

^{1,2}А. М. КОЗАРЕЗОВА, ¹Н. Н. КЛИМКОВИЧ, ³И. М. КРАСТЕЛЕВА,
³С. А. БЕРЕСТЕНЬ, ³О. Н. ПЕЧКУРОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Институт ПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

²Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

³РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Анемия недоношенных встречается у абсолютного большинства новорожденных, которые родились крайне незрелыми или имели экстремально низкую массу тела при рождении. Безусловно, чем меньше срок гестации ребенка, тем выше вероятность развития этого патологического состояния. Однако ввиду ряда факторов развитию анемии подвержены и дети с умеренной или легкой степенью недоношенности. Обобщены и систематизированы современные данные по немедикаментозной профилактике анемии недоношенных, к которым можно отнести отсроченное пережатие пуповины, доение пуповины, оптимизацию забора крови, подходы к энтеральному и парентеральному питанию недоношенных. Представлены информация по медикаментозной профилактике и результаты последних исследований по лечению посредством гемотрансфузии и препаратов эритропоэтина.

Ключевые слова: анемия недоношенных, профилактика анемии недоношенных, лечение анемии недоношенных.

Anemia of prematurity occurs in the vast majority of extremely immature newborns or infants with extremely low birth weight. It is known that this pathological condition develops the higher than shorter is baby's gestational age. However, due to a number of factors, anemia of prematurity may occur in newborns with moderate or mild prematurity. This review summarizes and systematizes modern data on non-drug prevention of anemia of prematurity, which includes delayed umbilical cord clamping, umbilical cord milking, optimization of blood sampling, approaches to enteral and parenteral nutrition of premature infants. We also presented information about drug prevention and results of recent studies of treatment using blood transfusion and erythropoietin preparations.

Key words: anemia of prematurity, prevention of anemia of prematurity, treatment of anemia of prematurity.

HEALTHCARE. 2024; 10: 37—46

MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT OF ANEMIA OF PREMATUREITY (LITERATURE REVIEW)

A. M. Kozarezova, N. N. Klimkovich, I. M. Krastsialiova, S. A. Berestsien, O. N. Pechkurova

Такое патологическое состояние, как анемия, независимо от сроков развития и причин встречается у абсолютного большинства новорожденных, которые родились крайне недоношенными или при рождении имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). Это обусловлено в том числе и физиологическими причинами. После рождения парциальное напряжение кислорода в крови новорожденного поддерживается на более высоких значениях, чем внутриутробное, в результате чего необходимость поддержания высоких цифр гемоглобина отсутствует. Ввиду ряда причин эритроциты новорожденного имеют очень короткую продолжительность жизни и быстро разрушаются, а скорость эритропоэза не мо-

жет соответствовать скорости разрушения эритроцитов. Такое физиологическое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов характерно для всех детей первых месяцев жизни вне зависимости от срока гестации при рождении [1]. Однако у недоношенных новорожденных присутствуют факторы, которые с самого рождения усугубляют течение физиологического снижения гемоглобина. К ним можно отнести незрелость эритропоэза, сниженную выработку эритропоэтина (ЭПО) из-за вынужденной гипероксии, меньшую продолжительность жизни эритроцитов по сравнению с таковым показателем у доношенных детей, гемолиз, невозможность осуществления отсроченного пережатия пуповины из-за состояния

ребенка, ятрогенные потери, обусловленные забором крови для лабораторного мониторинга состояния новорожденного, и многое другое [1]. Безусловно, чем меньше срок гестации при рождении, тем выше вероятность развития анемии [2]. Ранняя анемия недоношенных (РАН) — гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от референсных значений для данного постнатального возраста [3]. Это патологическое состояние развивается на 2—10-й нед. жизни недоношенного ребенка. По данным Н. Kirpalani и соавт., более 80 % детей с ЭНМТ нуждаются в осуществлении гемотрансфузии на этапе нахождения в отделении интенсивной терапии [4]. Однако, к сожалению, если все приложенные усилия позволят избежать развития РАН, то после 3 мес. жизни недоношенные дети подвержены развитию поздней анемии недоношенных, которая в своем патогенезе включает проблемы, связанные с дефицитом микроэлементов и витаминов, при наличии еще не активировавшегося в полной мере эритропоэза [5—8]. На данный момент предметом изучения являются показатели, на основании которых будут определены показания к переливанию крови. Ведь каждый такой параметр (количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, фракционная экстракция кислорода, уровень лактата, измерение оксигенации головного мозга посредством ближней инфракрасной спектроскопии) имеет свои ограничения, и не все параметры принимаются в клинической практике [9—12]. Основным тестом для принятия решения о переливании обоснованно считается использование именно пороговых значений гемоглобина. Ведь именно концентрация гемоглобина является одним из основных факторов, определяющих системный транспорт кислорода, наряду с сердечным выбросом и насыщением артериальной крови кислородом. Таким

образом, коррекция, основанная именно на определении уровня гемоглобина, позволит избежать тканевой гипоксии [13]. В настоящее время осуществляются поиск и изучение наиболее действенных, но щадящих методов и подходов к лечению РАН [4; 14; 15]. При этом многие ученые занимаются вопросами определения показаний и способов профилактики поздней анемии недоношенных [8; 16—21]. Такой комплексный подход обусловлен необходимостью правильной организации выхаживания детей, родившихся раньше срока, уже с первых суток жизни и невозможностью четкой дифференцировки причины, которая превалировала в развитии анемии у недоношенного, а также современными возможностями определения биохимических маркеров развития дефицитных состояний у недоношенных детей и параметров определения зрелости и качественного анализа эритропоэтической функции начиная с первых суток жизни ребенка [22—24]. Представлена информация по подходам к профилактике и лечению анемии недоношенных на современном этапе.

Цель работы — обобщить и систематизировать современные данные по теме профилактики и лечения детей с анемией недоношенных.

Профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития анемии у недоношенных новорожденных, имеют несколько составляющих, относящихся как к ведению беременности и родов, так и к восстановлению активности эритропоэза и микроэлементного баланса.

Отсроченное пережатие пуповины, доение пуповины. Одним из методов профилактики анемии недоношенных является оптимизация объема циркулирующей крови у новорожденного путем отсроченного пережатия пуповины. Данные исследований свидетельствуют однозначно в пользу этого метода профилактики [25; 26]. Однако стоит заметить, что в исследовании ETTNO 21 % детей в одной группе,

которым были назначены либеральные пороги гемотрансфузии, и 40 % недоношенных с ЭНМТ из другой группы, которым в перспективе были бы назначены рестриктивные пороги гемотрансфузии, вообще удалось избежать гемотрансфузии при отсроченном пережатии пуповины при рождении [26]. Проведенный метаанализ, в котором предметом исследования служили отсроченное пережатие и сцеживание пуповины, применяемые у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 34 нед., не дал абсолютных обнадеживающих результатов и выявил лишь вероятное улучшение гематологических показателей для детей данного гестационного возраста. Притом что эта процедура может и не повлиять на течение заболеваний, характерных для неонатального возраста, тем не менее мнение исследователей однозначно: раннее пережатие пуповины может быть вредным [27].

В 2023 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, где сравнивали уровни гемоглобина недоношенных новорожденных в зависимости от длины пуповины, с которой было проведено доение, а также с отсроченной перевязкой пуповины. Ученые пришли к выводу, что доение пуповины размером 20 или 30 см является безопасной и эффективной операцией для недоношенных детей и может улучшить артериальное давление и уровень гемоглобина, а также уменьшить степень тяжести анемии. Исследователи не выявили никаких негативных последствий у детей после доения пуповины [28]. Несмотря на то что в исследование вошли лишь 119 недоношенных новорожденных, которые далее были разделены на четыре группы, полученные данные позволяют реабилитировать доение пуповины как метод профилактики РАН.

Таким образом, однозначно может быть рекомендовано отсроченное пережатие пуповины на 60—120 с после рождения в качестве профилактики анемии у недо-

ношенных новорожденных [3]. Но стоит продолжить дальнейшие исследования относительно доения пуповины, так как по данным самых последних исследований этот метод профилактики внушает доверие и достоин реабилитации.

Оптимизация забора крови. В настоящее время все больше внимания уделяется внедрению микрометодик для осуществления лабораторного мониторинга у детей, родившихся раньше срока. Безусловно, лабораторные исследования являются важной частью оценки состояния недоношенного ребенка, однако чрезмерная частота или объем забранной для исследования крови негативно сказывается на состоянии ребенка [29; 30]. Снижение флеботомических потерь не может полностью предотвратить необходимость переливаний крови недоношенным детям [29]. Однако именно частый забор крови в первые 2 нед. жизни может привести к потере более чем половины объема циркулирующей крови у крайне недоношенных новорожденных [30]. По данным квазиэкспериментального исследования, опубликованного в 2020 г., меньший объем забора крови детей с очень низкой массой тела при рождении статистически значимо связан с меньшим количеством потребностей в переливании крови [31]. Таким образом, внедрение строгих показаний к венопункции, уменьшение рутинного обследования недоношенных, а также организация методов лабораторной диагностики с минимальным забором крови могут снизить тяжесть анемии у недоношенных, а соответственно, минимизировать вероятность гемотрансфузии как метода лечения.

Препараты фолиевой кислоты. Одной из основных причин развития анемии недоношенных является задержка эритропоэза. Именно по этой причине одним из способов лечения РАН является введение препаратов ЭПО. В последние годы исследователи получали довольно противоречивые результаты относительно времени и сроков начала лечения препаратами,

стимулирующими эритропоэз, однако исследования продолжаются.

Одними из перспективных препаратов, стимулирующих эритропоэз, являются препараты фолиевой кислоты. Фолаты необходимы в качестве коферментов для образования нуклеиновых кислот (в частности, пурина и пиримидина), метаболизма некоторых аминокислот и катаболизма гистидина. А свойство стимуляции эритропоэза легло в основу назначения препаратов фолиевой кислоты для профилактики анемии недоношенных.

По опубликованным данным, имеются весьма противоречивые результаты исследований уровня фолиевой кислоты у недоношенных детей. Так, по данным N. Haiden и соавт., уровень фолиевой кислоты у недоношенных новорожденных в первые 3 мес. жизни ниже референсных значений. Такой дефицит может быть усугублен мальабсорбцией, применением антиконвульсантов и антибиотиков [6]. Проведенное в 2017 г. исследование по определению корреляции между уровнем гемоглобина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у матерей и их детей также выявило дефицит фолиевой кислоты у 60 % обследованных детей с анемией в возрасте от 2 мес. до 2 лет [5]. В другом исследовании, выполненном в то же время, непосредственным предметом исследования послужил уровень фолиевой кислоты в группе недоношенных новорожденных сроком гестации 26—31 нед. По результатам определения уровня фолатов в сыворотке крови и эритроцитов в динамике на 7-е сут. жизни, в 1,5 и 3 мес. было выявлено повышение уровня фолиевой кислоты у детей, которые получали профилактику этими препаратами. При этом ни у кого из детей, вошедших в исследование, не был определен уровень ниже референсных значений [7]. Есть и другие исследования, которые имеют схожие результаты [32; 33]. Однако стоит отметить, что в некоторых исследованиях присутствует оговорка о том, что риску дефицита фолиевой кислоты

не подвержены лишь те недоношенные дети, которые получали парентеральное питание с высоким содержанием фолиевой кислоты. А вот у новорожденных, которым не потребовалось парентеральное питание, или которые получали нефортифицированное грудное молоко, или матери которых не получали обогащенное фолатами питание во время беременности, могут быть подвержены риску дефицита фолиевой кислоты после рождения. Также данные более раннего исследования, которое включило 184 недоношенных новорожденных сроком гестации менее 36 нед., показали, что профилактика препаратами фолиевой кислоты и витамина В₁₂ значительно повышает уровень гемоглобина по сравнению с детьми, которые такую профилактику не получали ($p < 0,0005$) или получали только фолаты ($p < 0,01$) [34]. В рекомендациях по энтеральному питанию недоношенных, опубликованных в 2022 г. Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (Committee of nutrition European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — CoN ESPGHAN), уточняется, что потребление фолиевой кислоты в максимально рекомендуемом диапазоне (23—100 мкг/кг/сут) может улучшить результаты лечения недоношенных новорожденных. Такие рекомендации даны несмотря на то, что смеси для недоношенных уже содержат добавки фолатов в своем составе [35].

Витамин Е. Непостоянными остаются рекомендации для недоношенных детей касательно назначения препаратов, содержащих альфа-токоферол, для профилактики анемии недоношенных. С одной стороны, мощное антиоксидантное действие этого витамина может быть рекомендовано только при использовании препаратов ЭПО и назначении высоких доз препаратов железа, а с другой — для профилактики рутинное применение не рекомендовано [3]. При этом по результатам различных исследований,

несмотря на наличие парентерального питания, есть свидетельство того, что дополнительные назначения витамина Е снижают риск внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхолегочной дисплазии, гемолитической анемии у недоношенных детей [20; 36; 37]. Именно свойствами снижения гемолиза эритроцитов, а также стимулированием синтеза гемма и гемсодержащих ферментов, витамин Е имеет потенциал для профилактики развития или уменьшения тяжести анемии недоношенных. Так, по данным E. Gomez-Romay и соавт., именно недоношенные с гематокритом 26 % и менее и относительным количеством ретикулоцитов (36,1 %) лучше других отреагировали на лечение витамином Е [36].

В грудном молоке содержится около 0,3 мг витамина Е на 100 мл, а в смесях количество может достигать 4,0 мг на 100 мл готовой смеси. Результаты исследований показывают, что уровень витамина Е в плазме крови новорожденных достаточно низок (2,5 мг/л) и на 25 % ниже по сравнению с уровнем данного витамина в исследованных сыворотках крови матерей этих детей. Однако впоследствии его содержание в плазме крови детей быстро растет, за исключением младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, что предопределяет необходимость дополнительного применения витамина Е в дозе примерно 3 МЕ/кг массы тела [36; 38]. Однако некоторые исследования показывают, что содержание витамина Е в сыворотке крови не отражает его количество в тканях [8]. По данным CoN ESPHGAN, необходимо поддерживать концентрацию сывороточного токоферола в пределах 10—35 мг/л, также рекомендованные дозы препаратов витамина Е должны быть в дозе 2,2—11 мг/кг/сут [35].

Препараты железа. Дефицит железа встречается у недоношенных новорожденных ввиду отсутствия его запасов в организме по причине раннего рождения. Возникает он чаще после 6 нед. жиз-

ни. Различные исследования ориентированы на поиск оптимального времени начала профилактики железодефицитных состояний у детей, родившихся раньше срока, и дозы препаратов железа, чтобы избежать перегрузки незрелого организма недоношенного [39], а также на попытку понять, замещают ли фортификаторы грудного молока или добавки железа в искусственных смесях необходимость в дополнительных назначениях железа [40]. Систематические обзоры показывают, что добавки железа эффективно предотвращают железодефицитную анемию у недоношенных детей, однако превышение профилактической дозы более 2—3 мг/кг/сут для детей с очень низкой массой тела не дает никакой пользы [41]. Данные более 27 исследований показали, что долгосрочное добавление препаратов железа приводит к снижению его дефицита, а также к снижению анемии у недоношенных и маловесных детей [21]. Кроме того, имеются данные о том, что начало профилактики препаратами железа в возрасте 2—3 нед. после рождения связано со снижением количества гемотрансфузий у недоношенных детей по сравнению с началом профилактики в 4—8 нед. жизни [42]. В качестве диагностического теста выявления дефицита железа возможно использование уровня ферритина в сыворотке крови, однако имеются сложности интерпретации этого биомаркера при наличии воспаления или нарушения функции печени у недоношенного ребенка. Критерием дефицита железа следует считать уровень менее 35—40 мкг/л, а перегрузки железом — уровень более 300—350 мкг/л [22; 23].

Питание. Одним из основных правил выхаживания детей, родившихся раньше срока, а также методов лечения анемии недоношенного является адекватное обеспечение белком и энергией. Именно достаточное количество энергии позволяет усвоить полученный белок. При возможности энтерального обеспечения белки, жиры и углеводы должны поступать

с обогащенным грудным молоком или со смесью для недоношенных. Если это невозможно, дотации должны быть обеспечены парентеральным путем, если отсутствуют противопоказания. Комитет по питанию ESPGHAN в 2022 г. опубликовал последние рекомендации по обеспечению недоношенных белками, жирами и углеводами. Крайне недоношенному новорожденному рекомендуется около 4,0 г/кг/сут энтерального белка для роста со скоростью, сопоставимой с внутриутробным. Энтеральное потребление белка недоношенными детьми в диапазоне 3,5—4,5 г/кг/сут оправдано для поддержки соматического роста (включая рост головы) (если концентрация мочевины превышает 5,7 ммоль/л, то следует ограничить потребление белка). Оптимальный диапазон общего потребления энергии для большинства растущих недоношенных детей составляет 115—140 ккал/кг/сут. Потребление энергии более 140 ккал/кг/сут может потребоваться, если рост ниже рекомендуемого диапазона, однако не может быть дано до тех пор, пока не будет обеспечено достаточное количество белка и других питательных веществ (и не должно превышать 160 ккал/кг/сут). Для обеспечения необходимого количества калорий парентеральным путем, скорее всего, необходимо использование жировых эмульсий. Рекомендуемое общее потребление жиров составляет от 4,8 до 8,1 г/кг/сут, хотя и более высокие дозы могут быть безопасными. Рекомендуемое соотношение белка и энергии — 2,8—3,6 г/100 ккал [35].

Лечение. Лечение анемии недоношенных зависит от причины ее развития, степени тяжести анемии и коморбидного состояния пациента. В настоящее время отсутствует единый унифицированный подход к вопросу лечения анемии недоношенных. Применяемые на современном этапе методы лечения анемии недоношенных не являются универсальными и не гарантируют достижения абсолютного эффекта. Кроме того, большинство из них имеют побочные эффекты.

Гемотрансфузия. Недоношенные новорожденные чаще доношенных нуждаются в переливании крови. В большинстве ситуаций гемотрансфузии проводят в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Предметом постоянного изучения остаются пороговые значения гемограммы, при которых необходимо осуществлять переливание крови, ведь чаще всего врачу необходимо балансировать между пользой и вредом от гемотрансфузии. За последние 5 лет было проведено два масштабных исследования у более чем 3000 недоношенных детей по выявлению поздних осложнений неврологического развития в зависимости от либеральных и рестриктивных порогов переливания препаратов крови [25; 26]. В своем исследовании, которое имело название TOP, Н. Kirpalani и соавт. оценивали крайне недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении. Результаты работы были опубликованы в конце 2020 г. По итогам у более чем 1800 недоношенных детей не выявили различий в частоте смертности и нарушениях неврологического развития в двухлетнем возрасте вне зависимости от того, либеральные или рестриктивные пороговые значения были приняты для переливания крови [25]. Результаты похожего рандомизированного клинического исследования ETTNO (2020), в которое было включено более 1000 крайне недоношенных новорожденных, указывают на то, что либеральная стратегия переливания крови крайне недоношенным детям не снижает вероятность смерти или инвалидности к возрасту 2 лет скорректированного возраста [26]. Также не выявлено различий между частотой возникновения таких тяжелых заболеваний, как некротизирующий энтероколит, тяжелая ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, перивентрикулярная лейкомаляция, тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния у крайне недоношенных новорожденных в зависимости от подходов к пороговым значениям

для гемотрансфузии. Одним из неоспоримых плюсов рестриктивного подхода к гемотрансфузии является снижение количества гемотрансфузий и, соответственно, доноров [25; 26]. Таким образом, один из участников исследования TOP обобщил данные, что пороговые значения гемоглобина для переливания не должны быть выше 130 г/л или ниже 110 г/л для детей первой недели жизни, которые находятся в критическом состоянии или нуждаются в значительной респираторной поддержке, и не должны быть выше 100 г/л или ниже 70 г/л для стабильных младенцев старшего возраста, которые не находятся в критическом состоянии или не нуждаются в значительной респираторной поддержке [13]. Можно полагать, что применение научно обоснованных пороговых значений для переливания крови крайне недоношенным детям дает возможность сократить количество гемотрансфузий или вообще избежать их. Безусловно, остается открытым вопрос об экстраполяции опубликованных данных на детей с очень низкой и другой низкой массой тела, которые также могут нуждаться в гемотрансфузии по причине прогрессирования анемии недоношенных. В перспективе возможно, что новые данные о неврологическом развитии детей, которые были включены в исследование TOP, к школьному возрасту позволят пересмотреть подходы к пороговым значениям для гемотрансфузии.

Препараты эритропоэтина. Многие годы препараты ЭПО были рекомендованы для профилактики и лечения РАН как патогенетическое лечение и альтернатива поздней гемотрансфузии [17; 43]. Проведенный метаанализ 27 исследований (2014) выявил повышение риска ретинопатии недоношенных вне зависимости от времени назначения препаратов ЭПО, а также необходимость дальнейшего изучения этой темы [18]. Однако опубликованные в 2017 г. данные о пересмотре и анализе исследований за предыдущие годы коллегами из Китая выявили отсут-

ствие связи раннего введения препаратов ЭПО с развитием какой-либо стадии ретинопатии у недоношенных [44]. По результатам исследования (2021), включившего 1762 недоношенных детей, не выявлено связи между применением ЭПО и тяжелой ретинопатией недоношенных [45]. По данным стратифицированного метаанализа (2023), состоящего из 14 рандомизированных клинических исследований, не обнаружено влияния раннего введения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) на развитие ретинопатии у недоношенных новорожденных ни при каком сравнении, но большинство стратифицированных анализов было ограничено низкой статистической мощностью [46]. Несмотря на все исследования, рчЭПО потерял доверие как препарат, используемый для минимизации переливания эритроцитов у глубоко недоношенных новорожденных [47]. Попытки дальнейших исследований по применению в ранние сроки препаратов ЭПО и дарбэпоэтина у недоношенных не получили однозначного одобрения [48]. На данный момент ученые пытаются проанализировать раннее введение препаратов ЭПО и отдельных патологий, характерных для недоношенных новорожденных. Так, О. С. Costescu и соавт. отмечают снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии в группе недоношенных детей, получавших 1000—2000 ЕД/кг ЭПО в первые 48 ч жизни [49]. Хотя раннее опубликованное многоцентровое рандомизированное исследование (2020) выявило отсутствие снижения риска тяжелых нарушений неврологического развития или смерти в возрасте 2 лет при назначении высоких доз ЭПО крайне недоношенным детям. Также между группой недоношенных, получавших ЭПО, и группой плацебо не найдено значительной разницы по частоте смертности, частоте ретинопатии недоношенных, внутричерепных кровоизлияний, сепсиса, некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии [50].

Кокрейновский обзор, опубликованный в 2019 г., который охватил 32 исследования, позволил сделать выводы об эффективности позднего введения (8—28-е сут. жизни) препаратов ЭПО. Позднее введение ЭПО снижает использование одного или нескольких переливаний эритроцитов, количество переливаний эритроцитов на одного ребенка (менее одного переливания на одного ребенка), но не общий объем (мл/кг) переливаемых эритроцитов на одного ребенка. Позднее введение ЭПО существенно не снижает и не увеличивает какие-либо клинически значимые неблагоприятные исходы, за исключением тенденции к увеличению риска ретинопатии [19].

В настоящее время сложно приводить данные о возможности положительного воздействия препаратов рчЭПО на кратность или объем гемотрансфузии, потому что наиболее масштабные рандомизированные клинические исследования за последние годы, в которых изучали пороговые значения для гемотрансфузии у детей с ЭНМТ, не включали недоношенных, которым бы вводили препараты ЭПО [25; 26]. По данным анкетирования врачей в европейских странах, 61 % специалистов не используют в своей практике препараты рчЭПО по причине отсутствия последних в клинических протоколах, также есть сомнения в эффективности этих препаратов для снижения количества переливаний препаратов крови [51].

Таким образом, несмотря на разнонаправленные исследования, проводимые в разных подходах к лечению анемии недоношенных, немногочисленными остаются данные литературы по ее профилактике. В настоящее время отсутствуют единогласные рекомендации по срокам начала медикаментозной профилактики для недоношенных различного гестационного срока; не определен перечень допустимых лекарственных форм добавок и витаминов для данной группы пациентов. Исследования в этом направлении, возможно, позволили бы снизить необходимость в лечении анемии у недоношенных детей.

Контактная информация:

Козарезова Анна Михайловна — врач-неонатолог.

Клинический родильный дом Минской области.

Ул. Ф. Скорины, 16, 220076, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 269-72-11.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. М. К.

Сбор информации и обработка материала: С. А. Б., О. Н. П.

Написание текста: А. М. К., С. А. Б., О. Н. П.

Редактирование: Н. Н. К., И. М. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dallman, P. R. Anemia of prematurity / P. R. Dallman // *Ann. Rev. Med.* — 1981. — Vol. 32. — P. 143—160.
2. Carroll, P. D. Umbilical cord blood-an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes / P. D. Carroll // *Clin. Perinatol.* — 2015. — Vol. 42, iss. 3. — P. 541—556.
3. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации) / Е. Н. Балашова [др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2021. — Т. 9, № 3. — С. 47—61.
4. 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 / H. Kirpalani [et al.] // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 149, iss. 3. — P. 301—307.
5. Correlation between maternal and childhood VitB12, folic acid and ferritin levels / F. Zeeshan [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 33, iss. 1. — P. 162—166.
6. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity / N. Haiden [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, iss. 1. — P. 180—188.
7. Обеспеченность фолатами глубоконедоношенных детей в современных условиях выхаживания и вскармливания / В. В. Лазарева [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2022. — Т. 10, № 4. — С. 8—16.
8. Vitamin A and E status in very low birth weight infants / S. Kositamongkol [et al.] // *J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 31, iss. 7. — P. 471—476.
9. Circulating RBC volume, measured with biotinylated RBCs, is superior to the Hct to document the hematologic effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in preterm neonates / R. G. Strauss [et al.] // *Transfusion.* — 2003. — Vol. 43, iss. 8. — P. 1168—1172.
10. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia / L. K. Fredrickson [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — Vol. 96, iss. 4. — P. 249—253.

11. Frey, B. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity / B. Frey, M. Losa // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 222—227.
12. Bailey, S. M. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs / S. M. Bailey, K. D. Hendricks-Munoz, P. Mally // *Transfusion.* — 2012. — Vol. 52. — P. 252—260.
13. Bell, E. F. Red cell transfusion thresholds for preterm infants: finally some answers / E. F. Bell // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2022. — Vol. 107, iss. 2. — P. 126—130.
14. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial / S. E. Juul [et al.] // *JAMA Pediatr.* — 2020. — Vol. 174. — P. 933—943.
15. Holzapfel, L. F. Red Blood Cell Transfusion Thresholds for Anemia of Prematurity / L. F. Holzapfel, M. A. Rysavy, E. F. Bell // *Neoreviews.* — 2023. — Vol. 24, iss. 6. — P. 370—376.
16. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis / M. Fogarty [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 218. — P. 1—18.
17. Doyle, J. J. The role of erythropoietin in the anemia of prematurity / J. J. Doyle // *Semin. Perinatol.* — 1997. — Vol. 21. — P. 20—27.
18. Ohlsson, A. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants [Electronic resource] / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
19. Ohlsson, A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants [Electronic resource] / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2019. — Vol. 2, iss. 2. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
20. Yao, S. L. The effectiveness of interventions to prevent intraventricular haemorrhage in premature infants: A systematic review and network meta-analysis / S. L. Yao, E. Smit, D. Odd // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* — 2023. — Vol. 16, iss. 1. — P. 5—20.
21. McCarthy, E. K. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies / E. K. McCarthy, E. M. Dempsey, M. E. Kiely // *Nutr. Rev.* — 2019. — Vol. 77, iss. 12. — P. 865—877.
22. Domellof, M. Meeting the Iron Needs of Low and Very Low Birth Weight Infants / M. Domellof // *Ann. Nutr. Metab.* — 2017. — Vol. 71, iss. 3. — P. 16—23.
23. Erythrocyte transfusions increased the risk of elevated serum ferritin in very low birthweight infants and were associated with altered longitudinal growth / S. Alm [et al.] // *Acta. Paediatr.* — 2020. — Vol. 109, iss. 7. — P. 1354—1360.
24. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах как маркер дефицита железа у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Простые методы диагностики дефицита железа / Д. Р. Шарафутдинова [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2023. — Т. 22, № 3. — С. 146—155.
25. Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants / H. Kirpalani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 383, iss. 27. — P. 2639—2651.
26. ETTNO Investigators. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial / A. R. Franz [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, iss. 6. — P. 560—570.
27. Umbilical cord management for newborns <34 weeks' gestation: a meta-analysis [Electronic resource] / A. L. Seidler [et al.] // *Pediatrics.* — 2021. — Vol. 147, iss. 3. — Mode of access: <https://publications.aap.org>. — Date of access: 25.07.2024.
28. Effectiveness and safety of umbilical cord milking in premature infants: A randomized controlled trial [Electronic resource] / Y. M. S. Zhang [et al.] // *Medicine.* — 2023. — Vol. 102, iss. 47. — Mode of access: <https://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 25.07.2024.
29. A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia / M. R. Rosebraugh [et al.] // *Transfusion.* — 2013. — Vol. 53, iss. 6. — P. 1353—1360.
30. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia / W. Hellstrom [et al.] // *Acta. Paediatr.* — 2020. — Vol. 109, iss. 4. — P. 679—687.
31. Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study / P. H. Brener Dik [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* — 2020. — Vol. 118, iss. 2. — P. 109—116.
32. Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation? / M. Y. Oncel [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol. 58, iss. 2. — P. 188—192.
33. Amount of folic acid in different types of nutrition used in the neonatal period / T. Revakova [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* — 2015. — Vol. 116. — P. 349—353.
34. Worthington-White, D. A. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity / D. A. Worthington-White, M. Behnke, S. Gross // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60, iss. 6. — P. 930—935.

35. *Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): a position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts* / N. D. Embleton [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* — 2023. — Vol. 76, iss. 2. — P. 248—268.
36. *Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia* / E. Gomez-Pomar [et al.] // *Amer. J. Perinatol.* — 2018. — Vol. 35, iss. 3. — P. 305—310.
37. *Update on Vitamin E and Its Potential Role in Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia* / C. A. Stone Jr. [et al.] // *Neonatology.* — 2018. — Vol. 113, iss. 4. — P. 366—378.
38. *Pacifici, M. G. Effects of vitamin E in neonates and young infants* / M. G. Pacifici // *Int. J. Pediatr.* — 2016. — Vol. 4, iss. 5. — P. 1745—1757.
39. *The effect of individualized iron supplementation on iron status in Dutch preterm infants born between 32 and 35 weeks of gestational age: evaluation of a local guideline* / M. Vreugdenhil [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2022. — Vol. 35, iss. 26. — P. 10279—10286.
40. *Iron deficiency and anemia in iron-fortified formula and human milk-fed preterm infants until 6 months post-term* / M. van de Lagemaat [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2014. — Vol. 53, iss. 5. — P. 1263—1271.
41. *Mills, R. J. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants* [Electronic resource] / R. J. Mills, M. W. Davies // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
42. *Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis* [Electronic resource] / H. X. Jin [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* — 2015. — Vol. 4, iss. 16. — Mode of access: <https://ijponline.biomedcentral.com>. — Date of access: 25.07.2024.
43. *Garcia, M. G. Effect of recombinant erythropoietin on «late» transfusions in the neonatal intensive care unit: A meta-analysis* / M. G. Garcia, A. D. Hutson, R. D. Christensen // *J. Perinatol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 108—111.
44. *Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants* / H. H. Chou [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* — 2017. — Vol. 58, iss. 1. — P. 48—56.
45. *Erythropoietin is not a risk factor for severe retinopathy of prematurity among high risk preterm infants* [Electronic resource] / K. C. T. Bui [et al.] // *Early Hum. Dev.* — 2021. — Vol. 161. — Mode of access: <https://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 25.07.2024.
46. *Effect of Early Erythropoietin on Retinopathy of Prematurity: a stratified meta-analysis* / H. S. Fischer [et al.] // *Neonatology.* — 2023. — Vol. 120, iss. 5. — P. 566—576.
47. *Doyle, J. J. The role of erythropoietin in the anemia of prematurity* / J. J. Doyle // *Semin. Perinatol.* — 1997. — Vol. 21. — P. 20—27.
48. *Ohlsson, A. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants* [Electronic resource] / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2020. — Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com>. — Date of access: 25.07.2024.
49. *Early Postnatal Administration of Erythropoietin and Its Association with Neurodevelopmental Outcomes and Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Four-Week Observational Study* / O. C. Costescu [et al.] // *Pediatr. Rep.* — 2024. — Vol. 16, iss. 2. — P. 339—352.
50. *PENUT Trial Consortium. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants* / S. E. Juul [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382, iss. 3. — P. 233—243.
51. *Bolte, K. Survey on clinical use and non-use of recombinant human erythropoietin in European neonatal units* / K. Bolte, R. F. Maier // *J. Perinat. Med.* — 2020. — Vol. 48, iss. 7. — P. 744—750.

Поступила 01.08.2024

Принята к печати 06.08.2024