

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО
Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.
Проверил: д.м.н., асс. Моргун А. В.

Реферат

«Анемия недоношенных»

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

Отлично

ассистент Моргуна

19.02.2020

Красноярск
2020 г

Оглавление

Введение	3
Недостаточная продукция эритропоэтина.	3
Прочие факторы.	4
Потеря крови вследствие флеботомии	4
Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов.....	5
Истощение запасов железа.....	6
Доставка кислорода	6
Клинические и лабораторные особенности	8
Ведение анемии недоношенных.....	9
Дополнительное назначение препаратов железа.	9
Лабораторный контроль.	10
Трансфузия эритроцитов	11
Средства, стимулирующие гемопоэз	11
Раннее применение эритропоэтина.....	12
Позднее применение эритропоэтина.	13
Сравнительная оценка раннего назначения эритропоэтина в сравнении с поздним его назначением.....	14
Осложнения.	14
Дозирование.....	14
Выводы.....	15
Список используемой литературы:	18

Введение

Интенсивность эритропоэза снижается после рождения как результат повышенной оксигенации тканей, что, в свою очередь, связано с началом легочного дыхания и закрытием артериального протока, а также за счет снижения продукции эритропоэтина [1]. У доношенных новорожденных уровень гемоглобина обычно снижается до определенного среднего уровня, составляющего 110 г/л, что происходит в период с 8 по 12 недели постнатальной жизни.

У недоношенных новорожденных, которые рождаются уже с низким уровнем гематокрита, такое снижение уровня гемоглобина после рождения получило название анемии недоношенных, которая проявляется ранее и более выражена по своей тяжести течения в сравнении с анемией, наблюдаемой у доношенных детей.

Патогенез

Основная причина развития анемии недоношенных заключается в нарушении способности увеличивать содержание эритропоэтина сыворотки должным образом при развитии анемии, а также в снижении доступности кислорода для тканей [2,3].

Циркулирующие в сосудистом русле и находящиеся в костном мозге клетки-предшественники эритроцитов реагируют на воздействие эритропоэтина при его наличии, следовательно, несовершенный или неадекватный эритропоэз представляет собой следствие дефицита эритропоэтина, но не неадекватного ответа на воздействие гормона [4-6]. Другие гемопоэтические факторы роста (в частности, грауноцитарно-макрофагальный колоний-стимулирующий фактор) при этом не подвергаются каким-либо изменениям.

Недостаточная продукция эритропоэтина.

Эритропоэтин вырабатывается печенью плода и интерстициальными клетками коры почек под влиянием гипоксии. Его продукция регулируется фактором транскрипции - индуцируемым гипоксией фактором-1 (ИГФ-1). Основная функция эритропоэтина заключается в регуляции продукции эритроцитов. Эритропоэтин не проникает через плаценту у человека, а его продукция у плода увеличивается по мере увеличения гестационного возраста [7-10].

Продукция эритропоэтина у взрослых определяется насыщением гемоглобина кислородом и обеспечением тканей кислородом, и универсально зависит от оксигенации венозной крови в центральных венах. Несмотря на то, что уровень эритропоэтина у недоношенных новорожденных при наличии анемии недоношенных слегка повышается при гипоксии, он остается на более низких значениях в сравнении с детьми более старшего возраста или взрослыми при одинаковой степени тяжести анемии [2,11].

В случае анемии недоношенных специфические механизмы, которые приводят к несоответствию между концентрацией эритропоэтина в сыворотке крови и тяжести анемии, остаются точно не установленными. Предполагаемый патогенетический механизм заключается в воздействии на область продукции эритропоэтина и

изменяющуюся в процессе развития регуляцию факторов транскрипции в печени в сравнении с почками.

- У плода печень представляет собой основной орган, в котором продуцируется эритропоэтин [12,13]. За счет механизма обратной связи происходит повышение уровня в печени информационной РНК, участвующей в синтезе эритропоэтина, что отмечается в ответ на развитие анемии или гипоксии, однако, интенсивность данных изменений может быть менее выражена в сравнении с почками [14].

Экспрессия информационной РНК, участвующей в синтезе эритропоэтина в почках, присутствует у плода и существенно увеличивается после 30 недель беременности, что указывает на включение почек в качестве основного источника продукции эритропоэтина и регулируется собственно процессом внутриутробного развития.

- Та окружающая среда, в которой находится плод или новорожденный, способна изменять ответ на гипоксические сигналы со стороны печени. Подтверждение данной гипотезы было получено в результате наблюдения, что при пересадке печени от плодов овец или новорожденных ягнят взрослым овцам, отмечалось увеличение продукции эритропоэтина в трансплантированном органе [15].

- Факторы регуляции транскрипции, как, например, ИГФ-1, могут осуществлять свой вклад в снижение уровня эритропоэтина у недоношенных новорожденных. Данные факторы активируют строго определенные гены, включая кодирующие эритропоэтин, в ответ на снижение концентрации кислорода в клетках [16,17]. Как представляется, что в некоторых тканях плода активация подобных генов меняется в процессе развития организма, что может оказывать влияние на снижение экспрессии эритропоэтина в ответ на развитие анемии у недоношенных новорожденных [1,18].

Прочие факторы.

Несмотря на то, что анемия недоношенных развивается непосредственно вследствие неадекватной продукции эритропоэтина, существует также несколько других факторов, которые могут способствовать возникновению анемии у недоношенных новорожденных, в том числе кровопотеря вследствие выполнения флеботомии, снижение продолжительности жизненного цикла эритроцитов и истощение запасов железа.

Потеря крови вследствие флеботомии.

У недоношенных новорожденных достаточно часто регистрируется развитие анемии в раннем возрасте, которая возникает преимущественно вследствие ятрогенной потери крови при выполнении флеботомии с целью получения крови для проведения лабораторных исследований. Объем теряемой крови увеличивается по мере увеличения тяжести заболевания и обратно пропорционально гестационному возрасту. В одной публикации указывалось, что отбор крови в объеме, незначительно превышающем требуемое количество для лабораторных исследований, приводит к тому, что ятрогенная потеря крови оставляет от 2 до 4

мл/кг массы тела еженедельно [19]. С другой стороны, предпринимаемые попытки снизить величину кровопотери вследствие флеботомии способствуют изменениям в клинической практике, направленным на ограничение объема отбираемой крови для проведения самых необходимых исследований и способствующим использованию лабораторных микрометодик, что сопровождается снижением величины ятрогенной кровопотери.

Влияние клинической практики на выполнение флеботомии и дальнейшее исследование крови было проиллюстрировано в исследовании новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (масса тела при рождении ≤ 1500 граммов), выхаживание которых осуществлялось в условиях двух отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [20]. Объем теряемой крови в результате флеботомии возрастал обратно пропорционально сроку беременности, а также увеличивался при увеличении тяжести заболевания, что оценивалось количественно с помощью Шкалы Неотложной Неонатальной Физиологии (Score for Neonatal Acute Physiology, SNAP). Средняя величина кровопотери вследствие выполненной флеботомии различалась между двумя ОРИТН, что в результате сопровождалось увеличением среднего числа потребности в проведении гемотрансфузии в том отделении, в котором был больший объем величины кровопотери у новорожденных. Однако, установленные различия не сочетались в продолжительности кислородотерапии или искусственной вентиляции, риском развития бронхолегочной дисплазии или темпами роста при их оценке на 28-е сутки жизни. Представленные данные свидетельствуют, что дополнительный отбор проб крови в одном из отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных осуществлялся существенно чаще, чем это было необходимо, так как в целом клинические результаты в обоих отделениях не различались.

Подобные исследования свидетельствуют, что кровопотеря, связанная с выполнением флеботомии и отбором проб крови у недоношенных новорожденных может быть существенно больше, чем действительно необходимо при ведении ребенка. Такие исследования особенно подчеркивают необходимость введения жестких стандартов для медицинского персонала, в результате чего производился бы отбор проб крови в минимальном количестве, необходимом для проведения лабораторных исследований, а также с целью исключения исследований, потребность в которых отсутствует.

Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов.

Продолжительность жизни эритроцитов у доношенных новорожденных составляет примерно от 60 до 80 дней, однако, она уменьшается пропорционально уменьшению гестационного возраста, составляя 45 - 50 дней у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (масса тела менее 1000 граммов) [21]. Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов также оказывает свое влияние на увеличение тяжести анемии. Повышенная восприимчивость к окислительному повреждению может быть одной из причин уменьшения продолжительности жизни эритроцитов у новорожденных [22,23].

Истощение запасов железа.

Несмотря на то, что железо не участвует в патогенезе анемии недоношенных, истощение его запасов может способствовать нарушенному процессу выздоровления при анемии недоношенных. Вследствие интенсивных темпов роста недоношенные новорожденные характеризуются более интенсивным усвоением и более быстрым истощением запасов железа и, как было указано выше, большей потерей крови при выполнении флеботомии. Введение железа не останавливает падение концентрации гемоглобина при анемии недоношенных. В тоже время, у доношенных новорожденных назначение железа способствует снижению распространенности железодефицитной анемии в течение первого года жизни [2].

Снижение уровней остальных нутриентов, как, например, витамина В 12 или фолата, как показано, не увеличивают тяжесть анемии новорожденных [1]. В одном рандомизированном исследовании комбинированное лечение, включающее фолат, витамин В 12, железо и эритропоэтин, сравнивалось со стандартной, контрольной терапией, что способствовало повышению шансов у новорожденных с экстремально низкой массой при рождении избежать гемотрансфузии (38% и 5%) [24].

Доставка кислорода

Доставка кислорода оценивается как скорость, с которой кислород транспортируется от легких в микроциркуляторное русло. Определяется доставка кислорода также как результат сердечного выброса и содержания кислорода в артериальной крови. В свою очередь, содержание кислорода в артериальной крови определяется как количество кислорода, связанное с гемоглобином плюс количество кислорода, физически растворенного в артериальной крови.

Доставка кислорода зависит от следующих факторов:

- Сердечного выброса
- Концентрации гемоглобина
- Способности гемоглобина переносить кислород (связывать кислород)
- Насыщения кислородом артериальной крови и напряжения кислорода

У недоношенных новорожденных при наличии анемии происходят некоторые физиологические сдвиги, значение которых заключается в поддержании адекватного снабжения кислородом тканей, и успешно компенсируют значительное снижение уровня гемоглобина, причем они напоминают аналогичные изменения, происходящие у детей старшего возраста и взрослых лиц. Указанные сдвиги заключаются в увеличении частоты сердечных сокращений и увеличении ударного объема, что способствует улучшению параметров сердечного выброса [25].

Тем не менее, несмотря на возможность компенсации, недоношенные новорожденные при наличии анемии обладают меньшим потенциалом для поддержания необходимой доставки кислорода к тканям по следующим причинам:

- Наличие сопутствующих заболеваний органов дыхания, в частности, респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии, что также способствует развитию гипоксии.

- Ограничение максимальных показателей насыщения кислородом артериальной крови и напряжения кислорода для новорожденных, нуждающихся в дыхательной поддержке, вследствие того, что гипероксия повышает риск развития бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных.

- У недоношенных новорожденных присутствуют эритроциты, содержащие плодовой гемоглобин (гемоглобин F), вследствие чего эритроциты недоношенного ребенка обладают существенно более выраженной способностью связывать кислород в сравнении с эритроцитами взрослого. В результате такие эритроциты высвобождают меньшее количество кислорода в тканях (рис. 1).

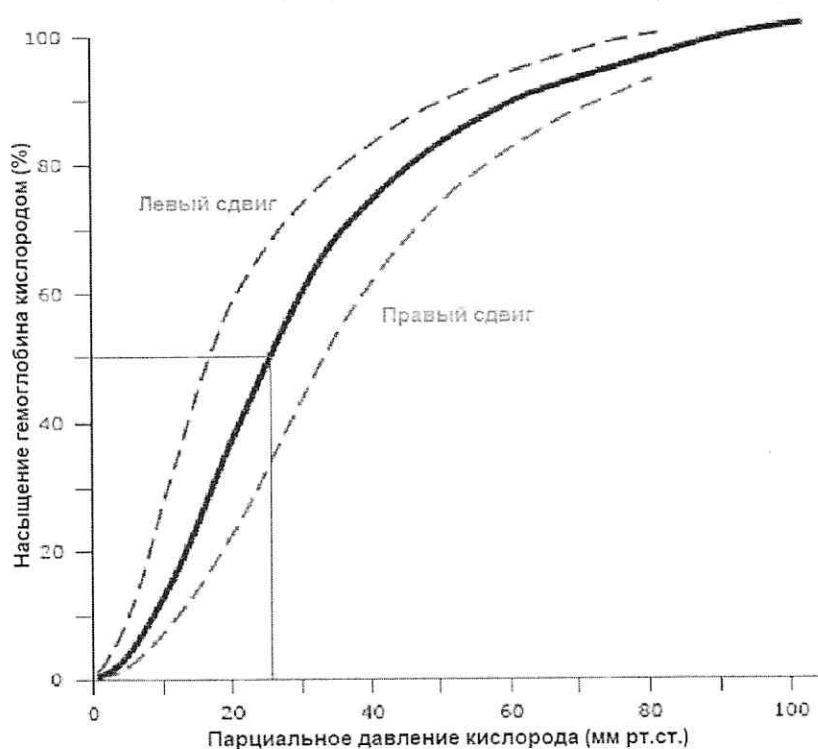


Рисунок 1. Кривая диссоциации оксигемоглобина

На рисунке представлена кривая диссоциации оксигемоглобина для нормального гемоглобина взрослыхлиц (гемоглобин А, жирная линия). Обратите внимание, что при парциальном давлении кислорода в 27 мм рт.ст., отражаемом на оси X, насыщение гемоглобина кислородом составляет 50% (таким образом P50 - 27 мм рт.ст.), а при парциальном давлении кислорода 100 мм рт.ст. насыщение гемоглобина кислородом составляет 100%. При типичном для смешанной венозной крови напряжении кислорода около 40 мм рт.ст. насыщение гемоглобина кислородом составляет приблизительно 75%. Смещение кривой диссоциации в правую сторону (красная прерывистая линия) способно уменьшить насыщение гемоглобина кислородом до 50 - 60% при парциальном давлении кислорода 40 мм рт.ст., соответственно, меньшее количество кислорода свяжется с гемоглобином, но большее количество кислорода будет высвобождаться в тканях. Противоположное состояние представлено так называемым «левым сдвигом» (синяя прерывистая линия). За счет высокого содержания плодового гемоглобина, обладающего высоким

сродством к кислороду, у новорожденных происходит смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Как следует из представленных графиков, правый или левый сдвиг кривых диссоциации наиболее выражен при низких величинах парциального давления кислорода.

Гемоглобин F плохо связывается с 2,3-дифосфоглицератом, который представляет собой мощный модулятор, понижающий тропность гемоглобина к кислороду. Снижение связывающей способности сопровождается более легким связыванием кислорода с гемоглобином, что смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, но в результате также снижается отдача кислорода тканям на периферии (Рисунок 1).

Относительное количество гемоглобина F находится в обратно пропорциональной зависимости по отношению к сроку беременности и регулируется непосредственно процессом развития, соответственно, относительное содержание гемоглобина F одинаково при одном и том же постменструальном возрасте [26-28]. Относительное содержание гемоглобина F у новорожденного при сроке беременности 28 недель составляет приблизительно 90%, а затем постепенно снижается до примерно 60% к возрасту 10 недель после родов, причем уровень плодового гемоглобина после рождения будет также примерно одинаковым у новорожденного в сроке беременности 38 недель [26].

Клинические и лабораторные особенности

Анемия недоношенных, как правило, диагностируется в период от 3 до 12 недель после рождения у детей, родившихся при сроке беременности менее 32 недель. Возраст манифестации анемии недоношенных обратно пропорционален гестационному возрасту на момент рождения [1,29,30]. В типичных ситуациях анемия разрешается к трем - шести месяцам жизни.

При обследовании 40 новорожденных с очень низкой массой тела при рождении концентрация гемоглобина снизилась в среднем со 182 г/л при рождении до минимального уровня в среднем 95 г/л, что было зарегистрировано в возрасте шести недель жизни [31]. Достаточно типично также обнаружение гемоглобина на уровне от 70 до 80 г/л, причем даже при отсутствии значительной кровопотери, связанной с взятием крови для лабораторных исследований. Наиболее низкие уровни гематокрита зарегистрированы у наиболее маловесных новорожденных, причем наиболее низкий показатель гематокрита в среднем составляет 21% у новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 граммов, и 24% - у новорожденных с массой тела при рождении от 1000 до 1500 граммов.

Анемия у многих новорожденных характеризуется бессимптомным течением, несмотря на то, что уровень гемоглобина составляет менее 70 г/л [32,33]. Однако, у части новорожденных анемия недоношенных проявляется клинически, при аналогичном и даже более высоком уровне гемоглобина вследствие сниженной способности поддерживать на необходимо уровне обеспечение тканей кислородом

за счет других физиологических компенсаторных изменений при анемии недоношенных.

Клинические симптомы, характерные для анемии недоношенных, включают в себя тахикардию, недостаточную динамику прибавки массы тела, повышенную потребность в дополнительном назначении кислорода, а также более частые эпизоды апноэ или брадикардии. В проспективном исследовании, в котором под наблюдением находились недоношенные новорожденные с массой тела при рождении менее 1500 граммов, риск возникновения эпизодов апноэ продолжительностью более 10 секунд возрастал при уменьшении показателей гематокрита как для новорожденных с гестационным возрастом более 32 недель, так и менее 32 недель [34]. Более того, частота эпизодов апноэ, установленная при использовании постоянного мониторинга импеданса грудной клетки и насыщения крови кислородом снижалась после трансфузии эритроцитов.

Помимо лабораторных признаков анемии, для анемии недоношенных также характерны следующие лабораторные изменения:

- При исследовании мазка периферической крови обнаруживаются нормоцитарные и нормохромные эритроциты.
- Число ретикулоцитов снижено, а также снижено количество клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге [2].
- Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови снижена у недоношенных новорожденных в течение первого месяца жизни в сравнении с взрослыми пациентами (9,7 и 15,2 мЕд/мл, соответственно), и сохраняется на неестественно низком уровне в присутствии анемии на протяжении второго месяца жизни [3].

Ведение анемии недоношенных

Специалисты, занимающиеся выхаживанием недоношенных новорожденных, должны предполагать развитие анемии недоношенных. Необходимо обеспечить оптимальное питание новорожденного (в частности, предусмотреть дополнительное введение железа в рацион питания ребенка), а также осуществлять тщательное клиническое наблюдение на предмет признаков и симптомов анемии. Необходимо ограничить отбор проб крови лишь выполнением жизненно необходимых исследований, а также с целью минимизации кровопотери при проведении флеботомии и отборе крови целесообразно использование микрометодов [19,35].

С целью лечения новорожденных с анемией недоношенных в основном используется трансфузия/переливание эритроцитов. Использование человеческого эритропоэтина, как было продемонстрировано, обладает ограниченным преимуществом в отношении ограничения использования донорского материала от различных доноров и НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ для рутинного использования.

Дополнительное назначение препаратов железа.

Депо железа на момент родов существенно ниже у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными. Запасы железа у недоношенных новорожденных обычно истощаются ко второму-третьему месяцу жизни. Как результат, все недоношенные новорожденные, которые получают грудное вскармливание, должны также дополнительно получать железо от 2 до 4 мг/кг в сутки в течение всего первого года жизни [36]. Новорожденные, которые получают обогащенную железом молочную смесь, нуждаются в менее интенсивном дополнительном назначении препаратов железа, в сравнении с детьми, получающими эксклюзивное грудное вскармливание. Это связано с тем, что при одном и том же объеме питания содержащая железо молочная смесь характеризуется более высокой концентрацией железа, чем его содержание в грудном молоке. Не следует использовать для кормления смеси, адаптированные для недоношенных новорожденных, с низким содержанием железа, так как при их применении невозможно обеспечить адекватное поступление необходимого количества железа у таких детей.

Несмотря на то, что дополнительное введение в диету железа не способствует профилактике анемии недоношенных, применение обогащенной железом молочной смеси в сравнении с нефортифицированным питанием обеспечивает большим количеством железа, необходимого в качестве субстрата при стимуляции эритропоэза [37]. Следует помнить, что дополнительное назначение железа не способствует профилактике железодефицитной анемии, как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных, которые относятся к высокому риску в отношении ее развития в течение всего первого года жизни.

Лабораторный контроль.

Уровень гематокрита или концентрация гемоглобина должна контролироваться еженедельно у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (масса тела при рождении менее 1000 граммов) в течение первых недель жизни. В тоже время, у здоровых недоношенных новорожденных, с нормальными темпами роста, нет необходимости рутинно контролировать гематокрит/гемоглобин. В тоже время, лабораторный контроль может потребоваться у новорожденных с длительно текущими заболеваниями (например, при наличии бронхолегочной дисплазии) либо при наличии хирургической патологии.

У новорожденных с отсутствием клинических симптомов анемии, определение числа ретикулоцитов в период с четвертой по шестую недели жизни используется с целью ответа на вопрос, насколько ребенку может потребоваться трансфузия эритроцитов.

Несмотря на то, что отсутствуют четко определенные биологические маркеры, которые позволяли бы определить, когда необходимо выполнить гемотрансфузию у недоношенных новорожденных, количество $<100\ 000/\text{мкл}$ (или $<2\%$) обычно используется в качестве критериев для переливания эритроцитов у новорожденных при отсутствии клинических симптомов и низким гематокритом (менее 20%) или

концентрацией гемоглобина (менее 70 г/л). Показания к трансфузии эритроцитов у новорожденных в основных деталях осуждается отдельно.

Трансфузия эритроцитов.

Трансфузия эритроцитов представляет собой наиболее эффективный и быстрый метод лечения анемии недоношенных. С другой стороны, трансфузия является по сути лишь временной мерой, которая вызывает последующие проблемы, связанные с угнетением процесса эритропоэза и сопровождающиеся рисками гемотрансмиссивных инфекций, развитием реакции «трансплантат против хозяина», токсическим действием антикоагулянтов и консервантов.

Трансфузия эритроцитов осуществляется, когда анемия начинает проявляться симптоматически, или в ситуации, когда нарушается адекватное обеспечение тканей кислородом. Рекомендации относительно трансфузии эритроцитов основаны на показателях гематокрита (гемоглобина) у новорожденного, потребности у ребенка в проведении дыхательной поддержки и наличии клинических симптомов, характерных для анемии (в частности, тахикардии, неадекватного увеличения веса тела, повышения потребности в кислородотерапии, повышении частоты эпизодов апноэ или брадикардии). Показания к проведению трансфузии, наличие специфических компонентов крови для трансфузии, и собственно проведение трансфузии у новорожденных рассматривается в деталях отдельно.

Средства, стимулирующие гемопоэз.

Патогенетическое значение нарушения продукции эритропоэтина при анемии недоношенных привело к оправданному использованию в терапии средств, стимулирующих эритропоэз, в том числе, рекомбинантный эритропоэтин. Средства, стимулирующие эритропоэз, также были предложены к применению в качестве нейропротективных препаратов, которые способствуют уменьшению частоты неблагоприятных отдаленных результатов, отражающих неврологическое развитие. В тоже время, остается окончательно не установленным, насколько профилактическое применение средств, стимулирующих гемопоэз, обладает нейропротективным эффектом.

Однако, применение эритропоэтина не получило широкого распространения, так как было продемонстрировано, что его использование обладает лишь ограниченной эффективностью в отношении снижения количества доноров, компоненты крови которых используются для трансфузии новорожденным. При этом ограниченная эффективность отмечена как при раннем (в течение первой недели жизни), так и при позднем (на восьмые сутки жизни или более) начале применения эритропоэтина. Результаты раннего и позднего начала применения эритропоэтина представлены в двух следующих разделах.

Более эффективный подход с целью уменьшения числа доноров, от которых используются компоненты крови для трансфузии недоношенным новорожденным, которым, в свою очередь, осуществляется рутинное назначение эритропоэтина, заключается в эффективном ограничении количества крови, отбираемой для

лабораторных исследований, соблюдение рекомендаций, ограничивающих трансфузию эритроцитов, и использование так называемых «сателлитных» упаковок эритроцитов (когда стандартная доза эритроцитов около 240 мл упаковывается не в одну, а в восемь упаковок по 30 мл) [38]. В результате использования методики сателлитной упаковки/фасовки эритроцитов одна доза донорских клеток расфасовывается на большое число небольших аликвот, что позволяет осуществлять повторные трансфузии одному и тому же новорожденному трансфузионной среды от одного и того же донора.

В ретроспективном исследовании раннее ведение эритропоэтина сочеталось с повышенным риском развития ретинопатии недоношенных. Кроме того, необходимо учитывать, что применение эритропоэтина сочетается с большими материальными затратами. Как результат изложенного, рутинное применение эритропоэтина у новорожденных **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ**, так как вероятные преимущества подобной терапии достаточно ограничены при сопоставлении со стоимостью и потенциальными рисками такого лечения.

Раннее применение эритропоэтина.

Несмотря на то, что раннее применение эритропоэтина (в течение первых восьми дней жизни) приводит к уменьшению количества гемотрансфузий, необходимых у недоношенных новорожденных, такое небольшое количественное снижение может обладать лишь ограниченным клиническим значением, так как эритропоэтин не снижает число доноров, от которых используется трансфузионная среда даже при применении сателлитной упаковки.

Подобные результаты были наиболее убедительно отражены в систематизированном обзоре и мета-анализе 2017 года, где оценивались совокупные результаты исследований по оценке эффективности раннего назначения эритропоэтина (до восьмого дня жизни) у недоношенных новорожденных в сравнении с плацебо либо отсутствием лечения [39]. У большинства таких новорожденных проводилась гемотрансфузия еще до включения в исследование. В результате были отмечены следующие особенности:

- Раннее назначение эритропоэтина сопровождается снижением риска в отношении проведения однократной или повторных трансфузий эритроцитов (относительный риск [ОР] 0,79; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,74 - 0,85).

- Раннее назначение эритропоэтина слегка снижает количество трансфузий эритроцитов (взвешенные средние различия -9,57; 95%ДИ -0,68 - -0,45). Однако, такое снижение не сочеталось со снижением числа доноров, от которых были получены эритроциты, использованные у новорожденных.

- Смертность оказалась сопоставимой как в группе новорожденных, получавших эритропоэтин, так и в группе детей, получавших плацебо.

- В противоположность опубликованному ранее мета-анализу, установлен одинаковый риск развития ретинопатии недоношенных стадии ≥ 3 в обеих группах - получавших эритропоэтин и плацебо (ОР 1,24; 95%ДИ 0,81 - 1,90). Кроме того, в

группе новорожденных, получавших эритропоэтин, установлен меньший риск развития некротического энтероколита (ОР 0,69; 05%ДИ 0,52 - 0,91), нарушений неврологического развития в возрасте от 18 до 22 месяцев скорректированного возраста, внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции.

Таким образом, раннее назначение эритропоэтина сочетается только лишь с небольшим уменьшением количества трансфузий, что, по-видимому, имеет лишь ограниченные преимущества. Напротив, в предыдущем систематизированном обзоре не было обнаружено взаимосвязи между ранним назначением эритропоэтина и риском развития ретинопатии недоношенных стадии ≥ 3 . Отмечено, что эритропоэтин обладает нейропротективным эффектом, однако, данные результаты неоднозначны. Качество доказательств относительно неврологического развития при оценке его в возрасте от 18 до 22 месяцев скорректированного срока было расценено, как неудовлетворительное.

На основании существующих доказательств рекомендуется НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РУТИННО назначение эритропоэтина в течение первых восьми дней жизни, так как ограниченные преимущества существенно уступают стоимости подобного лечения, пока не будут получены дополнительные данные, которые подтвердят присутствие клинически значимого нейропротективного эффекта препарата.

Позднее применение эритропоэтина.

Позднее применение эритропоэтина сочетается со снижением числа трансфузий, однако, ограниченный положительный эффект не оправдывает использование препарата. Подобные результаты были продемонстрированы в мета-анализе, выполненном в 2014 году, в котором оценивалась эффективность позднего назначения эритропоэтина (на восьмой день жизни или позднее) в сравнении с плацебо или отсутствием лечения [40]. Необходимо отметить, что у большинства новорожденных были выполнены трансфузии еще до их включения в исследования. В результате проведенного мета-анализа установлено:

- ☐ Позднее применение эритропоэтина сочетается со снижением риска проведения одной или более трансфузии эритроцитов (ОР 0,71; 95%ДИ 0,64 - 0,79).
- ☐ Позднее применение эритропоэтина сочетается со снижением числа трансфузий эритроцитов (взвешенные средние различия -0,22; 95%ДИ -0,38 - -0,06).
- ☐ Не обнаружено статистически значимых различий по объему трансфузии (среднее различие -1,6 мл/кг; 95%ДИ -5,8 - 2,6).
- ☐ Позднее применение эритропоэтина не оказывало какого-либо влияния на частоту развития ретинопатии недоношенных, смертность, частоту сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, некротического энтероколита, бронхолегочной дисплазии, гипертензии, длительности выхаживания в условиях стационара и отдаленных результатов неврологического развития. В тоже время, отмечена тенденция к увеличению риска

развития ретинопатии недоношенных, связанная с поздним применением эритропоэтина (ОР 1,27; 95%ДИ 0,99 - 1,64).

Позднее назначение эритропоэтина сочетается со снижением среднего числа трансфузий - немногим менее одной трансфузии на одного новорожденного. Такое незначительное преимущество вследствие применения эритропоэтина еще более нивелируется вследствие ранее выполненных трансфузий крови и/или ее компонентов у данных детей еще до восьмых суток жизни, а также использованием метода сателлитной фасовки трансфузионной среды, что способствует снижению влияния дополнительного донора в контрольной группе. Подводя итоги, рекомендуется НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РУТИННО введение эритропоэтина после восьмых суток жизни вследствие ограниченного положительного эффекта от ограничения числа доноров крови и/или ее компонентов, что не оправдывает высокой стоимости препарата.

Сравнительная оценка раннего назначения эритропоэтина в сравнении с поздним его назначением.

Как было продемонстрировано, отсутствуют какие-либо преимущества раннего назначения эритропоэтина в сравнении с его поздним назначением в плане снижения числа трансфузий, количества использованных для трансфузии эритроцитов, а также числа доноров крови и/или ее компонентов, от которых осуществляется трансфузия одному ребенку. Данные результаты были продемонстрированы на основании мета-анализа двух исследований (262 ребенка), который был обновлен в 2012 году, при котором не было обнаружено статистически значимого преимущества раннего назначения эритропоэтина [41,42].

Осложнения.

Применение эритропоэтина у недоношенных новорожденных расценивается как безопасное. Гипертензия, сыпь, боли в костях, судороги или более поздняя выработка антител к эритропоэтину не описано у недоношенных новорожденных. Осложнения у недоношенных детей представлены следующими состояниями:

□ Преходящая/транзиторная нейтропения иногда может наблюдаться [43,44], которая при этом самостоятельно разрешается после прекращения терапии. В одном исследовании абсолютное среднее количество нейтрофилов после 20 суток жизни было меньше у недоношенных новорожденных, которые получали эритропоэтин, в сравнении с детьми, которым проводилась трансфузия эритроцитов ($1,8 \times 10^9$ /л и $3,9 \times 10^9$ /л) [43].

□ Может наблюдаться дефицит железа, если его дополнительное назначение неадекватно [44-46].

Дозирование.

При назначении эритропоэтина препарат может вводиться внутривенно три раза в неделю в разовой дневной дозе 200 Ед/кг при одномоментном введении, либо возможно непрерывная инфузия препарата Ед/кг. Возможно подкожное введение

препарата (разовая доза 400 Ед/кг, три раза в неделю) [47,48]. При внутривенном введении препарат эритропоэтина необходимо смешать с содержащим белок раствором (5% альбумин) и вводить затем в течение как минимум 4 часов, либо вводить в виде постоянной/непрерывной инфузии в течение 24 часов, как правило, одновременно с назначением и введением тотального парентерального питания [49].

Неразведенный препарат (2000 Ед/мл) может вводиться подкожно в количестве 0,2 мл/кг для новорожденных с массой менее 1000 граммов. Препараты эритропоэтина с более высокой концентрацией (до 10000 Ед/мл) может быть использован у новорожденного по мере увеличения роста ребенка. Дарбепоэтин- α , стимулирующее эритропоэз средство пролонгированного действия, также использовалось у недоношенных новорожденных в дозе 10 мкг/кг [50].

В одном небольшом клиническом исследовании у недоношенных новорожденных, которым назначался эритропоэтин в дозе 1200 Ед/кг один раз в неделю, и у новорожденных контрольной группы, которым препарат вводился в стандартной дозировке трижды в неделю (по 400 Ед/кг), отмечалось сопоставимое увеличение абсолютного количества ретикулоцитов и показателей гематокрита к окончанию периода исследования, продолжительность которого составляла 4 недели [51]. Однако, необходимо проведение дальнейших исследований, с целью подтверждения, что еженедельное введение препарата эритропоэтина обеспечивает такую же эффективность, как и более частое его использование.

При лечении новорожденного эритропоэтином требуется дополнительное назначение железа. Предлагаемая схема дозирования предусматривает ежедневное назначение элементарного железа в дозе 6 мг/кг новорожденным, получающим полностью энтеральное питание, и 3 мг/кг новорожденным, которые получают как минимум 60 мл/кг энтерального питания в сутки [47]. Для новорожденных, которые получают тотальное парентеральное питание, к вводимому парентерально раствору может быть добавлен декстран железа (от 3 до 5 мг/кг в неделю) [47].

Количество ретикулоцитов, центральный гематокрит или концентрация гемоглобина, и абсолютное количество нейтрофилов определяются до и через одну-две недели после начала лечения эритропоэтином. От дальнейшего введения эритропоэтина следует воздержаться, если абсолютное количество нейтрофилов снижается менее $1,0 \times 10^9$ /л.

Определение уровня ферритина может быть использовано при обследовании новорожденных, у которых отсутствует эффект от проводимой терапии, с целью выявления дефицита железа [47].

Выводы

У новорожденных отмечается снижение уровня гематокрита непосредственно после рождения, что связано в основном с неадекватной продукцией эритропоэтина. У недоношенных новорожденных такое снижение происходит более рано и сочетается с более выраженными изменениями, что получило название анемии

недоношенных. Анемия недоношенных в типичных ситуациях регистрируется в период с 3 до 12 недель после родов у новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель беременности.

Другими факторами, участвующими в развитии анемии у недоношенных новорожденных, являются истощение запасов железа, потерю крови вследствие выполненной флеботомии, и снижение продолжительности жизни эритроцитов у недоношенных детей в сравнении с доношенными новорожденными и взрослыми лицами.

Недоношенные новорожденные относятся к категории повышенного риска в отношении неадекватного обеспечения тканей кислородом в случае развития анемии, так как в данной группе повышена вероятность наличия сочетанных заболеваний органов дыхания, присутствуют более высокие уровни гемоглобина F, и нуждаются в исключении гипероксии, которая, в свою очередь, увеличивает риск развития бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных.

У большинства новорожденных отсутствуют клинические проявления анемии, несмотря на снижение уровня гемоглобина даже ниже 70 г/л. Тем не менее, у части новорожденных могут присутствовать клинические признаки и симптомы анемии при аналогичных и даже более высоких показателях гемоглобина. Симптомы анемии включают тахикардию, неадекватное увеличение массы тела, повышенную потребность в кислороде или необходимость в кислородотерапии, повышенную частоту эпизодов апноэ или брадикардии.

Лабораторные изменения, характерные для анемии недоношенных, включают присутствие нормоцитарных и нормохромных эритроцитов, снижение количества ретикулоцитов и снижение уровня эритропоэтина.

При лечении анемии недоношенных может потребоваться трансфузия эритроцитов. В тоже время, трансфузия представляет собой лишь временную меру и обладает некоторыми потенциальными отрицательными эффектами, в частности, в виде развития инфекционных процессов и реакций «трансплантат против хозяина». Рекомендации по трансфузии эритроцитов основаны на принципах максимального ограничения переливания компонентов крови у новорожденных и рассматриваются отдельно.

Использование рекомбинантного эритропоэтина человека, как было продемонстрировано, обладают ограниченной эффективностью в отношении уменьшения числа доноров крови и ее компонентов, переливаемых новорожденным. Подобное лечение достаточно затратное в материальном отношении, а доступные доказательства указывают на его ограниченную эффективность. На основании представленных данных **НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ** рутинное использование эритропоэтина у недоношенных новорожденных (уровень доказательности 1B).

Более эффективный подход к уменьшению числа доноров крови и ее компонентов, от которых производится трансфузия недоношенным новорожденным, в сравнении с рутинным введением эритропоэтина, предусматривает сочетание

ограничения объема крови, отбираемой для лабораторных исследований, ограниченный подход к трансфузии эритроцитов и использование сателлитной фасовки трансфузионного материала, что позволяет осуществлять повторные трансфузии одному и тому же ребенку материала от одного донора.

Список используемой литературы:

1. Ohls R.K. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000; 27:681.
2. Stockman J.A. 3rd, Graeber J.E., Clark D.A., et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr* 1984; 105:786.
3. Brown M.S., Phibbs R.H., Garcia J.F., Dallman P.R. Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *J Pediatr* 1983; 103:612.
4. Shannon K.M., Naylor G.S., Torkildson J.C., et al. Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity. *N Engl J Med* 1987; 317:728.
5. Rhondeau S.M., Christensen R.D., Ross M.P.ю, et al. Responsiveness to recombinant human erythropoietin of marrow erythroid progenitors from infants with the «anemia of prematurity». *J Pediatr* 1988; 112:935.
6. Ohls R.K., Liechty K.W., Turner M.C., et al. Erythroid «burst promoting» activity in serum of patients with the anemia of prematurity. *J Pediatr* 1990; 116:786.
7. Malek A., Sager R., Eckardt K.U., et al. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an in vitro perfusion system. *Pflugers Arch* 1994; 427:157.
8. Schneider H., Malek A.. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin. *J Perinat Med* 1995; 23:71.
9. Widness J.A., Schmidt R.L., Sawyer S.T. Erythropoietin transplacental passage--review of animal studies. *J Perinat Med* 1995; 23:61.
10. Palis J., Segel G.B. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev* 1998; 12:106.
11. 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; 105:793.
12. Moritz K.M., Lim G.B., Wintour E.M. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol* 1997; 273:R1829.
13. Dame C., Fahnenstich H., Freitag P., et al. Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue. *Blood* 1998; 92:3218.
14. Tan C.C., Eckardt K.U., Firth J.D., Ratcliffe P.J. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am J Physiol* 1992; 263:F474.
15. Flake A.W., Harrison M.R., Adzick N.S., Zanjani E.D. Erythropoietin production by the fetal liver in an adult environment. *Blood* 1987; 70:542.
16. Semenza G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15:551.
17. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:5510.
18. Rajakumar A., Conrad K.P. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod* 2000; 63:559.
19. Lin J.C., Strauss R.G., Kulhavy J.C., et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000; 106:E19.
20. Ringer S.A., Richardson D.K., Sacher R.A., et al. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998; 101:194.
21. Kaplan E., Hsu K.S. Determination of erythrocyte survival in newborn infants by means of Cr51-labelled erythrocytes. *Pediatrics* 1961; 27:354.
22. Shahal Y., Bauminger E.R., Zmora E., et al. Oxidative stress in newborn erythrocytes. *Pediatr Res* 1991; 29:119.
23. Robles R., Palomino N., Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl:S75.

24. Haiden N., Schwindt J., Cardona F., et al. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B12 on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 118:2004.
25. Bard H., Fouron J.C., Chessex P., Widness J.A. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 132:630.
26. Bard H. The postnatal decline of hemoglobin F synthesis in normal full-term infants. *J Clin Invest* 1975; 55:395.
27. Bard H., Prosmanne J. Postnatal fetal and adult hemoglobin synthesis in preterm infants whose birth weight was less than 1,000 grams. *J Clin Invest* 1982; 70:50.
28. Beuzard Y., Vainchenker W., Testa U., et al. Fetal to adult hemoglobin switch in cultures of early erythroid precursors from human fetuses and neonates. *Am J Hematol* 1979; 7:207.
29. Stockman J.A. 3rd. Anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1977; 4:239.
30. Stockman J.A. 3rd, Garcia J.F., Oski F.A. The anemia of prematurity. Factors governing the erythropoietin response. *N Engl J Med* 1977; 296:647.
31. Stockman J.A. 3rd, Oski F.A. RBC values in low-birth-weight infants during the first seven weeks of life. *Am J Dis Child* 1980; 134:945.
32. Lachance C., Chessex P., Fouron J.C., et al. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994; 125:278.
33. Böhler T., Janecke A., Linderkamp O. Blood transfusion in late anemia of prematurity: effect on oxygen consumption, heart rate, and weight gain in otherwise healthy infants. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21:376.
34. Zagol K., Lake D.E., Vergales B., et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr* 2012; 161:417.
35. Madsen L.P., Rasmussen M.K., Bjerregaard L.L., et al. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:125.
36. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of the preterm infant. In: *Pediatric Nutrition Handbook*, 7th ed, Kleinman R.E., Greer F.R. (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village 2014. p.83.
37. Berseth C.L., Van Aerde J.E., Gross S., et al. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. *Pediatrics* 2004; 114:e699.
38. Birenbaum H.J., Pane M.A., Helou S.M., Starr K.P. Comparison of a restricted transfusion schedule with erythropoietin therapy versus a restricted transfusion schedule alone in very low birth weight premature infants. *South Med J* 2006; 99:1059.
39. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD004863.
40. Aher S., Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004868.
41. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD004865.
42. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004865.
43. Ohls R.K., Christensen R.D. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119:781.
44. Halperin D.S. Use of recombinant erythropoietin in treatment of the anemia of prematurity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13:351.
45. Carnielli V.P., Da Rioli R., Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79:F44.
46. Bechensteen A.G., Hågå P., Halvorsen S., et al. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the haematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr* 1997; 156:56.

47. Calhoun D.A., Christensen R.D., Edstrom C.S., et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol* 2000; 27:733.
48. Costa S., Romagnoli C., Zuppa A.A., et al. How to administrate erythropoietin, intravenous or subcutaneous? *Acta Paediatr* 2013; 102:579.
49. Ohls R.K., Veerman M.W., Christensen R.D. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996; 128:518.
50. Ohls R.K., Christensen R.D., Kamath-Rayne B.D., et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. *Pediatrics* 2013; 132:e119.
51. Ohls R.K., Roohi M., Peceny H.M., et al. A randomized, masked study of weekly erythropoietin dosing in preterm infants. *J Pediatr* 2012; 160:790.