю захворювань II група суттєво не відрізнялась від I групи.

Отже обстежені групи дітей були подібні між собою гестаційним віком, та антропометричними параметрами при народженні, частотою впливу перинатальних факторів та станом здоров'я.

3.3. Характеристика дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією

До I групи віднесено 23 дитини з лабораторними та клінічними проявами анемії I-II ступеня. Середній вік обстежених дітей склав $18,63 \pm 2,22$ місяців. Серед них: дітей до року 39,14% (9), від 1 до 2 років – 34,78% (8), старше 2 років – 26,08% (6). Дівчатка склали 47,83% (11) дітей, хлопчики – 52,17% (12).

Від першої вагітності народилося 30,43% дітей (7), від другої – 21,74% (5), від 3-8-ї – решта 47,83% (11) дітей. Народженими від перших пологів були 30,43% (7) дітей, від других – 30,43% (7), від 3-6-х – 39,14% (9) дітей.

Вагітність у 13,04% (3) матерів цих дітей перебігала на фоні соматичних захворювань (нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, хронічний гломерулонефрит). У 26,08% (6) матерів під час вагітності відзначалися інфекційні захворювання (ГРВІ).

Серед ускладнень вагітності кольпіт діагностований у 13,04% (3) жінок, загроза переривання вагітності – у 13,04% (3), ХФПН - у 39,13% (9), гестоз другої половини вагітності - у 8,7% (2) матерів. У 13,04% (3) жінок відзначалося поєднання цих патологічних станів.

У 60,87% (14) жінок вагітність супроводжувалася анемією першого ступеня, у 26,09% (6) – анемією другого ступеня.

Ускладнення пологів у вигляді передчасного відходження навколоплідних вод спостерігали у 8,7% (2) жінок, первинної слабкості пологової діяльності – у 13,04% (3), стрімких пологів – у 8,7% (2) жінок. У 8,7% (2) жінок пологи проводили шляхом кесарева розтину. Діти з двійнят (5) склали 21,74% цієї групи.

Середній строк гестації склав $37,04 \pm 0,61$ тижнів. Маса тіла при народженні досягала $2563,3 \pm 140,7$ г, довжина тіла – $47,0 \pm 1,1$ см. Обвід голови дорівнював $32,25 \pm 0,65$ см, окружність грудної клітки – $31,13 \pm 1,01$ см, коефіцієнт маса-зріст – $53,6 \pm 2,56$.

Показники фізичного розвитку у обстежених дітей в неонатальному періоді наведені таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Показники фізичного розвитку обстежених дітей у неонатальному періоді

Показник	Здорові діти групи порівняння	Діти першої групи	Діти другої групи
Гестаційний вік, тижнів	$39,33 \pm 0,24$	$37,04 \pm 0,61$ $p < 0,01$	$36,68 \pm 0,73$ $p < 0,01$
Маса тіла, г	$3142 \pm 193,2$	$2563,3 \pm 140,7$ $p < 0,05$	$2585,7 \pm 148,7$ $p < 0,05$
Довжина тіла, см	$50,13 \pm 0,81$	$47 \pm 1,1$ $p < 0,05$	$46,7 \pm 1,1$ $p < 0,05$
Обвід голови, см	$34,16 \pm 0,59$	$32,25 \pm 0,65$ $p < 0,05$	$32,21 \pm 0,67$ $p < 0,05$
Окружність грудної клітки, см	$32,33 \pm 0,98$	$31,13 \pm 1,01$	$30,21 \pm 0,91$
Коефіцієнт маса/довжина тіла	$61,7 \pm 2,52$	$53,6 \pm 2,56$ $p < 0,05$	$54,4 \pm 2,54$ $p < 0,05$
	n = 25	n = 23	n = 25

Примітка. p - достовірність відносно показника у здорових дітей.

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 56,52% (13) новонароджених, 7-8 балів – 17,39% (4) дітей, 4-6 балів 4,35% (1) дітей. У 21,74% (5) дітей в історії розвитку не було даних щодо оцінки за шкалою Апгар.

Із ЗВУР за гіпотрофічним типом 1-2-го ступеня народилося 10 (43,48%) дітей. Передчасно народженими були 8 дітей (34,78%). При цьому

недоношеність I ступеня була у 5 дітей (21,74%), II ступеня – у 2 (8,7%) дітей, глибоконедоношеною була 1 дитина (4,35%).

На грудному вигодовуванні з першої доби життя знаходилося лише 13,04% (3) дітей, решта – 86,96% (20) дітей з перших днів отримували штучне вигодовування через відмову матерів від них. Середній строк грудного вигодовування не перевищував 3 -х місяців.

В подальшому 56,52% (13) дітей для лікування та реабілітації надходили до відділення патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, 26,09% (6) дітей – до дитячих відділень районних лікарень області, 17,39% (4) дітей до року виховувалися вдома.

Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи з підвищеною нервово – м'язовою збудливістю діагностовано у 60,87% (14) дітей, з синдромом пригнічення у 26,09% (6), з гідроцефальним синдромом у 2 (8,7%) дітей. У 1 дитини (4,35%) встановлено діагноз хвороби Дауна. У 1 (4,35%) дитини прояви перинатального ураження були на фоні вроджених вад розвитку центральної нервової системи.

Гіпербілірубінемію в неонатальному періоді було зафіксовано у 21,74% (5) дітей. У 4,35% (1) дітей діагностовано вроджений кардит, у однієї дитини (4,35%) – ознаки постгіпоксичної кардіопатії.

У 86,96% (20) дітей в анамнезі була анемія. Діагноз анемії встановлено в середньому в термін $2,8 \pm 0,57$ міс. Після встановлення діагнозу всі діти отримували препарати заліза для перорального застосування, полівітаміни. Введення еритроцитарної маси з метою корекції анемії потребувало 17,39% (4) дітей цієї групи.

На момент обстеження 19 дітей (82,61%) мали анемію II ступеня, 4 дитини (17,39%) — анемію I ступеня. Середній рівень гемоглобіну складав $89,79 \pm 1.23$ г/л, кількість еритроцитів $3,58 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит $0,301 \pm 0,004$.

Таблиця 3.4 - Залежність параметрів червоної крові дітей від статі

	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гематокрит
Хлопчики, n=12	$88,9 \pm 1,59$	$3,55 \pm 0,08$	$0,298 \pm 0,004$
Дівчатка, n=11	$90,09 \pm 1,97$	$3,63 \pm 0,07$	$0,304 \pm 0,007$

Не встановлено різниці в середині групи при розподілі гематологічних показників залежно від статі та віку дітей (табл.3.4, 3.5).

Таблиця 3.5 - Залежність параметрів червоної крові дітей від віку

	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гематокрит
Діти до року, n=9	$89,3 \pm 1,39$	$3,55 \pm 0,07$	$0,297 \pm 0,007$
Діти віком 1-2 роки, n=8	$87,6 \pm 2,32$	$3,58 \pm 0,14$	$0,304 \pm 0,012$
Діти віком 2-3 роки, n=6	$90,28 \pm 1,55$	$3,63 \pm 0,08$	$0,303 \pm 0,007$

При клінічному обстеженні дітей встановлено, що середні показники фізичного розвитку, які відповідають центильній зоні 25-75 мають лише 13,04% (3) дітей. Розвиток нижче середнього (центильна зона 10-25) мають 26,08% (6) дітей. Низький розвиток (центильна зона 3-10) мають ще 30,44% (7) дітей. Решта дітей 30,44% (7) мають затримку фізичного розвитку, оскільки їх показники лежать у зоні менше 3-го центиля.

Маса тіла при обстеженні досягала $8,36 \pm 0,54$ кг, довжина тіла – $73,46 \pm 1,06$ см. Обвід голови дорівнював $44,25 \pm 1,28$ см, окружність грудної клітки – $44,15 \pm 1,04$ см.

Прояви ексудативно – катарального діатезу мали 21,74% (5) дітей, рахіт діагностовано у 8,7% (2) дітей. До групи часто хворіючих належало 52,17% (12) дітей. Серед 14 дітей старше року 57,14% (8) дітей мали затримку психо – моторного розвитку і розвитку мови, 21,43% (3) – затримку мовного розвитку.

Лише у 3 дітей (21,43%) показники психомоторного розвитку відповідали віковій нормі.

При обстеженні дітей приділялася увага виявленню ознак анемічного і сидеропенічного синдромів. Анемічний синдром у них проявлявся такими симптомами, як блідість шкіри та слизових оболонок -- у 100% дітей (23), в'ялість у 34,78% (8) або, навпаки, надмірна збудливість і лабільність емоцій – у 60,87% (14), тахікардія – у 13,04% (3) та систолічний шум в точці Боткіна у 13,04% (3).

Прояви гіпосидерозу були обумовлені пригніченням окислювально - відновлювальних процесів у тканинах внаслідок дефіциту залізовмісних ферментів. Основні зміни спостерігали з боку шкіри та її придатків. У 21 дитини (91,3%) спостерігали сухість шкіри, у 20-ти дітей (86,96%) відзначали зміни волосся – ламкість, тусклий колір. Прояви ангулярного стоматиту, глоситу були у 8,7% (2) малюків. У 69,57% (16) дітей мало місце зниження апетиту. Характерні для дорослих та старших дітей ламкість та розшарування нігтів, ложкоподібна деформація їх (койлоніхія) не спостерігали в жодному з випадків.

У значної частини пацієнтів 43,48% (10) відзначався синдром м'язової гіпотонії. Збільшення розмірів печінки зафіксовано у 26,09% (6) дітей, селезінки у 8,7% (2) малюків. Енурез спостерігався у 13,04% (3) дітей перших років життя, нетримання сечі при чханні, натужуванні - у 26,08% (6).

До II групи ввійшло 25 дітей з лабораторними та клінічними проявами анемії I-II ступеня. Середній вік обстежених дітей склав $16,28 \pm 1,38$ місяців. Серед них: дітей до року 36% (9), від 1 до 2 років –40% (10), старше 2 років – 24% (6). Дівчатка склали 48% (12) дітей, хлопчики – 52% (13).

Від першої вагітності народилося 20% дітей (5), від другої – 20% (5), від 3-6-ї – решта 60% (15) дітей. Народженими від перших пологів були 24% (6) дітей, від других – 16% (4), від 3-6-х –60% (15) дітей.

Вагітність у 8% (2) матерів цих дітей перебігала на фоні соматичних захворювань (нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом). У 20% (5) матерів під час вагітності відзначалися інфекційні захворювання (ГРВІ).

Серед ускладнень вагітності кольпіт діагностований у 8% (2) жінок, ХФПН - у 32% (8), гестоз другої половини вагітності - у 8% (2) матерів. У 16% (4) жінок відзначалося поєднання цих патологічних станів.

У 40% (10) жінок вагітність супроводжувалася анемією першого ступеня, у 12% (3) – анемією другого ступеня.

Ускладнення пологів у вигляді передчасного відходження навколоплідних вод спостерігали у 8% (2) жінок, первинної слабкості пологової діяльності – у 8% (2), стрімких пологів – у 4% (1) жінок. У 4% (1) жінок пологи проводили шляхом кесарева розтину. Одна дитина (4%) була з двійні.

Наявність анте- та інтранатальних факторів ризику, що могли сприяти розвитку ЗДА у обстежених дітей наведено в таблиці 3.2.4.

Таблиця 3.6 - Анте- та інтранатальні фактори ризику, що могли сприяти розвитку ЗДА у обстежених дітей

Фактори ризику	Здорові діти	Діти першої групи	Діти другої групи	Загалом діти з анемією
Діти від 3-8 пологів	20% (5)	39,14% (9)	60% (15)	50% (24)
Токсикоз 2-ї половини вагітності	8% (2)	8,7% (2)	8% (2)	8,33% (4)
Загроза переривання вагітності	8% (2)	13,04% (3)	--	6,25% (3)
Хронічна фето – плацентарна недостатність	12% (3)	39,13% (9)	32% (8)	35,42% (17)
Анемія у матері під час вагітності	28% (7)	86,96% (20)	52% (13)	68,75% (33)
Діти з двійнят	--	21,74% (5)	4% (1)	12,5% (6)
Пологи шляхом кесарева розтину	12% (3)	8,7% (2)	4% (1)	6,25% (3)
Передчасні пологи	--	34,78% (8)	32% (8)	33,33% (16)
	n=25	n=23	n=25	n=48

Середній строк гестації склав $36,68 \pm 0,73$ тижнів. Маса тіла при народженні досягала $2585,7 \pm 148,7$ г, довжина тіла – $46,7 \pm 1,1$ см. Обвід голови дорівнював $32,21 \pm 0,67$ см, окружність грудної клітки – $30,21 \pm 0,91$ см, коефіцієнт маса-зріст – $53,6 \pm 2,56$.

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 52% (13) новонароджених, 7-8 балів – 20% (5) дітей, 3-5 балів – 4% (1) дітей. У 24% (6) дітей в історії розвитку не було даних щодо оцінки за шкалою Апгар.

Із ЗВУР за гіпотрофічним типом 1-2-го ступеня народилося 3 (12%) дітей. Передчасно народженими були 32% (8) дітей. При цьому недоношеність I ступеня була у 2 дітей (8%), II ступеня – у 5 (20%) дітей, глибоконедоношеною була 1 дитина (4%).

На грудному вигодовуванні з першої доби життя знаходилося лише 16% (4) дітей, решта – 84% (21) дітей з перших днів отримували штучне вигодовування через відмову матерів від них. Середній строк грудного вигодовування не перевищував 3 -х місяців.

В подальшому 52% (13) дітей для лікування та реабілітації надходили до відділення патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, 32% (8) дітей – до дитячих відділень районних лікарень області, 16% (4) дітей до року виховувалися вдома.

Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи з підвищеною нервово – м'язовою збудливістю діагностовано у 64% (16) дітей, з синдромом пригнічення у 28% (7), з гідроцефальним синдромом у 2 (8%) дітей.

Ознаки внутрішньочеревного інфікування виявлені у 8% (2) дітей. Гіпербілірубінемію в неонатальному періоді було зафіксовано у 16% (4) дітей. У 16% (4) дітей діагностовано постгіпоксичну кардіопатію.

У 80% (20) дітей в анамнезі була анемія. Діагноз анемії встановлено в середньому в термін $2,78 \pm 0,39$ міс. Після встановлення діагнозу всі діти отримували препарати заліза для перорального застосування, полівітаміни. Введення еритроцитарної маси з метою корекції анемії потребувало 24% (6) дітей цієї групи.

На момент обстеження 80% (20) дітей мали анемію II ступеня, 20% (5) — анемію I ступеня. Середній рівень гемоглобіну складав $90,65 \pm 0,93$ г/л, кількість еритроцитів $3,59 \pm 0,056 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит $0,294 \pm 0,006$.

Таблиця 3.7 - Залежність параметрів червоної крові дітей від статі

	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гематокрит
Хлопчики, n=13	$91,166 \pm 0,75$	$3,62 \pm 0,09$	$0,296 \pm 0,009$
Дівчатка, n=12	$89,09 \pm 0,89$	$3,56 \pm 0,07$	$0,291 \pm 0,008$

Не встановлено різниці в середині групи при розподілі гематологічних показників залежно від статі та віку дітей (див. табл. 3.7, 3.8). Крім того, їх значення не відрізнялися від таких у дітей першої групи. Це свідчить про те, що обидві групи дітей були близькими за віком, статтю та показниками червоної крові.

Таблиця 3.8 - Залежність параметрів червоної крові дітей від віку

	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гематокрит
Діти до року, n=9	$89,44 \pm 1,47$	$3,57 \pm 0,13$	$0,283 \pm 0,008$
Діти віком 1-2 роки, n=10	$90,45 \pm 1,06$	$3,59 \pm 0,09$	$0,291 \pm 0,01$
Діти віком 2-3 роки, n=6	$89,67 \pm 1,33$	$3,62 \pm 0,07$	$0,311 \pm 0,012$

При клінічному обстеженні дітей встановлено, що середні показники фізичного розвитку, які відповідають центильній зоні 25-75 мають лише 20% (5) дітей. Розвиток нижче середнього (центильна зона 10-25) мають 16% (4) дітей. Низький розвиток (центильна зона 3-10) мають ще 24% (6) дітей. Решта –

17 дітей (40%) мають затримку фізичного розвитку, оскільки їх показники лежать у зоні менше 3-го центиля.

Маса тіла при обстеженні складала $8,27 \pm 0,35$ кг, довжина тіла – $72,35 \pm 1,38$ см. Обвід голови дорівнював $44,76 \pm 0,51$ см, окружність грудної клітки – $45,04 \pm 0,73$ см. Показники фізичного розвитку у дітей на момент обстеження наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 - Показники фізичного розвитку у дітей на момент обстеження

Показник	Здорові діти групи порівняння	Діти першої групи	Діти другої групи
Вік, місяців	$16,77 \pm 2,87$	$18,63 \pm 2,22$	$16,28 \pm 1,38$
Маса тіла, кг	$10,1 \pm 0,63$	$8,36 \pm 0,54$ p<0,05	$8,27 \pm 0,35$ p<0,05
Довжина тіла, см	$76,69 \pm 1,17$	$73,46 \pm 1,06$ p<0,05	$72,35 \pm 1,38$ p<0,05
Обвід голови, см	$45,25 \pm 0,73$	$44,25 \pm 1,28$	$44,76 \pm 0,51$
Окружність грудної клітки, см	$47,37 \pm 0,85$	$44,15 \pm 1,04$ p<0,05	$45,04 \pm 0,73$ p<0,05
	n = 25	n = 23	n = 25

Примітка. p - достовірність різниці відносно показників у здорових дітей.

Таким чином, групи дітей із залізодефіцитною анемією не різнилися між собою за показниками фізичного розвитку на момент обстеження.

Прояви ексудативно – катарального діатезу мали 36% (9) дітей. Рахіт діагностовано у 20% (5) дітей цієї групи. До групи часто хворюючих дітей належало 48% (12) дітей. Серед 16 дітей старше року 75% (12) дітей мали затримку психо – моторного розвитку і розвитку мови, 25% (4) – затримку мовного розвитку.

При обстеженні дітей приділялася увага виявленню ознак анемічного і сидеропенічного синдромів. Анемічний синдром у них проявлявся блідістю шкіри та слизових оболонок – у 100% дітей (25), в'ялістю у 40% (10) або, навпаки, надмірною збудливістю і лабільністю емоцій у 64% (16), тахікардією у 20% (5) та систолічним шумом в точці Боткіна у 16% (4).

Прояви гіпосидерозу були найбільш виражені з боку шкіри та її придатків. У більшості дітей 92% (23) спостерігали сухість шкіри, зміни волосся – ламкість, тусклий колір - у 80% (20), прояви ангулярного стоматиту, глоситу були у 16% (4) малюків. У 80% (20) дітей мало місце зниження апетиту. Ламкості та розшарування нігтів, ложкоподібної деформація їх (койлоніхії) не спостерігали в жодному випадку.

Клінічні прояви ЗДА у обстежених дітей наведені у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 - Клінічні прояви ЗДА у обстежених дітей

	Діти першої групи	Діти другої групи	Загалом діти з анемією
Блідість шкіри та слизових оболонок	100% (23)	100% (25)	100% (48)
В'ялість	34,78% (8)	40% (10)	37,5% (18)
Збудливість і лабільність емоцій	60,87% (14)	64% (16)	62,5% (30)
Тахікардія	13,04% (3)	20% (5)	16,67% (8)
Систолічний шум в точці Боткіна	13,04% (3)	16% (4)	14,58% (7)
Сухість шкіри	91,3% (21)	92% (23)	91,67% (44)
Зміни волосся	86,98% (20)	80% (20)	83,33% (40)
Ангулярний стоматит, глосит	8,7% (2)	16% (4)	12,5% (6)
Зниження апетиту	69,57% (16)	80% (20)	75% (36)
М'язова гіпотонія	43,48% (10)	60% (15)	52,08% (25)
Збільшення розмірів печінки	26,09% (6)	20% (5)	22,92% (11)
Збільшення розмірів селезінки	8,7% (2)	4% (1)	6,25% (3)
Енурез	13,04% (3)	12% (3)	12,5% (6)
Нетримання сечі при натужуванні	26,08% (6)	16% (4)	20,83% (10)
	n=23	n=25	n=48

У 60% (15) пацієнтів відзначався синдром м'язової гіпотонії. Збільшення розмірів печінки зафіксовано у 20% (5) дітей, селезінки у 4% (1) малюків. Енурез спостерігався у 12% (3) дітей перших років життя, нетримання сечі при чханні, натужуванні - у 16% (4).

Отже, слід зазначити, що обстежені групи дітей із ЗДА були подібні між собою за віковим та статевим складом, показниками фізичного розвитку та параметрами червоної крові.

Серед найбільш важливих антенатальних чинників, що сприяли розвитку ЗДА у дітей були багатоплідна вагітність, число вагітностей у матері більше трьох, наявність хронічної фето - плацентарної недостатності та анемії у матері під час вагітності, а також недоношеність.

Штучне вигодовування, прояви ексудативно - катарального діатезу, рахіт також могли бути факторами виникнення ЗДА у цих дітей.

Анемія порушувала діяльність практично всіх систем дитячого організму. Дистрофічні зміни шкіри та її придатків мали близько 90% дітей, зміни слизових оболонок зафіксовані у 12,5%, зміни з боку серцево - судинної системи були у 31,25%, шлунково - кишкового тракту – у 75%.

Діти із ЗДА мали підвищену інфекційну захворюваність порівняно з дітьми без клінічних та лабораторних проявів анемії. До групи часто хворіючих належали 50% дітей з анемією. Висока інфекційна захворюваність виникала внаслідок ДЗ, але в свою чергу могла бути і одним з факторів його розвитку [52].

Відомо, що ЗДА погіршує фізичний та розумовий розвиток дітей [53]. Нами встановлено, що серед дітей із ЗДА зустрічалося в 3,5 разу менше дітей з нормальними показниками фізичного розвитку, а його затримку мали близько 35% дітей. Затримка психо – моторного розвитку і розвитку мови майже в 3 рази частіше спостерігалася у дітей, що страждали на ЗДА.

Виходячи з вищезазначеного, можна зробити висновки, що анемія викликає дистрофічні зміни в тканинах дитячого організму, негативно впливає на фізичний та розумовий розвиток дитини, значно підвищує захворюваність дітей. Ці стани потребують швидкої корекції, оскільки тривале їх існування може викликати негативні незворотні зміни в дитячому організмі, погіршувати

пам'ять, увагу та здатність до навчання, призводити до депресії та психологічної лабільності.

РОЗДІЛ ІV ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ГЛОБІРОНОМ-Н ЗАЛЕЖНО ВІД ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ

Препарати на основі двовалентного заліза є найбільш фізіологічною формою для всмоктування його в кишечнику. Разом з тим для феропрепаратів основу, яких складає двовалентне залізо характерною є низька його абсорбція, високий процент побічної дії та ускладнень, недостатня комплаєнтність.

Важливим є те, що гестаційний процес обмежений відповідним часом. Це дуже часто скорочує термін лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок. Ці фактори потребують використання в терапії залізодефіцитної анемії нових сучасних препаратів заліза та перегляду тактики і розробки нових методів лікування залізодефіцитної анемії у вагітних.

Нами досліджена ефективність 30-денного курсу лікування анемії у 87 вагітних жінок різного терміну гестації та ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії шляхом використання препарату Глобірон-Н виробництва фірми “Аглоумед Лтд” Індія. До складу препарату Глобірон-Н входить фумарат органічна сполука двовалентного заліза з високим вмістом елементарного заліза (до 33%), цианокобаламін, фолієва кислота, піридоксин, докусат натрію. Препарат призначали перорально з розрахунку 3 мг чистого заліза на один кілограм маси тіла на добу (дві капсули на добу після їжі, що еквівалентно 200 мг елементарного заліза) протягом одного місяця.

Глобірон-Н отримували 29 вагітних в терміні гестації 18-25 тижнів (I підгрупа), 28 вагітних у терміні гестації 28-30 ($28,38 \pm 1,22$) тижнів (II підгрупа), та 30 жінок на 33-37-му тижні гестації (III підгрупа).

Серед жінок I підгрупи у 6 діагностований переданемічний стан, у 21 була анемія I ступеня та у 2 – анемія II ступеня. Середній рівень гемоглобіну та еритроцитів у них до початку лікування становив відповідно $96,35 \pm 1,22$ г/л та $2,82 \pm 0,03$ Т/л.

У жінок цієї підгрупи виявляли симптоми сидеропенічного синдрому: втомлюваність у 29 (100%), зниження пам'яті та м'язову слабкість у 23 (77,7%), головний біль у 3 (10,3%) пацієток; симптоми анемічної гіпоксії: задишка при фізичних навантаженнях у 8 (27,5%), тахікардія у 8 (27,5%), запаморочення у 12 (41,3%), біль у ділянці серця у 11 (37,8%), блідість шкіри у 20 (68,9%) хворих.

Використання Глобірону-Н не призвело до суттєвого підвищення показників червоної крові. Так, після закінчення місячного терміну лікування рівень гемоглобіну становив $99,93 \pm 1,91$ г/л, а кількість еритроцитів $-3,0 \pm 0,09$ Т/л.

Разом з тим у 5 вагітних приймання Глобірону-Н супроводжувалося побічною дією препарату. У 1 вагітної була діарея, у 2 – закріп, у 1 – блювання, у 1 – алергічні на шкірні висипання.

Ретельний аналіз динаміки кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну у вагітних, які отримували лікування, Глобіроном-Н, показав, що за отриманими результатами можна виділити дві групи жінок. У переважної частини (20 жінок - 69%) результат лікування був позитивним. У них феротерапія сприяла підвищенню рівня гемоглобіну з $94,65 \pm 1,28$ г/л до $104,4 \pm 2,03$ г/л ($p < 0,05$), а кількості еритроцитів – із $2,73 \pm 0,08$ Т/л до $3,22 \pm 0,05$ Т/л ($p < 0,05$). Після завершення 30-денного терміну лікування підвищення вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів, таким чином, становило відповідно 10,2% та 18%. Середній показник збільшення концентрації гемоглобіну складав $9,75 \pm 1,57$ г/л, а середній щодобовий темп її зростання - 0,33 г/л (рисунок 4.1).

У меншій частини (9 вагітних жінок - 31%), навпаки, протягом усього терміну лікування спостерігалось погіршення показників червоної крові. У них кількість гемоглобіну знижувалася зі $100,11 \pm 2,26$ г/л до $92,67 \pm 2,45$ г/л ($p < 0,05$), а кількість еритроцитів - із $2,96 \pm 0,06$ Т/л до $2,87 \pm 0,11$ Т/л ($p < 0,05$). Ймовірно,

що цю частину вагітних жінок слід вважати резистентними до феротерапії (рисунок 4.2).

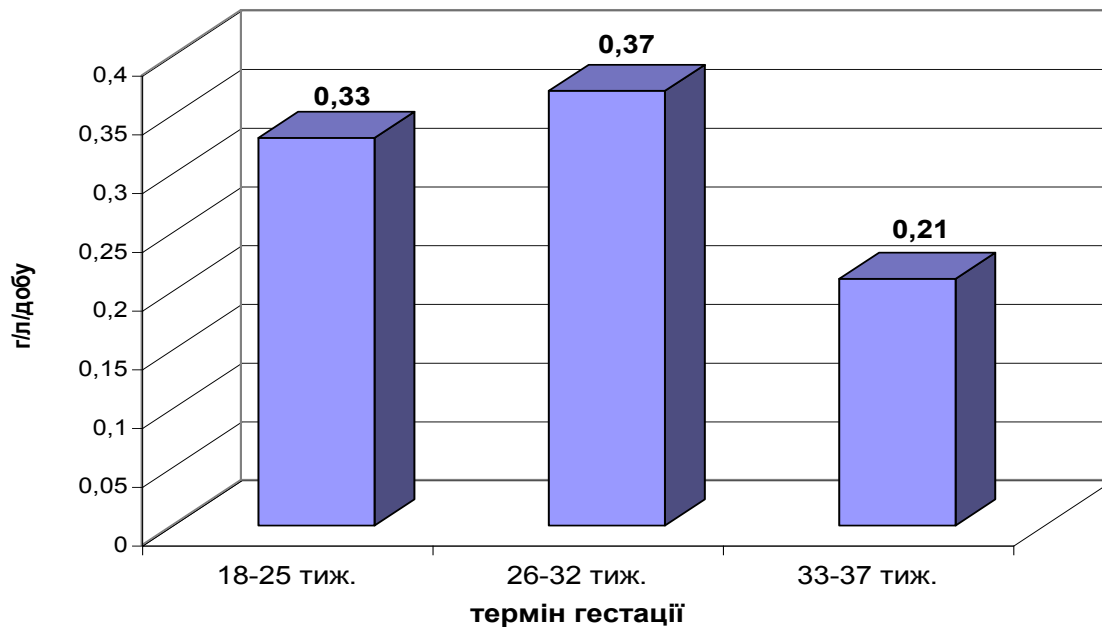


Рисунок 4.1 - Середній щодобовий приріст гемоглобіну у вагітних жінок різного терміну гестації при терапії Глобіроном -Н (г/л/добу)

У результаті проведеного лікування відчутного покращання клінічної симптоматики не відбулося. Дещо зменшилася частота симптомів сидеропенічного синдрому: втомлюваність виявляли у 11 (37,8%), м'язову слабкість у 8 (27,5%), головний біль у 2 (6,9%).

Другу підгрупу (28 жінок) проліковано Глобіроном-Н у терміні гестації 28-30 ($28,38 \pm 1,22$) тижнів. Серед пацієток цієї групи у 5 діагностований переданемічний стан, у 21 – анемія 1 ступеня та у 2 – анемія 11 ступеня. Частота виявлення клінічних симптомів сидеропенічного синдрому та симптомів синдрому анемічної гіпоксії була такою ж як і в першій підгрупі.

У них 30-денний курс феротерапії не забезпечував достовірного підвищення показників червоної крові. Так, кількість гемоглобіну мала

тенденцію до збільшення з $93,36 \pm 1,74$ г/л до $98,54 \pm 1,57$ г/л ($p > 0,05$), а кількість еритроцитів із $2,79 \pm 0,05$ Т/л до $2,95 \pm 0,10$ Т/л ($p > 0,05$).

Тотожно попередній підгрупі у більшій частини (67,9%) жінок феротерапія забезпечувала тенденцію до підвищення вмісту гемоглобіну (з $89,05 \pm 1,33$ г/л до $100,32 \pm 1,77$ г/л ($p > 0,05$) та кількості еритроцитів (з $2,61 \pm 0,08$ Т/л до $2,997 \pm 0,14$ Т/л ($p > 0,05$)).

Збільшення кількості гемоглобіну та еритроцитів у цій підгрупі вагітних жінок досягало 12,3% та 15% відповідно. За весь термін лікування середнє зростання концентрації гемоглобіну досягало $11,26 \pm 1,99$ г/л, а щоденне збільшення - 0,37 г/л.

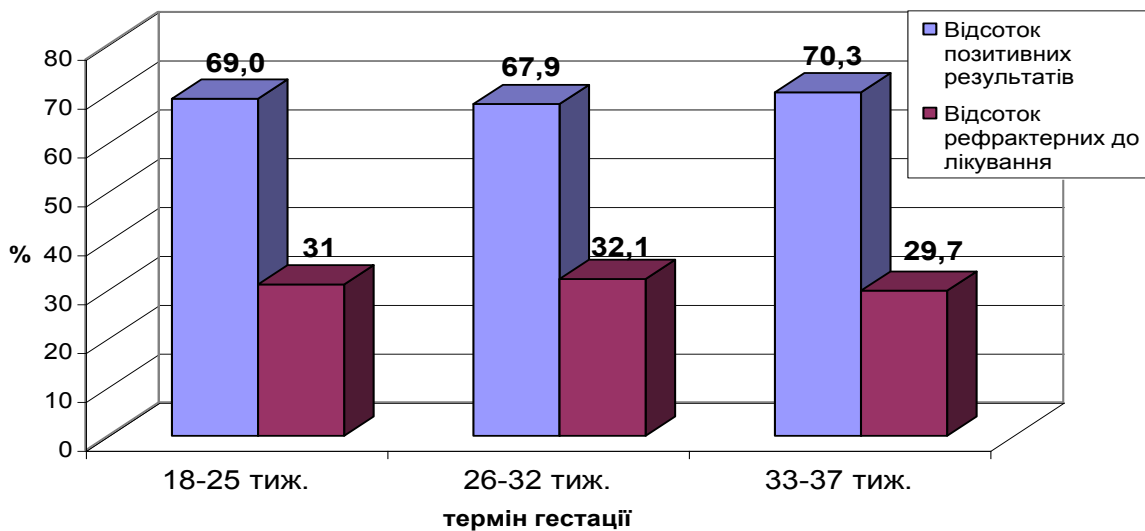


Рисунок 4.2 - Частка вагітних жінок з позитивним результатом феротерапії та ферорефрактерних залежно від терміну гестації

У меншій частини вагітних (32,1%) на фоні феротерапії показники червоної крові погіршувалися. Так, вміст гемоглобіну у них зменшувався із $102,44 \pm 2,86$ г/л до $94,78 \pm 2,87$ г/л ($p > 0,05$), а кількість еритроцитів - із $3,16 \pm 0,098$ Т/л до $2,83 \pm 0,088$ Т/л ($p < 0,05$). Очевидно, що цю частину вагітних також слід вважати резистентними до феротерапії.

Різниці у частоті виявлення клінічних симптомів сидеропенічного синдрому та анемічної гіпоксії порівняно з першою підгрупою вагітних не знайдено.

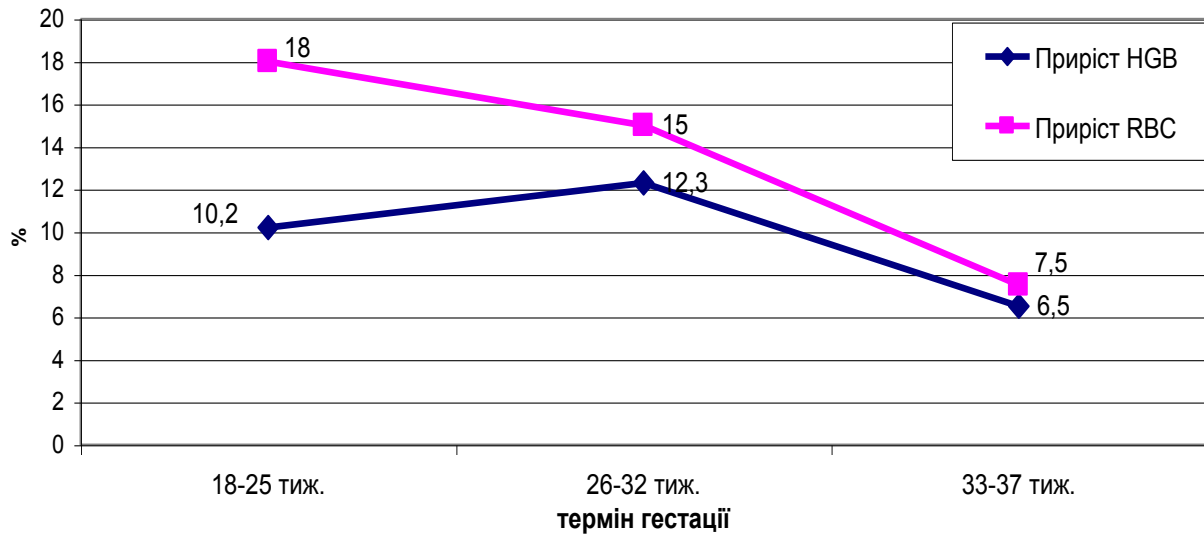


Рисунок 4.3 - Приріст показників червоної крові при лікуванні Глобіроном-Н дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії у вагітних жінок різного терміну гестації

Побічна дія препарату у вигляді діареї спостерігалася у однієї вагітної, закреп – у двох.

Серед жінок III підгрупи у 6 діагностований переданемічний стан, у 22 – анемія I ступеня та у 2 – анемія II ступеня тяжкості. У цих жінок виявляли симптоми сидеропенічного синдрому: втомлюваність у 30 (100%), зниження пам'яті та м'язову слабкість у 23 (76,6%), головний біль у 3 (10%) пацієнток; симптоми анемічної гіпоксії: задишка при фізичних навантаженнях у 9 (30%), тахікардія у 8 (20,6%), запаморочення у 13 (43,3%), біль у ділянці серця у 10 (33,3%), блідість шкіри у 21 (70%) хворих.

У цій групі вагітних (30 жінок) застосування феротерапії сприяло лише тенденції до покращання показників вмісту гемоглобіну з $94,83 \pm 1,24$ г/л до $98,0 \pm 1,41$ г/л, ($p > 0,05$) та кількості еритроцитів із $2,92 \pm 0,04$ Т/л до $3,08 \pm 0,06$ Т/л; ($p > 0,05$). Як і у двох попередніх підгрупах, у 70,3% жінок підвищувався вміст

гемоглобіну з $93,5 \pm 0,99$ г/л до $99,73 \pm 1,01$ г/л ($p < 0,001$) та еритроцитів з $2,91 \pm 0,05$ Т/л до $3,13 \pm 0,06$ Т/л ($p < 0,05$). Тобто, при використанні Глобірону-Н для лікування залізодефіцитної анемії у третьому триместрі вагітності збільшення концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів було найменшим і становило 6,5% та 7,5% відповідно (рисунок 6.3). Загальне збільшення кількості гемоглобіну становило $6,23 \pm 0,75$ г/л, а щодобове – лише 0,21 г/л.

У 29,7% вагітних ці показники погіршувалися – вміст гемоглобіну зменшувався з $98,28 \pm 4,17$ г/л до $92,28 \pm 2,94$ г/л ($p < 0,05$), а кількість еритроцитів – з $3,17 \pm 0,20$ Т/л до $2,84 \pm 0,086$ Т/л ($p < 0,05$).

Позитивної динаміки клінічних симптомів, властивих для залізодефіцитної анемії не спостерігалось.

Побічною дією препарату у двох випадках був закреп.

Таким чином, близько 30% вагітних жінок із дефіцитом заліза чи залізодефіцитною анемією є резистентними до феротерапії Глобіроном-Н. При цьому частка ферорезистентних вагітних жінок практично не змінюється в ході перебігу гестаційного процесу.

У більшості частини вагітних (близько 70%) терапія Глобіроном-Н сприяє деякому покращанню показників червоної крові. Процентний приріст кількості гемоглобіну та вмісту еритроцитів був найнижчим ($p < 0,05$) у вагітних жінок, лікування яких розпочинали у третьому триместрі вагітності. Щодобовий середній темп збільшення гемоглобіну у вагітних жінок, лікування яких розпочинали з 18-го по 32-й тиждень гестації становить близько $0,33 - 0,37$ г/л, а з 33-го по-37 тиждень гестації – лише 0,21 г/л.

РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ПРЕПАРАТОМ МАЛЬТОФЕР

У 26 вагітних жінок у терміні гестації 28-30 ($28,15 \pm 1,15$) тижнів проведено лікування залізодефіцитної анемії препаратом Мальтофер. Його призначали в дозі з розрахунку 3 мг/кг маси тіла чистого заліза на добу протягом 30 днів.

На початку лікування середній рівень гемоглобіну складав $86,15 \pm 1,40$ г/л, кількість еритроцитів – $2,60 \pm 0,041$ Т/л. Показники середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті становили відповідно $90,96 \pm 0,78$ фл, $33,79 \pm 0,28$ % та $371 \pm 3,65$. Величина гематокриту знаходилась на рівні $0,31 \pm 0,003$, а кількість ретикулоцитів становила $4,64 \pm 0,11\%$. Такі показники червоної крові свідчили про наявність анемії середнього ступеня тяжкості.

Наприкінці першого тижня від початку лікування покращувалося самопочуття хворих.

Через 2 тижні від початку перорального прийому Мальтоферу виявлялась тенденція до підвищення рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів. Вміст гемоглобіну становив $89,77 \pm 1,30$ г/л, кількість еритроцитів – $2,71 \pm 0,072$ Т/л. Показники середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті залишались на вихідному рівні. Дещо збільшувалася величина показника гематокриту ($P < 0,05$). У цей термін відбувалось більш ніж подвійне підвищення кількості ретикулоцитів, що свідчило про наявність ретикулоцитарного кризу.

Після закінчення 30-денного курсу лікування вміст гемоглобіну підвищувався до $106,31 \pm 1,88$ г/л, кількість еритроцитів зростала до $3,13 \pm 0,026$ Т/л. Розрахункові показники середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті і середньої концентрації гемоглобіну в

еритроциті суттєво не змінювалися. Показник величини гематокриту повертався до вихідного рівня. Зберігалися прояви ретикулоцитарного кризу. За весь період лікування середнє збільшення гемоглобіну у жінок становило $20,15 \pm 1,78$ г/л, що складало 23,48%. Середній щодобовий приріст гемоглобіну досягав 0,67 г/л.

У всіх вагітних жінок у цей термін зникали задишка при фізичних навантаженнях і тахікардія, а також скарги на втомлюваність, зниження пам'яті, м'язову слабкість, головний біль, спотворення смаку, запаморочення, біль у ділянці серця.

Побічної дії Мальтоферу при пероральному способі застосування в жодному випадку не зареєстровано.

Пероральне призначення Мальтоферу сприяло швидкому відновленню вмісту мікроелементів як у сироватці, так і в еритроцитах. Так, на 7-му добу після призначення препарату відновлювався до фізіологічного сироватковий та еритроцитарний вміст заліза і нікелю, а також сироватковий вміст міді і кобальту. Через 14 днів відновлювався вміст цинку у сироватці. Однак слід зауважити, що відновлення сироваткового вмісту кобальту і нікелю було короткочасним – уже на 30-ту добу від початку лікування знову спостерігався їх дефіцит.

Протягом проведення терапії Мальтофером еритроцитарний вміст цинку суттєво не змінювався. Однак вміст еритроцитарного кобальту прогресивно зменшувався і за 30 діб від початку терапії він був більш ніж у три рази меншим від початкового рівня. Еритроцитарний вміст нікелю після достовірного підвищення на 7-му та 14-ту добу, наприкінці лікування досягав початкового рівня (табл. 5.1).

Завдяки терапії Мальтофером відновлювався фізіологічний сироватково-еритроцитарний баланс заліза і міді. Значно покращувався баланс заліза із цинком і дещо покращувався баланс заліза із кобальтом і нікелем (табл. 5.1, 5.2).

У сироватці крові відбувалося відновлення фізіологічного співвідношення

в парах залізо-мідь і залізо-цинк. За рахунок дефіциту сироваткового кобальту і нікелю зберігався дисбаланс у парах залізо- кобальт і залізо-нікель.

Таблиця 5.1 - Динаміка вмісту мікроелементів у вагітних із залізодефіцитною анемією у разі лікування Мальтофером

		До лікування	I	II	III
Залізо n=20	Сироватка, мкмоль/л	10,38± 0,75	20,0±0,58 p<0,001	17,75±0,95 p<0,001	20,38±0,84 p<0,001
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,3± 0,64	15,34±0,87 p<0,001	17,7±0,86 p<0,001	17,16±0,91 p<0,001
	K _{с/е}	1,11	1,43	1,01	1,19
Мідь n=20	Сироватка, мкмоль/л	16,41± 0,35	18,57±0,64 p<0,05	17,14±0,26	16,45±1,56
	Еритроцити, мкг/мг золи	0,11± 0,007	0,22±0,01 p<0,001	0,15±0,013 p<0,05	0,087±0,007 p<0,05
	K _{с/е}	149	84	114	205
Цинк n=20	Сироватка, мкмоль/л	8,73±0,57	16,8±0,88 p<0,001	22,6±0,86 p<0,001	19,1±1,01 p<0,001
	Еритроцити, мкг/мг золи	0,88±0,07	0,82±0,05	0,8±0,05	0,85±0,05
	K _{с/е}	9,9	20,7	28	22
Кобальт* 10 ⁻³ n=20	Сироватка, мкмоль/л	3,18±0,24	10,16±0,48 p<0,001	7,96±0,52 p<0,001	5,39±0,89 p<0,05
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,93±0,79	4,21±0,68 p<0,001	3,22±0,54 p<0,001	2,78±0,88 p<0,001
	K _{с/е}	0,32	2,4	2,5	1,9
Нікель* 10 ⁻³ n=20	Сироватка, мкмоль/л	3,97±0,18	11,01±0,38 p<0,001	5,79±0,37 p<0,001	3,9±0,22
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,72±0,81	12,09±0,63 p<0,05	14,5±0,99 p<0,01	8,78±0,57
	K _{с/е}	0,31	0,91	0,4	0,44

Примітки. p – достовірність різниці відносно показника до початку лікування;
I, II, III – величини показників відповідно через 1, 2 та 4 тижні від початку лікування;
K_{с/е} – показник співвідношення вмісту мікроелементів у сироватці та еритроцитах

В еритроцитах також відновлювався фізіологічний баланс у парах залізо-мідь, значно покращувався баланс у парі залізо-цинк. Зберігався дисбаланс у парах залізо-кобальт і залізо-нікель (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2 - Динаміка показників співвідношення вмісту заліза та міді, цинку, кобальту, нікелю у вагітних із залізодефіцитною анемією у разі лікування Мальтофером

Співвідношення мікроелементів		До лікування	Доба від початку лікування		
			7-ма	14-та	30-та
Fe/Cu	сироватка	0,63	1,19	1,01	1,26
	еритроцити	84,5	69	118	197
Fe/Zn	сироватка	1,19	1,19	0,81	1,06
	еритроцити	10,5	19,1	22	20,1
Fe/Co	сироватка	3,2	2,1	2,2	3,7
	еритроцити	0,92	3,6	5,5	6,1
Fe/Ni	сироватка	2,6	2,0	3,0	5,2
	еритроцити	0,94	1,26	1,2	2,0

Слід зауважити, що у новонароджених від матерів, що отримували лікування Мальтофером не було випадків гострої внутрішньочеревної гіпоксії та пологових травматичних ускладнень, внутрішньоутробної гіпотрофії. Вони мали набагато кращі показники за шкалою Апгар, адаптація їх до позаутробного життя проходила значно краще.

Аналіз перебігу вагітності і пологів та частоти патологічних станів у новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії феропрепаратами та тих жінок, що лікувалися Мальтофером встановив високу ефективність цього препарату. Характеристика перебігу вагітності та пологів пацієнток, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії та вагітних, що лікувалися Мальтофером наведена у таблиці 5.3

Таблиця 5.3 - Характеристика перебігу вагітності та пологів у пацієнток, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії (I), та вагітних, що лікувалися Мальтофером (II)

Ускладнення перебігу вагітності та пологів	I	II
Вік вагітних, роки	24,38 ± 0,81	24,48 ± 1,15
Ускладнений акушерський анамнез	(19) 42,22%	(6) 23,08%
Загроза переривання вагітності	(21) 47,0%	(12) 46,15%
Хронічна фетоплацентарна недостатність	(17) 37,8%	(2) 7,7%
Гестоз II половини вагітності	(4) 8,88%	(2) 7,7%
Передчасне відродження навколоплідних вод	(16) 35,55%	(6) 23,08%
Безводний період більше 10 годин	(6) 13,13%	---
Первинна слабкість пологової діяльності	(11) 24,44%	(5) 19,23%
Мануальна ревізія порожнини матки	(7) 15,15%	(4) 15,38%
Кесарев розтин	(10) 22,22%	---
	n=45	n=26

У вагітних жінок, що лікувалися Мальтофером порівняно з групою вагітних, що не отримували лікування з меншою частотою виявлялися несприятливий перебіг вагітності та пологів. Так, лікування Мальтофером забезпечувало значне зменшення частоти хронічної фетоплацентарної недостатності (7.7% проти 37.8%) передчасного відходження навколоплідних вод (23,08% проти 35,55%), первинної слабкості пологової діяльності (19,23% проти 24,44%). Окрім того, у жінок, що лікувалися Мальтофером не було жодного випадку діагностики безводного періоду більше 10 годин, а також випадків ведення пологів кесаревим розтином. Тоді як у вагітних жінок, що не отримували лікування безводний період більше 10 годин зустрічався у 13,13% випадків, а частота ведення пологів кесаревим розтином становила 22,22%.

Серед новонароджених від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії оцінку 6-7 балів за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині отримали 22,22% (10) дітей, 7-8 балів відповідно – 22,22% (10) новонароджених та 55,56% (25) дітей отримали оцінку 8-9 балів. Ці показники були гіршими ніж у новонароджених від матерів, що лікувалися Мальтофером. У останніх оцінку

7-8 балів на 1-й та 5-й хвилині отримали 7,69% (2) дітей, а решта – 92,31% (24) відповідно 8-9 балів.

Обвиття пуповини навколо шиї та тулуба виявляли у 13,33% (6) новонароджених від матерів, що не отримували лікування анемії та не спостерігали у дітей від матерів, що лікувалися Мальтофером. Лікування Мальтофером сприяло зменшенню частоти внутрішньоутробної гіпотрофії. Так, внутрішньочеревна гіпотрофія I-II ступеня діагностована у 15,55% (7) дітей від матерів з анемією, що не отримували лікування та не зустрічалася жодного разу у дітей матерів, що лікувалися Мальтофером.

Грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у 80% (36) дітей, від матерів, що не лікувалися та у всіх дітей, матері яких отримували Мальтофер. У задовільному стані на 5-6 добу життя з пологового будинку виписано відповідно 55,55% (25) та 84,61% (22) новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування та тих, що лікувалися Мальтофером.

Отже, застосування препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза – Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та балансу мікроелементів, сприятливий перебіг вагітності і пологів, зменшення частоти патологічних станів у новонароджених дітей, а також характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

РОЗДІЛ 6 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РАННЬОЇ АНЕМІЇ НЕДОНОШЕНИХ

З метою визначення ефективності профілактики РАН препаратом лрЕПО – Епокрином було відібрано 31 дитину II-IV ступеня недоношеності без жодних клінічних ознак анемії на початку дослідження і показниками червоної крові (рівень гемоглобіну та гематокриту, кількість еритроцитів) у межах вікової норми, яким проводились профілактичні заходи з використанням лрЕПО (II група).

Для профілактики РАН діти II групи отримували препарат лрЕПО Епокрин виробництва фірми «Біофарма» (Україна) в дозі 150 МО/кг підшкірно двічі на тиждень. Препарат вводили починаючи з $17 \pm 1,3$ днів життя протягом 5 тижнів. До складу профілактичного комплексу включали вітамін А перорально в дозі 500 Од/добу, вітамін С - 10 мг/кг/добу, вітамін Е - 2 мг/кг/добу. Через 2 тижні після початку застосування Епокрину призначали препарат Мальтофер у добовій дозі 5 мг/кг перорально.

Гематологічні показники при народженні у дітей цієї групи складали: середній рівень гемоглобіну дорівнював 186 ± 3 г/л, середня кількість еритроцитів - $4,85 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/л$.

Застосування Епокрину мало позитивний вплив на забезпеченість мікроелементами еритроцитів та сироватки крові у недоношених дітей.

Таблиця 6.1 - Динаміка рівня мікроелементів у еритроцитах у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином та феровітамінним комплексом (мкг/мг золи)

Група	До початку профілактичного курсу	Після завершення курсу
Залізо	$13,4 \pm 2,2$	$15,2 \pm 3,0$
Мідь	$0,19 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,04$
Цинк	$10,9 \pm 2,8$	$7,2 \pm 1,3$

Примітка: різниця відносно показника до початку профілактичного курсу не достовірна ($p > 0,05$)

До початку курсу профілактики вміст заліза в одиниці ваги золи еритроцитів складав $13,4 \pm 2,2$ мкг/мг золи, що перевищувало показник у доношених новонароджених ($9,59 \pm 0,49$ мкг/мг золи). Після завершення курсу профілактики він мав тенденцію до збільшення ($15,2 \pm 3,0$ мкг/мг золи). Рівень цинку мав тенденцію до зниження (на початку курсу - $10,9 \pm 2,8$ мкг/мг золи, після завершення курсу $7,2 \pm 1,3$ мкг/мг золи). Однак він був значно вищим від відповідного показника у доношених новонароджених. Рівень еритроцитарної міді був дещо нижчим від нормативного показника ($0,28 \pm 0,01$ мкг/мг золи) і суттєво не змінився протягом всього періоду спостереження (на початку курсу - $0,19 \pm 0,03$ мкг/мг золи, після завершення курсу $0,19 \pm 0,04$ мкг/мг золи) (Табл. 6.1).

Використання препаратів лрЕПО та тривалентного заліза супроводжувалося тенденцією до зменшення вмісту заліза в сироватці крові (до початку профілактики - $20,0 \pm 1,9$ мкмоль/л, після завершення профілактичного курсу $18,8 \pm 1,8$ мкмоль/л), що свідчить про посилення його використання у зв'язку із більш активним включенням цього мікроелементу до складу еритроцитів. Однак його вміст був більшим від показника у доношених новонароджених ($14,0 \pm 0,9$ мкмоль/л).

Рівень сироваткової міді на початку курсу становив $2,2 \pm 2,0$ мкмоль/л і не відрізнявся від показника у доношених новонароджених - $2,2 \pm 0,36$ мкмоль/л. Після завершення профілактичного курсу він мав тенденцію до підвищення і дорівнював - $2,7 \pm 0,6$ мкмоль/л. Рівень цинку був високим на початку курсу - $26,7 \pm 5,2$ мкмоль/л (у доношених новонароджених $11,2 \pm 2,2$ мкмоль/л) і мав тенденцію до подальшого збільшення після завершення курсу $34,7 \pm 8,2$ мкмоль/л.

Нами було проаналізовано вплив профілактичного застосування препаратів лрЕПО заліза та вітамінів на характер взаємовідносин між

мікроелементами (Cu, Fe, Zn) до початку проведення профілактичного курсу та після його завершення. У дітей, що отримували профілактику Епокрином до початку та після проведення профілактичного курсу вміст заліза в еритроцитах переважає концентрацію цинку, а концентрація міді є найменшою (Табл. 6.3).

Вміст цинку у сироватці крові мав тенденцію до збільшення відносно вмісту заліза, як до початку так і після завершення курсу профілактики РАН Епокрином та феровітамінним комплексом. В той час як у доношених новонароджених концентрація заліза у сироватці крові є більшою за концентрацію цинку. Найменшим до початку та після завершення профілактичного курсу є рівень міді в сироватці крові. (Табл. 6.2).

Таблиця 6.2 - Динаміка вмісту мікроелементів в сироватці крові у дітей, що отримували Епокрин та феровітамінний комплекс з метою профілактики РАН (мкмоль/л)

Група	До початку профілактичного курсу	Після завершення курсу
Залізо	20,0±1,9	18,8±1,8
Мідь	2,2±0,3	2,7±0,8
Цинк	26,7±5,2	34,7±8,2

Примітка: r_1 – достовірність відносно показника до початку профілактичного курсу ($p < 0,05$)

Встановлено, що у дітей цієї групи в сироватці крові співвідношення Fe/Zn має тенденцію до зниження, а співвідношення Fe/Cu, Zn/Cu мають тенденцію до зростання після проведення профілактичного курсу (Табл. 6.3). Тенденція до одночасного зростання співвідношень Fe/Cu та Zn/Cu свідчить про тенденцію до поглиблення на фоні стимуляції еритропоезу властивої для передчасно народжених дітей гіпокупремію (табл.6.3).

Таблиця 6.3 - Показники співвідношення вмісту заліза, цинку, міді у сироватці крові у дітей, що отримували Епокрин та феровітамінний комплекс з метою профілактики РАН

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактичного курсу
Fe/Cu	10,4 ± 1,47	13,92 ± 2,32
Fe/Zn	1,07 ± 0,1	0,84 ± 0,15
Zn/Cu	17,37 ± 4,28	30,35 ± 7,49

Примітка: r_1 – достовірність, відносно показника до початку профілактичного курсу ($p < 0,05$)

У дітей цієї групи спостерігалася тенденція до збільшення співвідношень Fe/Cu та Zn/Cu в еритроцитах, що знову ж таки може пояснюватись схильністю до функціонального дефіциту міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят, незважаючи на те, що абсолютна кількість міді у цих дітей навіть мала тенденцію до збільшення (Табл.6.4)

Таблиця 6.4 - Співвідношення між вмістом заліза, цинку, міді в еритроцитах у дітей, що отримували з метою профілактики РАН Епокрин

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактичного курсу
Fe/Cu	117,37 ± 15,1	131,31 ± 27,55
Fe/Zn	3,36 ± 0,57	2,81 ± 0,44
Zn/Cu	78,4 ± 16,16	105,51 ± 30,13

Примітка. r_1 – достовірність, відносно показника до початку профілактичного курсу ($p < 0,05$).

Також визначалися показники кореляції між цими трьома мікроелементами (Табл. 6.5, 6.6).

Спостерігалось порушення кореляції між цими мікроелементами як в сироватці, так і в еритроцитах. І лише наприкінці профілактичного курсу з'являється середньої сили кореляція між рівнем заліза і цинку в еритроцитах (табл. 6.6).

Після проведення аналізу впливу концентрації мікроелементів в сироватці крові на їх включення до складу еритроцитів, можна відзначити, що між рівнями сироваткового та еритроцитарного заліза до початку застосування препаратів лрЕПО кореляційний зв'язок був досить вираженим. в обох групах. В подальшому він слабшав (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 - Кореляція вмісту мікроелементів в сироватці крові у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактично курсу
Fe:Cu	0,082	0,431
Fe:Zn	-0,27	0,169
Zn:Cu	-0,454	-0,167

Примітка: r – достовірність показника кореляції.

Таблиця 6.6 - Кореляція вмісту мікроелементів в еритроцитах у у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактично курсу
Fe:Cu	0,17	0,068
Fe:Zn	0,197	0,478, $p < 0,05$
Zn:Cu	0,07	-0,119

Примітка: r – достовірність показника кореляції.

Кореляція між рівнем сироваткового та еритроцитарного цинку до початку дослідження був слабо негативним, а наприкінці дослідження ставав позитивним середньої сили. Кореляція між сироватковим та еритроцитарним рівнем міді у II групі спочатку був негативним середньої сили, а потім ставав позитивним середньої сили. Що вірогідно пов'язано із покращення включення цих мікроелементів до складу еритроцитів.

Таблиця 6.7 - Кореляція вмісту мікроелементів в сироватці крові та еритроцитах

Показник	До початку профілактичного курсу лрЕПО	При завершенні курсу
Fe _c : Fe _e	0,627, p<0,01	0,407, p<0,01
Zn _c :Zn _e	-0,33	0,313, p>0,01
Cu _c :Cu _e	-0,358	0,385, p<0,01

Примітка. p – достовірність показника кореляції.

Таким чином, профілактичне застосування лрЕПО суттєво зменшує потребу у трансфузіях еритроцитарної маси у немовлят II-IV ступеня недоношеності. Використання лрЕПО з профілактичною метою, починаючи з 2-3 тижня життя (17±1,3 день), забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених (54,8%). У меншій частині дітей розвивається анемія легкого ступеня (45,2%). Використання Епокрину активує еритропоез і забезпечує мобілізацію депо заліза. Застосування препаратів тривалентного заліза у дозі 5 мг/кг/доба забезпечує адекватне включення заліза до складу гемоглобіну, при цьому підтримуючи його депо на достатньому рівні і не викликаючи побічних ефектів.

Застосування препаратів лрЕПО починаючи з 2-3 тижня життя є ефективним для профілактики РАН зменшує кількість гемотрансфузій до 3,2%, що було у 13 разів менше ніж у групі в якій не використовували Епокрин.

Використання препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та вітамінів А, С, Е є досить ефективним, оскільки воно забезпечує стабілізацію гематологічних показників у недоношених немовлят. Тому актуальним стає питання про доцільність та можливі переваги профілактичного застосування препаратів лрЕПО у порівнянні з його застосуванням для лікування анемії, що вже виникнула.

Зниження гематологічних показників та розвиток гіпоксії призводить до стимуляції ряду компенсаторних реакцій. Так гіпоксія призводить до стимуляції

синтезу ендogenous еритропоетину. Його рівень у дітей I групи становить $5,96 \pm 1,16$ мОд/мл і є дещо вищим ніж у дітей без анемії ($4,51 \pm 0,33$ мОд/мл - II група). Однак незавершеність онтогенезу еритропоетин синтезуючої системи не дозволяє адекватно реагувати на гіпоксичні стимули тому достовірного збільшення рівня сироваткового еритропоетину при РАН не спостерігається

Однак при цьому спостерігається мобілізація депо заліза і деяке зниження рівня сироваткового феритину ($408,2 \pm 55,3$ нг/мл) відносно показника у II групі ($534,4 \pm 44,3$ нг/мл). Але це зниження є недостовірним і цей показник залишається на цілком достатньому рівні в той час як гематологічні показники продовжують знижуватися. З цього видно, що насиченість депо заліза не є тим фактором, що лімітує синтез еритроцитів. При цьому спостерігається сильна негативна кореляція між показниками рівня сироваткового еритропоетину та феритину у дітей I групи (коефіцієнт парної кореляції $-0,61$ ($p < 0,05$)) та середньої сили негативна кореляція у дітей II групи (коефіцієнт парної кореляції $-0,46$) (Табл.6.8). Тобто чим меншим був рівень сироваткового еритропоетину, тим вищою була насиченість депо заліза. Враховуючи вище зазначене слід дійти висновку, що неадекватний синтез еритропоетину спричиняє низьку активність еритропоезу і уповільнення використання заліза запасів.

Таблиця 6.8 - Кореляція між показниками рівня сироваткового феритину та еритропоетину при профілактиці та лікуванні РАН препаратами лрЕПО

	Група профілактики	Група лікування
До початку курсу	$- 0,46$ ($p < 0,05$)	$- 0,61$ ($p < 0,05$)
Після завершення курсу	$- 0,26$	$- 0,23$

Примітка. p - достовірність показника кореляції.

Рівень церулоплазміну був зниженим (77 ± 5 нг/мл) і відповідав показнику у недоношених дітей з анемією ($78,5 \pm 7,8$ нг/мл).

Дослідження вмісту мікроелементів в сироватці крові до початку застосування препаратів еритропоетину у дітей з анемією (І група) показало, що вміст сироваткового заліза був східним до відповідного показника у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином ($19,5 \pm 1,3$ мкмоль/л і $20,0 \pm 1,9$ мкмоль/л відповідно). У дітей з анемією (І група) спостерігалася тенденція до зниження вмісту міді в сироватці крові відносно відповідного показника у групі, що отримували профілактику РАН Епокрином (ІІ група) ($2 \pm 0,2$ мкмоль/л – у І групі, $2,2 \pm 2,0$ мкмоль/л у ІІ групі). Аналогічна тенденція спостерігалась і під час дослідження вмісту цинку у сироватці крові ($25,4 \pm 4,4$ мкмоль/л – у І групі, $26,7 \pm 5,2$ мкмоль/л у ІІ групі).

Визначення вмісту мікроелементів в еритроцитах за умов розвитку анемії виявило тенденцію до зниження вмісту заліза у еритроцитах відносно дітей, що отримували профілактику Епокрином ($9,2 \pm 2,5$ мкг/мг золи – у І групі, $13,4 \pm 2,2$ мкг/мг золи у ІІ групі). Також спостерігалась тенденція до зниження вмісту цинку в еритроцитах ($10,9 \pm 2,8$ мкг/мг золи – у І групі, $8,6 \pm 1,0$ мкг/мг золи у ІІ групі). Тоді як вміст міді в еритроцитах дітей І групи мав тенденцію до збільшення відносно ІІ групи ($0,26 \pm 0,05$ мкг/мг золи – у І групі, $0,19 \pm 0,03$ мкг/мг золи у ІІ групі). Це є проявом дисбалансу мікроелементів у еритроцитах дітей з РАН.

У дітей І групи через 1-2 тижні після початку еритропоетинотерапії спостерігається стабілізація гематологічних показників, які на 26-40 добі життя майже зрівнюються, а після 41 доби мають тенденцію до підвищення.

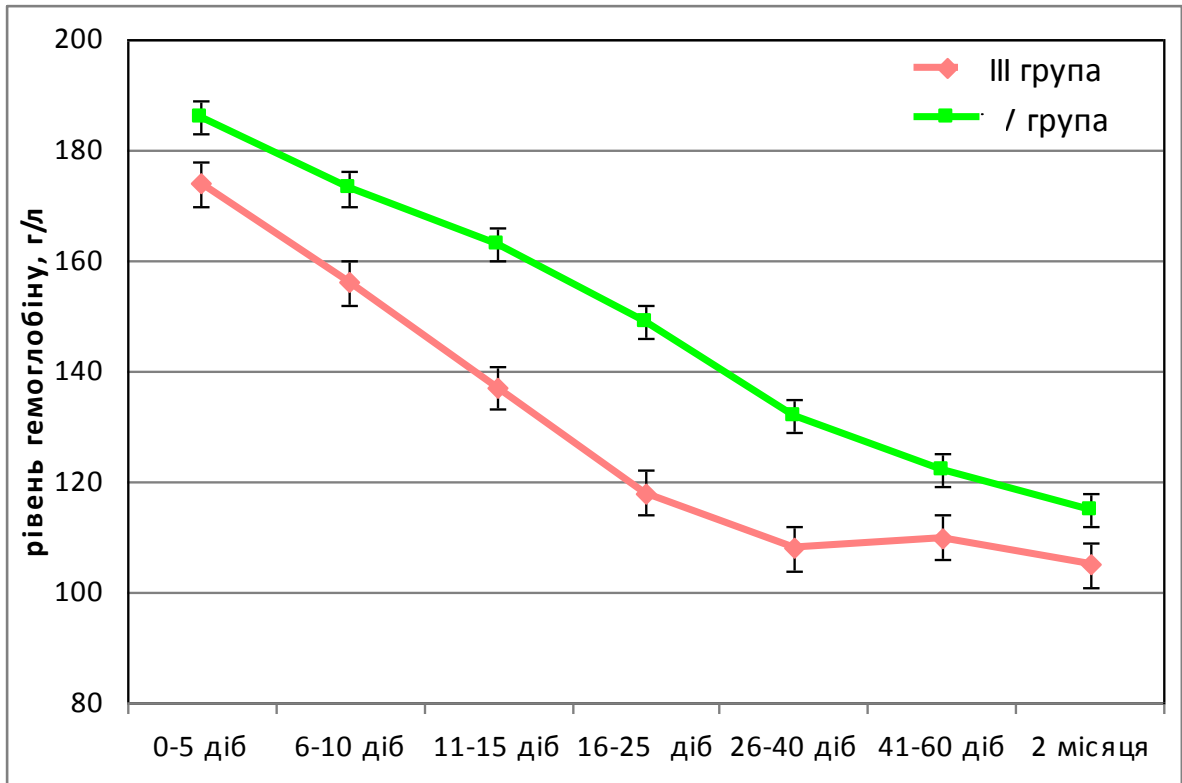


Рисунок 6.1 - Динаміка рівня гемоглобіну при лікуванні та профілактиці РАН препаратами лрЕПО

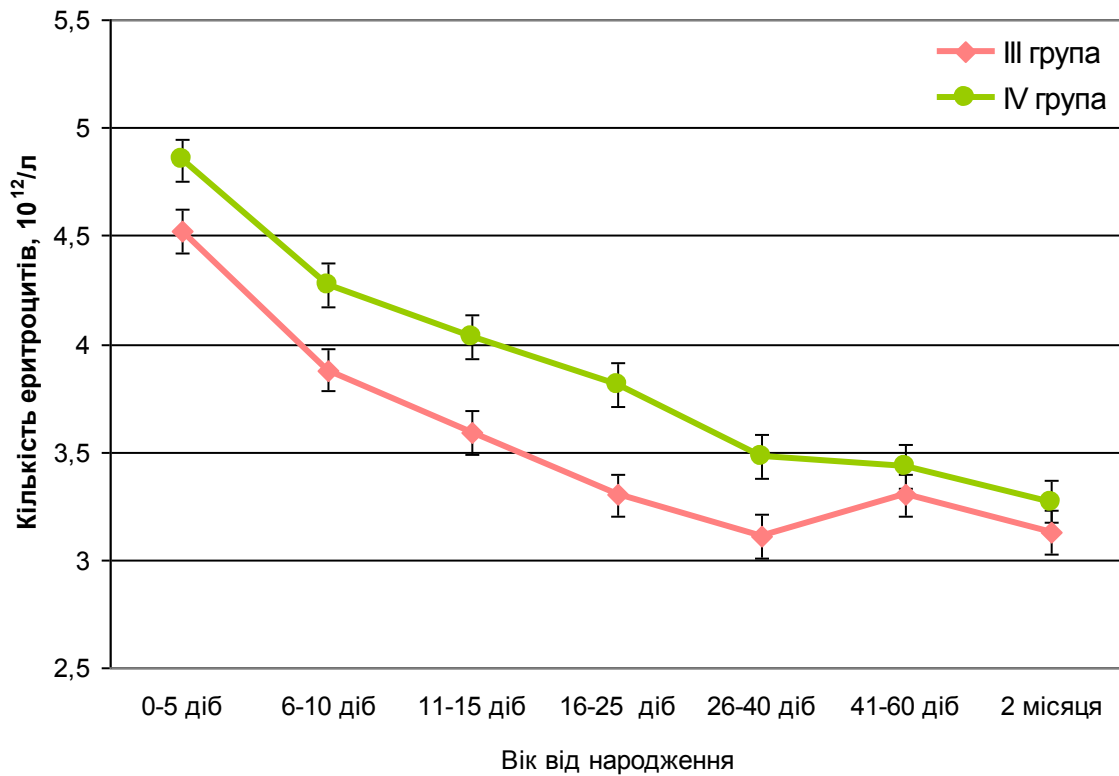


Рисунок 6.2 - Динаміка кількості еритроцитів при лікуванні та профілактиці РАН препаратами лрЕПО

Різниця між середньою кількістю еритроцитів у I та II групах втрачала достовірність, але все одно кількість еритроцитів у I групі залишалась меншою ніж у II групі (Рис.6.2).

Разом з тим протягом усього періоду спостереження середній рівень гемоглобіну в I групі був достовірно нижчим ніж у II групі (Рис.6.1).

Зміни мікроелементів заліза міді та цинку наприкінці спостереження дещо відрізнялися у I та II групах. Так у дітей з анемією (I група) спостерігалось достовірне зниження рівня сироваткового заліза та тенденцію до зниження рівня міді. При цьому у I групі спостерігалися зміни співвідношення між вмістом цинку і міді в еритроцитах та сироватці крові, зміни кореляційний зв'язків між цими мікроелементами, що свідчать про функціональний дефіцит міді у передчасно народжених немовлят з анемією.

У дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином та феровітамінним комплексом (II група) таких змін не спостерігалось.

Застосування комплексу препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та вітамінів А, С, Е з профілактичною метою забезпечує більш високі гематологічні показники та більш ефективно у плані запобігання трансфузій еритроцитарної маси, ніж його використання після виникнення анемії.

Отже використання препаратів лрЕПО у дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень є ефективним для запобігання виникнення РАН та зменшення кількості трансфузій еритроцитарної маси. У разі використання препарату лрЕПО – Епокрин вітчизняного виробництва вказана схема профілактики є економічно доцільною. При цьому відбувається активація еритропоезу і відповідно посилюється мобілізація депо заліза. Це потребує призначення препаратів заліза через 2 тижні після початку застосування Епокрину. Препарат тривалентного заліза – Мальтофер у дозі 5 мг/кг на добу забезпечує адекватне включення

заліза до складу еритроцитів і достатнє депо заліза протягом усього періоду профілактики.

У разі призначення Епокрину та феровітамінного комплексу з профілактичною метою забезпечується більш високий рівень сироваткового заліза та феритину. Не виникає тенденції до зниження рівня сироваткового церулоплазміну, а також функціонального дефіциту міді, як це спостерігається при лікуванні РАН тими ж препаратами.

Застосування Епокрину з профілактичною метою є більш ефективним і дозволяє у більшості випадків запобігти виникненню анемії або значно полегшує її перебіг. При цьому частота застосування трансфузій еритроцитарної маси є у 5 разів меншою ніж у разі призначення Епокрину після розвитку анемії.

РОЗДІЛ 7 ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ АНЕМІЇ МАЛЬТОФЕРОМ ТА МАЛЬТОФЕР – ВІТАМІННИМ КОМПЛЕКСОМ

З метою лікування анемії ми використовували препарат Мальтофер для внутрішньом'язового введення виробництва фірми "Віфор" (Швейцарія). Показаннями до застосування парентерального шляху введення препаратів заліза у 9 дітей з анемією I ступеня (18,75%) були непереносимість пероральних препаратів заліза (фероплекс, гемофер), яка проявлялася появою зригування, блювоти у малюків, зміною характеру стільця (почастішання випорожнень, збільшення кількості рідини у випорожненнях), затримка прибавки маси тіла або навіть негативна динаміка маси, поява нудоти, болів в животі у більш старших дітей. Зазначені негативні зміни не зникали при заміні одного перорального препарату заліза на інший, зменшенні дози препарату або режиму прийому, паралельному призначенні пробіотиків. Загалом, за даними літератури, при лікуванні простими препаратами двовалентного заліза непереносимість реєструється майже у 40% дітей [40]. З огляду на вищезазначене, ми вимушені були відмінити ці препарати і поміркувати про доцільність парентерального відновлення ДЗ в організмі цих дітей.

Не дивлячись на те, що важкість анемії відповідала I ступеню, у всіх без виключення дітей мали спустошений транспортний пул заліза та депо. У перші роки життя дитини завершується розвиток нервової системи у дитини, відбувається формування інтелекту та соціальна адаптація дитини [53]. Необхідною умовою нормального перебігу цих етапів є достатнє забезпечення організму дитини залізом, яке впливає на мієлінізацію нервових волокон, регулює вміст біологічно активних сполук та медіаторів у мозковій тканині [53]. Обстежені діти із ЗДА мали негативні ефекти довготривалого ДЗ у вигляді затримки психо – моторного та фізичного розвитку, високої інфекційної

захворюваності. Тому вони потребували швидкої корекції ДЗ для припинення його негативного впливу на організм.

При анемії II ступеня було зафіксовано неефективність пероральних форм (100% малюків до цього лікувалися пероральними препаратами заліза без значного ефекту) або їх погана переносимість. У 18,75% дітей препарати заліза відміняли вже на першому тижні терапії через появу диспепсичних розладів. Крім того, за рекомендацією виробника препарату Мальтофер [48], при рівні гемоглобіну 90 г/л і менше, лікування краще починати з внутрішньом'язового введення препарату для швидшого відновлення депо заліза. В останні роки в перелік показань до парентерального введення препаратів заліза входять і соціальні причини [40]. Враховуючи негативний вплив ДЗ на розвиток дітей (серед дітей із ЗДА зустрічалось в 3 рази більше дітей з затримкою фізичного та психо – моторного розвитку, половина з них належали до групи часто хворіючих), доцільним було швидке відновлення запасів заліза у цього контингенту дітей для запобігання розвитку незворотних змін в організмі [54].

До складу препарату Мальтофер входить полімальтозний комплекс гідроксиду тривалентного заліза, в якому молекули гідроокису заліза (III) оточені нековалентно зв'язаними молекулами полімальтози. Зазначений комплекс є стабільним і не вивільняє іони заліза в фізіологічних умовах. Залізо в ньому входить до складу структури, подібної до сироваткового феритину [48].

До переваг Мальтоферу належить відсутність мутагенної активності, низька гостра токсичність (LD_{50} складає більше 2000 мг/кг), що в десять разів більше, ніж у сульфату заліза [48]. При дефіциті заліза в організмі та наступному парентеральному його заміщенні, воно швидко переходить з сироватки в тканини, що запасують залізо. Це виключає можливість появи незв'язаного заліза в сироватці, яке може чинити токсичний вплив [48].

При парентеральному введенні Мальтоферу відкладення заліза спостерігалися в ретикуло - ендотеліальній системі, а не в паренхімі печінки.

Тому він не викликає індукованого залізом перекисного окислення ліпідів в клітинах паренхіми і не ушкоджує їх в протизагу іншим парентеральним препаратам заліза [55]. Крім того, не зафіксовано відкладення ^{59}Fe в місці ін'єкції, а тільки в типових тканинах (печінка, селезінка) [55]. При проведенні цитогенетичних тестів *in vitro* не зафіксовано мутагенної активності [180]. Віддалені негативні наслідки після внутрішньом'язового введення полімальтозного комплексу тривалентного заліза не описані в жодному з літературних джерел, присвячених цим препаратам за останні 10 років [48, 55].

Препарат може використовуватися для лікування ЗДА у дітей, починаючи з 4 місячного віку при рівні гемоглобіну 90 г/л і менше [48]. Одна ампула об'ємом 2 мл містить 100 мг елементарного заліза.

Розрахунок курсової дози Мальтоферу проводили за запропонованою виробником формулою:

Курсова доза (загальний дефіцит заліза) = Вага(кг) * 0,24 * (Нормальний рівень гемоглобіну – Рівень гемоглобіну хворого)(г/л) + Залізо запасів (мг).

Залізо запасів при вазі тіла до 35 кг складає 15 мг/кг, при вазі більше 35 кг – 500 мг. Коефіцієнт 0,24 = $0,0034 * 0,07 * 1000$ (вміст заліза в гемоглобіні 0,34%, об'єм крові складає 7% від ваги тіла, 1000 – перерахунок з грамів у міліграми) [48].

Попередньо ми порівняли величину курсової дози заліза, отриманою за цією формулою, з іншими формулами для парентеральних препаратів заліза. Розрахунок дози проводили для дитини вагою 10 кг з рівнем гемоглобіну 90 г/л. Результати цього порівняння наведено в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1 - Порівняння курсових доз парентеральних препаратів заліза, розрахованих за різними формулами.

Формула	Доза елементарного заліза (мг)
$\text{Курсова доза} = \text{Вага(кг)} * 0,24 * (\text{Hb}_N - \text{Hb}_{\text{хв}}) (\text{г/л}) + \text{Залізо запасів (мг)}$	246
$\text{Курсова доза} = \text{Вага(кг)} * (78 - 0,35 * \text{Hb}(\text{г/л})) [20]$	465
$\text{Число ампул препарату, що містять 100мг елем. заліза} = \text{Вага(кг)} * (100 - 6 * \text{Hb}(\%)) * 0,0066 [38]$	3 (300)

Таким чином, курсова доза елементарного заліза, розрахована за іншими формулами, в 1,22 – 1,89 разу перевищує дозу, розраховану за формулою для Мальтоферу. Можливо, саме через завищення дози виникали побічні ефекти парентеральних препаратів заліза, описані в літературі [38, 40].

Крім того, до складу Мальтоферу входить полімальтоза (декстрин), а не поліізомальтоза (декстран), як у більшості препаратів для внутрішньом'язового введення. Остання здатна викликати анафілактичні реакції при застосуванні препарату [48].

Мальтофер вводили внутрішньом'язово в дозі 25 мг/добу дітям вагою менше 6 кг, 50 мг/добу при вазі більше 6 кг. Ін'єкції виконували через день, курс лікування складав 4-7 ін'єкцій (8-14 діб).

Крім того, порівняно фармакоеконімічні показники застосування Мальтоферу для внутрішньом'язового введення з Мальтофером у формі сиропу. Порівняння проводили для дитини вагою 10 кг з рівнем гемоглобіну 90 г/л (рівень, при якому вже може бути застосований внутрішньом'язова форма) [48].

Доза парентерального засобу складає за формулою – 246 мг в перерахунку на елементарне залізо, що складе 5 ампул або 1 упаковка, вартість якої 20,36 євро.

В той же час при анемії середнього ступеня дитина повинна 9 тижнів отримувати сироп Мальтоферу в повній дозі (5 мл на добу), а потім ще

тижнів отримувати його в половинній дозі. Загальна кількість препарату при цьому складе 4 флакони сиропу.

Вартість сиропу складає 6,33 євро за флакон. Відповідно загальна вартість лікування складає 25,32 євро, що на 24,4% дорожче, ніж при застосуванні внутрішньом'язової форми.

Таким чином, позитивними моментами призначення Мальтоферу також були короткий термін лікування (4-7 ін'єкцій через день, загалом 8-14 діб) порівняно з кількомісячною традиційною феротерапією та менша на 24,4% вартість лікування.

В умовах сидеропенії виникають порушення всмоктування та засвоєння інших мікроелементів та вітамінів, що впливають на процеси гемопоезу. Залізодефіцитна анемія супроводжується дефіцитом в організмі дитини вітамінів А, С, Е [56]. Для корекції зазначених порушень частина дітей паралельно з Мальтофером отримувала комплекс вітамінів. До його складу входили вітамін А, який діти отримували в дозі 1000 Од/добу, вітамін С в дозі 10 мг/кг/добу, вітамін Е, доза якого складала 2 мг/кг/добу. Комплекс вітамінів діти отримували протягом 1-го міс. Зазначені дози вітамінів є середньотерапевтичними, що наводяться у довідниках з фармакотерапії в педіатрії.

При цьому порівнювали динаміку гематологічних показників при лікуванні залізодефіцитної анемії у дітей препаратом Мальтофер та комбінацією Мальтоферу з вітамінним комплексом.

До початку лікування обидві групи дітей не відрізнялися між собою за віком, статтю, параметрами фізичного розвитку та гематологічними показниками. Показники червоної крові у дітей до лікування наведені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2 - Показники червоної крові у дітей до початку лікування

		HGB, г/л	RBC* 10 ¹² /л	HGT	RTC, ‰	MCV, фл	MCH, пг	MCHC
Діти, які отримували Мальтофер	M	90,65	3,59	0,294	6,75	77,28	24,67	320,43
	m	0,93	0,056	0,006	0,63	1,69	0,72	7,51
	n	25	25	25	14	25	25	25
та вітаміни								
Діти, які отримували Мальтофер	M	89,79	3,58	0,301	5,5	74,66	24,77	323,47
	m	1,23	0,05	0,004	0,87	1,08	0,39	4,34
	n	23	23	23	14	23	23	23

Показники парної кореляції r_{xy} свідчили про наявність слабого або середньої сили зв'язку між показниками червоної крові у обстежених дітей до лікування та не відрізнялися суттєво між групами. В той же час здорові діти мали сильну кореляцію між цими параметрами, показники якої у 2-3 рази перевищували аналогічні у дітей з анемією. Таким чином, при анемії у дітей порушуються тісні зв'язки між параметрами червоної крові. Кореляція між гематологічними показниками до початку лікування наведена в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3 - Кореляція між гематологічними показниками до початку лікування

Показник кореляції r_{xy}	Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	Діти, які отримували Мальтофер	Здорові діти
HGB - RBC	0,313	0,232	0,860 $p < 0,001$
HGB - HGT	0,189	0,143	0,843 $p < 0,001$
RBC - HGT	0,316	0,372	0,791 $p < 0,001$

Примітка. p - достовірність показника кореляції.

На 14-15-ту добу від початку лікування у дітей, які отримували Мальтофер достовірно збільшувався рівень гемоглобіну ($104,9 \pm 2,04$ г/л), порівняно з показником до лікування ($89,79 \pm 1,23$ г/л). Кількість еритроцитів зростала на 9% і була достовірно вищою, ніж до лікування. Гематокрит

збільшився на 0,022 - ця різниця також була достовірною. Рівень ретикулоцитів у цих малюків на 14-15 добу складав $11,2 \pm 1,29\%$. Це свідчило про наявність ретикулоцитарного кризу, оскільки кількість цих клітин збільшилася у 2 рази відносно показника до початку лікування.

Стосовно якісних параметрів еритроцитів, то тут також мали позитивну динаміку наприкінці 2 тижня лікування. Середній об'єм еритроцита (MCV) достовірно збільшився ($79,62 \pm 1,35$ фл порівняно з $74,66 \pm 1,08$ фл до лікування). Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) зріс на 1,56 пг, що склало достовірну різницю з показником до лікування. Зростала і середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), але цей показник не мав достовірної різниці.

Серед дітей цієї групи у 30,43% (7) вже в згаданий термін відбувалася нормалізація кількісних гематологічних показників, але лише 17,39% (4) дітей мали достатній рівень якісних показників.

В групі дітей, які отримували Мальтофер разом з вітамінним комплексом на 14-15-ту добу також відзначали покращення гематологічних показників. Рівень гемоглобіну у цих малюків був достовірно вищим ($107 \pm 1,28$ г/л), ніж до лікування. Кількість еритроцитів наприкінці 2 тижня складала $3,79 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$ порівняно з показником до лікування). Гематокрит у дітей цієї групи збільшився на 0,028, що склало достовірну різницю. У зазначений термін спостерігався і ретикулоцитарний криз, рівень ретикулоцитів був $14,05 \pm 0,91\%$ ($p < 0,05$). Показник MCV мав тенденцію до збільшення. Параметр MCH на 14-15-ту добу дорівнював $28,69 \pm 0,36$ пг. Він був достовірно вищим, як рівня MCH до лікування, так і аналогічного показника в групі дітей, що отримували монотерапію Мальтофером. Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті зросла на 6,3% ($p < 0,05$ порівняно з MCHC до лікування).

Серед дітей, що отримували Мальтофер разом з вітамінним комплексом, нормалізація кількісних та якісних гематологічних параметрів в зазначений термін відбулася у 40% (10) дітей.

Показники червоної крові у дітей на 14-15-ту добу лікування наведені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4 Показники червоної крові у дітей на 14-15-ту добу лікування

		HGB, г/л	RBC* 10 ¹² /л	HGT	RTC, ‰	MCV, фл	MCH, пг	MCHC
Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	M	107	3,79	0,322	14,05	81,09	28,69	338,22
	m	1,28	0,05	0,003	0,910	1,29	0,36	3,82
	n	25	25	25	22	25	25	25
		P ₁	P ₁	P ₁	P ₁		P ₁ , P ₂	P ₁
Діти, які отримували Мальтофер	M	104,9	3,93	0,323	11,2	79,62	26,33	327,15
	m	2,04	0,06	0,004	1,29	1,35	0,63	4,08
	n	23	23	23	17	23	23	23
		P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	

Примітки: P₁ - достовірність порівняно з показниками до лікування (p<0,05)
P₂ - достовірність порівняно з показниками у дітей, що лікувалися Мальтофером (p<0,05)

Таким чином, застосування комплексу вітамінів А, С, Е вже на 14-15-ту добу дозволяє досягти більшого приросту вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH). Це призводить до збільшення кисневої ємності крові, зменшення тканинної гіпоксії.

Ускладнень та побічної дії препарату при застосуванні Мальтоферу не зафіксовано. Всі діти закінчили повний курс лікування Мальтофером.

Стосовно показників парної кореляції r_{xy} , то у дітей, які отримували Мальтофер, вони свідчили про наявність зв'язку середньої сили. При цьому показники кореляції HGB - HGT та RBC - HGT були статистично достовірними. У дітей, що лікувалися Мальтофером та комплексом вітамінів, кореляційні показники були дещо кращими. В парах HGB - RBC та RBC - HGT спостерігали

зв'язок середньої сили. Між рівнем гемоглобіну та гематокритом мали сильний зв'язок. Цей параметр відповідав такому у здорових дітей. Отже, застосування комплексу вітамінів паралельно з препаратами тривалентного заліза дозволяє значно покращити взаємозв'язки між показниками червоної крові вже на 14-15-ту добу лікування та нормалізувати деякі з них. Кореляція між гематологічними показниками на 14-15-ту добу лікування наведена в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5 - Кореляція між гематологічними показниками на 14-15-ту добу лікування

Показник кореляції r_{xy}	Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	Діти, які отримували Мальтофер
HGB - RBC	0,552 $p < 0,01$	0,396
HGB - HGT	0,922 $p < 0,001$	0,662 $p < 0,001$
RBC - HGT	0,682 $p < 0,001$	0,505 $p < 0,05$

Примітка. p - достовірність показника кореляції.

У дітей, які отримували курс терапії Мальтофером, на 30-40-ву добу середній рівень гемоглобіну досягав $110,15 \pm 1,49$ г/л. Він був достовірно вищим від показника до лікування та від рівня на 14-15-ту добу життя. У малюків цієї групи зросла також кількість еритроцитів ($p < 0,05$ порівняно з параметром до лікування), досягнувши рівня здорових дітей. Підвищився на 0,011 і гематокрит. Його рівень достовірно збільшився відносно показника до лікування та рівня на 14-15-ту добу і досягав величини, характерної для дітей без клінічних та лабораторних проявів анемії. Кількість ретикулоцитів на 30-40-ву добу дещо зменшувалася, але була все ж достовірно більшою, ніж до лікування. Середній об'єм еритроцита (MCV) складав $77,97 \pm 0,98$ фл ($p < 0,05$ відносно рівня до лікування), що свідчило про збереження мікроцитозу. Рівень MCV був достовірно нижчий, ніж у здорових дітей. Гіпохромія еритроцитів у дітей цієї групи достовірно зменшувалася відносно показника до лікування, але все ж

зберігалася ($p < 0,05$ відносно групи порівняння). Параметр МСНС в процесі лікування достовірно не змінювався і був на 30-40-ву добу значно нижчим відносно рівня у здорових дітей.

У 75% (12) дітей цієї групи на 30-40-ву добу кількісні параметри червоної крові не відрізнялися від таких у здорових дітей. Нормалізація якісних показників відбувалася у 62,5% (10) дітей.

Діти, які отримували з метою лікування анемії Мальтофер та вітаміни, на 30-40-ву добу мали кращі гематологічні показники, ніж попередня група. Рівень гемоглобіну підвищився на 8,14 г/л ($p < 0,05$ відносно показника до лікування та на 14-15-ту добу). Він був достовірно вищим, ніж у дітей попередньої групи. Рівень еритроцитів у дітей цієї групи через 8 тижнів лікування зріс на 5,6% ($p < 0,05$ відносно показника на 14-15-ту добу та до лікування). Гематокрит збільшився на 0,021 і був достовірно вищим, ніж на 14-15-ту добу та до лікування. Значення гематокриту на 30-40-ву добу значно перевищувало рівень аналогічного показника у дітей, що отримували Мальтофер. Кількість ретикулоцитів склала $11,31 \pm 0,84$ ‰, що нижче, ніж на 14-15-ту добу ($p < 0,05$), але достовірно вище рівня до лікування. Ретикулоцитарна реакція в цей проміжок часу була значно вищою ($p < 0,05$), порівняно з такою у дітей, що лікувалися лише Мальтофером. Параметр МСV мав значення $81,69 \pm 0,9$ фл ($p < 0,05$ відносно рівня до лікування), що свідчило про ліквідацію мікроцитозу. Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН) зріс на 1,01 пг, що склало достовірну різницю з показником до лікування. МСНС на 30-40-ву добу підвищилася на 9,67. Всі якісні еритроцитарні показники були достовірно вищими, ніж у дітей, які не отримували вітамінів. У малюків цієї групи наприкінці 6-го тижня від початку лікування середні кількісні та якісні гематологічні показники, за виключенням МСНС, не відрізнялися від таких у здорових дітей.

Кількісні гематологічні показники нормалізувалися у згадані строки у 95,24% (20) дітей цієї групи, а якісні – у 85,71% (18) дітей.

Гематологічні показники на 30-40-ву добу від початку лікування наведені у таблиці 7.6.

Таблиця 7.6 - Показники червоної крові у дітей на 30-40-ву добу спостереження

		HGB, г/л	RBC* 10 ¹² /л	HGT	RTC,% ₀	MCV,фл	MCH, пг	MCHC
Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	M	115,14	4,02	0,343	11,31	81,69	29,71	347,89
	m	1,88	0,04	0,002	0,843	0,90	0,39	4.09
	n	21	21	21	13	21	21	21
		P ₁ ,P ₂ ,P ₃	P ₁ ,P ₂	P ₁ ,P ₂ ,P ₃	P ₁ ,P ₂ ,P ₃	P ₁ , P ₃	P ₁ , P ₃	P ₁ ,P ₃ ,P ₄
Діти, які отримували Мальтофер	M	110,15	3,98	0,334	8,47	77,97	27,03	336,27
	m	1,49	0,05	0,003	0,83	1,35	0,85	3,84
	n	16	16	16	15	16	16	16
		P ₁ ,P ₂ ,P ₄	P ₁	P ₁ , P ₂	P ₁	P ₁ , P ₄	P ₁ , P ₄	P ₄
Здорові діти	M	119,15	4,07	0,344	7,86	82,52	29,82	365,17
	m	2,41	0,12	0,006	0,98	1,17	0,56	3,6
	n	25	25	25	12	25	25	25

Примітки: P₁ - достовірність порівняно з показниками до лікування (p<0,05)

P₂ - достовірність порівняно з показниками на 14-15 добу життя (p<0,05)

P₃ - достовірність порівняно з показниками у дітей, що лікувалися Мальтофером (p<0,05)

P₄ - достовірність відносно показників у здорових дітей (p<0,05)

У дітей, які лікувалися Мальтофером, на 30-40-ву добу спостереження показники парної кореляції r_{xy} вказували на наявність середньої сили зв'язку в парах HGB - RBC (показник не достовірний) та RBC - HGT, в парі HGB - HGT мала місце сильна кореляція. В цей же термін у дітей, що отримували Мальтофер та комплекс вітамінів, сильна кореляція відзначалася в парах HGB - RBC та HGB - HGT. Лише в парі RBC - HGT зв'язок був середньої сили, але статистично достовірним.

Таким чином, застосування препарату тривалентного заліза сприяє нормалізації взаємозв'язку лише між рівнем гемоглобіну та гематокритом. Паралельне використання вітамінного комплексу сприяє нормалізації показника кореляції в парах HGB - RBC та HGB - HGT та значно покращує його в парі RBC - HGT. Можливо, це пов'язано з тим, що вітаміни покращують включення заліза до складу гемоглобіну, нормалізують обмін інших мікроелементів, зокрема цинку та міді [57]. Останні впливають на процеси поділу попередників еритроцитів, їх дозрівання, накопичення гемоглобіну в еритроциті [58]. Це сприяє гармонійному збільшенню рівня гемоглобіну, гематокриту та кількості еритроцитів.

Кореляція між гематологічними показниками на 30-40-ву добу від початку лікування відображена в таблиці 7.7.

Таблиця 7.7 - Кореляція між гематологічними показниками на 30-40-ву добу від початку лікування

Показник кореляції r_{xy}	Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	Діти, які отримували Мальтофер
HGB - RBC	0,772 p<0,001	0,454
HGB - HGT	0,879 p<0,001	0,760 p<0,001
RBC - HGT	0,647 p<0,01	0,571 p<0,01

Примітка. p - достовірність показника кореляції.

На 90-ту добу спостереження у дітей, які отримували Мальтофер, рівень гемоглобіну не зазнавав суттєвих змін порівняно з 30-40-ю добою. Він був достовірно вищим рівня до лікування та на 14-15-ту добу, але нижчим, ніж у здорових дітей.

Діти, що лікувалися Мальтофером і вітамінами, мали на 5,1% вищий рівень гемоглобіну, ніж в попередній групі (p<0,05). Він був також достовірно

більшим, ніж до лікування та на 14-15-ту добу, та не відрізнявся від такого у здорових дітей.

Кількість еритроцитів в обох групах була достовірно вищою, ніж до лікування та на 14-15-ту добу. У дітей, які лікувалися Мальтофером та вітамінами, кількість еритроцитів на 4,9% ($p < 0,05$) перевищувала показник на 30-40-ву добу. Достовірної різниці в кількості цих формених елементів між групами не встановлено.

За показником гематокриту на 90-ту добу лікування групи не різнилися між собою. Його значення достовірно перевищували в обох групах рівень до лікування та на 14-15-ту добу.

Діти, що отримували Мальтофер, не мали суттєвих змін кількості ретикулоцитів порівняно з 30-40-ю добою. В той же час у дітей, які лікувалися вітамінами, відзначали зниження кількості ретикулоцитів на 28,6% ($p < 0,05$). В обох групах кількість ретикулоцитів була значно меншою, ніж під час ретикулоцитарного кризу на 14-15-ту добу.

Якісні гематологічні показники (MCV, MCH, MCHC) мали позитивну динаміку в обох групах і були достовірно вищими, ніж до початку лікування.

У дітей, що лікувалися Мальтофером, нормалізувався параметр MCV, хоча зберігалася гіпохромія і низьке значення MCHC порівняно з дітьми без анемії. Діти, які отримували Мальтофер і вітаміни, мали в середньому на 3,8% вищий рівень MCV ($p < 0,05$), на 6% – MCH та на 2,8% – MCHC (різниця в обох випадках не достовірна).

Серед дітей, що отримували Мальтофер та вітаміни, у 77,78%
(14) дітей кількісні гематологічні показники зберігалися на нормальному рівні, в іншій групі цей відсоток досягав лише 53,33% (8 дітей). Стосовно якісних параметрів червоної крові, то їх рівень не відрізнявся від такого у здорових дітей у 60% (9) дітей, що отримували Мальтофер, та у 72,22% (13) дітей, які лікувалися Мальтофером та комплексом вітамінів.

Таким чином, наприкінці 3-го місяця від початку лікування діти, що отримували вітаміни, мали кращі показники червоної крові (достовірно вищий рівень гемоглобіну та МСН) порівняно з дітьми, які їх не отримували.

Показники червоної крові у дітей на 90-ту добу спостереження наведені у таблиці 7.8.

Таблиця 7.8 - Показники червоної крові у дітей на 90-ту добу спостереження

		HGB, г/л	RBC* 10 ¹² /л	HGT	RTC, ‰	MCV, фл	МС Н, пг	МСНС
Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	М	116,0	4,21	0,344	8,08	82,76	28,36	341,25
	m	1,81	0,06	0,002	0,80	1,23	0,84	3,17
	n	18	18	18	13	18	18	18
		P ₁ ,P ₂ ,P ₄	P ₁ ,P ₂ ,P ₃	P ₁ ,P ₂ ,P ₄	P ₂ , P ₃	P ₁ ,P ₄	P ₁	P ₁ ,P ₂ ,P ₄ ,P ₅
Діти, які отримували Мальтофер	М	110,13	4,11	0,340	6,71	79,65	25,61	321,25
	m	1,56	0,06	0,003	0,68	0,87	0,53	3,50
	n	15	15	15	12	15	15	15
		P ₁ ,P ₂ ,P ₅	P ₁ , P ₂	P ₁ , P ₂	P ₂	P ₁	P ₁ , P ₅	P ₁ ,P ₂ ,P ₃ ,P ₅

Примітки: P₁ - достовірність порівняно з показниками до лікування (p<0,05)

P₂ - достовірність порівняно з показниками на 14-15-ту добу життя (p<0,05)

P₃ - достовірність порівняно з показниками на 30-40-ву добу життя (p<0,05)

P₄ - достовірність порівняно з показниками у дітей, що лікувалися лише Мальтофером (p<0,05)

P₅ - достовірність відносно показників у здорових дітей (p<0,05)

На 90-ту добу спостереження у дітей, які лікувалися Мальтофером, показники кореляції свідчили про наявність зв'язків середньої сили в усіх парах, але вони не мали статистичної достовірності. У дітей, що отримували Мальтофер і вітаміни, між цими показниками також був середньої сили зв'язок, але в парах HGB - HGT та RBC - HGT параметри були достовірні. Мабуть, це пов'язано з можливістю довготривалого позитивного впливу вітамінів А, С, Е, який зберігається ще деякий час навіть після їх відміни. Показником, на який найбільший вплив має застосування комплексу вітамінів є r_{xy} HGB - RBC. Саме

він не мав значної динаміки при лікуванні Мальтофером та швидко зменшувався після відміни вітамінів.

Кореляцію між гематологічними показниками на 90-ту добу спостереження наведено в таблиці 7.9.

Таблиця 7.9 - Кореляція між гематологічними показниками на 90-ту добу спостереження

Показник кореляції r_{xy}	Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	Діти, які отримували Мальтофер
HGB - RBC	0,496	0,350
HGB - HGT	0,517 $p < 0,05$	0,304
RBC - HGT	0,505 $p < 0,05$	0,405

Примітка. p - достовірність показника кореляції.

Ретроспективно була проведена оцінка стану показників червоної крові у зазначених груп дітей через 6 місяців після завершення феротерапії.

В обох групах дітей за цей термін відбулося погіршення гематологічних параметрів. У всіх дітей зафіксовано достовірне зменшення рівня гемоглобіну, гематокриту, кількості еритроцитів, а також показника MCV порівняно з 90-ю добою. Середній вміст гемоглобіну в еритроциті у дітей, що отримували Мальтофер і вітаміни, був значно вищим ($p < 0,05$), ніж у дітей іншої групи. За іншими показниками достовірних відмінностей між групами не встановлено. Кількісні та якісні показники червоної крові, за виключенням кількості ретикулоцитів, через 6 місяців після лікування були достовірно нижчими, ніж у здорових дітей.

Отже, через 6 місяців після лікування показники червоної крові були ще значно вищими, ніж до початку лікування ($p < 0,001$), але вже значно нижчими, ніж наприкінці 3-го місяця спостереження ($p < 0,01$). Саме з кінця 3-го до 6-го місяця після закінчення феротерапії спостерігалось значне погіршення

гематологічних параметрів у обстежених дітей. Це пов'язано з вичерпанням запасів заліза в організмі. Отже, через 3 місяці після закінчення феротерапії необхідно поповнювати запаси цього мікроелемента в організмі.

Показники червоної крові у дітей через 6 місяців після лікування відображені в таблиці 7.10.

Таблиця 7.10 - Показники червоної крові у дітей через 6 місяців після лікування

		HGB, г/л	RBC* 10 ¹² /л	HGT	RTC, ‰	MCV, фл	MCH, пг	MCHC
Діти, які отримували Мальтофер та вітаміни	M	109,8	3,61	0,316	7,14	76,64	26,1	323,4
	m	2,31	0,09	0,004	1,01	1,22	0,67	2,01
	n	10	10	10	10	10	10	10
		P ₁ ,P ₂ ,P ₄	P ₂ , P ₄	P ₁ ,P ₂ ,P ₄		P ₂ , P ₄	P ₃ , P ₄	P ₂ , P ₄
Діти, які отримували Мальтофер	M	105,6	3,53	0,317	7,67	75,48	24,54	318,4
	m	2,7	0,08	0,002	0,92	1,75	0,30	2,58
	n	10	10	10	10	10	10	10
		P ₁ ,P ₂ ,P ₄	P ₂ , P ₄	P ₁ ,P ₂ ,P ₄		P ₂ , P ₄	P ₄	P ₄

Примітки: P₁ - достовірність порівняно з показниками до лікування (p<0,05)

P₂ - достовірність порівняно з показниками на 90-ту добу (p<0,05)

P₃ - достовірність порівняно з показниками у дітей, що лікувалися лише Мальтофером (p<0,05)

P₄ - достовірність відносно показників у здорових дітей (p<0,05)

Таким чином, Мальтофер є досить дієвим та безпечним засобом для лікування ЗДА у дітей раннього віку. Внутрішньом'язове введення препаратів заліза не поступається пероральному їх застосуванню за своєю ефективністю. При призначенні Мальтоферу відновлення рівня гемоглобіну у більшості дітей відбувалося на 4-6-му тижні від початку лікування. Пероральний прийом препаратів заліза забезпечує його нормалізацію через 6-9 тижнів та, крім того, потребує ще 9-12 тижневого призначення половинної дози препарату для насичення депо [40]. Значна тривалість лікування значно зменшує прихильність до лікування, тому відсоток дітей, що закінчив повний курс лікування ледве

досягає 50% [40]. Збереження ефективності лікування при значному скороченні строків та відсутність побічної дії забезпечують стовідсоткову комплаєнтність при внутрішньом'язовому застосуванні Мальтоферу. Важливим моментом є також вартість курсу лікування, яка на 25% менша при парентеральному призначенні Мальтоферу.

Паралельне застосування комплексу вітамінів А, С, Е підвищує ефективність Мальтоферу, забезпечує вищий рівень кількісних та якісних гематологічних показників при лікуванні та сприяє більш тривалому підтриманню їх на достатньому рівні. Проведений факторний аналіз показав позитивний вплив на більшість гематологічних показників від застосування вітамінів А, С, Е (див. таблицю 7.11).

Таблиця 7.11 - Залежність гематологічних показників від застосування вітамінів

Показник	$F_{\text{розрах}}$ *	$F_{\text{критич}}$
Гемоглобін	1,984*	1,627
Еритроцити	2,151*	1,618
Гематокрит	1,515	1,618
Ретикулоцити	2,381*	2,005
MCV	2,012*	1,618
MCH	2,210*	1,587
MCHC	1,094	1,587

Примітка. *- достовірність критерію

Можливо, застосування вітамінного комплексу розблокує явища функціонального дефіциту заліза, що покращує його утилізацію та включення в структуру гему. Саме цим можна пояснити кращу динаміку гематологічних показників у дітей, які отримували вітаміни А, С, Е.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікування залізодефіцитної анемії вагітних потребує використання для терапії нових сучасних препаратів заліза та перегляду тактики і розроблення нових методів.

Нами досліджена ефективність лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок різного терміну гестації та ступеня тяжкості анемії шляхом використання препаратів Глобірон-Н виробництва фірми “Аглоумед Лтд” (Індія) та Мальтофер виробництва фірми “Vifor International Inc.” (Швейцарія). До складу препарату Глобірон-Н входить фумараторганічна сполука двовалентного заліза з високим вмістом елементарного заліза (до 33%). Основою препарату Мальтофер є гідроксидполімальтозний комплекс тривалентного заліза (ГПК-Fe³⁺).

Глобірон-Н отримували 29 вагітних у терміні гестації 18-25 тижнів (I підгрупа), 28 вагітних в терміні гестації 28-30 (28,38±1,22) тижнів (II підгрупа) та 30 жінок на 33-37-му тижні гестації (III підгрупа).

Серед жінок I підгрупи у 6 діагностований переданемічний стан, у 21 – анемія I ступеня та у 2 – анемія II ступеня. Середній рівень гемоглобіну та еритроцитів у них до початку лікування становив відповідно 96,35±1,22 г/л та 2,82±0,03 Т/л. Лікування не призвело до суттєвого підвищення показників червоної крові. Після закінчення терміну лікування середня концентрація гемоглобіну становила 99,93±1,91 г/л, а кількість еритроцитів – 3,0±0,09 Т/л. У 5 вагітних лікування Глобіроном-Н супроводжувалося побічною дією препарату.

Більш ретельний аналіз показав, що у більшості частини (20 жінок - 69%) результат лікування Глобіроном-Н був позитивним. У них феротерапія сприяла підвищенню рівня гемоглобіну з 94,65±1,28 г/л до 104,4±2,03 г/л (p<0,05), а кількості еритроцитів – із 2,73±0,08 Т/л до 3,22±0,05 Т/л (p<0,05). Підвищення вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів, становило відповідно 10,2% та

18%. Середній приріст гемоглобіну становив $9,75 \pm 1,57$ г/л, а середній щодобовий темп приросту - $0,33$ г/л.

У меншій частини (9 вагітних жінок - 31%) протягом терміну лікування концентрація гемоглобіну знижувалась із $100,11 \pm 2,26$ г/л до $92,67 \pm 2,45$ г/л ($p < 0,05$), а кількість еритроцитів - із $2,96 \pm 0,06$ Т/л до $2,87 \pm 0,11$ Т/л ($p < 0,05$). Цю частину вагітних жінок слід вважати резистентними до феротерапії.

У II підгрупі курс терапії Глобіроном-Н не забезпечував достовірного підвищення показників червоної крові. Так, кількість гемоглобіну мала тенденцію до збільшення з $93,36 \pm 1,74$ г/л до $98,54 \pm 1,57$ г/л ($p > 0,05$), а кількість еритроцитів із $2,79 \pm 0,05$ Т/л – до $2,95 \pm 0,10$ Т/л ($p > 0,05$). Як і в попередній групі, у більшій частини (67,9%) жінок спостерігалась тенденція до підвищення вмісту гемоглобіну (з $89,05 \pm 1,33$ г/л до $100,32 \pm 1,77$ г/л; $p > 0,05$) та кількості еритроцитів (з $2,61 \pm 0,08$ Т/л до $2,99 \pm 0,14$ Т/л; $p > 0,05$). Приріст гемоглобіну та еритроцитів досягав 12,3% та 15% відповідно. Середній приріст гемоглобіну досягав $11,26 \pm 1,99$ г/л, а щоденний приріст - $0,37$ г/л.

У меншій частини вагітних (32,1%) вміст гемоглобіну зменшувався із $102,44 \pm 2,86$ г/л до $94,78 \pm 2,87$ г/л ($p > 0,05$), а кількість еритроцитів - із $3,16 \pm 0,098$ Т/л до $2,83 \pm 0,088$ Т/л ($p < 0,05$). Очевидно, що цю частину вагітних також слід вважати резистентними до феротерапії.

У III підгрупі лікування Глобіроном-Н сприяло тенденції підвищення вмісту гемоглобіну (з $94,83 \pm 1,24$ г/л до $98,0 \pm 1,41$ г/л; $p > 0,05$) та кількості еритроцитів (із $2,92 \pm 0,04$ Т/л до $3,08 \pm 0,06$ Т/л; $p > 0,05$). У 70,3% жінок підвищувався вміст гемоглобіну з $93,5 \pm 0,99$ г/л до $99,73 \pm 1,01$ г/л ($p < 0,001$) та еритроцитів з $2,91 \pm 0,05$ Т/л до $3,13 \pm 0,06$ Т/л ($p < 0,05$). У цьому терміні гестації збільшення гемоглобіну та еритроцитів було найменшим і становило 6,5% та 7,5% відповідно. Середній приріст кількості гемоглобіну становив $6,23 \pm 0,75$ г/л, а щодобовий - лише $0,21$ г/л.

У 29,7% вагітних показники погіршувалися – вміст гемоглобіну зменшувався з $98,28 \pm 4,17$ г/л до $92,28 \pm 2,94$ г/л ($p < 0,05$), а кількість еритроцитів – з $3,17 \pm 0,20$ Т/л до $2,84 \pm 0,086$ Т/л ($p < 0,05$).

Отже, близько 30% вагітних з дефіцитом заліза чи залізодефіцитною анемією є резистентними до терапії Глобіроном-Н. При цьому частина ферорезистентних вагітних не змінюється в ході перебігу гестаційного процесу.

У більшості вагітних (близько 70%) терапія сприяє деякому покращанню показників червоної крові. Відсоткове збільшення кількості гемоглобіну та вмісту еритроцитів було найнижчим ($p < 0,05$) у вагітних, пролікованих у третьому триместрі. Щодобовий середній темп приросту гемоглобіну з 18-го до 32-го тижня гестації складає близько $0,33 - 0,37$ г/л, а на 33-37-му тижні гестації – лише $0,21$ г/л.

Отримані результати збігаються з даними досліджень інших авторів [100], які вказують на те, що застосування залізовмісних препаратів забезпечує гарні результати лише у 60% жінок, частковий ефект відмічається у 26,6%, а у 13,4% обстежених вагітних лікування не ефективне.

Лікування Мальтофером сприяло покращанню фізіологічного балансу заліза та інших мікроелементів (міді, цинку, кобальту та нікелю) в організмі вагітних жінок. Як відомо, дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) є вузловим компонентом патогенезу залізодефіцитної анемії у вагітних та одним із головних чинників резистентності таких хворих до монотерапії препаратами заліза.

Пероральне призначення Мальтоферу сприяло певній корекції вмісту мікроелементів у сироватці та в еритроцитах. Так, на 7-му добу відновлювалися до фізіологічного сироватковий та еритроцитарний вміст заліза і нікелю, а також сироватковий вміст міді і кобальту. Через 14 днів відновлювався вміст цинку у сироватці. Однак відновлення сироваткового вмісту кобальту і нікелю

було короткочасним – уже на 30-ту добу від початку лікування знову спостерігався їх дефіцит.

Відомо, що рівень насиченості організму залізом є суттєвим чинником, що регулює інтенсивність всмоктування кобальту і цинку у травному тракті. І навпаки, під впливом кобальту підвищується всмоктування заліза в кишечнику. Він виконує роль каталізатора, що сприяє переходу депонованого заліза до складу гемоглобіну нових еритроцитів.

Протягом терапії Мальтофером еритроцитарний вміст цинку суттєво не змінювався. Однак вміст еритроцитарного кобальту прогресивно зменшувався і за 30 діб від початку терапії він був більш ніж у три рази меншим від вихідного. Еритроцитарний вміст нікелю після достовірного підвищення на 7-му та 14-ту добу, наприкінці лікування зменшувався до вихідного рівня.

Завдяки терапії Мальтофером сироватково - еритроцитарний баланс заліза і міді відновлювався, заліза із цинком значно покращувався і дещо покращувався баланс заліза із кобальтом і нікелем.

У сироватці крові відновлювалось фізіологічне співвідношення в парах залізо-мідь і залізо-цинк. За рахунок дефіциту сироваткового кобальту і нікелю зберігався дисбаланс у парах залізо - кобальт і залізо-нікель.

В еритроцитах відновлювався баланс у парах залізо-мідь, а у парі залізо-цинк значно покращувався. Зберігався дисбаланс у парах залізо-кобальт і залізо - нікель.

Аналіз перебігу вагітності і пологів та частоти патологічних станів у новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії та тих жінок, що лікувалися Мальтофером встановив високу його ефективність. У вагітних жінок, що лікувалися Мальтофером з меншою частотою виявлялися несприятливий перебіг вагітності та пологів. Лікування Мальтофером забезпечувало значне зменшення частоти хронічної фетоплацентарної недостатності (7.7% проти 37.8%) передчасного відходження

навколоплідних вод (23,08% проти 35,55%), первинної слабкості пологової діяльності (19,23% проти 24,44%). У жінок, що лікувалися Мальтофером не було жодного випадку тривалого безводного періоду, а також випадків ведення пологів кесаревим розтином. Тоді як у вагітних жінок, що не отримували лікування безводний період більше 10 годин зустрічався у 13,13% випадків, а частота ведення пологів кесаревим розтином становила 22,22%.

Серед новонароджених від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії частка новонароджених з високими показниками за шкалою Апгар (8-9 балів) становила 55,56% (25 дітей), а серед новонароджених від матерів, що лікувалися Мальтофером. – 92,31% (24 новонароджені).

Лікування Мальтофером сприяло зменшенню частоти внутрішньоутробної гіпотрофії I-II ступеня. Вона діагностована у 15,55% (7) дітей від матерів з анемією, що не отримували лікування та не зустрічалася жодного разу у дітей матерів, що лікувалися Мальтофером.

Рання постнатальна адаптація у дітей від матерів, що лікувалися Мальтофером була кращою. Так, грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у 80% (36) дітей, від матерів, що не лікувалися та у всіх дітей, матері яких отримували Мальтофер. У задовільному стані на 5-6 добу життя з пологового будинку виписано відповідно 55,55% (25) та 84,61% (22) новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування та тих, що лікувалися Мальтофером.

Таким чином, наші дослідження та отримані результати свідчать про те, що з метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок, у зв'язку з розвитком у ранні терміни гестаційного процесу дефіциту заліза та мікроелементозу, доцільним є ретельне обстеження показників червоної крові, стану депо заліза і вмісту мікроелементів та корекція дефіциту заліза, дисбалансу мікроелементів (мікроелементозу) чи лікування наявної залізодефіцитної анемії.

З метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок із

залізодефіцитною анемією раціональним є застосування препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза - Мальтоферу.

Вважається, що більшість анемій мають характер полідефіцитних і виникають на тлі недостатньої забезпеченості організму вітамінами та мікроелементами [59, 60]. Метаболізм заліза найбільш тісно пов'язаний з обміном цинку та міді. Між цинком, міддю та залізом у здорових дітей спостерігається взаємний синергізм, при якому достатній рівень одного з елементів забезпечує нормальний рівень іншого. В той же час при розвитку анемії в сироватці крові в парах залізо – мідь, цинк – мідь відзначається антагонізм, а в еритроцитах втрачається синергічний вплив міді на інші мікроелементи.

Нами вивчено вплив терапії препаратом лрЕПО на забезпеченість еритроцитів та сироватки крові мікроелементами, які за даними літератури найбільш тісно пов'язані з еритропоезом.

У дітей, що отримували профілактику РАН Еритропоетином (II групи) до початку та після проведення еритропоетинопрофілактики вміст заліза в еритроцитах переважає концентрацію цинку, а концентрація міді є найменшою. Сироватковий рівень цинку та заліза є практично однаковими при цьому до початку профілактики рівень заліза має тенденцію до зниження відносно рівня цинку, в той час як після завершення еритропоетинопрофілактики навпаки, спостерігається тенденція до зростання рівня заліза відносно рівня цинку.

Вміст заліза, цинку та міді в еритроцитах після еритропоетинопрофілактики залишився незмінним. Однак у сироватці вміст заліза після завершення курсу профілактики РАН достовірно знизився, в той час як рівень міді та цинку суттєво не змінився. Таким чином доза препаратів тривалентного заліза, яка використовувалась нами у схемі профілактики РАН була достатньою для забезпечення адекватного еритропоезу за даних умов, та

запобігала виснаженню еритроцитарного пулу заліза у дітей, що отримували профілактику.

При цьому співвідношення Fe/Cu, Zn/Cu в сироватці крові мають тенденцію до зростання, що свідчить про властиву для передчасно народжених дітей гіпокупремію.

В еритроцитах також спостерігалася тенденція до збільшення співвідношень Fe/Cu та Zn/Cu. Що знову ж таки може пояснюватись схильністю до функціонального дефіциту міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят.

Використання еритропоетинпрофілактики призводило до відновлення кореляції рівнів заліза і цинку в еритроцитах.

Надзвичайно важливо зазначити, що своєчасне профілактичне застосування лрЕПО знижує потребу у трансфузіях еритроцитарної маси у немовлят II-IV ступеня недоношеності майже у 13 разів.

Отже використання лрЕПО з профілактичною метою, починаючи з 2-3 тижня життя, забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених. У меншій частині дітей розвивається анемія легкого ступеня. Використання препаратів лрЕПО активує еритропоез і забезпечує мобілізацію депо заліза. Застосування препаратів тривалентного заліза у дозі 5 мг/кг/доба забезпечує адекватне включення заліза до складу гемоглобіну, при цьому підтримуючи його депо на достатньому рівні і не викликаючи побічних ефектів.

Також нами розглянута ефективність застосування препаратів лрЕПО з метою лікування РАН. Лікування починали при виникненні анемії в середньому на 26 ± 3 добу (з 9 по 46 добу життя)

Для лікування РАН використовували комбінацію препаратів лрЕПО – Епокрин фірми «Біофарма» та препарату тривалентного заліза – Мальтофер фірми “Vifor”. Препарат лрЕПО вводили підшкірно в дозі 150 ОД/кг двічі на

тиждень протягом 4-6 тижнів. Мальтофер призначали в дозі 5 мг/кг на добу перорально (у вигляді крапель) або внутрішньом'язово (при протипоказаннях до перорального застосування) починаючи з 2-го тижня від початку еритропоезисотерапії. До складу лікувального комплексу включали вітамін А перорально в дозі 500 Од/добу, вітамін С - 10 мг/кг/добу, вітамін Е - 2 мг/кг/добу протягом 1-го місяця.

При визначенні вмісту мікроелементів в сироватці крові до початку лікування виявлено тенденцію до зниження вмісту сироваткового заліза, міді та цинку відносно II групи. Рівень вмісту заліза та цинку у еритроцитах також мали тенденцію до зниження відносно II групи, одночасно вміст міді в еритроцитах мав тенденцію до збільшення, що можна вважати проявом дисбалансу мікроелементів у еритроцитах дітей з РАН.

Після проведення курсу лікування вміст міді та заліза в сироватці крові мав тенденцію до зменшення, а вміст цинку навпаки мав тенденцію до збільшення і дещо наближувався до відповідного показника у IV групі.

При цьому достовірно збільшується співвідношення між вмістом цинку та міді в сироватці крові, тоді як співвідношення між рівнем заліза та міді, а також заліза та цинку практично не змінюється. Враховуючи зміну цих співвідношень, а також зменшення рівня заліза в сироватці можна казати про наявність відносного дефіциту міді, хоча абсолютна її кількість достовірно не змінилася.

При аналізі взаємовідносин між цими трьома мікроелементами в еритроцитах на початку лікувального курсу спостерігається тенденція до зниження коефіцієнта Fe/Zn та Zn/Cu відносно II групи. Після проведення курсу лікування спостерігається відновлення співвідношення між залізом та цинком. В той же час співвідношення між цинком та міддю не змінюється, а коефіцієнт Fe/Cu – зменшується.

При вивченні кореляційних взаємозв'язків між цим мікроелементами спостерігаємо практичну відсутність кореляційних зв'язків між цими мікроелементами у сироватці крові до початку лікування.

Після проведення лікувального курсу з'являється сильний достовірний взаємозв'язок між залізом та міддю, а також цинком та міддю в сироватці крові, що може характеризувати мідь, як лімітуючий фактор для використання заліза та цинку. Також наприкінці лікування виникає достовірний середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом заліза та міді в еритроцитах.

Отже, обмін заліза в організмі тісно пов'язаний з такими елементами як мідь та цинк. При розвитку РАН, що відбувається в умовах абсолютної гіпокупремії характерної для передчасно народжених немовлят, спостерігається синергічний вплив міді на вміст заліза та цинку в еритроцитах та сироватці крові, що можливо пояснюється виникненням також і функціонального дефіциту міді в наслідок її активного використання при стимуляції еритропоезу.

Особливо важливим є факт зменшення застосування трансфузій еритроцитарної маси підчас проведення курсу лікування препаратами лрЕПО. Цей показник був майже у 2 рази меншим ніж у групі порівняння.

Таким чином, лікування РАН препаратами людського рекомбінантного еритропоетину та тривалентного заліза призводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у трансфузіях еритроцитарної маси. Гарантує достатнє забезпечення організму залізом, запобігаючи при цьому його перевантаженню.

Профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів, на відміну від застосування вказаного комплексу після розвитку анемії, забезпечує більш високі гематологічні показники, стабільно високий кореляційний зв'язок між гематологічними показниками протягом всього періоду спостереження, запобігає виникненню дисбалансу заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові. До того ж частота переливань

еритроцитарної маси у групі профілактики була у 5 разів меншою ніж у групі лікування. Тобто профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів є більш доцільним та гарантує кращі результати, ніж його застосування після виникнення анемії.

Комплексна феро - вітамініотерапія у дітей раннього віку із ЗДА активує еритропоедин - синтезувальну функцію, відновлює вміст і фізіологічний баланс міді та цинку, що сприяє розблокуванню функціонального дефіциту заліза та забезпечує більший приріст показників червоної крові.

Слід відзначити, що в обох групах дітей максимальний приріст феритину зафіксовано на 14-15-ту добу лікування, а гемоглобіну – на 30-40-ву добу. Це свідчить про те, що внутрішньом'язово введене залізо спочатку надходить в депо, а вже потім використовується для синтезу гемоглобіну.

Таким чином, при внутрішньом'язовому застосуванні Мальтоферу вже наприкінці 2-го тижня від початку лікування відновлювалося депо заліза. При пероральному застосуванні препаратів заліза аналогічні позитивні зміни можливі лише після завершення базисного та реабілітаційного курсу феротерапії (загалом 18-20 тижнів). Тобто діти вимушені ще 5 місяців після встановлення діагнозу ЗДА і початку лікування мати сидеропенію, яка може поглиблювати вже існуючі негативні наслідки анемії. Постає питання: „Навіщо продовжувати негативний вплив ЗДА на організм дитини, якщо можна вже через 2 тижні мати відновлене депо?“. До того ж внутрішньом'язове застосування дозволяє зменшити витрати на лікування на 24,4%. Крім того, при правильному розрахунку дози, дотриманні техніки та режиму введення лікарського засобу зводиться нанівець можливість ускладнень та побічної дії препарату.

Отже, внутрішньом'язове використання Мальтоферу і, особливо, Мальтоферу з вітамінним комплексом А, С, Е є сучасним, високоефективним, безпечним та економічним методом лікування ЗДА у дітей і може бути запровадженим в практиці лікарів – педіатрів, сімейних лікарів та гематологів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та фізіологічного балансу мікроелементів у сироватці крові та еритроцитах, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

2. Використання для лікування РАН комплексу препаратів, а саме Епокрину, Мальтоферу та вітамінів А,С,Е призводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у гемотрансфузіях.

3. Порівняно з моноферотерапією комплексна феро - вітамінотерапія у дітей із залізодефіцитною анемією викликає довготривалу активацію еритропоетин - синтезувальної функції, що сприяє стимуляції еритропоезу, розблокуванню функціонального дефіциту заліза та вірогідно більшому підвищенню показників червоної крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок найбільш раціональним є застосування препарату Мальтофер.

2. З метою лікування ранньої анемії недоношених доцільно використовувати препарат людського рекомбінантного еритропоетину – Епокрин у дозі 150 ОД/кг підшкірно двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів, що призводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у гемотрансфузіях.

3. Для запобігання виникненню та зменшення ступеня тяжкості анемії у передчасно народжених немовлят необхідне використання людського рекомбінантного еритропоетину з профілактичною метою, починаючи з 2-3 тижня життя, в дозі 150 ОД/кг підшкірно двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів. Показанням до застосування препарату профілактичною метою є недоношеність II – IV ступеня.

4. Під час застосування людського рекомбінантного еритропоетину необхідно призначати препарати заліза в дозі 5 мг/кг на добу, оскільки стимуляція синтезу еритроцитів викликана еритропоетином призводила до посилення використання сироваткового заліза, прискорення мобілізації депо заліза та викликає необхідність його поповнення.

5. Внутрішньом'язове застосування Мальтоферу у дітей раннього віку має значні переваги порівняно з пероральним використанням його форм. Воно сприяє значному зменшенню тривалості та вартості курсу лікування, більш швидкому відновленню депо заліза та показників червоної крові.

6. З метою підвищення ефективності феротерапії та індукції синтезу еритропоетину у дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією слід використовувати вітамінний комплекс А, С, Е. Вітамін А доцільно призначати в дозі 1000 ОД/добу, вітамін С - в дозі 10 мг/кг/добу, вітамін Е - 2 мг/кг/добу протягом щонайменше 1-го місяця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пясецкая Н.М. Анемии новорожденных: Учебно-методическое пособие для врачей. - К: Поліфаст, 1999. - 36 с.
2. Проценко О.О., Мазорчук Б.Ф. Аліментарні та соціальні аспекти росту частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних. 10-й з'їзд педіатрів України // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - № 4. - С. 199-201.
3. Абі Салех Салім Бріка. Проблема залізодефіцитної анемії при вагітності на сучасному етапі // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1997. - № 4. - С. 87-90.
4. Розыева Э.Д. Патогенез, профилактика и лечение анемии беременных у жительниц Туркменской ССР: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.01.01/Київський мед. ін-т. - К., 1991. – 30 с.
5. Wintroube M.M., Lukens J.N., Lee G.R. The approach to the patient with anemia // Wintrobe's Clinical Hematology/ 9th Ed. /Ed by G.R.Lee, T.C.Bithell, J.Forster et al. – Philadelphia, London, 1993. – V.1. – P. 715-744.
6. Бондар Е.В. Ранняя диагностика гестоза у беременных с риском развития железодефицитной анемии. // Репродуктивное здоровье женщины.- 2006. – N 1 (25). - С. 100-101.
7. Коломейчук В.М., Нізова Н.М. Комплексне з голкорексфлексотерапією лікування залізодефіцитних анемії у вагітних // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. №1. – С. 75-76.
8. Васюк Р.А. Профілактика гіпогалакції у жінок з анемією вагітних: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.01 / Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика. - К., 1999. - 19 с.
9. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения (справочник). – К.: Фахівець. – 1999. – 288 с.

10. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Терапевтический архив. – 1990. - Т.62. - № 11. – С.141-145.
11. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М. – 1999. – 815 с.
12. Деркач І.А. Корекція анемії у хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності при підготовці до трансплантації нирки: Автореф. дис...канд. мед. наук. - Київ, 1999.
13. Ovali F., Samanci N., Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin // *Pediatr. Res.*- 1996. – Vol. – 39. – N5. – P.831-834.
14. Пясецька Н.М. Анемія недоношених: новий підхід на проблему //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - 1998. - Т.2. - В.7. - С. 534-541.
15. Майданник В.Г., Маркевич В.Е., Лоза С.Н., Пилипець І.В. Значення еритропоєтину в патогенезі ранньої анемії у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 2000. - № 2. - С.22-24.
16. Иванов Д., Кушніренко С., Иванова Т. Еритропоєтиндефіцитна анемія та її медикаментозна корекція // Ліки України. – 2003. - № 4. – С.11-12.
17. D’Anna R., Scilipoti A. Erythropoietin in the treatment of anemia in nephropathic pregnant women. Case report // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 23. - N4. – P.252-254.
18. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Сравнительная оценка эффективности препаратов железа при лечении железodefицитной анемии у беременных // Акушерство и гинекология. - 1994. - №6. – С.16-18.
19. Cheung W.K., Goon B.L., Mary B.A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 4” 412-423.

20. Лоза С.М. Забезпеченність еритропоетином та стан депо заліза і міді у недоношених новонароджених з ранньою анемією: Автореф. дис... канд.мед.наук. – Харків. – 2001. – с.20.

21. Значення еритропоетину в патогенезі ранньої анемії недоношених дітей / Майданник В.Г., Маркевич В.Е., Лоза С.М. Пилипець І.В., Кампі Ю.Ю. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 22-24.

22. Горобець Н.І. Вітамінний та мікроелементний статус дітей перших чотирьох років життя з латентним дефіцитом заліза та залізодефіцитними анеміями // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - №1. - С. 28-32.

23. Фавье А. Железодефицитная анемия: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов // Перинатологія та педіатрія. – 2000. - № 1. – С. 54-55.

24. Захарова И.Н., Скоробагатова Е.В., Обычная Е.Г., Коровина Н.А. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция // Педіатрія. – 2007. - №3. – с.112-118.

25. Резниченко Ю.Г., Павлюченко Н.П, Резниченко Г.И., Частухина А.О. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у беременных с анемией и их новорожденных. // Лабораторная диагностика. - 1999. - №2. - С. 23-25.

26. Маркевич В.Е., Пилипець І.В. Вміст мікроелементів еритроцитах новонароджених дітей від матерів з анемією вагітних. Матеріали спільної українсько-польської науково практичної конференції неонатологів „Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим” 30 травня – 1 червня 2000 р. - Київ. - С.120.

27. Пясецкая Н.М. Современные аспекты патогенеза ранней анемии у недоношенных новорожденных // Перинатологія та педіатрія. - 1999. - №3. - С.12-14.

28. Linderkamp O., Zilow EP., Zilow G. The critical hemoglobin value in newborn infants, infants and children // Beitrage zur Infusionstherapie. - 1992. - Vol.30. - P. 235-264.

29. Andriessen P., Kollee LA., Dijk BA. Effect of age of erythrocyte concentration administered to premature infants: a retrospective study // Tijdschrift voor Kindergeneeskunde. - 1993. - Vol.61, №3. - P. 82-87.

30. Ярочкин В.С. Гипоксия тканевого периферического шунтирования при массивном переливании эритроцитов и цельной крови // Гематология и трансфузиология. – 1995. – №3. – С.19-23.

31. Strauss R.G. Managing the anemia of prematurity: red blood cell transfusion versus recombinant erythropoietin. // Transfus Med Rev. – 2001 jul; 15(3): 213-223.

32. Wang TS., Lee C.C., Deng H.H. et al. The effect of recombinant human erythropoietin in treating the anemia of prematurity // Acta Paediatrica Sinica. - 1995. - Vol.36, №2. - P.121-127

33. Румянцев Е.Б., Румянцев А.Г. Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения // Гематология и трансфузиология.–2000.–Т.45, №6.–С.4-8.

34. Zachee P. Controversies in selection of epoetin dosages. Issues and answers // Drugs. - 1995. -Vol.49, №4. - P. 536-547

35. Hou S. Pregnancy and birth control in CAPD patients // Advances in Peritoneal Dialysis. - 1993. - Vol.9. - P. 173-176.

36. Meyer MP, Sharma E, Carsons V. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. // Arch Dis child Fetal Neonatal Ed. 2003 Jan; 88(1): F41-5.

37. Warady BA, Arar MY, Lerner G, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease // Pediatr Nephrol 2006. - № 21. – P.1144-1152.

38. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей (Руководство для врачей). – М.: TERPOL, 2001. – 64 с.
39. Дука К.Д., Васильева Т.Л., Данилова С.В. та ін. Корекція порушень залізодефіцитних станів при анемії у дітей раннього віку препаратом Гемофер – краплі // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – №2. – С. 12-15.
40. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. Проблемы терапии железодефицитной анемии у детей // Педиатрия. – 2002. – №6. – С. 4-10.
41. Jacobs P., Wood I., Bird A.R. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia // Hematology. – 2000. – Vol. 5. – P. 77-83.
42. Глебова Л.П., Майданник В.П. Залізодефіцитна анемія у дітей та її лікування препаратом Гемофер (Матеріали 10 з'їзду педіатрів України) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – №4. – С.74.
43. Павлова М.П. Руководство по гематологическим болезням у детей. – Минск: Высшая школа, 1988. – 271 с.
44. Матвеева Н.П., Каплан М.А., Словентантор В.Ю. Комплексная радиоизотопная оценка эффективности препарата Феррум Лек у больных железодефицитной анемией // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т.38, №7. – С.33-35.
45. Geisser P., Baer M., Schaub E. Structure / histotoxicity relationship of parenteral iron preparations // Drug Research. – 1992. –Vol. 42.–P. 1439-1452.
46. Соболева М.К., Кольцов О.В. Острые отравления ферросодержащими препаратами у детей // Педиатрия. – 2002. – №5. – С.74-80.
47. Видиборець С.В. Патогенетичне лікування залізодефіцитних анемії // Ліки. – 1999. – №5-6. – С.54-59.
48. Мальтофер® (Монографія), Vifor International Inc., 2001. – 96 с.

49. Маркевич В.Е., Пилипець І.В. Вплив анемії вагітних на еритропоез у новонароджених дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №3. – С.30-34.

50. Горобець Н.І. Вітамінний та мікроелементний статус дітей перших чотирьох років життя з латентним дефіцитом заліза та залізодефіцитними анеміями // Перинатологія та педіатрія. – 2000. – №1. – С.28-32.

51. Пилипець І.В., Лобода А.М. Функціональний дефіцит заліза у новонароджених та його корекція вітамінним комплексом // Матеріали V Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 108.

52. Марченко Т.З., Орач О.С., Семенюк О.В. та ін. Анте- та постнатальна реабілітація дітей раннього віку, які народилися у матерів із дефіцитом заліза під час вагітності (Матеріали 10 з'їзду педіатрів України) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – №4. – С.24.

53. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J. et al. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 1-11.

54. Kohli-Kumar M. Screening for anemia in children: AAP recommendations – a critique // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108, №3. – P. 55-56.

55. Kreuzer M., Kirchgessner M. Kinetics of Fe(III)-hydroxide polymaltose supplied orally, intravenously and intramuscularly to rats as obtained by radiotracer techniques // Trace Elements in Medicine. – 1991. – Vol.8. – P. 43-52.

56. Горобець Н.І. Ферокінетика, гемопоез, вітамінний і мікроелементний статус у дітей раннього віку з залізодефіцитними станами та корекція їх порушень: Автореф. дис... к. мед. наук: 14.01.10 / Націон. мед. університет. ім. О.О. Богомольця. – К., 2000. – 20 с.

57. Kapur D., Agarwal K.N., Agarwal D.K. Nutritional anemia and its control // Indian J. Pediatr. – 2002. – Vol. 69, №7. – P. 607-616.

58. Гайдукова С.М., Видиборець С.В. Проблема мікроелементозів у гематології // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. – №1(2). – С. 10 – 14.
59. Soylu Hanifi, Özgen Ünsal, Babalyoglu Mustafa et al. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in Istanbul // Turkish Journal of Hematology. – 2001. –Vol. 18, № 1. – P. 19-25.
60. Adamson J.W., Eschbach J.W. Erythropoietin for end-stage renal disease // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, №9. – P. 625-627.

