

Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии

В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, О.А. Шокер, Е.В. Демихова

*Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390029, Рязань, ул. Строителей, 5в**Контакты: Валерий Григорьевич Демихов demix777@ya.ru*

Статья посвящена ранней анемии недоношенных новорожденных, которая занимает 1-е место среди показаний для гемотрансфузий у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. На основании анализа международного опыта и результатов собственных исследований показаны пути оптимизации терапии анемии у недоношенных детей. К наиболее важным из них относятся: ограничение количества гемотрансфузий, обоснованное раннее применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина и сокращение объемов забора крови для лабораторных исследований.

Ключевые слова: ранняя анемия недоношенных, гемотрансфузия, эритропоэтин, профилактика, лечение

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-81-87

Early anemia of premature newborns: optimization of therapeutic strategies

V.G. Demikhov, A.V. Dmitriev, O.A. Shoker, E.V. Demikhova

Clinical Research Center of Hematology, Oncology and Immunology "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov's", Ministry of Health of the Russia; 5v Stroiteley St., Ryazan, 390029, Russia

The article is devoted to early anemia in premature newborns, which occupies the 1st place among the indications for blood transfusion in children with very low and extremely low birth weight. Ways of optimization of anemia treatment in premature newborns are shown based on the analysis of international experience and the results of in-house researches. The most important of these include limiting the number of blood transfusions, justified early application of recombinant human erythropoietin and reduction in the volume of blood samples for laboratory tests.

Key words: early anemia of premature newborns, blood transfusion, erythropoietin, prevention, treatment

Сразу после рождения постепенное снижение концентрации гемоглобина (Hb), в той или иной степени, отмечается практически у всех новорожденных. Однако гораздо более частое и значительное снижение концентрации Hb, называемое ранней анемией недоношенных (РАН), развивается у недоношенных детей с 4–8-й недели жизни. Скорость снижения Hb и степень выраженности анемии обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Наиболее часто анемия развивается у детей с очень низкой (< 1500 г) и экстремально низкой (< 1000 г) массой тела, родившихся до 32 нед беременности. РАН — наиболее частый вид анемии у новорожденных первых 3 месяцев жизни. Он занимает 1-е место в списке показаний для гемотрансфузий у детей в этом возрасте [1]. Более 80 % глубоко недоношенных новорожденных требуют повторных переливаний эритроцитарной массы (ЭМ). Ежегодно в США недоношенным детям проводится свыше 300 000 переливаний ЭМ [2]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных каждый 3-й недоношенный ребенок с тяжелой анемией получает донорские компоненты крови.

В развитии РАН имеют значение ряд и физиологических и нефизиологических факторов. Однако извест-

но, что данный вид анемии ассоциируется с многими неблагоприятными последствиями, такими как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, задержка темпов увеличения массы тела, апноэ, бради- или тахикардия. Это позволяет трактовать РАН не только как состояние адаптации организма, но и отнести к ней как к заболеванию, требующему серьезного лечения, в отличие от «физиологической анемии», характерной для доношенных новорожденных [3].

К терапевтическим опциям при РАН, помимо давно и широко используемых в клинической практике трансфузий ЭМ, относится применение эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП). Каждый из этих методов терапии имеет определенные преимущества и недостатки. Однако на сегодняшний день имеющейся доказательной базы недостаточно, чтобы отдать предпочтение какому-либо из указанных способов лечения РАН. Авторы публикации, имея собственный значительный положительный опыт применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) при анемиях у недоношенных и основываясь на тщательном анализе современных литературных данных, не склонны преувеличивать роль ЭСП в лечении РАН.

Этиопатогенез РАН. Основные физиологические и нефизиологические факторы развития неонатальной анемии представлены в таблице [4]. Наиболее важными причинами РАН являются:

- укороченный период жизни эритроцитов (от 35 до 50 дней у недоношенных новорожденных детей, по сравнению с 60–70 днями у доношенных);
- «переключение» синтеза с фетального Hb на Hb взрослого типа;
- низкая продукция ЭПО;
- неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода (внутриутробные инфекции, сепсис);
- потери крови при лабораторных исследованиях (диагностические цели) и перинатальные кровопотери (геморрагии, кровоизлияния).

Факторы развития неонатальной анемии [4]

Физиологические факторы	Нефизиологические факторы
Снижение чувствительности O_2 сенсора (печень—почки) Быстрая прибавка массы тела Снижение продолжительности жизни Содержание эритроцитов в крови Низкое содержание эритропоэтина (ЭПО)	Лабораторные кровопотери Внелабораторные кровопотери (геморрагии, кровоизлияния) Недостаток питания Инфекции (сепсис)

Показана зависимость между концентрацией Hb и концентрацией тиреоидных гормонов (T_3 и T_4). В условиях относительного дефицита T_3 и T_4 , характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, которые требуют интенсивного синтеза специфических белков — ферментов, участвующих в образовании Hb [5]. В нарушении проницаемости мембран эритроцитов у недоношенных детей также играет роль низкая концентрация витамина E, который локализуется в мембранах и активно участвует в перекисном фосфорилировании. Дефицит витамина E наблюдается у 86 % недоношенных детей. В генезе анемии недоношенных немаловажную роль играют и дефициты многих других необходимых для кроветворения веществ, откладывающихся в депо только в последние 2 мес беременности: белка, витаминов C и группы B, меди, кобальта, обеспечивающих всасывание, транспорт, обмен и фиксацию железа в молекуле гема, а также стабильность оболочек и мембран эритроцитов [6]. Таким образом, патогенез РАН — мультифакторный. Убедительных данных, свидетельствующих о дефиците железа (ДЖ) при РАН, нет. Развитие ДЖ характерно для поздней анемии недоношенных, после того, как масса тела новорожденного удваивается, чаще после 12-й недели жизни.

Наиболее важным патогенетическим фактором развития РАН является неадекватно низкая относительно

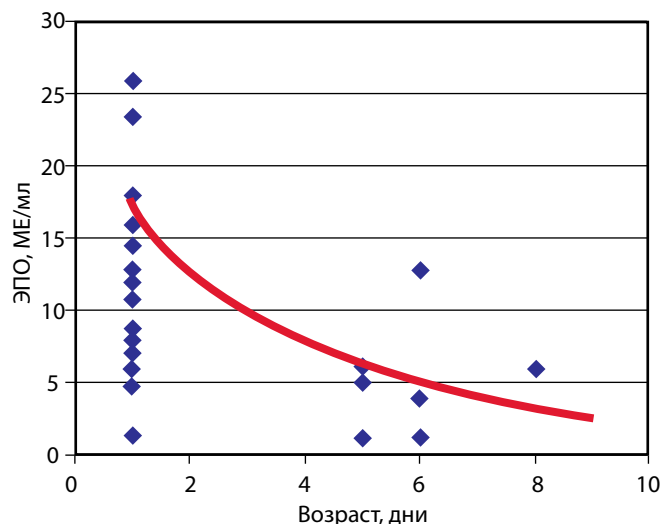


Рис. 1. Динамика концентрации ЭПО у новорожденных в раннем неонатальном периоде

степени тяжести анемии продукция ЭПО. Установлено, что с началом самостоятельного дыхания насыщение артериальной крови кислородом увеличивается с 45 до 95 %, вследствие чего резко тормозится эритропоэз. Одновременно концентрация ЭПО (относительно высокая у плода) снижается до следового количества (рис. 1) [7].

Не менее важной причиной низкой продукции ЭПО в ответ на анемию у недоношенных детей является место синтеза ЭПО: клетки печени менее чувствительны к гипоксии, чем клетки почек [3].

Клинические проявления РАН. Ответной реакцией организма на снижение оксигенации тканей является появление клинических симптомов, наблюдающихся более чем у 50 % детей с гестационным возрастом менее 34 недель:

- тахикардия, связанная с гиперфункцией сердечной деятельности;
- бледность кожных покровов, объясняющаяся периферическим «шунтированием» с последующей централизацией кровообращения;
- тахипноэ, как проявление повышенного газообмена в легких;
- снижение мышечного тонуса и двигательной активности;
- задержка роста и прибавки массы тела (плоская весовая кривая).

У детей с низкой и экстремально низкой массой тела, с отягощенным течением перинатального периода анемия принимает особенно тяжелое течение и может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование артериального протока, развитие гастроинтестинальных нарушений (некротический энтероколит, задержка эвакуации желудочного содержимого), брыжеечная гипоперфузия, бронхолегочная дисплазия.

Диагноз. РАН является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной анемией. Характерно снижение концентрации Hb меньше 100 г/л при массе тела 2500–1500 г и меньше 90 г/л при массе тела 1500–1000 г, а также количества эритроцитов и гематокрита (Hct) [8]. Количество ретикулоцитов снижено. При сопутствующем дефиците субстратов возможны изменения морфологии клеток крови: при дефиците фолиевой кислоты — макроцитоз эритроцитов и гиперсегментация ядер нейтрофилов; при дефиците витамина E — анизоцитоз и пойкилоцитоз, повышение количества ретикулоцитов. Показатели обмена железа (ферритин сыворотки и общая железосвязывающая способность сыворотки) в пределах нормы. Дифференциальный диагноз проводится с иммунным гемолизом (гемолитическая болезнь новорожденных), анемией вследствие хронической внутриутробной кровопотери, врожденными и приобретенными гипоплазиями кроветворения.

Профилактика и лечение. Трансфузии ЭМ и применение ЭСП составляют основу профилактики и лечения РАН.

Трансфузии эритроцитарной массы. В 1970–1980-х годах трансфузия эритроцитов была стандартным методом лечения РАН. Основная цель такой терапии — поддержание Hct не менее 40 %, что и обуславливало высокую частоту (в среднем до 10) гемотрансфузий в течение периода госпитализации [2]. После появления первых результатов клинического применения рчЭПО при РАН количество трансфузий ЭМ в США значительно снизилось [9]. Однако до сих пор гемотрансфузии являются наиболее часто используемым методом терапии РАН в большинстве клиник России, США и Европы. Безусловно, трансфузия эритроцитов остается практически единственным способом быстрого и значительного повышения концентрации Hb, по крайней мере, до тех пор, пока не станут доступными и пригодными для клинического применения искусственные носители кислорода [10]. В то же время риск передачи пациенту с компонентом крови инфекционных агентов представляет основную проблему гемотрансфузий в целом и при неонатальной анемии в частности. Широко известен скандальный случай, когда тысячи пациентов оказались инфицированы вирусом иммунодефицита человека (HIV) и вирусом гепатита C (HCV) после трансфузий компонентов крови, поставленной Канадским Красным Крестом [11]. В настоящее время риск передачи с кровью HIV, HCV и HBV (вирус гепатита В) значительно снизился, тогда как опасность передачи недавно идентифицированных в трансфузируемой крови инфекционных агентов (вирус лихорадки Западного Нила, парвовирус В₁₉, вирус птичьего гриппа и др.) еще предстоит выяснить [12]. Осложнения при переливании ЭМ могут быть также связаны с иммуносупрессивными эффектами, аллоиммунизацией к эритроцитам, ингибирующим влиянием на

эритропоэз новорожденного ребенка донорской ЭМ взрослого человека. С переливаниями препаратов крови связывают также повышенный риск развития ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита. Поэтому решение о трансфузии следует принимать после тщательного обдумывания показаний. Необходимо получить согласие родителей ребенка на трансфузию и документировать благоприятный или неблагоприятный эффект у новорожденного после трансфузии.

Следует заметить, что польза или риск ограничения количества трансфузий ЭМ недоношенным детям окончательно не доказаны. Были опубликованы противоречивые результаты нескольких исследований, в которых были применены стратегия «высокого гематокрита» (Hct > 32 %) и стратегия «низкого гематокрита» (Hct < 30 %) [13–15]. Стратегия «низкого гематокрита» оказывалась либо вредной для недоношенных детей, либо статистически достоверно не отличалась от стратегии «высокого гематокрита» по риску смертности и поражений мозга.

Гораздо более важной проблемой для клинической практики является не стратегия применения гемотрансфузий, а определение необходимости трансфузии ЭМ путем установления жестких критериев. Идеальных критериев необходимости гемотрансфузии не существует! Предпринимались попытки определить показания для гемотрансфузий путем прямого или непрямого измерения доставки кислорода, изменений сердечно-сосудистых параметров с помощью эхокардиографии [16–18]. Наиболее часто показания к применению гемотрансфузий основываются на концентрациях Hb и Hct. Концентрация Hb, при которой необходимо выполнить переливание ЭМ, варьирует в различных странах. Согласно российским клиническим рекомендациям гемотрансфузии проводят при концентрации Hb ниже 70 г/л и Hct менее 30 % [8]. При тахикардии у ребенка более 170 в минуту, тахипноэ более 60 в минуту или кардиомегалии по данным рентгенографии (при отсутствии других причин) гемотрансфузии показаны и при более высоком Hb (но не выше, чем 90 г/л). Переливают 10–15 мл/кг со скоростью 5 мл/кг/ч. Объем гемотрансфузии должен обеспечить подъем Hb до 90 г/л. Более массивные гемотрансфузии могут затянуть процесс спонтанного выздоровления за счет угнетения эритропоэза.

Согласно рекомендациям Канадского педиатрического общества [19], вопрос о трансфузии ЭМ следует обсуждать в следующих клинических ситуациях:

- гиповолемический шок с острой кровопотерей;
- Hct в пределах 30–35 % или содержание Hb от 100 до 120 г/л при крайне тяжелом заболевании, когда трансфузия ЭМ может улучшать доставку кислорода к жизненно важным органам;
- Hct в пределах 20–30 % или содержание Hb от 60 до 100 г/л, ребенок тяжело болен и/или при меха-

нической вентиляции легких с ухудшенной доставкой кислорода;

- снижение Hct ниже 20 % или содержание Hb ниже 60 г/л с абсолютным числом ретикулоцитов $0,1 - 0,15 \times 10^9/\text{л}$ или менее при наличии следующих клинических признаков: плохая прибавка массы тела, частота сердечных сокращений > 180 уд/мин, респираторный дистресс-синдром и повышенная потребность в кислороде, а также летаргия.

Наиболее подробные инструментальные и лабораторные критерии при определении показаний для трансфузии ЭМ представлены в американских клинических рекомендациях [1]. О трансфузии ЭМ следует думать в следующих ситуациях:

1. Дети, нуждающиеся в умеренной или значительной механической вентиляции легких: среднее давление в дыхательных путях (MAP) > 8 см вод. ст. и $\text{FiO}_2 > 0,40$ при обычном аппарате для вентиляции легких или MAP > 14 см вод. ст. и $\text{FiO}_2 > 0,40$ при высокочастотном аппарате для вентиляции легких, если Hct ≤ 30 % (Hb ≤ 100 г/л).

2. Дети, нуждающиеся в минимальной механической вентиляции легких: MAP ≤ 8 см вод. ст. и/или $\text{FiO}_2 \leq 0,40$ при обычном аппарате для вентиляции легких или MAP < 14 см вод. ст. и $\text{FiO}_2 < 0,40$ при высокочастотном аппарате для вентиляции легких, если Hct ≤ 25 % (Hb ≤ 80 г/л).

3. Дети, получающие дополнительно кислород, не нуждающиеся в механической вентиляции легких, если Hct ≤ 20 % (Hb ≤ 70 г/л) и присутствует один или несколько следующих факторов:

- тахикардия с частотой сердечных сокращений > 180 уд/мин в течение более 24 ч или тахипноэ (частота дыхания > 60 вдохов в минуту);
- удвоенная потребность в кислороде по сравнению с предыдущими 48 ч;
- лактат $\geq 2,5$ мэкв/л или острый метаболический ацидоз (pH $< 7,2$);
- прибавка массы тела < 10 г/кг/сут за предыдущие 4 дня при рационе ≥ 120 ккал/кг/сут;
- ребенку предстоит серьезная хирургическая операция в ближайшие 72 ч.

4. Дети без каких-либо симптомов, если Hct ≤ 18 % (Hb ≤ 60 г/л) и ассоциирован с абсолютным количеством ретикулоцитов $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (< 2 %).

Детям следует трансфузировать 20 мл/кг эритроцитов, если Hct не выше 29 %.

Количество качественных исследований, посвященных разработке оптимальных показаний к трансфузиям ЭМ у новорожденных, недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования с определением ограниченной стратегии трансфузий у недоношенных. Большинство недоношенных детей с экстремально низкой массой тела получают повторные трансфузии ЭМ. Однако число новорожденных, нуждающихся в переливаниях

ЭМ можно снизить, если следовать рекомендациям для уменьшения количества гемотрансфузий. К ним относятся:

- отсроченная перевязка пуповины — до перевязки пуповины ребенка нужно удерживать ниже уровня плаценты в течение 30–45 с. Метод позволяет перенести новорожденному 10–15 мл/кг крови, приводит к уменьшению частоты внутрижелудочковых геморрагий и случаев сепсиса с поздним началом, улучшает показатели обмена железа, сокращает количество необходимых трансфузий, а также, возможно, благоприятно влияет на развитие нервной системы [20, 21];
- использование специальных устройств, например системы VIA, или приспособлений для взятия микрообразцов, например I-Stat, чтобы снизить объем крови для лабораторных исследований.

Кроме этого, следует с большой осторожностью относиться к частым лабораторным исследованиям (например, не назначать определение газов крови каждые 6 ч) и пересмотреть необходимость рутинных тестов (еженедельный полный подсчет форменных элементов крови, ежедневное определение газов крови и биохимических показателей). Ежедневно необходимо проводить мониторинг кровопотери вследствие флеботомии, поскольку существует прямое соотношение между объемом крови, полученной при флеботомии, и количеством трансфузированных эритроцитов [22].

Одним из наиболее эффективных способов ограничения гемотрансфузий у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела является раннее применение ЭСП, в частности рчЭПО.

Применение рчЭПО. С началом эры клинического применения рчЭПО практика гемотрансфузий постепенно начала изменяться. Первое клиническое исследование, посвященное применению рчЭПО при РАН, было опубликовано D.S. Halperin в 1990 г. [23]. Результаты исследования показали, что рчЭПО является хорошо переносимым препаратом, обещающим стать эффективным средством для лечения РАН. У 6 из 7 недоношенных детей, получавших рчЭПО, было отмечено повышение концентрации Hb и снижение потребности в гемотрансфузиях. С тех пор использование рчЭПО у недоношенных новорожденных стали рассматривать как альтернативный путь в профилактике и лечении РАН, позволяющий снизить частоту использования ЭМ.

В 1995 г. в США K. Shennon et al. опубликовали результаты рандомизированного исследования эффективности рчЭПО у недоношенных новорожденных [22]. Дети, отобранные случайным образом для лечения рчЭПО, получали меньшее количество трансфузий ЭМ. Внедрение разработанных авторами этого исследования клинических рекомендаций в практику отде-

лений интенсивной терапии новорожденных привело в 2000 г. к снижению количества трансфузий новорожденным в США с 10 до 4 в период госпитализации.

В Европе после включения в список зарегистрированных показаний к применению рчЭПО РАН сокращение количества трансфузий недоношенным новорожденным произошло даже в большей степени, чем в США [24].

В ряде российских исследований, посвященных применению рчЭПО у недоношенных новорожденных, также были получены данные о положительных эффектах препарата при РАН: статистически достоверном повышении концентрации Нв и снижении количества гемотрансфузий [25–28]. Ю.Н. Пилипенко в своей работе, посвященной использованию рчЭПО у пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела, показал, что применение рчЭПО в дозе 500 МЕ/кг/нед снижает потребность в гемотрансфузиях на 75 %, а в дозе 1000 МЕ/кг/нед — позволяет полностью их исключить (рис. 2) [29].

Однако применение рчЭПО у недоношенных новорожденных в России до сих пор не нашло широкого применения. Гемотрансфузии остаются рутинной терапевтической практикой в отделениях интенсивной терапии недоношенных новорожденных.

Существуют 2 режима начала терапии рчЭПО: режим раннего начала — с 1-го по 8-й день жизни, и режим позднего начала терапии — с 9-го дня жизни. рчЭПО вводится подкожно в дозе 200–250 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю или 500–1000 МЕ/кг 1 раз в неделю. Более физиологичным является дробное введение препарата (3 раза в неделю), позволяющее избежать пиковых концентраций ЭПО в крови, хотя каких-либо нежелательных явлений у детей, получавших препарат 1 раз в неделю в дозе 1200 МЕ/кг, не было выявлено [30]. Продолжительность курса терапии рчЭПО обычно составляет 4–8 нед. Целью терапии рчЭПО является поддержание концентрации Нв выше 80 г/л, Нст более

27 %, сокращение количества гемотрансфузий ЭМ. В США для уменьшения количества гемотрансфузий и профилактики РАН введение рчЭПО рекомендуется с 1-го дня жизни подкожно в дозе 400 МЕ/кг 3 раза в неделю. Можно добавлять рчЭПО из расчета 200 МЕ/кг в содержащий белок раствор для внутривенного введения (например, в 5 % раствор декстрозы с 2 % аминокислотой) [2].

Одновременно с рчЭПО обязательным является назначение препаратов железа для профилактики функционального ДЖ. Поскольку всасывание железа в кишечнике у новорожденных детей (и доношенных, и недоношенных) снижено, рекомендуется введение железа (III) — гидроксид сахарозного комплекса внутривенно медленно в дозе 0,5 мг/кг/сут или 3 мг/кг/нед. Применение препаратов железа внутрь возможно с 3–4-й недели жизни в дозе 6 мг/кг/сут.

В настоящее время продолжается дискуссия о пользе и рисках применения рчЭПО при РАН. Метаанализ 28 клинических исследований, посвященных позднему (с 9-го дня жизни) применению рчЭПО при РАН, показал, что эффект ЭПО слишком ограничен, чтобы считать его клинически важным (снижается только количество, но не объем гемотрансфузий на одного недоношенного ребенка). Авторы не рекомендуют дальнейшие исследования по позднему применению ЭСП при РАН [31].

Метаанализ 27 клинических исследований, посвященных раннему применению рчЭПО при РАН, показал, что терапия рчЭПО, начатая в 1–8-й дни жизни, уменьшает количество и объем гемотрансфузий. Однако вызывает значительное повышение (> 3) риска развития ретинопатии новорожденных [32].

Наш собственный опыт свидетельствует об отсутствии серьезных рисков применения рчЭПО у недоношенных новорожденных [26–29]; терапия рчЭПО не сопровождалась местными и системными побочными эффектами, развитием ретинопатии. В настоящее время нет убедительных данных об увеличении риска развития онкологических заболеваний и тромбозов у детей, получавших рчЭПО.

Целесообразность применения рчЭПО у недоношенных новорожденных с целью уменьшения количества трансфузий ЭМ не вызывает сомнений, а его польза доказана и неэритропоэтическими биологическими функциями ЭПО. В целом ряде исследований было показано, что раннее применение препарата для профилактики РАН ускоряет восстановление неврологических функций, улучшает моторные, когнитивные, языковые способности у детей с очень низкой массой тела вследствие нейропротекторного действия ЭПО [33, 34]. Использование рчЭПО, возможно, снижает частоту развития бронхолегочной дисплазии [35].

До тех пор пока роль рчЭПО как рутинного метода терапии РАН не определена, главный вопрос, когда при-

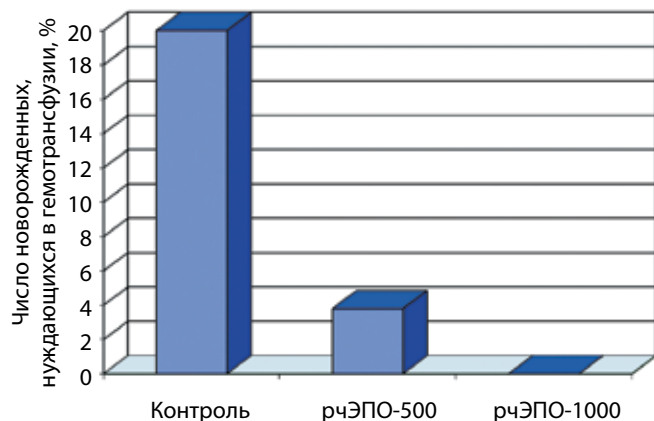


Рис. 2. Потребность в гемотрансфузиях у недоношенных новорожденных в зависимости от используемой дозы рчЭПО: 500 или 1000 МЕ/нед [29]

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С НИЗКИМ УРОВНЕМ Hct

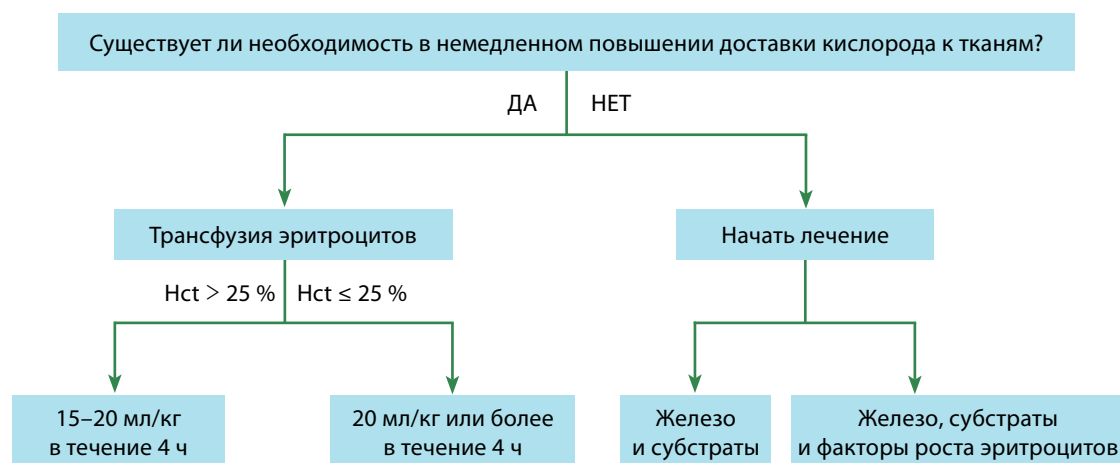


Рис. 3. Алгоритм принятия решения о трансфузиях ЭМ новорожденным [2]. При обследовании ребенка с низким уровнем Hct (не обусловленным острой кровопотерей) клиницист должен прежде всего определить, нуждается ли ребенок в немедленном повышении доставки кислорода. Если это так, то лечение состоит в трансфузии ресуспендированного осадка эритроцитов. Если уровень Hct у ребенка > 25 % и ожидают, что при последующей флеботомии потеря крови будет минимальной, вводят объем, равный 15 мл/кг. Все остальные дети получают 20 мл/кг. Если установлено, что ребенок не нуждается в немедленном повышении доставки кислорода, проводят лечение эритроцитарными факторами роста, в частности ЭПО; могут быть назначены такие субстраты, как железо, витамин E, фолаты и B₁₂.

менять рЧЭПО у недоношенных новорожденных, должен решаться следующим образом: для ребенка с низким Hct врач должен прежде всего определить необходимость в немедленном повышении концентрации кислорода в тканях (рис. 3) [2]. Если необходимости в немедленном повышении доставки кислорода нет, можно рассмотреть возможность применения рЧЭПО в сочетании с препаратом железа. Поскольку процесс стимуляции эритропоэза до появления значимого эффекта занимает некото-

рое время (не меньше недели) и концентрация Hb за этот период существенно не увеличивается, следует внимательно наблюдать за признаками анемии и при необходимости прибегнуть к трансфузии эритроцитов.

Оптимизация стратегии лечения РАН требует соблюдения тактики ограничения количества гемотрансфузий, обоснованного раннего применения рЧЭПО и сокращения объемов забора крови для лабораторных исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Жетишев Р.А. Ранняя анемия недоношенных детей (механизмы регуляции эритропоэза, кроветворение плода и новорожденного, патофизиология анемии, методы ее терапии). Учебное пособие для врачей. Нальчик, 2003. 57 с. (http://www.kbsu.ru/docs/medf/kdb/kdb_umrped7.doc). [Zhetishev R.A. Early anemia in premature newborns (mechanisms of erythropoiesis regulation, blood formation of the fetus and newborn, pathophysiology of anemia, methods of therapy). Manual for physicians. Nalchik, 2003. 57 p. (http://www.kbsu.ru/docs/medf/kdb/kdb_umrped7.doc). (In Russ.)].

2. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Пер. с англ.; под ред. А.Г. Румянцева. М.: Логосфера, 2013. 408 с. [Ols R., Eder M. Hematology, immunology and infectious diseases. Trans. from English under

ed. of A.G. Rumyantsev. Moscow: Logosfera, 2013. 408 p. (In Russ.)].

3. Павлов А.Д., Моршачова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с. [Pavlov A.D., Morschakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin and iron. Molecular and clinical aspects. Moscow: GEOTAR Media, 2011. 299 p. (In Russ.)].

4. Widness J.A. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. Neoreviews 2008;9(11):e520.

5. Красницкая Л.Н. Содержание тиреоидных гормонов, тестостерона и кортизола в сыворотке крови у недоношенных детей при ранней анемии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 22 с.

[Krasnitskaya L.N. The content of thyroid hormones, testosterone and cortisol in blood serum in premature newborns with early anemia. Abstract. Thesis of... Ph. D. med. Leningrad, 1988. 22 p. (In Russ.)].

6. Папаян А.В. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Изд-во Питер, 2001. 384 с. [Papayan A.V. Anemia in children: a guide for physicians. St. Petersburg: Publisher Peter, 2001. 384 p. (In Russ.)].

7. Анемии. Под ред. Рукавицына О.А., Павлова А.Д. М.: Детство-Пресс, 2011. 240 с. [Anemia. Ed. by Rukavitsin O.A., Pavlov A.D. M.: Childhood-Press, 2011. 240 p. (In Russ.)].

8. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практических врачей. Под ред. Баранова А.А., Володиной Н.Н., Самсыгиной Г.А. М.: Литера, 2007. С. 312–314. [Rational pharmacotherapy of children diseases.

- Guidance for practitioners. Ed. by Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. Moscow: Litera, 2007. Pp. 312–314. (In Russ.).
9. Widness J.A., Seward V.J., Kromer I.J. et al. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996;129:680–7.
 10. Inayat M.S., Bernard A.C., Gallicchio V.S. et al. Oxygen carries: a selected review. *Transfus Apher Sci* 2006;34:25–32.
 11. Kondro W. Canadian Red Cross found negligent. *Lancet* 1997;350:1154.
 12. Alter H.J., Stamer S.L., Dodd R.Y. et al. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Semin Hematol* 2007;44:32–41.
 13. Bifano E.M. The effect of hematocrit (HCT) level on clinical outcomes in Extremely Low Birthweight (ELBW) infants. *Pediatr Res* 2001;49:311A.
 14. Bell E.F., Strauss R.G., Widness J.A. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685–91.
 15. Kirpalani H., Whyte R.K., Andersen C. 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;149:301–7.
 16. Alverson D.C. The physiologic impact of anemia in the neonate. *Clin Perinatol* 1995;22:609.
 17. 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;132:630–4.
 18. Alkalay A.L., Galvis S., Ferry D.A. et al. Hemodynamic changes in anemic premature infants: Are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics* 2003;112(4):838–45.
 19. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health* 2002;7(8):553–66.
 20. Aladangady N., McHugh S., Aitchison T.C. et al. Infant's blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics* 2006;117(1):93–8.
 21. Philip A. Delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117(4):1434–5.
 22. Shannon R.M., Keith J.F., Mentzer W.C. et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1–8.
 23. Halperin D.S., Wasker P., Lacourt G. et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatrics* 1990;116:779–86.
 24. Maier R.F., Sonntag J., Walka M.M. et al. Changing practice of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 2000;136:220–4.
 25. Жетишев Р.А. Эритропоэтин: механизмы регуляции эритропоэза и применение рекомбинантного препарата в профилактике и лечении анемии у детей раннего возраста. *Российский семейный врач* 2000;2:12–6. [Zhetishev R.A. Erythropoietin: mechanisms of erythropoiesis regulation and application of recombinant drug in the prevention and treatment of anemia in infants. *Russkiy semeinyi vrach = Russian Family Doctor* 2000;2:12–6. (In Russ.).]
 26. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Моршакоева Е.Ф. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2004;3(1):27–31. [Borisova I.P., Dmitriev A.V., Morschakova E.F. Early anemia of premature newborns: prevention and treatment. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2004;3(1):27–31. (In Russ.).]
 27. Новиков А.В., Моршакоева Е.Ф., Дмитриев А.В. и др. Эритропоэтин в комплексном лечении и профилактике анемии у детей при критических состояниях неонатального периода. *Вопросы практической педиатрии* 2006;1(4):43. [Novikov A.B., Morschakova E.F., Dmitriev A.V. et al. Erythropoietin in integrated treatment and prevention of anemia in children in critical conditions of the neonatal period. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Issues of Practical Pediatrics* 2006;1(4):43. (In Russ.).]
 28. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Моршакоева Е.Ф. Сравнительная эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике и лечении ранней анемии недоношенных. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2008;4:97–103. [Pilipenko Yu.N., Dmitriev A.V., Morschakova E.F. Comparative effectiveness of application of different doses of recombinant human erythropoietin in the prevention and treatment of early anemia of premature newborns. *Rossiiskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = Academician I.P. Pavlov Russian Medical and Biological Messenger* 2008;4:97–103. (In Russ.).]
 29. Пилипенко Ю.Н. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2009. 28 с. [Pilipenko Yu.N. The use of recombinant human erythropoietin in the prevention of anemia in premature newborns with very low and extremely low birth weight. Abstract. Thesis of... Ph. D. med. Ryazan, 2009. 28 p. (In Russ.).]
 30. 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(5):790–5.
 31. 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;17(10):CD004865.
 32. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(9):CD004863.
 33. He J.S., Huang Z.L., Yang H. et al. Early use of recombinant human erythropoietin promotes neurobehavioral development in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008;10:586–8.
 34. Cai Y.J., Song Y.Y., Huang Z.J. et al. Effects of recombinant human erythropoietin on neurointelligence development in very low birth weight infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013;15(12):1064–7.
 35. Rayjada N., Barton L., Chan L.S. et al. Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study. *Neonatology* 2012;102:287–92.