

СОГЛАСОВАНО	УТВЕРЖДАЮ
Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по неонатологии, д.м.н., профессор _____ Д.О. Иванов « ____ » _____ 2015 г. 	Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), д.м.н., профессор, академик РАН _____ Н.Н. Володин « ____ » _____ 2015 г. 

АНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

2015

Жетишев Рашид Абдулович	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», заведующий кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии д.м.н., профессор
Шабалов Николай Павлович	Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. заведующий кафедрой детских болезней, д.м.н., профессор.
Иванов Дмитрий Олегович	Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Северо- Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Институт перинатологии и педиатрии. Перинатальный центр. Директор Института перинатологии и педиатрии, главный врач Перинатального центра, д. м. н., профессор.

Содержание**стр.**

Список сокращений	4
Методология	5
Определение, критерии диагностики	7
Классификация	12
Постгеморрагические анемии	14
Гемолитическая болезнь новорожденного	17
Ранняя анемия недоношенных	18
Флеботомические потери	19
Профилактика анемии	20
Лечение	22
Список литературы	28

Список сокращений

АД	- артериальное давление
БЛД	- бронхолегочная дисплазия
ВЖК	- внутрижелудочковое кровоизлияние
ГБН	- гемолитическая болезнь новорожденных
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗПК	- заменное переливание крови
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
МАР	- среднее давление в воздухоносных путях
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ОЦЭ	- объем циркулирующих эритроцитов
ПК	- пуповинная кровь
ПТВ	- протромбиновое время
РАН	- ранняя анемия недоношенных
рЭП	- рекомбинантный эритропоэтин
СДР	- синдром дыхательных расстройств
СЗП	- свежезамороженная плазма
ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЭВ	- эритроцитная взвесь
ЭПО	- эритропоэтин
RBC	- количество эритроцитов
HGB	- уровень гемоглобина
HCT	- гематокрит
MCV	- средний объем эритроцита
MCH	- среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	- средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците
pO ₂	- парциальное давление кислорода в крови
FiO ₂	- доля кислорода в воздушно-кислородной смеси
RDW	- ширина распределения эритроцитов по объему
WBC	- количество лейкоцитов

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 30 лет. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Уровни доказательности

1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований. Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2-	Качественные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

*РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

А	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
В	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

Внешняя экспертная оценка;

Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Получены комментарии со стороны врачей неонатологов из нескольких регионов первого и второго этапов выхаживания новорожденных детей (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Краснодар, Нальчик) в отношении доступности, доходчивости и возможности применения рекомендаций в повседневной практике. Все комментарии, полученные от экспертов, анализировались членами рабочей группы, вносились изменения с учетом рекомендаций.

1. Определение, критерии диагностики, классификация,

Определение. Анемия – гематологический синдром, характеризующийся снижением содержания эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови.

Критерии диагностики. У новорожденных первой-второй недели жизни ее диагностируют при уровне гемоглобина ниже 150 г/л (в капиллярной крови), количестве эритроцитов меньше $4,5 \cdot 10^{12}/л$ и гематокрите менее 40% [1]. Ориентация на данные параметры справедлива только при отсутствии острой кровопотери. На 3-4 неделе жизни нижней границей нормы принято считать уровень гемоглобина 120 г/л и количество эритроцитов $4,0 \cdot 10^{12}/л$ [2]. Однако при использовании данных критериев нужно помнить, что при тяжелых состояниях новорожденных, сопровождающихся анемией и полицитемией, нарушением микроциркуляции, могут быть существенные ошибки при исследовании капиллярной крови. Поэтому важно в сомнительных случаях у тяжелобольного пациента определить гемоглобин, гематокрит в крови, взятой из центральной вены (венозный гематокрит на 2-5%, а гемоглобин на 25-50 г/л ниже капиллярного). При невозможности по какой либо причине провести забор венозной крови необходимо предварительно разогреть ту часть тела (например, пятку), которая будет пунктирована для взятия

артериализированной капиллярной крови и оценивать динамику капиллярного гемоглобина и гематокрита.

Код по МКБ 10 анемии и состояний, при которых она развивается:

P02.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные предлежанием плаценты

P02.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями, связанными с отделением плаценты и кровотечением

Отслойка плаценты. Внезапное кровотечение. Повреждение плаценты при амниоцентезе, кесаревом сечении или хирургическом вмешательстве. Потеря крови у матери. Преждевременное отделение плаценты.

P02.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные синдромом плацентарной трансфузии

Аномалии плаценты и пуповины, вызывающие трансфузию от плода к плоду или другую плацентарную трансфузию. При необходимости идентифицировать возникшее состояние плода и новорожденного используют дополнительный код.

P50 Кровопотеря у плода

P50.0 Потеря крови плодом из предлежащего сосуда

P50.1 Потеря крови плодом из разорванной пуповины

P50.2 Потеря крови плодом из плаценты

P50.3 Кровотечение у плода другого однояйцевого близнеца

P50.4 Кровотечение у плода в кровеносное русло матери

P50.5 Потеря крови у плода из перерезанного конца пуповины при однояйцевой двойне

P50.8 Другая форма кровопотери у плода

P50.9 Кровопотеря у плода неуточненная

P51 Кровотечение из пуповины у новорожденного

P51.0 Массивное кровотечение из пуповины у новорожденного

P51.8 Другое кровотечение из пуповины у новорожденного

P51.9 Кровотечение из пуповины у новорожденного неуточненное

P52 Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного

P52.0 Внутривентрикулярное кровоизлияние (нетравматическое) 1-ой степени у плода и новорожденного

Субэпендимальное кровоизлияние (без распространения в желудочки мозга)

P52.1 Внутривентрикулярное кровоизлияние (нетравматическое) 2-ой степени у плода и новорожденного

Субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки мозга

P52.2 Внутривентрикулярное кровоизлияние (нетравматическое) 3-ей степени у плода и новорожденного

Субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки и ткани мозга

P52.3 Неуточненное внутривентрикулярное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного

P52.4 Кровоизлияние в мозг (нетравматическое) у плода и новорожденного

P52.5 Субарахноидальное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного

P52.6 Кровоизлияние в мозжечок и заднюю черепную ямку (нетравматическое) у плода и новорожденного

P52.8 Другие внутричерепные (нетравматические) кровоизлияния у плода и новорожденного

P52.9 Внутричерепное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного неуточненное

P53 Геморрагическая болезнь плода и новорожденного

Другие неонатальные кровотечения P54

P54.0 Гематемезис новорожденных

P54.1 Мелена новорожденного

P54.2 Кровотечение из прямой кишки у новорожденного

P54.3 Желудочно-кишечное кровотечение у новорожденного

P54.4 Кровоизлияние в надпочечник у новорожденного

P54.5 Кровоизлияние в кожу у новорожденного

Кровоподтек. Экхимозы. Петехии у плода и новорожденного. Поверхностная гематома. Исключены: гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы (P12.3) кефалгематома вследствие родовой травмы (P12.0)

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного P55

P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного

P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорожденного

P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного

P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная

P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью

P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией

P56.9 Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью

P60 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у плода и новорожденного

Синдром дефибринации у плода и новорожденного

Другие перинатальные гематологические нарушения P61

P61.0 Преходящая неонатальная тромбоцитопения

Неонатальная тромбоцитопения, обусловленная: обменной трансфузией, идиопатической тромбоцитопенией у матери, изоиммунизацией

P61.2 Анемия недоношенных

P61.3 Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода

P61.4 Другие врожденные анемии, не классифицированные в других рубриках

P61.6 Другие преходящие неонатальные расстройства коагуляции

P61.8 Другие уточненные перинатальные гематологические нарушения

P61.9 Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное

P12 Родовая травма волосистой части головы

P12.0 Кефалгематома при родовой травме

P12.2 Субапоневротическое кровоизлияние при родовой травме

P12.3 Гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы

P10 Разрыв внутричерепных тканей и кровотечение вследствие родовой травмы

Исключены: внутричерепное кровоизлияние у плода или новорожденного: БДУ (P52.9), обусловленное аноксией или гипоксией (P52.-)

P10.0 Субдуральное кровоизлияние при родовой травме

Субдуральная гематома (локализованная) при родовой травме. Исключено: субдуральное кровоизлияние, сопровождающее разрыв мозжечкового намета (P10.4)

P10.1 Кровоизлияние в мозг при родовой травме

P10.2 Кровоизлияние в желудочек мозга при родовой травме

P10.3 Субарахноидальное кровоизлияние при родовой травме

P10.4 Разрыв мозжечкового намета при родовой травме

P10.8 Другие внутричерепные разрывы и кровоизлияния при родовой травме

P10.9 Внутричерепные разрывы и кровоизлияния при родовой травме неуточненные

Классификация. Существует много причин развития анемии у новорожденных. Общность механизмов развития ее при разной этиологии позволяет выделить несколько групп анемий:

1. связанных с острой или хронической кровопотерей (постгеморрагические),
2. обусловленных повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические),
3. развившихся вследствие недостаточности эритропоэза (дефицитные, гипо- и апластические, ранняя анемия недоношенных).

Данная классификация необходима для выделения ведущего патогенетического механизма развития анемии, однако необходимо учитывать, что во многих случаях отмечается сочетание нескольких причин анемизации. Подробные патогенетические классификации приведены в руководствах для врачей, монографиях, публикациях [3,4,5].

По функциональному состоянию эритропоэза анемии делят на гипорегенераторные, регенераторные и гиперрегенераторные. При первом варианте число ретикулоцитов, как правило, меньше 15 %, во втором 15-50%, и в последнем более 50%. Однако оценка состояния эритропоэза по числу ретикулоцитов в ряде случаев может быть ошибочна, так как при этом не учитывается тяжесть анемии. В связи с этим целесообразно определять ретикулоцитарный индекс (РИ).

$$РИ = \text{количество ретикулоцитов (в процентах)} \times \left(\frac{Ht \text{ больного}}{Ht \text{ нормальный}} \right)$$
 детей данного возраста. При РИ от 1 до 2 констатируется нормогенераторная анемия, при <1 – гипорегенераторная, в случае если $РИ > 2$, - гиперрегенераторный характер [3].

В последнее время распространение получили морфологические классификации анемий, в особенности, основанные на оценке среднего объема эритроцитов (микроцитарные – менее 94 мкм^3 , нормоцитарные $95-110 \text{ мкм}^3$ и макроцитарные – более 110 мкм^3). Это связано с упрощением получения информации о среднем корпускулярном объеме клеток крови в связи с широким распространением автоматических анализаторов, а также с важностью оценки данного показателя для проведения дифференциальной диагностики между отдельными состояниями (табл. 3). Однако, в связи с большими размерами эритроцитов, особенно в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей, наличием большого количества

эритроцитов неправильных форм данная градация по среднему корпускулярному объему в этом возрастном периоде ограничена в своем применении.

Классификация анемий в зависимости от MCV и показателя степени анизоцитоза (RDW) [Stockman, J.A. III, 1994] [8]

Таблица 3

Характер эритроцитов	Заболевание
Микроцитарные гомогенные (MCV- низкий, RDW – норма)	Талассемия гетерозиготная
Микроцитарные гетерогенные (MCV – низкий, RDW – повышен)	Железодефицитная анемия в разгаре, β -талассемия, ДВС синдром.
Нормоцитарные гомогенные (MCV – норма, RDW – норма)	Здоровые дети, гемоглобинопатии без анемии, геморрагии, врожденный сфероцитоз.
Нормоцитарные гетерогенные (MCV – норма, RDW – повышен)	Смешанные дефициты, железодефицитная анемия на ранней стадии, гемоглобинопатии с анемией.
Макроцитарные гомогенные (MCV – повышен, RDW – норма)	Апластические анемии, прелейкемия
Макроцитарные гетерогенные (MCV- повышен, RDW - повышен)	Витамин В ₁₂ – и фолиевые дефицитные анемии, иммунопатологические гемолитические анемии, гипотиреоз

Рассматривая анемии у новорожденных детей целесообразно выделить причины их развития в зависимости от времени действия патологических факторов. Это группа антенатальных, интранатальных и постнатальных причин.

В данных рекомендациях представлены наиболее частые причины клинически значимых анемий в неонатальном периоде.

Постгеморрагические анемии являются одними из самых распространенных в неонатальном периоде. Они могут развиваться антенатально, во время родов и постнатально. По темпам развития различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию. Антенатальные геморрагии могут быть следствием:

1. фетоматеринской трансфузии, развившейся спонтанно или спровоцированной амниоцентезом, поворотом плода на голову или на ножку.
2. фето-фетальной трансфузии

Значимая - более 30 мл крови трансфузия происходит в одном случае из 400 беременностей, а тяжелая (более 100 мл.) 1/2000 беременностей. В этих случаях обнаружение в крови матери фетального гемоглобина с помощью теста Kleihauer-Betke позволяет подтвердить диагноз. Однако при несовместимости по ABO системе между матерью и плодом фетальный гемоглобин плода, попавший в кровоток матери может быстро лизироваться антителами матери [6,7].

В 30% монохориальной беременности происходит фето-фетальная трансфузия с развитием анемии у одного из двойни [6,7], и в 15% случаев развивается трансфузия с разницей уровня гемоглобина между близнецами более 50 г/л [2,8].

В родах причиной кровотечения с развитием анемии могут быть:

1. разрыв нормальной пуповины (стремительные роды, необычное расположение);
2. разрыв аномальной пуповины (варикоз, аневризма, инфицирование, короткая);
3. гематома пуповины или плаценты;
4. разрыв аномальных сосудов, aberrantный сосуд;
5. оболочное прикрепление;
6. сообщающиеся сосуды в многодольчатой плаценте;
7. повреждение плаценты при кесаревом сечении;
8. предлежание плаценты;
9. отслойка плаценты с фето-плацентарной трансфузией.

По литературным данным частота предлежания плаценты составляет 4 на 1000 родов [9].

Факторами риска анемии являлись переднее расположение плаценты, преждевременные роды и экстренное кесарево сечение [10]. У 10% всех детей, рожденных при предлежании плаценты, отмечается тяжелая анемия [11,12], которая наряду с преждевременными родами является основным фактором риска перинатальной смерти [7,13].

Во время или после родов развитие анемии может быть обусловлено развитием внутренних кровотечений у ребенка:

1. подапоневротические геморрагии;
2. кефалогематома;
3. внутрижелудочковые, паренхиматозные геморрагии (на фоне недоношенности, травмы, изоиммунной тромбоцитопении);
4. кровотечения, ассоциированные с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием;
5. кровотечения различной локализации при геморрагической болезни новорожденных;
6. травма органов (печени, селезенки, почек, надпочечников);
7. легочное кровотечение;
8. ятрогенная потеря крови (флеботомия, повреждения центрального катетера), при оперативных вмешательствах.

У недоношенных новорожденных, в особенности у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, одной из основных причин развития анемии в первые недели жизни являются флеботомические потери при взятии крови на анализы [14]. В первые 4-6 недель жизни у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. они составляют от 11,0 мл/кг до 22,7 мл/кг [15,16]. По данным James C. Lin et al. они составляют от 2,1 до 4,1 мл/кг/нед. По данным Adams, M. et al. 5 -15% от объема перелитой ЭМ было связано с заборами крови на анализы [17,18].

Клинические критерии. При хронической кровопотере отмечается бледность кожных покровов, выраженность которой зависит от тяжести анемии, однако состояние ребенка может быть относительно удовлетворительным, то есть компенсированным в связи с нормоволемией. Данная анемия является микроцитарной, гипохромной, нормо-

или умеренно гиперрегенераторной. В периоде новорожденности подобную анемию наблюдают часто при хронических фетоматеринских трансфузиях [5,19]

Косвенные маркеры анемии, такие как: дыхательные нарушения, тахикардия, плохая прибавка в весе, вялость, плохое сосание могут быть связаны с другими, сопутствующими анемии состояниями больного новорожденного и поэтому ориентация на них может подвести. Кроме того, некоторые из этих параметров якобы анемии могут являться проявлениями не анемии, а гиповолемического состояния [20].

При острой кровопотере (например, в родах) гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, ретикулоцитов в первые часы (до 12-18 часов) могут оставаться в пределах нормы, так как потеря форменных элементов и плазмы происходит параллельно, и, следовательно, концентрация в единице объема эритроцитов остается такой же, как и до кровопотери. Ранними признаками кровопотери могут являться лейкоцитоз с нейтрофилезом, сдвигом влево, тромбоцитоз [5]. Это может приводить к диагностике несуществующего бактериального воспалительного процесса. К концу первых суток развивается гипопротеинемия. Спустя 12 часов - 3 суток, по мере развития гидремической фазы, во время которой происходит поступление тканевой жидкости в сосудистое русло, по анализу крови выявляется истинная степень анемизации. В это же время появляется ретикулоцитоз. У новорожденных гидремия наступает раньше, чем у детей более старшего возраста, при этом объем поступившей в русло тканевой жидкости может в 1,5 раза превышать объем кровопотери. На фоне гипопротеинемии и избыточной гидремии часто отмечается развитие генерализованных отеков. При потере 10% ОЦК и больше у новорожденного ребенка может развиваться клиника постгеморрагического шока. Острая постгеморрагическая анемия является нормоцитарной, нормохромной, гиперрегенераторной анемией.

Важно своевременно оценить признаки декомпенсированной анемии, особенно при развитии острой декомпенсации, обусловленной острой кровопотерей.

К ранним признакам декомпенсации относятся: тахипноэ с участием вспомогательной мускулатуры (втяжение межреберных промежутков, западение нижней трети грудины, напряжение мышц передней брюшной стенки, раздувание крыльев носа), тахикардия, затруднения при кормлении. При острой декомпенсации отмечаются симптомы острого респираторного дистресс синдрома (форсированный выдох, хрюкающее дыхание), различная глубина угнетения центральной нервной

системы, застойная сердечная недостаточность с развитием гепатомегалии, нарушение периферической перфузии, симптом бледного пятна более 2 секунд. Ребенок с подобными симптомами требует экстренной помощи, так как существует высокая степень риска летального исхода, либо тяжелого поражения центральной нервной системы, связанного как с гипоксическими, так и циркуляторными нарушениями в головном мозге на фоне анемии и гиповолемии.

Гемолитическая болезнь новорожденных, одним из проявлений которой также является анемия, в России диагностируется у 0,6 % всех новорожденных, однако, учитывая частоту анемий в этой возрастной группе, возможно, она встречается чаще, чем диагностируется [21].

Развитие анемии при ГБН возможно во время внутриутробного периода, в первую неделю жизни, и в более старшем возрасте. Поздняя анемия чаще отмечается между 2 и 8 неделями жизни [22, 23, 24, 16].

В случаях, когда анемия развивается внутриутробно и на протяжении первой недели жизни, основной механизм ее появления связан с изоиммунизацией матери эритроцитарными антигенами плода, транспортом через плаценту к плоду неполных антиэритроцитарных антител, относящихся к иммуноглобулинам класса G, повреждением мембран эритроцитов плода и/или новорожденного. Результатом последнего является повышение проницаемости мембраны, нарушение обмена веществ в эритроците, снижение деформируемости клетки. Эти измененные эритроциты захватываются макрофагами печени, селезенки, костного мозга, где в последующем происходит внутриклеточный гемолиз. В части случаев возможен и внутрисосудистый гемолиз. Различия в локализации гемолиза связаны с классом и субклассом антител, обладающих свойствами гемагглютининов или гемолизинов. Гемолитическими свойствами, в частности, обладают субклассы IgG₂ и IgG₃ [21,22]. Развивающаяся анемия может быть разной степени выраженности. По характеру она гиперрегенераторная с ретикулоцитозом, нормобластозом и эритробластозом.

Однако использование итраперитонеального переливания эритроцитарной массы плоду с тяжелой анемией, обусловленной отечной формой ГБН и обменное переливание крови новорожденному привнесло значительные изменения в характер анемии и ее течение. В частности, эти переливания, по данным ряда авторов, вызывают длительную супрессию эритропоэза, во многом обуславливая гипорегенераторный характер поздней анемии [25,26,27,24,29,30,15].

Ранняя анемия недоношенных детей (РАН) развивается на 3-8 неделе жизни. Частота ее увеличивается со снижением гестационного возраста, встречаясь практически у всех детей менее 28 недель гестации. Установленные причины развития РАН следующие: меньшая продолжительность жизни эритроцитов, чем у доношенных детей, большие темпы прироста массы тела, а следовательно, и ОЦК. Однако принципиально важным в патогенезе данного состояния, является факт неадекватной секреции ЭПО в ответ на развивающуюся анемию [31,32,33,34]. Концепция адекватной и неадекватной продукции ЭПО при анемии основана на эритрокинетических исследованиях [35]. У недоношенных детей в послеродовом периоде уровень ЭПО значительно меньше, чем у доношенных и существенно не меняется в течение первых двух месяцев жизни [36]. Одной из ведущих причин низкой продукции ЭПО в ответ на анемию у недоношенных детей является синтез ЭПО в печени, менее чувствительной к гипоксии, чем почки. Флеботомические потери крови, в связи с большей необходимостью лабораторного контроля состояния недоношенных детей также могут способствовать развитию РАН.

Таким образом, РАН является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной анемией.

Анемии при генерализованных инфекционных заболеваниях. Смешанные по патогенезу анемии нередко наблюдаются при внутриутробных и приобретенных генерализованных инфекциях. Анализ, проведенный Г.А. Самсыгиной с соавторами (1996) показал, что при внутриутробной инфекции анемия наблюдалась у 40% новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни. Чаще она отмечается при цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозе, краснухе, вирусах Эпштейн-Бар, Коксаки-В, парвовирусе В19, сифилисе [37].

У доношенных детей с неонатальным сепсисом Т.М. Белоусова (1998), выявила анемию у 67,8% детей [38]. Иванов Д.О. (2003) показал, что анемия у новорожденных детей с сепсисом отмечалась в 75% случаев [39].

Патогенез анемии, связанной с сепсисом, является многофакторным, включая повышенный гемолиз, возможные кровотечения и пониженное питание в связи с болезнью, подавление пролиферации эритроидных предшественников, угнетение выработки ЭПО воспалительными цитокинами, сниженную доступность железа для эритроидных клеток, несмотря на повышенные запасы железа в ретикулоэндотелиальной системе.

Флеботомические потери у новорожденных детей в отделении реанимации одна из основных причин анемии. Частота клинически значимой анемии в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных достигает 62-68%. [40,41,42,15].

Чаще всего она развивается у недоношенных детей (70% от общего количества детей с анемией), особенно при сроке гестации 32 недели и меньше, а также у детей прооперированных в связи с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, сердца, и у больных с генерализованной внутриутробной инфекцией, неонатальным сепсисом.

По нашим данным [15] в 74% случаев анемия отмечается в первые две недели жизни, и в 49,5% - в течение первой недели жизни. Ведущей причиной развития анемии в первые две недели жизни у детей с низкой и экстремально низкой массой тела являются флеботомические потери. Анемия в это время часто носит гиповолемический характер из-за несоответствия объема потерь и объема трансфузии эритроцитной взвеси и плазмы. Объем заместительной трансфузии составлял в среднем 67% от объема флеботомических потерь. У 78,6% недоношенных детей со сроком гестации менее 32 недель при диагностированной анемии в первые две недели жизни имелось снижение ОЦК более чем на 10%, а в группе недоношенных детей с СДР, находившихся на ИВЛ достигала 22,9% [15].

Для проведения дифференциальной диагностики основных причин развития анемии в неонатальном периоде можно использовать следующую диагностическую таблицу (табл. 4).

Таблица 4.

Дифференциальная диагностика анемий в неонатальном периоде (Glader B., Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy In: Taeush HW, Ballard RA, Avery ME.,eds. Diseases of the Newborn, 1991.)

Ретикулоциты	Билирубин	Проба Кумбса	Морфология эритроцитов	Диагноз
Норма или↓	норма	отриц	норма	Физиологическая анемия новорожденных или анемия недоношенных, врожденная гипопластическая анемия, другие причины

				сниженной продукции
Норма или ↑	норма	отриц	норма	Острая кровопотеря (фетоматеринская, футоплацентарная, кровотечение из пуповины, внутренние кровотечения)
↑	норма	отриц	Гипохромный микроцитоз	Хроническая фетоматеринская кровопотеря
↑	↑	положит	Сфероцитоз, ядросодержащие эритроциты	Гемолитические иммунные анемии (несовместимость по ABO и Rh-системе)
Норма или ↑	↑	отриц	сфероцитоз	Врожденный сфероцитоз
Норма или ↑	↑	отриц	эллиптоциты	Врожденных эллиптоцитоз
Норма или ↑	↑	отриц	Гипохромные микроциты	α- или γ- талассемия
↑	↑	отриц	Шиповидные пикноциты	Дефицит пируват киназы
Норма или ↑	Норма или ↑	отриц	Шизоциты или обломки эритроцитов	ДВС-синдром, другие микроангиопатические процессы
↑	↑	отриц	«откусанные» эритроциты (эритроциты с отщепленной частью мембраны) тельца Гейнца	Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
Норма, ↑ или ↓	↑	отриц	норма	Инфекции, ограниченные кровоизлияния (кефалогематома)

Профилактика анемий.

Уровень рекомендаций А. Различные мета-анализы показали, что отсроченное пережатие пуповины (от 30 секунд до, максимум 2 или 3 минуты после рождения) играет важную роль в снижении анемии, как у недоношенных, так и доношенных новорожденных [43]. Также было показано, что пережатие пуповины через 120 секунд после рождения у недоношенных детей снижает в последующем частоту переливаний ЭВ, при отсутствии увеличения частоты полицитемии, гипербилирубинемии. Более того это даже приводит к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний [43,44,45]. Альтернативой позднему пережатию пуповины может стать «сцеживание» пуповины. Этот метод быстрее, чем отсроченное пережатие пуповины позволяет увеличить ОЦК недоношенного новорожденного и быть предпочтительным в случае реанимации. По данным некоторых исследователей при этом не происходит развитие гемодинамических нарушений, не увеличивается частота ВЖК, но, уменьшается частота трансфузий эритроцитной массы и улучшаются отдаленные результаты [102]. Однако данные исследования проведены на небольшом количестве пациентов. Большие проспективные мультицентровые исследования, которые проводятся в настоящее время по сравнительной оценке позднего пережатия пуповины и «сцеживания» пуповины пока не завершились.

Среди профилактических мер по снижению риска развития анемии большую важность имеет снижение уровня флеботомических потерь за счет минимизации объемов крови для проведения анализов, в особенности у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, а также уменьшение продолжительности парентерального питания и улучшение весовой динамики (уровень рекомендаций А) [46].

К профилактическим мерам также относят введение препаратов эритропоэтина, в результате чего уменьшается тяжесть анемии, а следовательно и частота переливаний эритроцитной взвеси [47,48,49]. (Уровень рекомендаций А.). В Кохрейновском обзоре 2012 года на основании метаанализа, в который вошло 28 контролируемых исследований из 21 страны было показано, что введение эритропоэтина с 8 дня жизни и старше приводит к сокращению количества переливаний недоношенным детям, но общий объем трансфузий не меняется. Также было отмечено, что нет преимуществ при раннем назначении ЭПО по сравнению с поздним. Более того есть обеспокоенность в связи с тем, что при раннем

использовании ЭПО (в первые 6 дней жизни) отмечается более высокий риск ретинопатии недоношенных[50].

Таким образом, рекомбинантный эритропоэтин (рЭП) для профилактики и лечения ранней анемии новорожденных назначается с 8-х суток жизни в дозе 250 ЕД/кг в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю в течение 4-6 недель [51]. Использование высоких доз рЭП не показало большую эффективность [52,50]. (уровень рекомендаций А). При анемии недоношенных рЭП применяется в сочетании с пероральным или внутривенным введением препаратов железа в дозе 6 мг/кг массы тела в день, а также витамина Е в дозе от 15 до 25 ЕД/сутки перорально.

Лечение анемий.

Переливание ЭВ является одним из наиболее частых медицинских вмешательств в периоде новорожденности. Основная цель переливания - это поддержание адекватной доставки кислорода тканям. Это эффективный и быстрый способ повысить оксигенацию тканей новорожденным с кровопотерей [53,54].

Переливание ЭВ уменьшает компенсаторное увеличение сердечного выброса при физиологически значимой анемии [55,56].

Однако трансфузия донорских эритроцитов приводит и к ряду осложнений, с ней связаны определенные риски. При всех неоднозначностях в методологии проведения, существуют рандомизированные исследования, которые говорят о повышенном риске смерти при переливаниях ЭВ [57]. Кроме того, частые переливания приводят к перегрузке железом тканей, а железо, как известно, является сильным окислителем [57,58,59]. С данными процессами под влиянием железа связывают повышенный риск развития ретинопатии недоношенных, БЛД и некротизирующего энтероколита [60-71].

Кроме того с переливаниями ЭВ ассоциируются риски инфицирования [72,73].

Несмотря на редукцию лейкоцитов из ЭВ инфицирование при переливаниях цитомегаловирусом отмечается в 1-3% случаев [74,75].

Говоря о риске инфицирования ЦМВ при переливании ЭВ также необходимо отметить, что вирус часто присутствует у бессимптомных взрослых, а около 70% населения составляют серопозитивные люди. [76].

Недоношенным детям желательно переливать серонегативную ЭВ, но это усложняет процесс заготовки крови и ограничивает число доноров. Другой

альтернативой, учитывая, что вирусы находятся, как полагают, в нейтрофилах, является уменьшение числа лейкоцитов в ЭВ, либо использование методов хранения, при которых уменьшается выживание вируса, например замораживание в глицероле. Облучение крови, прежде всего, воздействует на лимфоциты и поэтому не является доказанным способом предотвращения инфицирования ЦМВ. Переливание ЭВ оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз, также с ним связывают острые повреждения легких, объемные перегрузки кровообращения, токсические эффекты антикоагулянтов и консервантов, ВЖК [66,77,57,78].

Возможно также при трансфузии ЭВ развитие реакции трансплантат против хозяина, правда вопрос о возможности развития подобной реакции в отношении детей с низкой и экстремально низкой массой тела до конца не ясен [79].

Вопрос о показаниях к переливанию ЭВ в периоде новорожденности является одним из самых сложных. При проведении опроса 1018 неонатологов из Соединенных Штатов Америки, Германии, Японии, Великобритании, Испании, Италии, Канады, Бельгии, Нидерландов было задано 11 вопросов, касающихся критериев переливания ЭВ новорожденным. Главным выводом данного исследования было наличие большого разброса в уровнях гемоглобина как критерия для переливания. Наибольший разброс в величинах гемоглобина был в первую неделю жизни у недоношенных, не требовавших вентиляции легких [80].

В настоящее время нет клинического маркера, который мог бы определить, когда необходимо осуществить переливание ЭВ.

В целях оптимизации оксигенации детям с низкой и экстремально низкой массой тела, тяжелобольным новорожденным стараются поддержать гемоглобин, гематокрит на заданном уровне. Однако уровень гематокрита сам по себе является плохим показателем оксигенации тканей. Исследования по оценке уровня лактата в капиллярной крови как критерия трансфузии были также неубедительными, так как его изменения вероятно больше отражают перфузию тканей, а не уровень гемоглобина [81,82,83]. Эхокардиографические исследования демонстрирующие изменения сердечного выброса также являются недостаточными для уточнения потребности в переливании ЭВ [56].

Было проведено исследование Wardle S.P., 2002, в котором с помощи инфракрасной спектроскопии пытались косвенно оценить периферическую оксигенацию тканей у 74 недоношенных детей с массой тела при рождении менее

1500 г. для решения вопроса о необходимости трансфузии ЭВ. При сравнении с группой новорожденных, в которой решение о потребности в трансфузии ЭВ основывалось на стандартных рекомендациях, существенные отличия не обнаружены [84]. Изучалась региональная церебральная оксиметрия как возможный способ определения показаний для переливания ЭВ. В недавнем исследовании van Hoften et al, 2010 у недоношенных новорожденных отмечено улучшение церебрального кислородного насыщения, когда уровень гемоглобина превышает 6 mmol/L (96 г/л). Это означает, что руководства, в которых рекомендуется переливание при более низких уровнях гемоглобина могут нарушать адекватную церебральную оксигенацию. Тем не менее, влияние этого падения церебрального кислородного насыщения на долгосрочный неврологический исход неизвестно [85].

Проведенный нами анализ рекомендаций по переливанию ЭВ при анемиях у новорожденных в разных странах на протяжении последних лет [40,86-93] показал общую, устойчивую тенденцию к использованию более низких пороговых значений гемоглобина для решения вопроса о переливании. Это связано с рядом ретроспективных исследований, в которых показано, что это не приводит к повышению смертности, частоты тяжелых заболеваний, длительности нахождения в стационаре, при этом уменьшается частота переливаний ЭВ. [94,95,96]. При исследовании отдаленного неврологического развития не обнаружили наличие существенных отличий у детей в зависимости от того более низкие или более высокие пороговые уровни гемоглобина использовали при показаниях к переливанию ЭВ в периоде новорожденности [96].

Таким образом, в настоящее время невозможно дать четкие научно обоснованные критерии для переливания эритроцитной взвеси новорожденным, однако создание местных протоколов для переливания, уменьшение пороговых значений гемоглобина при решении вопроса о трансфузии ЭВ и следование им врачами приводит к снижению частоты и объема трансфузий (уровень доказательности 1+, рекомендаций А). Исследование Kavita Kasat et al., 2011 [92], проведенное в отделении интенсивной терапии Медицинского центра Нью-Йоркского университета (NYU), показало, что принятие решения на основании стандарта (в данном случае рекомендации Roseff S.D., Luban N.L.C., Manno C.S., 2002 в модификации) приводит к 2-х кратному сокращению трансфузии ЭВ без ухудшения исхода для недоношенных новорожденных менее 1500 г. в сравнении с решением вопроса о показании к трансфузии, основанном на симптомах анемии.

В исследовании, проведенном в Южной Африке (Кептауне) в 2010 году был принят протокол для решения вопроса о переливании ЭВ новорожденным. Затем был проанализирован результат 6-и месяцев работы по данному протоколу с аналогичным периодом 2008 года, когда решение о переливании принимал каждый неонатолог по своему усмотрению. В результате, было отмечено снижение частоты переливаний на 60% при отсутствии разницы в смертности и частоте осложнений. Отмечен также значительный экономический эффект [97].

Стандарты по переливаниям полезны еще и потому, что позволяют в последующем оценивать целесообразность отдельных положений и корректировать их в дальнейшем.

Протокол по переливанию ЭМ

- При острых кровотечениях восстановление внутрисосудистого объема кристаллоидными и/или коллоидными растворами является первым приоритетом. Группа O, Rh D отрицательная плазмы. Предпочтение отдавать кристаллоидным растворам при экстренной коррекции ОЦК [91].
- При острой кровопотере более 20% ОЦК, несмотря на введение кристаллоидов необходима трансфузия ЭВ.
- При острой кровопотере более 10% ОЦК при наличии симптомов нарушенной доставки кислорода тканям, ацидозе показано переливание ЭМ.
- При очень тяжелой анемии вследствие острого кровотечения, сразу после родов возможно использование O(1) - резус отрицательной ЭВ. Уровень рекомендаций A [98].

При хронической анемии:

- ✗ Для младенцев на ИВЛ, при $(FiO_2) > 0,4$, и среднем давлении в дыхательных путях (MAP) > 8 см H₂O на обычном вентилляторе, или MAP > 14 на осцилляторной вентиляции легких, переливание при гематокрите ≤ 30 процентов (гемоглобин ≤ 10 г/дл).
- ✗ Для младенцев, требующих минимальной искусственной вентиляции легких, с $(FiO_2) \leq 0,4$ и, давлением в дыхательных путях (MAP) ≤ 8 см H₂O на обычном вентилляторе или на осцилляторной вентиляции при MAP ≤ 14 переливают при гематокрите ≤ 25 процентов (гемоглобине ≤ 8 г/дл).

- ✗ Также при гематокрите ≤ 25 процентов (гемоглобине ≤ 8 г/дл) для детей, нуждающихся в дополнительном кислороде, но не на искусственной вентиляции легких.
- ✗ Также при одном из следующих симптомов: тахикардия (ЧСС ≥ 180 ударов в минуту) ≥ 24 часа, тахипноэ (частота дыхания ≥ 60 вдохов в минуту) в течение ≥ 24 часов удвоение потребности в кислороде за предыдущие 48 часов, метаболический ацидоз, pH=7,20 или уровень лактата в сыворотке крови $\geq 2,5$ ммоль/л, увеличение веса <10 г/кг в день в течение предыдущих 4 дней при достаточном каллораже ≥ 120 ккал/кг в день, или, если ребенок подвергается серьезной операции в течение 72 часов.
- ✗ При отсутствии симптомов анемии у младенцев, переливают при гематокрите меньше 18 процентов (гемоглобин ≤ 6 г/дл) при этом количество ретикулоцитов < 100000 / мкл (<2 процентов). В Clinical Translational Sciences Center проанализировали результаты работы в соответствие с данным протоколом на протяжении 30 месяцев. Оказалось, что частота трансфузий уменьшилась в сравнении с предыдущими годами, когда проводился более либеральный подход к трансфузии ЭВ. При оценке состояния детей, исходах лечения преимуществ от переливания ЭВ при более высоких показателях уровня гемоглобина и гематокрита, чем использованные в данном протоколе не выявлено [103].
 - При тяжелых поражениях легких, сердца, БЛД необходимо поддерживать гематокрит более 40% (уровень доказательности 1+, рекомендаций A) [20,99]
 - На Европейском консенсусе по лечению детей с респираторным дистресс синдромом 2013 года при принятии решения о переливании эритроцитной взвеси рекомендуется придерживаться следующих величин уровня гемоглобина для детей на респираторной поддержке: 120 г/л на первой неделе жизни, 110 г/л на второй неделе жизни и 90 г/л у детей старше 2 недель [100].

Согласно рекомендациям по трансфузии компонентов крови Британского комитета по стандартам в области гематологии 2012 г. [101]:

1. Все компоненты крови вводятся с использованием фильтра 170-200 микрон
2. ЭМ должна быть перелита не позднее чем через 4 часа после извлечения из холодильника, где хранилась при температуре $(4 \pm 2^\circ\text{C})$
3. Эритроциты находятся в консервирующем растворе (SAG-M - солевой раствор, содержащий аденин, глюкозу и маннит), Нст 0,5-0,6; Срок от момента заготовки <5 дней.
4. Стандартная доза 10-20 мл/кг, либо рассчитанная по формуле: $\text{Vol (мл)} = \text{желаемое увеличение гемоглобина (г/дл)} \times \text{вес (кг)} \times 3$ при скорости введения 5 мл/кг/час.
5. Для того, чтобы уменьшить количество доноров, эритроцитную массу от одного донора можно разделить на несколько так называемых Педи-пакетов (обычно 4 педи-пакеты по 50 мл).

В соответствие с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2013 г. № 183 н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» медицинским показанием к трансфузии (переливанию) донорской крови и эритроцитсодержащих компонентов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25 - 30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70 - 80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений.

Для детей до 1 года в критическом состоянии трансфузия (переливание) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов проводится при уровне гемоглобина менее 85 г/л. Для детей старшего возраста трансфузия (переливание) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов - при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

При трансфузии (переливании) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов новорожденным:

а) переливаются эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);

б) трансфузия (переливание) новорожденным проводится под контролем объема перелитых компонентов донорской крови и объема взятой на исследования крови;

в) объем трансфузии (переливания) определяется из расчета 10 - 15 мл на 1 кг. массы тела;

г) для трансфузии (переливания) используют эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 10 дней с момента заготовки;

д) скорость трансфузии (переливания) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов составляет 5 мл на 1 кг массы тела в час под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек;

е) компоненты донорской крови предварительно согревают до температуры 36 - 37° С;

ж) при подборе компонентов донорской крови для трансфузии (переливания) учитывается, что мать является нежелательным донором свежезамороженной плазмы для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитсодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;

Список литературы:

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Особенности реакции крови при различных заболеваниях /Неонатология: национальное руководство //под ред. Н.Н. Володина.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.-848 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебник для педиатрических факультетов медицинских ВУЗов и врачей постградуального обучения. – СПб.: Специальная литература, 2009 – Т.2. – 504 с.
3. Шабалова Н.П., Детские болезни.- СПб: Питер Ком., 2012. – 928 с.
4. Widness J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia Neo Reviews 2000;1;61.
5. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. – СПб: Питер, 2001. – 384 с.

6. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol.* 2007;31:254-261.
7. Christensen R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes. Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference; September 24-27, 2008; Ft. Lauderdale, Florida
8. Stockman J.A. III Physiological anaemia of infancy and the anaemia of prematurity // *Clin. Haematol.* – 1978. – Vol. 7. – № 1. – P. 3-18.
9. Faiz A.S., Ananth C.V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:175-90.
10. Dong Gyu Jang, Yun Sung Jo, Sung Jong Lee, Gui Se Ra Lee. Risk Factors of Neonatal Anemia in Placenta Previa. *Int J Med Sci* 2011; 8(7):554-557. doi:10.7150/ijms.8.554
11. Lokeshwar MR, Singhal T, Shah N. Anemia in the newborn. *Indian J. Pediatr.* 2003 Nov;70(11):893-902.
12. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:1087-107.
13. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol.* 2007;31:254- 261.
14. Lin J. C., Strauss R. G., Kulhavy J. C., et al. Phlebotomy Overdraw in the Neonatal Intensive Care Nursery. *Pediatrics* Vol. 106. No. 2 August 2000, p. e.19.
15. Жетишев Р.А. Анемии новорожденных (клинико-лабораторные варианты, дифференцированная лечебная тактика. Автореферат докт. дисс. Санкт-Петербург, 2002, 42 с.
16. Widness JA 2008 Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews* 9:e520.
17. James C. Lin et al., Phlebotomy Overdraw in the Neonatal Intensive Care Nursery *Pediatrics* Vol. 106 No. 2 August 2000, p.19-24.
18. Adams, M. et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology.* 2007, 25, 21-25.
19. Bowers LA Clinico-pathologic conference: fetomaternal transfusion. - *Fetal Pediatr Pathol* – 2006. – V. 25. - № 4. – P. 199-210.
20. Alverson, D.C., Isken, V.H. & Cohen, R.S. (1988) Effect of booster blood transfusions on oxygen utilisation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*, 113, 722–726.
21. Основы перинатологии: Учебник / Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. – 2-е изд., перераб. и доп.– М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с.
22. Уиллоуби М. – Детская гематология: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981. – 671 с.,
23. Scaradavou A., Inglis S., Peterson P., Dunne J., Chervenak F., Bussel J. Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: use of erythropoietin to treat the late anemia // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol.123. – №2. – P. 279–284.

24. Ovali F., Samanti N., Dagoglu T. Management of late anemia in rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin [a pilot study] // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 39. – № 5. – P. 831–834.
25. Моршакова Е.Ф., Дмитриев А.В., Борисова И.П. Анемия недоношенных и эритропоэтин // *Педиатрия.* – 1997. – № 4. – С. 49–53.
26. Millard D.D., Gidding S.S., Socol M.L., MacGregor S.N., Dooley S.L., Ney J.A., et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 117. – № 3. – P. 447–454.
27. Strauss R.G. Erythropoietin and Neonatal Anemia. // *The New England Journal of Medicine.* - 1994 - Vol. 330. - № 17. – P. 1227-1228.;
28. Levy G., Strauss R., Hume H., et al. National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy // *Pediatrics.* – 1993. – Vol. 91. – № 3. – P. 523–529.
29. Bednarek F. J., Weisberger S., Richardson D.K. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – № 5. – P. 601–607.
30. Zuppa A.A., Maragliano G., Scapillati M.E., et al. Recombinant erythropoietin in the prevention of late anaemia in intrauterine transfused neonates with Rh–haemolytic disease // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 1999. – Vol. 14. – № 5. – P. 270–274, 15).
31. Buchanan G.R., Schwartz A.D. Impaired erythropoietin response in anemic premature infants. // *Blood.* - 1974. – Vol. 44. - № 3. – P. 347-352.
32. Brown M.S., Garcia J.F., Phibbs R.H., Dallman P.R. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to available oxygen in anemia of prematurity. // *J. Pediatr.* – 1984. – Vol. 105. – № 5. - P. 793-798.
33. Stockman, J.A. III, Pochedly, C. *Developmental and neonatal hematology.* – New York.: Raven Press, 1988. – 336 p.
34. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Моршакова Е.Ф.. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*, 2004. - т.3. - №1, с. 27-31.
35. Barosi G., Cazolla M., Berzuni C. et al. Classification of anaemia on the basis of ferrokinetic parameters. // *Brit. J. Haemat.* – 1985. – Vol. 61. - № 2. – P. 357-370.
36. Dallman P.R. Anemia of prematurity. // *Annu. Rev. Med.* - 1981. - Vol. 32. - P. 143-160.
37. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Непокучицкая Н.В., Гайворонская Н.Б. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях. *Педиатрия*, 1996, №1.
38. Белоусова Т.В. ДВС–синдром у новорожденных с внутриутробным и неонатальным сепсисом: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 34 с.
39. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных Автореферат докт. дисс. Санкт-Петербург, 2002. 40 с.
40. Widness J.A., Seward V.J., Irma J. Kromer I.J. et al. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants // *Journal of Pediatrics.* – 1996. – Vol. 129. – № 5. – P. 680–687.

41. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics*. 2000;105:1066.
42. Maier R. F. Sonntag J. Walka M. M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – № 2. – P. 220–224.
43. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD003248.
44. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and lateonset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):1235-42.,
45. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(2):138-44).
46. Baer V.L., Lambert D.K., Henry E., Snow G.L., Christensen R.D. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*. 2011.
47. Khatami SF, Mamouri G, Torkaman M. Effects of early human recombinant erythropoietin therapy on the transfusion in healthy preterm infants. *Indian Journal of Pediatrics* 2008;75:1227–30.
48. He JS, Huang ZL, Yang H, Weng KZ, Zhu SB. Early use of recombinant human erythropoietin promotes neurobehavioral development in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008;10:586–8.
49. Neelakantan S, Widness JA, Schmidt RL, Veng-Pedersen P 2009 Erythropoietin pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggests higher doses in treating neonatal anemia. *Pediatr Int* 51:25-32.
50. Aher S..M, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review) 1 *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12, 9: CD004868. DOI: 10.1002/14651858.CD004868.pub3
51. Niti Rayjada a Lorayne Barton a Linda S. Chan b Salvador Plasencia et al. Decrease in Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia with Erythropoietin Administration in Preterm Infants: A Retrospective Study *Neonatology* 2012;102:287–292
52. Maier R. F., Obladen M., Kattner E. High- versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132. - № 5. - P. 866-870.
53. Stockman J.A., 3rd. The anemia of prematurity and the decision when to transfuse. *Adv Pediatr*. 1983;30:191-219.
54. Baenziger O., Keel M., Bucher H.U., Wolf M.. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy--a parameter for monitoring tissue oxygenation? *Adv Exp Med BioI*. 2009;645:161-6.
55. Robertson NR. Does CPAP work when it really matters. *Acta Paediatr*. 1993;82(2):206-7.

56. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC, Jr. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics*. 2003;112(4):838-45.
57. dos Santos A.M., Guinsburg R., de Almeida M.F., et al. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):371-376.e1-3.
58. Kirpalani H, Whyte R. Truths, associations, and hypotheses. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):359-61.
59. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, et al. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 ;84(2):F1 01-5. PMID: 1721227.
60. Cooke RW, Clark O, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1993;152(10):833-6.
61. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1997;156(6):465-70.
62. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001 ;62(1):5763.,
63. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1997; 156(1):47-50.,
64. Kuban KC. White-matter disease of prematurity, periventricular leukomalacia, and ischemic lesions. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(8):571-3.,
65. Christensen RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011 ;158(3):349-50.,
66. Blau J, Calo JM, Dozor O, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr*. 2011; 158(3):403-9.,
67. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31(3):183-7.
68. Singh R, Visintainer PF, Frantz 10, 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol*. 2011 ;31 (3):176-82.
69. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhama H, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol*. 2006;23(8):451-8.
70. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2002;29(1):23-39. 7
71. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr*. 2010;157(6):972-8 e1-3.
72. Ngo V, Civen R. Babesiosis acquired through blood transfusion, California, USA. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):785-7. PMID: 2687036.

73. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363(9407):417-21)
74. Fergusson D, Hebert PC, Lee SK, Walker CR, Barrington KJ, Joseph L, et al. Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA*. 2003;289(15): 1950-6.
75. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion*. 2007;47(11):1972-83.
76. Luban NL. Transfusion safety: Where are we today? *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:32541. Glynn SA. Blood supply safety: an NHLBI perspective. *Transfusion*. 2008;48(8):1541-4
77. Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* 2011; 51:1170.
78. Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion* 2011; 51:1933. 5.Rashid N, Al-Sufayan F, Seshia MM, Baier RJ. Post transfusion lung injury in the neonatal population. *J Perinatol* 2013; 33:292
79. Strauss R.G.. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion*. 2000;40(12):1528-40..
80. Guillén U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, Whyte RK, Boyle E, Vento M, Widness JA, Kirpalani H. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol*. 2012 Aug;36(4):244-7. doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.004.
81. Frey B, Losa M. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity. *Intensive Care Med*. 2001;27:222–7.
82. Izraeli S, Ben-Sira L, Harell D, et al. Lactic acid as a predictor for erythrocyte transfusion in healthy preterm infants with anemia of prematurity. *J Pediatr*. 1993;122:629–31.
83. Moller J, Schwarz U, Schaible T, et al. Do cardiac output and serum lactate levels indicate blood transfusion requirements in anemia of prematurity? *Intensive Care Med*. 1996;22:472–6.
84. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, et al. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F22–7.
85. van Hoften JCR, Verhagen EA, Keating P. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2010;95:F352–8.
86. Maier R.F., Sonntag J., Walka M.M., et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr*. 2000;136:220–224.

87. Franz A.R., Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birth weight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F96–100.
88. Roseff et al. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health* 2002;7(8):553-558.
89. Murray N. A., Roberts I A. G. Neonatal transfusion practice *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89,101-107.
90. Robin K. Ohls Transfusions in the Preterm Infant *NeoReviews* 2007;8;e377-e386 ,
91. O’Riordan J.M., J. Fitzgerald, Smith O.P., Bonnar J., Gorman W.A..Transfusion of Blood Components to Infants under Four Months: Review and Guidelines /Official Journal of the Irish Medical Organisation, June 2007, Volume 100, Number 6,
92. Kasat K., Karen D., Hendricks-Muñoz, Pradeep V. Mally Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfus.* 2011 January; 9(1): 86–94).
93. Robin K. Ohls *Red blood cell transfusions in the newborn, 2013.*
94. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149(3):301-307. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.011>.
95. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* 2009;155(3):331-37 e1. PMID: 3038786.
96. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, issue 11. Art. No.: CD000512. [<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000512.pub2>]
97. Harrison M. C. Pillay S., Joolay Y., et al. Resource implications of adopting a restrictive neonatal blood transfusion policy. *S Afr Med J* 2013;103(12):916-917.
98. Blood Transfusion Guideline, 2011 Netherlands. *Transfus Med.* 2009 Aug;19(4):195-201).
99. Transfusion guidelines for neonates and older Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 2004, 124, 433-453.
100. Neonatology, 2013, Vol. 103, p. 353-368). European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. *Neonatology*, 2013, Vol. 103, p. 353-368
101. Guideline on the Administration of Blood Components British Committee for Standards in Haematology, 2012.
102. von Lindern J. S., Lopriore E.. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Review of Hematology (Impact Factor: 2.38)*. 02.2014.
103. Гематология, иммунология и инфекционные болезни / Р. Олс, М. Едер; под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. А.Г. Румянцева. – М.: Атмосфера, 2013. – 408 с.