

Долгосрочное влияние железа, витамина Е и фолиевой кислоты на показатели красного ростка кроветворения у детей, родившихся недоношенными

Н.В. Коротаева^{1,2}, Л.И. Ипполитова¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Российская Федерация

²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», 394066, Воронеж, Российская Федерация

Long-term effects of iron, vitamin E, and folate on hematopoiesis red germ parameters in preterm infants

N.V. Korotaeva^{1,2}, L.I. Ippolitova¹

¹Burdenko Voronezh State Medical University, 394036, Voronezh, Russian Federation

²Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, 394066, Voronezh, Russian Federation

Ранняя анемия недоношенных — одно из наиболее частых патологических состояний, встречающихся у недоношенных новорожденных. В настоящее время остаются актуальными исследования, направленные на выявление новых методов консервативной коррекции анемий у недоношенных новорожденных с целью предотвращения прогрессирования данного патологического процесса и снижения частоты инвазивных методов коррекции тяжелого анемического синдрома.

Цель исследования: оценка сравнительной эффективности применения железа, витамина Е и фолиевой кислоты в качестве препаратов выбора для профилактики и лечения анемии недоношенных детей.

Материалы и методы. Исследование включало в себя 85 недоношенных детей из группы риска по развитию ранней анемии, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. В рамках стандартного протокола лечения и выхаживания данного контингента детей, были назначены лекарственные препараты (витамин Е, фолиевая кислота, препараты железа). В установленные декретированные сроки — 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев — у вошедших в исследование детей производилась оценка уровней гемоглобина, эритроцитов и ферритина.

Результаты исследования. Было установлено, что в долгосрочной перспективе использование препаратов железа в дозе 2 мг/кг/сут с целью профилактики развития анемии у недоношенных новорожденных имело наибольшую эффективность (показатели ферритина к концу 7 недели жизни в данной группе детей имели самые максимальные значения, $p<0,05$). В отношении использования витамина Е и фолиевой кислоты наблюдалась обратная динамика — у новорожденных, не получавших рутинно данные лекарственные препараты, показатели ферритина, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита превалировали или же оставались в равных значениях с аналогичными показателями у детей, получавших данные лекарственные средства рутинно ($p<0,05$).

Заключение. Определены наиболее эффективные дозы препаратов, использующиеся для профилактики развития анемии недоношенных, согласно установленным стандартным протоколам лечения.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, ранняя анемия, фолиевая кислота, витамин Е, препараты железа, первый год жизни, катамнез

Для цитирования: Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И. Долгосрочное влияние железа, витамина Е и фолиевой кислоты на показатели красного ростка кроветворения у детей, родившихся недоношенными. РОС ВЕСТН ПЕРИНАТОЛ И ПЕДИАТРИИ 2025; 70:(6): 36–43. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-36-43

Early anemia of premature infants is one of the most common pathological conditions found in premature newborns. Currently, there are still relevant studies aimed at identifying new methods of conservative correction of anemia in premature newborns in order to prevent the progression of this pathological process and reduce the frequency of invasive methods of correction of severe anemia syndrome.

The aim of the study was to evaluate the comparative effectiveness of iron, vitamin E and folic acid as drugs of choice for the prevention and treatment of early anemia in premature infants.

Materials and methods. The study included 85 premature infants at risk of developing early anemia who were treated in the Department of Pathology of newborns and premature infants. As part of the standard protocol for the treatment and care of this contingent of children, medications (vitamin E, folic acid, iron preparations) were prescribed in appropriate preventive dosages. Within the prescribed time limits — 3 months, 6 months, 9 months and 12 months — the children included in the study were assessed for hemoglobin, erythrocytes and ferritin levels.

The results of the study. It was found that in the long term, the use of iron preparations at a dose of 2 mg/kg/day to prevent the development of early anemia in premature newborns was most effective (ferritin values by the end of the 7th week of life in this group of children had the highest values, $p<0.05$). With regard to the use of vitamin E and folic acid, the opposite dynamics were observed — in newborns who did not receive these medications on a routine basis, the indicators of ferritin, erythrocytes, hemoglobin and hematocrit prevailed or remained in equal values with similar indicators in children who received these medications on a routine basis ($p<0.05$).

Conclusion. The most effective doses of drugs that are routinely used as drugs of choice for the prevention of early anemia in newborns have been determined.

Ключевые слова: newborns, early anemia, folic acid, vitamin E, iron preparations.

For citation: Korotaeva N.V., Ippolitova L.I. Long-term effects of iron, vitamin E, and folate on hematopoiesis red germ parameters in preterm infants. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2025; 70:(6): 36–43 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-36-43

© Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., 2025

Адрес для корреспонденции: Коротаева Наталья Владимировна — к.м.н., доцент кафедры неонатологии и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; врач неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра Воронежской областной клинической больницы № 1; ORCID: 0000-0001-5859-7717

E-mail: korotaeva.nv@mail.ru

Ипполитова Людмила Ивановна — д.м.н., зав. кафедрой неонатологии и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, внештатный неонатолог Воронежской области; ORCID: 0000-0001-7076-0484

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д.10

В настоящее время наиболее проблемным направлением практической неонатологии является изучение особенностей выхаживания глубоко недоношенных детей в связи с развитием у данной когорты огромного количества осложнений [1]. Одним из таких осложнений является развитие ранней анемии недоношенных [2]. Основными причинами реализации данного патологического состояния является недостаточная выработка эритропоэтина, флеботомические потери ввиду плановых заборов анализов крови (с целью проведения необходимого спектра лабораторно-диагностических исследований), неблагоприятные факторы пре- и постнатального периода (например, тяжелый врожденный инфекционный процесс, геморрагическое поражение ЦНС и т.д.) [3]. Длительное существование у недоношенного ребенка анемического синдрома приводит к нарушению адекватной перфузии в различных органах и тканях, что приводит к их кислородному голоданию [5, 6]. При тяжелом течении данного патологического состояния таким детям часто требуется проведение трансфузии донорских эритроцит-содержащих сред, что сопряжено с большим количеством осложнений [7]. Таким образом, в настоящее время все еще остаются актуальными исследования, направленные на выявление новых методов консервативной коррекции анемий у недоношенных новорожденных с целью предотвращения прогрессирования данного патологического процесса и снижения частоты инвазивных методов коррекции тяжелого анемического синдрома [8].

Цель исследования: оценка сравнительной эффективности применения железа, витамина Е и фолиевой кислоты в качестве препаратов выбора для профилактики и лечения анемии недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено рандомизированное проспективное исследование с участием 85 детей с весом при рождении менее 1500 г (гестационный возраст 24–33 недели), находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. Исследование инициировано на кафедре неонатологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет». Забор и проведение всех необходимых лабораторных исследований проводились в рамках стандартных протоколов лечения. Набор участников исследования и регистрация результатов проводились с января 2022 по январь 2024 года. Пациенты наблюдались с момента установки диагноза «ранняя анемия новорожденных» и до достижения ими возраста 12 месяцев. Критериями исключения были отказ официальных законных представителей ребенка в участие на каком-либо этапе исследования; отсутствие необходимых данных в медицинской документации ребенка; нали-

чие в анамнезе у детей информации о трансфузиях эритроцит-содержащих компонентов.

У новорожденных в возрасте 7–8 недель с установленным диагнозом «ранняя анемия недоношенных» или находящихся в группе риска по развитию данного состояния был произведен забор крови с целью определения уровня ферритина (повторные заборы уровня ферритина не производились ввиду технических возможностей лаборатории). Согласно стандартному протоколу лечения с профилактической целью у данной группы новорожденных были назначены витамин Е – 5–10 мг/сут, фолиевая кислота – 100 мкг/сут, препараты железа – 2–5 мг/кг/сут после окончания курса эритропоэтина в дозе 750 ЕД/кг/нед в течение 6 недель (оценивалась эффективность использования данных лекарственных средств в качестве меры профилактического лечения поздней анемии новорожденных). В установленные декретированные сроки – 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев – у вошедших в исследование детей производилась оценка уровней гемоглобина, эритроцитов и ферритина в соответствии со стандартным протоколом ведения данной когорты детей. Необходимые лабораторные показатели брались из данных медицинской документации отделения катамнеза.

По каждому из оцениваемых критериев были сформированы по 2 исследуемые группы. Для препаратов железа: 1 группа – дети, получившие препараты железа в дозе 2 мг/кг/сут, 2 группа – 5 мг/кг/сут. Для витамина Е и фолиевой кислоты: 1 группа – дети, получавшие выбранный препарат, 2 группа – дети, в чье лечение данный препарат не был включен.

Все новорожденные, вошедшие в исследование, получали необходимую нутритивную поддержку в виде энтерального кормления (при наличии грудного молока – вскармливание проводилось с использованием данного субстрата, при недостаточной белково-энергетической нагрузке – с добавлением фортификатора; при отсутствии грудного молока – специализированной смесью для недоношенных новорожденных). Дополнительное разделение в исследуемых группах по виду энтерального вскармливания не проводилось. Прикормы вводились согласно национальному календарю в специально установленные декретированные сроки с 4 месяцев.

Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 246000, Российской Федерации), протокол № 4 от 05.12.2019 года).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. В случае отсутствия информации по какому-либо из оцениваемых критериев данные новорожденные исключались из исследования. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6

(разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Статистически значимые показатели определялись при $p < 0,05$.

Результаты

Была произведена оценка лабораторных показателей 85 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом от 27 до 33 недель (Me 29,5 [28, 00; 31,00]), с весом менее 1500 г (Me 1240 [997,50; 1405,00]), из которых на мужской пол приходится — 48% ($n=41$), на женский — 52% ($n=44$). Средние значения окружности головы при рождении 26,00 [24, 00; 28,00], окружности грудной клетки 25,00 [22, 50—26,00]. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте 4,00 [3, 00—5,00], на 5 минуте 6,00 [5, 00—6,00].

Нами был проведен анализ влияния различных профилактических доз препаратов железа (2 мг/кг и 5 мг/кг) на показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Было установлено, что дети, получавшие препараты железа в дозе 2 мг/кг/мин, имели более высокие показатели ферритина в возрасте 7–8 недель, чем те, кто получал препарат в дозе 5 мг/кг ($p < 0,01$). При оценке взаимосвязей между показателями гемоглобина/эритроцитов у детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев и дозой препарата железа статистически значимые различия получены не были. Шансы на наступление комбинированного исхода (снижение гемоглобина ниже 105 г/л и/или ферритина ниже 15 мкг/л

на 1 году жизни) в группе детей, которые получали железо в дозе 5 мг/кг, были ниже в 1,946 раза по сравнению с группой получавших 2 мг/кг (различия шансов не были статистически значимыми — ОШ = 0,514; 95% ДИ: 0,179 — 1,479).

Также нами был проведен анализ влияния назначения витамина Е в профилактической дозе 5–10 мг/сут на показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Было установлено, что у детей, получавших витамин Е в дозе 5–10 мг/сут показатели ферритина в возрасте 7–8 недель были в 2 раза выше, чем у тех, кто не получал профилактически данный препарат. Шансы на наступление комбинированного исхода (снижение гемоглобина ниже 105 г/л и/или ферритина ниже 15 мкг/л на 1 году жизни) в группе детей, которые получали витамин Е, были ниже в 2,738 раза, по сравнению с группой не получавших данный лекарственный препарат, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,365; 95% ДИ: 0,135 — 0,992). Однако если детально изучить полученные средние значения оцениваемых показателей между исследуемыми группами детей, то можно увидеть, что у тех новорожденных, кто рутинно не получал с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных препараты витамина Е, значения гемоглобина, эритроцитов, ферритина и гематокрита практически не отличались, причем в большинстве случаев у детей из 1 группы (дети, не получавшие рутинно данный лекарственный препарат) оцениваемые показатели были выше. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о том, что выраженной эффективности витамина Е в качестве препарата выбора в профилактике ранней анемии недоношенных нет.

Также нами был проведен анализ влияния применения фолиевой кислоты в дозе 1 мг на показатели ферритина, гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. Данные представлены в таблице 3.

При детальном изучении полученных результатов можно сделать вывод о том, что дети, получавшие в качестве профилактики ранней анемии недоношенных препараты фолиевой кислоты, имели более высокие показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в возрасте 3 мес. Однако в динамике данная тенденция изменяется. При физиологическом росте ребенка оцениваемые показатели в группе детей, не получавших рутинно препараты фолиевой кислоты, имели более высокие абсолютные значения. На основании данного заключения можно сделать вывод, что рутинное применение данного препарата в качестве препарата-выбора для профилактики анемии у недоношенных новорожденных обосновано только до достижения ими трехмесячного возраста, дальнейшее его использование нецелесообразно.

Обсуждение

В настоящее время существует ограниченное количество данных, отражающих влияние витамина Е на показатели красного ростка крови. Изучено только лишь несколько основополагающих механизмов: во-первых, витамин Е в организме ребенка выполняет роль антиоксиданта, защищающего мембранные эритроцитов от внешних экзогенных агрессивных воздействий; во-вторых, он незначительно стимулирует процессы эритропоэза плода и новорожденного. В данных современной литературы единого мнения об эффективности применения данного лекарственного средства в качестве препарата выбора для лечения и профилактики анемии на данный момент нет [9, 10].

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что средние значения гемоглобина, эритроцитов, ферритина и гематокрита у детей, рутинно получавших витамин Е, в сравнение с теми, кто не получал данных препарат, практически не отличались. В исследовании, проведенном М.А. Pathak и соавторами, были получены аналогичные данные. Авторы установили, что пероральный прием витамина Е в дозе 50 ЕД/сут не усиливает реакцию показателей красного ростка крови у недоношенных новорожденных на проводимую терапию. В том числе не было выявлено положительного эффекта от комплексного применения данного препарата в компиляции с препаратами железа и эритропоэтина в сравнении с группой плацебо [10]. Ретроспективный анализ 70 испанских младенцев, поступивших в отделение интенсивной терапии IV уровня с установленным диагнозом гемолитическая анемия, показал, что у детей, в чье лечение рутинно

включали витамин Е, не наблюдалось улучшения показателей гематологического статуса [11].

Таблица 1. Анализ лабораторных показателей в зависимости от дозы препаратов железа, $M \pm SD / Me$ ($n=85$)

Table 1. Analysis of laboratory parameters depending on the dose of iron preparations, $M \pm SD / Me$ ($n=85$)

| Показатели | Категории | Доза препаратов железа | | | <i>p</i> |
|---------------------------------|-----------|------------------------|-----------------------|----------|----------|
| | | $M \pm SD / Me$ | 95% ДИ $Q_1 - Q_3$ | <i>n</i> | |
| Ферритин в 7–8 недель (мкг/л) | 2 мг/кг | 79,33 ± 12,83 | 65,87 – 92,80 | 6 | < 0,001* |
| | 5 мг/кг | 34,77 ± 13,18 | 26,81 – 42,73 | 13 | |
| Hb 3 мес. (г/л) | 2 мг/кг | 109,37 ± 13,87 | 105,38 – 113,35 | 49 | 0,635 |
| | 5 мг/кг | 111,38 ± 12,17 | 104,03 – 118,74 | 13 | |
| Hb 6 мес. (г/л) | 2 мг/кг | 120,00 | 111,00 – 129,00 | 45 | 0,313 |
| | 5 мг/кг | 117,50 | 112,00 – 124,25 | 12 | |
| Hb 9 мес. (г/л) | 2 мг/кг | 124,00 | 117,00 – 129,00 | 39 | 0,628 |
| | 5 мг/кг | 119,50 | 118,00 – 127,00 | 10 | |
| Hb 12 мес. (г/л) | 2 мг/кг | 124,37 ± 10,11 | 121,37 – 127,37 | 46 | 0,128 |
| | 5 мг/кг | 129,23 ± 9,65 | 123,40 – 135,06 | 13 | |
| Эр 3 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 мг/кг | 3,64 ± 0,49 | 3,50 – 3,78 | 49 | 0,846 |
| | 5 мг/кг | 3,67 ± 0,42 | 3,42 – 3,93 | 13 | |
| Эр 6 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 мг/кг | 3,96 ± 0,45 | 3,83 – 4,09 | 45 | 0,403 |
| | 5 мг/кг | 4,03 ± 0,20 | 3,91 – 4,16 | 12 | |
| Эр 9 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 мг/кг | 4,06 ± 0,45 | 3,91 – 4,20 | 39 | 0,677 |
| | 5 мг/кг | 4,12 ± 0,30 | 3,90 – 4,34 | 10 | |
| Эр 12 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 мг/кг | 4,11 ± 0,60 | 3,93 – 4,28 | 46 | 0,303 |
| | 5 мг/кг | 4,31 ± 0,66 | 3,91 – 4,70 | 13 | |
| Ht 3 мес. (%) | 2 мг/кг | 31,57 ± 3,45 | 27,94 – 35,19 | 6 | 0,627 |
| | 5 мг/кг | 32,58 ± 2,38 | 28,79 – 36,36 | 4 | |
| Ht 6 мес. (%) | 2 мг/кг | 31,83 ± 5,64 | 22,86 – 40,80 | 4 | 0,679 |
| | 5 мг/кг | 33,06 ± 2,79 | 29,59 – 36,53 | 5 | |
| Ht 9 мес. (%) | 2 мг/кг | 36,00 | 35,42 – 36,95 | 6 | 0,302 |
| | 5 мг/кг | 33,60 | 32,45 – 36,30 | 3 | |
| Ht 12 мес. (%) | 2 мг/кг | 37,37 ± 3,22 | 34,39 – 40,35 | 7 | 0,412 |
| | 5 мг/кг | 35,00 ± 6,11 | 25,27 – 44,73 | 4 | |

Примечание: Hb – уровень гемоглобина, Эр – показатель эритроцитов, Ht – показатель гематокрита; * – $p < 0,05$.

был включен витамин Е, лабораторные показатели быстрее выравнивались до нормативных, причем наиболее выраженный лечебный эффект наблюдался у тех новорожденных, кто исходно имел показатели гематокрита $\leq 26\%$ и ретикулоциты более 36,1% [9].

Аналогичная картина складывается и в отношении фолиевой кислоты. В организме недоношенного новорожденного фолиевая кислота выполняет роль кофактора, стимулирующего процессы пролиферации эритробластов на всех этапах их дифференцировки. По результатам проведенного нами исследования, было установлено, что до 3 месяцев дети, получавшие в качестве профилактики ранней анемии недоношенных препараты фолиевой кислоты, имели более высокие показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. При последующем постнатальном росте и развитии статистически значимой разницы

в значениях оцениваемых лабораторных маркеров выявлено не было, что косвенно может говорить о нецелесообразности использования данного препарата у более старших возрастных групп детей. В данных современной литературы сведения о терапевтической эффективности применения фолиевой кислоты у новорожденных очень ограничены. Так, в ранее проведенных исследованиях было установлено, что использование компиляции таких препаратов как витамин B12 (в дозе 3 мкг/кг/сут), фолиевой кислоты (в дозе 100 мкг/кг/сут) и эритропоэтина способствует более эффективному лечению анемии у новорожденных детей [11]. Помимо этого, были найдены данные о том, что у детей с длительно сохраняющимися признаками анемического синдрома на протяжении 3 месяцев ряд европейских медицинских центров использует фолиевую кислоту в дозе

Таблица 2. Анализ динамики лабораторных показателей в зависимости от применения витамина Е, $M \pm SD / Me (n=85)$
Table 2. Analysis of the dynamics of laboratory parameters depending on the use of vitamin E, $M \pm SD / Me (n=85)$

| Показатели | Категории | Витамин Е | | | <i>p</i> |
|----------------------------------|-----------|--------------------|-----------------------|----------|----------|
| | | $M \pm SD / Me$ | 95% ДИ $Q_1 - Q_3$ | <i>n</i> | |
| Ферритин в 7–8 недель (мкг/л) | 2 группа | 86,50 | 85,25 – 87,75 | 2 | 0,045* |
| | 1 группа | 40,00 | 30,00 – 55,00 | 17 | |
| Hb 3 мес. (г/л) | 2 группа | 108,98 \pm 13,85 | 104,82 – 113,14 | 45 | 0,444 |
| | 1 группа | 111,94 \pm 12,51 | 105,51 – 118,37 | 17 | |
| Hb 6 мес. (г/л) | 2 группа | 120,00 | 112,50 – 129,25 | 40 | 0,432 |
| | 1 группа | 118,00 | 110,00 – 125,00 | 17 | |
| Hb 9 мес. (г/л) | 2 группа | 126,00 | 117,00 – 129,50 | 35 | 0,268 |
| | 1 группа | 119,50 | 118,00 – 123,25 | 14 | |
| Hb 12 мес. (г/л) | 2 группа | 124,47 \pm 9,70 | 121,37 – 127,58 | 40 | 0,292 |
| | 1 группа | 127,47 \pm 11,00 | 122,17 – 132,78 | 19 | |
| Эр. 3 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 группа | 3,65 \pm 0,50 | 3,50 – 3,80 | 45 | 0,915 |
| | 1 группа | 3,64 \pm 0,42 | 3,42 – 3,85 | 17 | |
| Эр. 6 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 группа | 4,01 \pm 0,43 | 3,87 – 4,15 | 40 | 0,300 |
| | 1 группа | 3,90 \pm 0,33 | 3,73 – 4,07 | 17 | |
| Эр. 9 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 группа | 4,09 \pm 0,45 | 3,94 – 4,25 | 35 | 0,559 |
| | 1 группа | 4,01 \pm 0,34 | 3,82 – 4,21 | 14 | |
| Эр. 12 мес. ($10^12/\text{л}$) | 2 группа | 4,17 \pm 0,60 | 3,98 – 4,36 | 40 | 0,671 |
| | 1 группа | 4,10 \pm 0,66 | 3,78 – 4,42 | 19 | |
| Ht 3 мес. (%) | 2 группа | 31,57 \pm 3,45 | 27,94 – 35,19 | 6 | 0,627 |
| | 1 группа | 32,58 \pm 2,38 | 28,79 – 36,36 | 4 | |
| Ht 6 мес. (%) | 2 группа | 31,83 \pm 5,64 | 22,86 – 40,80 | 4 | 0,679 |
| | 1 группа | 33,06 \pm 2,79 | 29,59 – 36,53 | 5 | |
| Ht 9 мес. (%) | 2 группа | 36,00 | 35,42 – 36,95 | 6 | 0,302 |
| | 1 группа | 33,60 | 32,45 – 36,30 | 3 | |
| Ht 12 мес. (%) | 2 группа | 37,37 \pm 3,22 | 34,39 – 40,35 | 7 | 0,412 |
| | 1 группа | 35,00 \pm 6,11 | 25,27 – 44,73 | 4 | |

Примечание: Hb — уровень гемоглобина, Эр — показатель эритроцитов, Ht — показатель гематокрита; * — $p < 0,05$.

250 мкг/сут [10]. Еще в одном исследовании, проведенном на базе НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова в 2022 году, было установлено, что на фоне применения фолиевой кислоты в установленных профилактических дозах (дети менее 1500 г получали по 100 мкг/сут) значения уровня фолатов в сыворотке крови и эритроцитах были несколько выше установленных референсных диапазонов, в связи с чем был сделан вывод о том, что грамотная и корректиная нутритивная поддержка полностью обеспечивает суточную потребность в фолатах и дополнительное рутинное назначение фолиевой кислоты в данной когорте детей не требуется [4].

В настоящее время существует большое количество работ, показывающих влияние препаратов железа на процессы кроветворения и эритропоэза. Это связано с тем, что недоношенные новорожден-

ные находятся в группе высокого риска по развитию железодефицитной анемии, [12]. В настоящее время установлено, что наиболее активно передача данного минерала от матери к плоду происходит на протяжении 3 триместра беременности, достигая своего максимума непосредственно к 41 неделе. Соответственно, преждевременное родоразрешение препятствует формированию полноценного депо в организме ребенка, что в последующем значительно повышает риски развития железодефицитной анемии у данного контингента детей [13].

В проведенном нами исследовании было установлено, что препараты железа являются значимым фактором, влияющим на показатели красного ростка крови. Дети, получавшие препараты железа в дозе 2 мг/кг/мин, имели более высокие показатели ферритина в возрасте 7–8 недель чем те, кто полу-

Таблица 3. Анализ динамики лабораторных показаний в зависимости от применения фолиевой кислоты (n=85)

Table 3. Analysis of the dynamics of laboratory indications depending on the use of folic acid (n=85)

| Показатели | Категории | Фолиевая кислота в дозе 1 мг | | | p |
|-----------------------------------|-----------|------------------------------|--|----|--------|
| | | $M \pm SD / Me$ | 95% ДИ / Q ₁ – Q ₃ | n | |
| Ферритин в 7–8 недель (мкг/л) | 2 группа | 62,00 ± 35,99 | 17,31 – 106,69 | 5 | 0,173 |
| | 1 группа | 44,14 ± 19,02 | 33,16 – 55,13 | 14 | |
| Hb 3 мес. (г/л) | 2 группа | 106,98 ± 12,38 | 103,26 – 110,70 | 45 | 0,006* |
| | 1 группа | 117,24 ± 13,74 | 110,17 – 124,30 | 17 | |
| Hb 6 мес. (г/л) | 2 группа | 120,00 | 113,00 – 129,00 | 41 | 0,582 |
| | 1 группа | 118,00 | 109,75 – 125,25 | 16 | |
| Hb 9 мес. (г/л) | 2 группа | 124,50 | 117,50 – 129,25 | 36 | 0,454 |
| | 1 группа | 120,00 | 118,00 – 126,00 | 13 | |
| Hb 12 мес. (г/л) | 2 группа | 124,91 ± 10,16 | 121,82 – 128,00 | 44 | 0,495 |
| | 1 группа | 127,00 ± 10,26 | 121,32 – 132,68 | 15 | |
| Эр. 3 мес. (10 ¹² /л) | 2 группа | 3,61 ± 0,50 | 3,46 – 3,75 | 45 | 0,260 |
| | 1 группа | 3,76 ± 0,41 | 3,55 – 3,97 | 17 | |
| Эр. 6 мес. (10 ¹² /л) | 2 группа | 4,00 ± 0,42 | 3,86 – 4,13 | 41 | 0,537 |
| | 1 группа | 3,92 ± 0,36 | 3,73 – 4,11 | 16 | |
| Эр. 9 мес. (10 ¹² /л) | 2 группа | 4,09 ± 0,45 | 3,93 – 4,24 | 36 | 0,650 |
| | 1 группа | 4,02 ± 0,35 | 3,81 – 4,23 | 13 | |
| Эр. 12 мес. (10 ¹² /л) | 2 группа | 4,17 ± 0,58 | 3,99 – 4,35 | 44 | 0,669 |
| | 1 группа | 4,09 ± 0,70 | 3,70 – 4,48 | 15 | |
| Ht 3 мес. (%) | 2 группа | 31,05 ± 3,17 | 27,73 – 34,37 | 6 | 0,251 |
| | 1 группа | 33,35 ± 2,33 | 29,64 – 37,06 | 4 | |
| Ht 6 мес. (%) | 2 группа | 33,08 ± 6,27 | 23,11 – 43,05 | 4 | 0,770 |
| | 1 группа | 32,06 ± 1,57 | 30,11 – 34,01 | 5 | |
| Ht 9 мес. (%) | 2 группа | 35,50 | 35,25 – 36,80 | 7 | 0,770 |
| | 1 группа | 35,15 | 33,23 – 37,08 | 2 | |
| Ht 12 мес. (%) | 2 группа | 37,37 ± 3,22 | 34,39 – 40,35 | 7 | 0,412 |
| | 1 группа | 35,00 ± 6,11 | 25,27 – 44,73 | 4 | |

Примечание: Hb – уровень гемоглобина, Эр – показатель эритроцитов, Ht – показатель гематокрита; ФК – фолиевая кислота; * – $p < 0,05$.

чал препарат в дозе 5 мг/кг ($p<0,01$). С увеличением постнатального возраста статистически значимых дозозависимых различий выявлено не было. В исследовании, проведенном S. Ruan и соавторами было установлено, что прием препаратов железа в дозе 2–4 мг/кг/сут у недоношенных детей значительно снижает частоту встречаемости железодефицитный анемий [14]. Распространенность дефицита железа у ранних и поздних недоношенных детей составила 11,3% и 5,1% соответственно при скорректированном сроке беременности 3 месяца; при скорректированном сроке беременности 6 месяцев распространность составила 5,3% и 6,3% соответственно. Ни в одной из групп не было обнаружено детей с дефицитом железа при скорректированном сроке беременности 12 месяцев.

В другом исследовании, включившим в себя 108 недоношенных новорожденных, родившихся на базе клинической больницы в Румынии, оценивались эффекты и потенциальные неблагоприятные исходы введения препаратов железа на 7-й и 21-й дни жизни. Полученные данные указывают на то, что прием добавок железа значительно увеличивал риск развития анемии в период недоношенности (на 21-й день жизни), что подтверждено как одноФакторным, так и многофакторным регрессионным анализом с отношением шансов (OR), равным 2,40 (95% ДИ, 1,01–5,68) — скорректированное отношение шансов (AOR) 2,75 (95% ДИ, 1,06–7,11) соответственно. Помимо этого, авторами было установлено,

что прием добавок железа существенно не изменил риск аномальных уровней ферритина или железа в сыворотке крови на 21-й день жизни, согласно однофакторному анализу ($p=0,380$ и $p=0,526$ соответственно) [15].

Заключение

Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения препаратов железа в дозе 2 мг/кг/сут с целью профилактики развития ранней анемии у недоношенных новорожденных, так как показатели ферритина к концу 7 недели жизни в данной группе детей имели самые максимальные значения. В отношении использования витамина Е и фолиевой кислоты наблюдалась обратная динамика — у новорожденных, не получавших рутинно данные лекарственные препараты, показатели ферритина, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита превалировали или же оставались в равных значениях с аналогичными показателями у детей, получавших данные лекарственные средства рутинно.

Ограничение исследования. Данное исследование имеет ограничения в виде небольшой статистической мощности из-за ограниченного числа пациентов. Уровень ферритина измерялся однократно в рамках стандартного протокола лечения поздней анемии недоношенных, повторные заборы не производились. Тесты оценки концентрации витамина Е, фолиевой кислоты в виду отсутствия технической возможности лаборатории не проводились.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rocha G., Pereira S., Antunes-Sarmento J., Flôr-de-Lima F., Soares H., Guimarães H. Early anemia and neonatal morbidity in extremely low birth-weight preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34 (22): 3697–3703. DOI: 10.1080/14767058.2019.1689948
2. Шаваева К.А., Беремукова М.А., Погорова М.Р., Жидков Р.С. Ранняя анемия недоношенных. Этиология, клиника, диагностика. Вопросы науки и образования. 2022; 1(157): 38–41. [Shavaeva K.A., Beremukova M.A., Pogorova M.R., Zhidkov R.S. Early Anemia of Prematurity: Etiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. Voprosy nauki i obrazovaniya. 2022; 1(157): 38–41 (in Russ)]
3. Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Матвеева Е.А. Факторы, влияющие на развитие ранней анемии недоношенных. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (5): 227. [Ivanenкова Ju.A., Harlamova N.V., Kuz'menko G.N., Matveeva E.A. Factors Influencing the Development of Early Anemia of Prematurity. Medicina: teorija i praktika. 2019; 4 (5): 227 (in Russ)]
4. Лазарева В.В., Нароган М.В., Ведихина И.А., Иванец Т.Ю., Зубков В.В., Рюмина И.В. и др. Обеспеченность фолатами глубоконедоношенных детей в современных условиях выхаживания и вскармливания. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022; 10 (4): 8–16. [Lazareva V.V., Narogan M.V., Vedixina I.A., Ivanecz T.Yu., Zubkov V.V., Ryumina I.V. et al. Folic acid supply for extremely premature infants under modern conditions of care and feeding. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2022; 10 (4): 8–16 (in Russ)] DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-8-16
5. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Чебаткова А.В., Полякова О.В., Большакова О.В. Современные подходы к лечению ранней анемии недоношенных детей. Лекарственный вестник. 2023; 24 (2): 19–21. [Maljuzhinskaja N.V., Petrova I.V., Chebatkova A.V., Polyakova O.V., Bol'shakova O.V. Modern Approaches to the Treatment of Early Anemia in Premature Infants. Lekarstvennyj vestnik. 2023; 24 (2): 19–21 (in Russ)]
6. Wang X., Jing J., Huang S., He X., Gao P., Li H., et al. Relationship of Early Anemia with Neurodevelopment and Brain Injury in Very Low Birth Weight Preterm Infants—A Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2022; 14 (22): 4931. DOI: 10.3390/nu14224931
7. Skubisz A., de Vries L.S., Jansen S.J., Van der Staalij H., Lopriore E., Steggerda S.J. Early red blood cell transfusion and the occurrence of intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2024; 189 (1): 105926. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105926
8. Sundararajan S., Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res.* 2021; 89 (1): 63–73. DOI: 10.1038/s41390-020-0907-5
9. Gomez-Pomar E., Hatfield E., Garlitz K., Westgate P.M., Bada H.S. Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia. *Am J Perinatol.* 2018; 35 (3): 305–310. DOI: 10.1055/s-0037-1607283

10. Ree I., Smits-Wintjens V., Bom J., Van Klink J.M., Oepkes D., Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10 (7): 607–616. DOI: 10.1080/17474086.2017.1331124
11. Haiden N., Klebermass K., Cardona F., Schwindt J., Berger A., Kohlhauser-Vollmuth C., et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 180–188. DOI: 10.1055/s-2006-946031
12. Zhao B., Sun M., Wu T., Li J., Shi H., Wei Y. The association between maternal anemia and neonatal anemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24 (1): 677. DOI: 10.1186/s12884-024-06832-1
13. Reibel-Georgi N., Scrivens A., Heeger L., Lopriore E., New H.V., Deschmann E., et al. Neonatal Transfusion Net-

work. Supplemental Iron and Recombinant Erythropoietin for Anemia in Infants Born Very Preterm: A Survey of Clinical Practice in Europe. *J Pediatr.* 2016; 126 (1): 114302. DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.114302

14. Ruan S., Li J., Xiong F., Lu Y., Yang S., Tang Z., et al. The effect of iron supplementation in preterm infants at different gestational ages. *BMC Pediatr.* 2024; 24 (1): 530. DOI: 10.1186/s12887-024-04996-5
15. Costescu O., Manea A., Ciobanu D., Doandescu F.M., Zaharie M., Dinu M., et al. The Effects of Iron Administration on Anemia Development during the 7th and 21st Day of Life in Premature Newborns: A Prospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60 (5): 684. DOI: 10.3390/medicina60050684

Поступила: 07.07.25

Авторы выражают признательность коллективу отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра при БУЗ ВО ВОКБ № 1.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Конфликт интересов:

Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи и конкурирующих интересов.

Received on: 2025.07.07

The authors express their gratitude to the staff of the Department of Neonatal and Premature Infant Pathology at the Perinatal Center of the Voronezh Regional Clinical Hospital № 1.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Competing interests:

All authors received no financial support for this manuscript and competing interests.