

Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела

Д.Р. Шарафутдинова¹, Е.Н. Балашова¹, С.В. Павлович^{1,2}, О.В. Ионов^{1,2},
А.Р. Киртбая^{1,2}, А.А. Ленюшкина¹, В.В. Зубков^{1,2}, Д.Н. Дегтярев^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

На основании данных литературы и собственного опыта рассмотрены принципы лечения и профилактики ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Представлены результаты ретроспективного исследования, в которое были включены 105 недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, рожденные с января 2004 по декабрь 2016 года. Анализировали частоту и объем гемотрансфузий, возраст новорожденных при проведении первой гемотрансфузии, осложнения и исходы противоанемических профилактических и лечебных мероприятий, проведенных у детей с ОНМТ и ЭНМТ. Выявлено статистически значимое снижение частоты гемотрансфузий у детей при применении комплекса профилактических мер, включающих сочетание отсроченного пережатия пуповины (сцеживание/«милкинг») и последующей терапии эритропоэтином, стимулятором эритропоэза. В группе детей, получавших терапию эритропоэтином, но не прошедших процедуру сцеживания пуповины, не выявлено статистически значимого снижения частоты гемотрансфузий. Показано, что трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови повышает риск развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии и перивентрикулярной лейкомаляции. Поздняя терапия эритропоэтином (с 8-х суток жизни) не повышает риск развития тяжелых форм ретинопатии недоношенных.

Ключевые слова: ранняя анемия недоношенных, гемотрансфузия, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, сцеживание пуповины.

Prevention and treatment of anemia of prematurity in extremely and very low birth weight infants

D.R. Sharafutdinova¹, E.N. Balashova¹, S.V. Pavlovich^{1,2}, A.R. Kirtbaya^{1,2}, O.V. Ionov^{1,2}, A.A. Lenyushkina¹,
V.V. Zubkov^{1,2}, D.N. Degtyarev^{1,2}

¹ The V.I. Kulakov National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Evaluation and treatment of anemia of prematurity in extremely and very low birth weight infants are presented in this article. Research has been set as a retrospective analysis of 105 infants with anemia of prematurity (in the period from January 2004 to December 2016). This study aimed to analyze the frequency, the volume of red blood cells (RBC) transfusions, the age of the first RBC transfusion and factors associated with RBC transfusions in extremely and very low birth weight preterm infants. A combination of delayed umbilical cord clamping ("milking") and therapy with erythropoietin decrease significantly the frequency of RBC transfusion. There was no significant reduction in the frequency of RBC transfusions in the group of children treated only with erythropoietin, without milking. RBC transfusions increase the risk of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy and periventricular leukomalacia. Late therapy with erythropoietin (from 8 days of life) does not increase the risk of developing severe forms of retinopathy of prematurity.

Key words: anemia of prematurity, red blood cell transfusion, recombinant human erythropoietin, umbilical cord milking.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно рождаются преждевременно 15 млн детей [1]. Совершенствование технологий выхаживания в области перинатальной и неонатальной медицины привело к заметному увеличению выживаемости глубоко недоношенных новорожденных. Наряду со снижением смертности отмечено повышение риска развития

инвалидирующих осложнений у выживших новорожденных. Дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении подвержены более высокому риску развития тяжелых состояний, таких как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК), ретинопатия недоношенности (РН) и ранняя анемия недоношенных (РАН) [2–4].

Контактная информация:

Шарафутдинова Диана Рашидовна, аспирант НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Тел.: 8 (495) 438-2277
E-mail: dikarush@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-13-20

Correspondence:

Diana R. Sharafutdinova, graduate student of the Neonatal Intensive Care Unit, The V.I. Kulakov National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 438-2277
E-mail: dikarush@gmail.com

РАН – часто встречающаяся патология у недоношенных детей. По данным разных авторов, частота РАН составляет от 16,5 до 91,3% и имеет обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении [5, 6]. Недоношенные дети, особенно новорожденные с ОНМТ при рождении, подвержены более высокому риску проведения по крайней мере одной, а зачастую и нескольких гемотрансфузий в течение неонатального периода [7]. В 50–80% случаев новорожденным гестационного возраста менее 32 недель требуется проведение гемотрансфузии компонентов красной крови с целью коррекции анемии недоношенных [6–8]. Около 65% детей с ЭНМТ переносят первую гемотрансфузию в течение первых 2 недель жизни, а 90% новорожденных с ЭНМТ в течение периода госпитализации проводят по меньшей мере одну гемотрансфузию [6].

Патогенез ранней анемии недоношенных имеет мультифакторный характер и связан преимущественно с задержкой эритропоэза, обусловленной низким уровнем эритропоэтина, морфологическими особенностями эритроцитов, способствующими укорочению их жизни, флеботомическими потерями крови (частыми заборами крови для проведения лабораторных обследований), а также с заболеваниями, приводящими к снижению количества клеток красной крови вследствие кровотечения или гемолиза. Для недоношенных детей характерно «особое» переключение фетального гемоглобина в условиях рождения до 32-й недели гестации, то есть до срока физиологической смены гемоглобина на взрослый тип [5, 6].

Основной способ коррекции ранней анемии недоношенных – гемотрансфузия. В большинстве случаев используют лейкофильтрованную донорскую эритроцитарную взвесь, содержащую гемоглобин взрослого типа (HbA).

Предмет специального изучения – критерии коррекции ранней анемии у недоношенных новорожденных. В настоящее время не существует единого протокола и клинических рекомендаций по показаниям к проведению гемотрансфузии у недоношенных новорожденных. Активно обсуждается вопрос об отдаленных исходах, в том числе неврологических, у глубоко недоношенных новорожденных, которым проводили гемотрансфузии на основании различных протоколов [9]. В ряде исследований отмечено, что гемотрансфузии, особенно неоднократные, могут приводить к развитию таких жизнеугрожающих осложнений у недоношенных новорожденных, как внутрижелудочковые кровоизлияния и некротизирующий энтероколит [8, 10, 11]. РАН у глубоко недоношенных новорожденных, перенесших неоднократные гемотрансфузии, чаще ассоциирована с бронхолегочной дисплазией (БЛД), РН и перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) [12, 13]. С целью профилакти-

ки РАН проводят процедуру сцеживания пуповины и терапию эритропоэтином, железосодержащими препаратами, витаминотерапию. Выбор тактики лечения и профилактики анемии у недоношенных новорожденных – актуальный вопрос, требующий дальнейших исследований.

Целью проведенного нами исследования была оценка эффективности профилактики, частоты осложнений и исходов лечения ранней анемии у недоношенных с ЭНМТ, ОНМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России проведено ретроспективное исследование в период с января 2004 по декабрь 2016 года. В исследование были включены 105 новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, которым провели гемотрансфузии с целью коррекции РАН. Недоношенных с множественными пороками развития, врожденными пороками сердца, хромосомными патологиями, метаболическими заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, постгеморрагической анемией, фето-фетальным трансфузионным синдромом, а также умерших до проведения первой гемотрансфузии или в случае проведения гемотрансфузии в первые 7 суток жизни (далее – с.ж.) в исследование не включали.

Всем недоношенным новорожденным, включенным в исследование, гемотрансфузию проводили согласно внутреннему протоколу ОРИТН отдела неонатологии и педиатрии.

Гемотрансфузию проводили недоношенным новорожденным, имевшим следующие показатели: потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при MAP > 8 см H₂O, FiO₂ > 0,4 и показателях гематокрита венозной крови Ht ≤ 35%; на ИВЛ при MAP ≤ 8 / или неинвазивной вентиляции легких и FiO₂ ≤ 0,4 при значениях венозного Ht ≤ 30%; при уровне венозного Ht ≤ 25%, при отсутствии потребности в ИВЛ, но сохраняющейся кислородозависимости или потребности в неинвазивной респираторной терапии – СРАР/ВПК (в возрасте старше 28 с.ж.) и FiO₂ ≤ 0,30 плюс один или несколько из следующих симптомов: сохраняющаяся > 24 ч тахикардия (ЧСС > 180) или тахипноэ (ЧД > 80); повышение потребности в кислороде за последние 48 ч, определяемое как 4-кратное и более повышение потока в назальной канюле (например, с 1/4 до 1 л/мин), или повышение потребности в уровне назального СРАР ≥ 20% за предыдущие 48 ч; повышение потребности в дополнительном кислороде FiO₂ ≥ 10%;

прибавка < 10 г/кг/день в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания > 100 ккал/кг/день; учащение эпизодов апноэ/брадикардии (> 10 за сутки или > 2 эпизодов, потребовавших вентиляции с помощью мешка и маски, несмотря на назначение терапевтических доз метилксантинов); повышение лактата > 2,5 мэкв/л; предстоящее оперативное вмешательство. Значения венозного Ht ≤ 20% было абсолютным показанием к проведению гемотрансфузии.

Гемотрансфузию проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 02.04.2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

Проанализированы массо-ростовые параметры при рождении, способ родоразрешения, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, гестационный возраст, сроки первой трансфузии, частота и общий объем гемотрансфузий, частота развития исходов и осложнений (РН II–III стадии, НЭК II–III стадии, тяжелая и среднетяжелая форма БЛД, ПВЛ).

Диагноз «ретинопатия» устанавливали согласно международной классификации РН; диагноз «БЛД» – согласно критериям *A.H. Jobe* и *E. Bancalari* в скорригированном возрасте 36 нед. [14]; «НЭК» – по клинико-лабораторным и инструментальным критериям по классификации *Bell*.

В период проведения гемотрансфузии энтеральное питание не отменяли. Гемотрансфузию проводили в два приема с интервалом 4 часа. Скорость гемотрансфузии – от 3 до 5 мл/кг/ч.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ *Statistica 7* и *Microsoft Excel 2013*. При оценке количественных показателей вычисляли медиану, минимальное (min) и максимальное (max) значения. Физическое развитие недоношенных новорожденных оценивали с помощью кривых роста Фентона отдельно для детей женского и мужского пола (*Fenton T.R.*, 2013), учитывающих 3-й, 10-й, 50-й, 90-й и 97-й перцентиль массы тела, роста и окружности головы детей. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни. Для выявления и оценки связи между количественными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценку статистических связей между переменными проводили с расчетом меры ассоциации: отношение шансов (ОШ) – это шансы развития исхода при наличии воздействия, деленные на шансы развития исхода при отсутствии воздействия. Для оценки значимости отношения риска и шансов проводили расчет границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ или 95% CI). Вероятность ошибки < 0,05 соответствовала статистической значимости.

Все недоношенные новорожденные дети были

разделены на три группы в зависимости от тактики лечения и профилактики РАН.

1-я группа – дети, которым с антианемической целью назначали препараты железа, витаминотерапию (фолиевая кислота, витамин Е) – группа «без рчЭПО и сцеживания пуповины» – 34 новорожденных ребенка (ОНМТ – 13, ЭНМТ – 21);

2-я группа – дети, которым с противоанемической целью назначали препараты рчЭПО (рекомбинантного человеческого эритропоэтина), препараты железа, витаминотерапию (фолиевая кислота, витамин Е) – группа «рчЭПО» – 35 новорожденных детей (ОНМТ – 11, ЭНМТ – 24);

3-я группа – дети, которым при рождении проводили сцеживание пуповины и с антианемической целью назначали препараты рчЭПО, препараты железа, витаминотерапию (фолиевая кислота, витамин Е) – группа «сцеживание + рчЭПО» – 36 новорожденных детей (ОНМТ – 10, ЭНМТ – 26).

Терапию рчЭПО начинали не ранее 6 с.ж. ($8,4 \pm 1,6$ с.ж.), по инструкции к препарату в дозе 200–250 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно. Длительность терапии – $5,1 \pm 1,4$ нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ 105 историй болезни недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, сроком гестации от 24 до 33 нед., которым была выполнена гемотрансфузия с целью коррекции РАН; все дети соответствовали критериям включения.

В *таблице 1* представлены данные детей исследуемых групп: они не различались по массе и длине тела при рождении. Все родоразрешения были произведены путем операции кесарева сечения. Доля детей малого размера/массы тела к сроку гестации была больше во 2-й группе (34%), однако достоверных отличий во всех группах не было. По гестационному возрасту (ГВ) отличия в группах имелись у детей с ОНМТ. Оценка по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была выше в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й, что, вероятно, связано с введением нового протокола по оказанию реанимационной помощи в родильном зале для недоношенных новорожденных.

Между исследуемыми группами отсутствовали различия в длительности лечения в условиях ОРИТН (*табл. 2*). Частота гемотрансфузий в 3-й группе по сравнению с 1-й группой была достоверно ниже. Между 2-й и 3-й группами достоверных различий в частоте гемотрансфузий не выявлено: во 2-й и 3-й группах медиана (min–max) – 1 (1–4) гемотрансфузия в течение госпитализации; $p = 0,33$). Обращает на себя внимание достоверное снижение частоты гемотрансфузий во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой среди детей с ЭНМТ: в 1-й группе медиана

Таблица 1

Характеристики новорожденных, включенных в исследование

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	p 1-2-я группа	p 2-3-я группа	p 1-3-я группа
		не проводили тера- пию рЧЭПО и сцежи- вание пуповины (n = 34)	проводили терапию рЧЭПО (n = 35)	проводили сцеживание пуповины + терапию рЧЭПО (n = 36)			
Число детей, асб. (%)	Общ.	34	35	36			
	ОНМТ	13 (38%)	11 (31%)	10 (28%)			
	ЭНМТ	21 (62%)	24 (69%)	26 (72%)			
Гестационный возраст, нед., медиана (min-max)	Общ.	28 (24-33)	28 (24-32)	28 (25-32)	0,85	0,90	0,46
	ОНМТ	30 (28-32)	28 (26-31)	30 (27-32)	0,037	0,027	0,44
	ЭНМТ	27 (24-33)	28 (24-32)	27 (25-32)	0,19	0,08	0,46
Масса тела, г, медиана (min-max)	Общ.	913,5 (490-1496)	951 (580-1486)	924 (630-1495)	0,77	0,84	0,79
	ОНМТ	1339 (1001-1496)	1240 (1001-1486)	1185 (1130-1495)	0,51	0,88	0,66
	ЭНМТ	850 (490-990)	880 (580-998)	860 (630-995)	0,13	0,60	0,29
Рост, см, медиана (min-max)	Общ.	35 (23-41)	34 (25-40)	34 (25-40)	0,58	0,91	0,29
	ОНМТ	38 (34-41)	37 (33-40)	38 (33-40)	0,23	0,81	0,50
	ЭНМТ	33,5 (23-36)	33 (25-39)	33 (25-40)	0,99	0,27	0,79
Оценка по Апгар, 1-я мин., баллы, медиана (min-max)	Общ.	5 (1-7)	5 (1-7)	6 (1-7)	0,38	0,029	0,017
	ОНМТ	5 (1-7)	4 (3-6)	6 (5-7)	0,25	0,003	0,24
	ЭНМТ	4 (1-7)	5 (1-7)	6 (1-7)	0,07	0,36	0,041
Оценка по Апгар, 5-я мин., баллы, медиана (min-max)	Общ.	7 (3-8)	7 (3-8)	7 (4-8)	0,71	0,051	0,058
	ОНМТ	7 (6-8)	7 (4-7)	7 (7-8)	0,28	0,021	0,75
	ЭНМТ	6 (3-8)	7 (3-8)	7 (4-8)	0,22	0,26	0,048
Мальчики, абс. (%)	Общ.	16 (47%)	17 (49%)	16 (44%)	0,8	0,7	0,90
	ОНМТ	10 (76%)	7 (63%)	5 (50%)	0,57	0,46	0,18
	ЭНМТ	6 (28%)	10 (42%)	11 (42%)	0,36	0,98	0,36
Девочки, абс. (%)	Общ.	18 (53%)	18 (51%)	20 (56%)	0,8	0,7	0,90
	ОНМТ	3 (23%)	4 (36%)	5 (50%)	0,57	0,46	0,18
	ЭНМТ	15 (71%)	14 (58%)	15 (58%)	0,36	0,98	0,36
Малый размер/масса тела к сроку гестации, абс. (%)	Общ.	7 (21%)	12 (34%)	8 (22%)	0,15	0,26	0,71
	ОНМТ	1 (7,6%)	0	1 (10%)	0,40	0,29	0,84
	ЭНМТ	6 (28%)	12 (50%)	7 (27%)	0,15	0,096	0,84

Таблица 2

Сравнение клинических показателей

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	p 1-2-я группа	p 2-3-я группа	p 1-3-я группа
		не проводили тера- пию рЧЭПО и сцежи- вание пуповины (n = 34)	проводили терапию рЧЭПО (n = 35)	проводили сцеживание пуповины + терапию рЧЭПО (n = 36)			
Длительность пребывания в ОРИТН, сут., медиана (min-max)	Общ.	43 (15-87)	40 (17-74)	40 (18-85)	0,25	0,9	0,28
	ОНМТ	38 (15-65)	40 (20-61)	32,5 (22-46)	0,91	0,28	0,34
	ЭНМТ	48 (25-87)	40,5 (17-74)	49 (18-85)	0,12	0,22	0,65
1-я гемотрансфузия, сут. жизни, медиана (min-max)	Общ.	15 (8-36)	16 (8-38)	15 (8-28)	0,62	0,07	0,18
	ОНМТ	21 (9-36)	17 (9-38)	16 (13-22)	0,62	0,41	0,21
	ЭНМТ	14 (8-31)	16 (8-36)	15 (8-28)	0,20	0,23	0,90
Частота гемотрансфузий, медиана (min-max)	Общ.	2 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	0,14	0,33	0,022
	ОНМТ	1 (1-3)	1 (1-4)	1 (1-3)	0,80	0,35	0,33
	ЭНМТ	3 (1-4)	2 (1-4)	1 (1-4)	0,0301	0,56	0,014
Объем общей гемотрансфузии за период госпитализации, мл/кг, медиана (min-max)	Общ.	30 (10-73)	20 (10-60)	20 (10-92)	0,08	0,48	0,35
	ОНМТ	20 (10-50)	15 (10-60)	15 (10-35)	0,63	0,42	0,20
	ЭНМТ	35 (10-73)	26 (10-60)	32,5 (15-92)	0,0403	0,21	0,44

(min-max) – 3 (1-4) гемотрансфузии в течение госпитализации; во 2-й группе – 2 (1-4); в 3-й группе – 1 (1-4); $p < 0,05$). В то же время суммарный объем гемотрансфузий (мл/кг) за период госпитализации среди детей с ЭНМТ при рождении во 2-й группе был достоверно меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Частота РН II-III стадии, а также БЛД достоверно не отличались в исследуемых группах (табл. 3):

частота РН II-III степени в 1-й группе составила 35%; во 2-й группе – 31%; в 3-й группе – 39%; частота БЛД – 29; 23 и 25% соответственно. Отмечено достоверное снижение частоты ПВЛ в обеих группах новорожденных, получавших терапию эритропоэтином, по сравнению с 1-й группой. Данный феномен может быть связан с нейропротективным действием рЧЭПО. Отмечено достоверное увеличение частоты НЭК \geq II

Таблица 3

Исходы и осложнения

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	p	p	p
		не проводили терапию рЧЭПО и сцеживание пуповины (n = 34)	проводили терапию рЧЭПО (n = 35)	проводили сцеживание пуповины + терапию рЧЭПО (n = 36)			
РН, 2-3 ст., абс. (%)	Общ.	12 (35%)	11(31%)	14 (39%)	0,79	0,78	0,58
	ОНМТ	3 (23%)	4 (36%)	1 (10%)	0,32	0,16	0,42
	ЭНМТ	9 (42%)	7 (29%)	13 (50%)	0,28	0,33	0,85
РН > 3-й ст., /лазерная коагуляция, абс.	Общ.	0	0	2	-	-	0,22
	ОНМТ	0	0	0	-	-	-
	ЭНМТ	0	0	2	-	0,16	0,19
ПВЛ, абс. (%)	Общ.	7 (21%)	2 (6%)	1 (3%)	0,022	0,8	0,020
	ОНМТ	2 (15%)	0	0	0,16	-	0,20
	ЭНМТ	5 (24%)	2 (8%)	1 (4%)	0,055	0,95	0,04
НЭК ≥ 2-й ст., абс. (%)	Общ.	3 (9%)	8 (23%)	2 (6%)	0,114	0,037	0,59
	ОНМТ	0	1 (9%)	0 (%)	0,29	0,8	-
	ЭНМТ	3 (14%)	7 (29%)	2 (8%)	0,23	0,0506	0,47
БЛД, средняя и тяжелая, абс. (%)	Общ.	10 (29%)	8 (23%)	9 (25%)	0,49	0,58	0,20
	ОНМТ	3 (23%)	3 (27%)	2 (20%)	0,91	0,36	0,42
	ЭНМТ	7 (33%)	5 (21%)	7 (27%)	0,35	0,98	0,32

стадии во 2-й группе, в основном за счет недоношенных с ЭНМТ.

Проведен корреляционный анализ между сроком первой трансфузии и частотой с общим объемом проводимых трансфузий. Получена достоверная обратная корреляция: ранние сроки первой трансфузии достоверно коррелируют с увеличением объема и частотой проводимых трансфузий ($r = -0,35$; $p < 0,05$ и $r = -0,32$; $p < 0,05$ соответственно).

Проведен сравнительный анализ потребности в проведении гемотрансфузии, развития исходов и осложнений в зависимости от тактики терапии (табл. 4). Выявлено, что потребность в проведении гемотрансфузий в 3-й группе (с терапией рЧЭПО и сцеживанием пуповины) в 2,8 раза меньше, чем в 1-й группе (без терапии рЧЭПО). Не выявлено статистически значимой разницы в необходимости гемотрансфузий между группами детей, которым не проводили терапию рЧЭПО (1-я группа) и получавшими только терапию рЧЭПО (2-я группа), а также между группами новорожденных, которым проводили только терапию рЧЭПО (2-я группа) и комбинацию рЧЭПО и сцеживание пуповины (3-я группа) (табл. 4).

В таблице 5 представлены данные о возникновении исходов и осложнений в зависимости от количества трансфузий (более и менее двух гемотрансфузий).

Потребность в назначении гемотрансфузии пациентам различных групп, получавшим разные виды профилактики анемии

Вид профилактики анемии недоношенных	Отношение шансов проведения гемотрансфузий	95% ДИ (CI)
рЧЭПО «-» vs «+» (1-я и 2-я группы)	1,71	0,65 (4,45)
рЧЭПО «+» vs «рЧЭПО + сцеживание пуповины» (2-я и 3-я группы)	0,59	0,22 (1,54)
рЧЭПО «-» vs «рЧЭПО + сцеживание пуповины» (1-я и 3-я группы)	0,35	0,13 (0,92)

Выявлено, что шансы развития РН ≥ II стадии у детей, которым проводили более двух гемотрансфузий, в 2,6 раза выше, чем у детей, которым проводили менее двух гемотрансфузий ($p < 0,05$). Шансы развития БЛД средней и тяжелой степени тяжести у детей, которым проводили более двух гемотрансфузий, почти в 3 раза выше, а ПВЛ почти в 5 раз выше, чем у детей, которым проводили менее двух гемотрансфузий ($p < 0,05$) (см. табл. 5). Не наблюдается повышение шансов развития НЭК в зависимости от частоты гемотрансфузий.

При проведении сравнительного анализа влияния терапии ЭПО на развитие РН установлено, что шансы развития РН ≥ II стадии в группах пациентов, получавших и не получавших терапию рЧЭПО, одинаковы: ОШ – 1,0 95% ДИ (0,44; 2,36), что демонстрирует отсутствие воздействия терапии рЧЭПО на развитие РН ≥ II стадии.

В ряде других исследований отмечено, что гемотрансфузии, особенно неоднократные, могут приводить к развитию таких жизнеугрожающих состояний среди недоношенных новорожденных, как ВЖК и НЭК [6, 9, 11, 15]. Анемия у глубоко недоношенных новорожденных, перенесших неоднократные гемотрансфузии, чаще ассоциирована с БЛД, РН и ПВЛ [12, 13]. В исследовании Y.C. Wang et al.

Осложнения и исходы в группах пациентов с различной частотой гемотрансфузий (более и менее двух)

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ (CI)
РН ≥ 2 ст. vs РН < 2 ст.	2,6	1,3 (6,4)
НЭК ≥ 2 ст. «+» vs «-»	1,1	0,3 (4,2)
БЛД, средняя и тяжелая стадии «+» vs «-»	2,9	1,29 (7,3)
ПВЛ «+» vs «-»	4,7	1,2 (18,1)

($n = 98$) продемонстрировано, что гемотрансфузии оказывают негативное влияние на выживаемость детей с ЭНМТ, увеличивают риск развития РН и отрицательно влияют на отдаленные неврологические исходы [16].

В нашем исследовании выявлена также взаимосвязь между проведением гемотрансфузии и повышением частоты развития таких состояний, как БЛД, ПВЛ и РН у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ. Выявлены достоверные прямые корреляции между частотой и объемом трансфузий и развитием БЛД ($r = 0,37$; $p < 0,05$ и $r = 0,42$; $p < 0,05$ соответственно), ПВЛ ($r = 0,43$; $p < 0,05$ и $r = 0,48$; $p < 0,05$ соответственно), РН ($r = 0,37$; $p < 0,05$ и $r = 0,39$; $p < 0,05$ соответственно). Развитие РН \geq III стадии, потребовавшей проведения лазерной коагуляции сосудов сетчатки, было связано с более ранним проведением и большим объемом гемотрансфузий ($r = 0,87$; $p < 0,05$). По результатам корреляционного анализа не выявлено взаимосвязи между кратностью и объемом гемотрансфузий и частотой развития НЭК ($r = 0,02$; $p > 0,05$).

Влияние частоты гемотрансфузий на развитие вышеперечисленных исходов выражается в значимом увеличении развития этих состояний при проведении двух и более гемотрансфузий (БЛД – в 2,9 раза, РН – в 2,6 раза и ПВЛ – в 4,7 раза). Ряд исследователей указывает на повышение риска развития НЭК, связанного с проведением трансфузий [15, 17]. Нами не выявлено значимой взаимосвязи между количеством и объемом гемотрансфузий и частотой развития НЭК.

По заключению *R.M. Patel et al.*, тяжелая анемия, а не гемотрансфузия как таковая, связана с повышением риска развития НЭК у недоношенных детей с ОНМТ [18]. Такого же мнения придерживаются *C. Derienzo et al.*: именно тяжелая анемия, требующая проведения гемотрансфузии, ассоциирована с развитием НЭК [19]. Основываясь на полученных результатах, авторы высказывают предположение о возможном повышении порога значения показателя гемоглобина, при котором следует проводить гемотрансфузии, учитывая особенности клинической картины и тяжесть состояния конкретного ребенка. Таким образом, остается актуальным вопрос о необходимости предотвращения развития РАН, требующей проведения гемотрансфузии, как состояния, приводящего к тканевой гипоксии и являющегося потенциальным и значимым фактором риска развития НЭК. Профилактика РАН – первична и клинически более важна, чем стремление к минимизации гемотрансфузий, которые расцениваются как фактор риска развития НЭК и других неблагоприятных состояний [20].

В качестве компонента для гемотрансфузии чаще применяют донорскую кровь взрослых, содержащую гемоглобин взрослого типа – HbA, который имеет меньшую аффиность к кислороду по срав-

нению с фетальным Hb. Это играет определенную роль в повреждающем действии избытка свободного железа и свободных радикалов при гемотрансфузиях и может приводить к развитию и прогрессированию РН и БЛД. В этой связи теоретически более целесообразным при проведении гемотрансфузии представляется использование аллогенной пуповинной крови [21–24].

Применение рестриктивной тактики в отличие от либеральной приводит к меньшей частоте гемотрансфузий, при этом не выявлено статистически значимых отличий в уровне смертности, заболеваемости или отдаленных неврологических исходов среди недоношенных новорожденных, по данным ряда исследований и систематического обзора *Cochrane* [10, 21, 25]. В нескольких мультицентровых исследованиях *H. Kirpalani et al.*, *H.L. Chen et al.*, *P.C. Nopolous et al.* оценивали неврологические исходы у детей 18–21 мес. скорректированного возраста, при этом не было выявлено статистически значимых отличий при применении рестриктивного и либерального протоколов гемотрансфузии [26–28]. По данным *M. Ibrahim et al.*, применение рестриктивной тактики приводит к достоверно значимому снижению частоты гемотрансфузий, при этом смертность не повышается и нет влияния на неонатальные исходы [29]. В нашем исследовании не проводилась оценка отдаленных исходов, в том числе неврологических, что является ограничением данного исследования.

Альтернативный метод лечения РАН – применение препарата рчЭПО, поскольку ведущим патогенетическим механизмом развития анемии является гипорегенераторный характер гемопоэза. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина, получены данные о положительном влиянии препарата для лечения и профилактики РАН [30–33]. Продолжается дискуссия о положительном влиянии применения рчЭПО при РАН. Несмотря на то что в патогенезе анемии недоношенных уровень эндогенного ЭПО играет ключевую роль, ни назначение рчЭПО, ни сочетанная терапия с препаратами железа, фолиевой кислотой, витамином B_{12} не снижают частоту и общий объем гемотрансфузий, проводимых недоношенным новорожденным [34]. По данным проведенного нами исследования не выявлено также статистически значимой разницы в количестве и объеме гемотрансфузий между группами детей, которые получали и не получали терапию рчЭПО.

Раннее использование рчЭПО по сравнению с поздним снижает частоту гемотрансфузий [35]. В то же время развитие и прогрессирование РН более III стадии при раннем назначении рчЭПО не доказано, этот вопрос широко обсуждается, вызывая серьезную дискуссию. По данным крупного метаанализа,

в который были включены наблюдения за 1999 недоношенными детьми (гестационный возраст < 37 нед., масса тела при рождении < 2500 г), ни раннее назначение рчЭПО (до 8 с.ж.), ни позднее (с 8 с.ж.) достоверно не приводило к увеличению риска развития и/или прогрессирования РН более III стадии [36].

В нашем исследовании шансы развития РН \geq II стадии в группах пациентов, получавших и не получавших терапию рчЭПО, не различались, что может указывать на отсутствие влияния терапии рчЭПО на развитие РН \geq II стадии.

Основное внимание уделяется сегодня мероприятиям, направленным на профилактику РАН, в том числе отсроченному пережатию или сцеживанию («милкинг») пуповины. Отсроченное пережатие пуповины снижает частоту ВЖК, НЭК, потребность в проведении кардиотонической терапии, частоту гемотрансфузий у недоношенных новорожденных с анемией [37]. В систематическом обзоре *J. Chapman et al.* описана эффективность и положительное влияние отсроченного пережатия пуповины у недоношенных новорожденных на снижение частоты развития РАН, гемодинамической нестабильности и ВЖК [38].

В нашем исследовании выявлена достоверная эффективность комбинации мер по профилактике РАН в виде снижения потребности в проведении гемотрансфузионной терапии в 2,8 раза в группе, где применяли в комплексе сцеживание пуповины и терапию препаратами рчЭПО, по сравнению с группой без проведения терапии рчЭПО. При анализе эффективности мер по профилактике РАН, проводимых в различные годы, статистически значимая разница в частоте гемотрансфузий была выявлена только между группой, где применяли комбинацию профилактических мероприятий (3-я группа), и группой без профилактики анемии (1-я группа). При этом статистически достоверная эффективность проводимых мероприятий в данных группах была получена исключительно за счет недоношенных новорожденных с ЭНМТ, что указывает на эффективность комбинации профилактических мер именно в этой группе новорожденных. Достоверной эффективности терапии

рчЭПО и комбинации профилактических мер у детей с ОНМТ нами не выявлено. Отсутствие аналогичных результатов в группе детей с ОНМТ в нашем исследовании может быть обусловлено меньшим количеством детей в данной группе, что требует дальнейших исследований относительно неэффективности и целесообразности проведения терапии рчЭПО в качестве профилактики РАН у новорожденных с ОНМТ.

ВЫВОДЫ

Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови повышает риск развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных и перивентрикулярной лейкомаляции. Потребность в проведении гемотрансфузий у недоношенных новорожденных с ЭНМТ достоверно снижается при применении комплекса профилактических мер, включающих в себя сочетание отсроченного пережатия пуповины (сцеживания) и последующей терапией эритропозитином. В группе глубоко недоношенных детей, получавших терапию эритропозитином без процедуры сцеживания пуповины, не выявлено статистически значимого снижения частоты проведения гемотрансфузий. Эффективность терапии эритропозитином, время ее старта и различные схемы терапии остаются спорными вопросами, требующими дальнейшего изучения. Вместе с тем установлено, что поздняя терапия эритропозитином (с 8-х суток жизни) не повышает риск развития тяжелых форм ретинопатии недоношенных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Д.Р. Шарифутдинова <http://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Е.Н. Балашова <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

С.В. Павлович <http://orcid.org/0000-0002-1313-7079>

А.Р. Кирбитная <http://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

О.В. Ионов <http://orcid.org/0000-0002-4153-133x>

Литература

- World Health Organisation; World Health Statistics. 2015. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/
- Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013, с. 548–559.
- Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Избранные клинические рекомендации по неонатологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, с. 155–167.
- Carroll P.D. Umbilical cord blood – an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2015; 42 (3): 541–56.
- Детская гематология. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, с. 182–192.
- Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни / Под ред. А.Г. Румянцев (Пер. с англ.). – М.: Логосфера, 2013, с. 408.
- Valieva O.A., Strandjord T.P., Mayock D.E., Juul S.E. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr* 2009; 155 (3): 331–7.
- Canadian Paediatric Society. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. 2015.
- Keir A., Pal S., Trivella M., Lieberman L., Callum J., Shehata N., et al. Adverse

- effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2016; 56 (11): 2773–80.
10. Whyte R., Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (11).
 11. Santos A.M., Guinsburg R., Almeida M.F., et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *Pediatr* 2015; 15: 1–8.
 12. Duan J., Kong X., Li Q., et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep* 2016; 6: 22717.
 13. Hakeem H.A., Mohamed G.B., Othman M.F. Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012; 19 (3): 289–94.
 14. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (7): 1723–9.
 15. Christensen R.D. Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2012; 36 (4): 283–9.
 16. Wang Y.C., Chan O.W., Chiang M.C., Yang P.H., Chu S.M., et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol* 2017; 58 (3): 216–22.
 17. Mohamed A., Shah P.S. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129 (3): 529–40.
 18. Patel R.M., Knezevic A., Shenvi N., Hinkes M., Keene S., et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA* 2016; 315 (9): 889–97.
 19. Derienzo C., Smith P.B., Tanaka D., et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev* 2014; 90 (5): 237–40.
 20. Klein H.G., Flegel W.A., Natanson C. Red blood cell transfusion: precision vs imprecision medicine. *JAMA* 2015; 314 (15): 1557–8.
 21. Venkatesh V., Khan R., Curley A., Hopewell S., Doree C., et al. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2012; 158: 370–85.
 22. Martin R.J., Di Fiore J.M., Walsh M.C. Hypoxic Episodes in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol* 2015; 42: 825–38.
 23. Титков К.В. Оптимизация интенсивной терапии новорожденных детей с пороками развития в послеоперационном периоде путем трансфузии аутологичной эритроцитарной массы из пуповинной крови / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 2016.
 24. Bianchi M., Giannantonio C., Spartano S., et al. Allogeneic umbilical cord blood red cell concentrates: an innovative blood product for transfusion therapy of preterm infants. *Neonatology* 2015; 107 (2): 81–6.
 25. Franz A.R., Maier R.F., Thome U.H., Rüdiger M., Kron M., et al. The 'Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low Birth-Weight Infants (ETTNO)' Study: Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology* 2012; 101 (4): 301–5.
 26. Kirpalani H., Whyte R.K., Andersen C., et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extreme low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149: 301–7.
 27. Chen H.L., Tseng H.I., Lu C.C., Yang S.N., Fan H.C., et al. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol* 2009; 50 (3): 110–6.
 28. Nopoulos P.C., Conrad A.L., Bell E.F., Strauss R.G., Widness J.A., et al. Long-term Outcome of Brain Structure in Premature Infants: Effects of Liberal vs Restricted Red Blood Cell Transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165 (5): 443–50.
 29. Ibrahim M., Ho S.K., Yeo C.L. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2014; 50 (2): 122–30.
 30. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2004; 3 (1): 27–31.
 31. Новиков А.В., Морщакова 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.
 32. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Морщакова 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.
 33. Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Шокер О.А., Демихова Е.В. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 1: 81–87.
 34. Crowley M., Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (2): 151–7.
 35. 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* 2014; 26: 4.
 36. Chou H., Chou H., Chung M., Zhou X., Lin H. Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants. *Pediatr and Neonatol* 2017; 58 (1): 48–56.
 37. Safarulla A. A Review of Benefits of Cord Milking over Delayed Cord Clamping in the preterm infant and future directions of research. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 30: 1–11.
 38. Chapman J., Marfurt S., Reid J. Effectiveness of Delayed Cord Clamping in Reducing Postdelivery Complications in Preterm Infants: A Systematic Review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2016; 30 (4): 372–8.