

**ШАРАФУТДИНОВА**

**Дияна Рашидовна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук

Балашова Екатерина Николаевна

кандидат медицинских наук

Павлович Станислав Владиславович

**Официальные оппоненты:**

**Кешишян Елена Соломоновна** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста ОСП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»

**Овсянников Дмитрий Юрьевич** – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Медицинский институт, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.050.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1. и на сайте: [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

Качанов Денис Юрьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анемия недоношенных в настоящее время является одной из основных проблем современной неонатологии. Частота ранней анемии недоношенных, по данным разных авторов, составляет от 16,5% до 91,3% и имеет обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении. В настоящее время единственным эффективным способом коррекции тяжелой анемии является гемотрансфузия. Существует множество протоколов и рекомендаций по показаниям для гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК), основанных на уровне гематокрита, гемоглобина, клинического состояния ребенка и потребности в проведении респираторной терапии у глубоконедоношенных новорожденных, однако, единых рекомендаций нет. Одним из новых способов и критериев для оценки показаний и эффективности проведенной гемотрансфузии является измерение тканевой оксигенации с помощью инфракрасной спектроскопии. Данный метод позволяет оценить перфузию тканей, определить различия между показателями церебральной и периферической оксигенации. На сегодняшний день в России препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина рутинно назначаются всем детям массой при рождении 1500 г. Вопрос об эффективности профилактики и лечения ранней анемии недоношенных рекомбинантным человеческим эритропоэтином, временем ее начала и различными схемами терапии остается открытым. Все вышеизложенное определяет актуальность темы, включающей в себя выбор тактики лечения и профилактики анемии у недоношенных новорожденных на основании комплексного применения клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать методы профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у детей массой тела при рождении менее 1500 граммов.

### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить антенатальные и постнатальные факторы риска, предрасполагающие к развитию тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов.
2. Оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов.

3. Оценить эффективность раннего и позднего введения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов.
4. Разработать показания к проведению гемотрансфузии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов на основании определения показателей церебральной и периферической оксиметрии.
5. Оценить динамику показателей эритропоэза по данным клинического анализа крови, концентрации сывороточного эритропоэтина у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

В современных условиях научно обоснованы и получены новые данные о ранжировании антенатальных и постнатальных факторов риска развития тяжелой анемии недоношенных у новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов. Установлено диагностическое и прогностическое значение метода церебральной и периферической оксиметрии при решении вопроса о коррекции тяжелой анемии у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов. Проведена оценка показателей функционального состояния эритропоэза по данным клинического анализа крови, динамики концентрации сывороточного эритропоэтина при различных схемах терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов в течение первых 42 суток жизни. Проведена оценка эффективности терапии анемии недоношенных при различных схемах назначения рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выявлены клиничко-лабораторные предикторы развития тяжелой анемии недоношенных на основании изучения и оценки антенатальных и постнатальных факторов риска. Разработана балльная оценка рисков развития тяжелой анемии и потребности в проведении гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов. Оптимизированы профилактика и лечение ранней анемии недоношенных, разработан протокол показаний для гемотрансфузии у детей массой тела при рождении менее 1500 граммов. Определены показания для терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Риск развития тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов повышается при наличии у женщин анемического синдрома и инфекционно-воспалительных заболеваний в период беременности, а также при отсутствии «сцеживания»/отсроченного пережатия пуповины, низкой оценке по шкале Апгар, наличии врожденной инфекции у детей и большом объеме флеботомических потерь крови.
2. У недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов концентрация сывороточного эритропоэтина снижается после рождения, достигая наименьших значений к 3-7 суткам жизни, и возрастает к 15-21 суткам жизни вне зависимости от проведения терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином. Раннее назначение рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей гестационного возраста  $\leq 30$  недель эффективно в отношении более высокого уровня гемоглобина при выписке из стационара.
3. Неинвазивным методом, позволяющим оценить нарастание тяжести ранней анемии у недоношенных детей, является метод церебральной оксиметрии.

## **МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети с массой тела при рождении менее 1500 граммов. При проведении исследования использованы клиничко-анамнестические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клиничко-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Алгоритм дифференцированного ведения новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов с ранней анемией недоношенных, основанный на результатах исследования, внедрен в практическую деятельность отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г.Антонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней, областям исследования 1, 3, 7.

### **АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XII и XIII Ежегодных конгрессах специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва 2017, 2018), X и XI Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2017, 2018), Всероссийской молодежная медицинская конференции с международным участием «Алмазовские чтения — 2018» (Санкт-Петербург, 2018), XIX Всероссийском научно-образовательном форуме и VI съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2018) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Достоверность данных исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (553), а также современными методами статистической обработки.

### **ПУБЛИКАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка

литературы, включающего 38 отечественных и 179 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 26 рисункам, 23 таблицами.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в отделении реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова (ОРИТ) Института неонатологии и педиатрии, отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД). Специальные методы исследования осуществлялись в клиничко-диагностической лаборатории.

*Критерии включения в исследование:* недоношенные новорожденные массой тела при рождении менее 1500 г.

*Критерии исключения:* недоношенные новорожденные с пороками развития, хромосомными патологиями, наследственными болезнями обмена; с гемолитической болезнью новорожденных, постгеморрагической анемией, фето-фетальным трансфузионным синдромом; умершие до проведения первой гемотрансфузии или в случае проведения гемотрансфузии в первые 7 с.ж.

Изучен анамнез 493 матерей детей, включенных в исследование, из них с одноплодной беременностью 433 женщины и 60 – с многоплодной – дихориальные диамниотические двойни.

Для решения 1 задачи проведен анализ 553 недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов. Выделено 2 группы: 1 группа (основная) - дети, которые потребовали проведения 1 и/или более гемотрансфузий за время госпитализации (N=160); 2 группа – группа сравнения – дети, которым не требовалось проведение гемотрансфузии (N=393).

Для решения 2 задачи новорожденные были разделены на 4 группы: 1 группа– недоношенные новорожденные, которым назначались препараты железа, но не проводилось отсроченное пережатие/«сцеживание» пуповины (ОПП) и терапия рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) – группа «без рчЭПО и сцеживания пуповины» (N=132); 2 группа– недоношенные новорожденные, которым назначались препараты рчЭПО, препараты железа, но не проводилось ОПП – группа «рчЭПО» (N=189); 3 группа – недоношенные новорожденные, которым при рождении проводилось ОПП, но не проводилась терапия рчЭПО – группа ОПП (N=31); 4 группа– недоношенные новорожденные, которым при рождении проводилось ОПП, и

назначались препараты рчЭПО, препараты железа – группа «сцеживание+рчЭПО» (N=130).

Для решения 3 задачи было обследовано 139 новорожденных детей. Проведена рандомизация методом случайных чисел, по которой новорожденные были разделены на 5 групп в зависимости от схемы профилактики и лечения РАН препаратом рчЭПО: 1 группа – недоношенные новорожденные, которым назначались препараты рчЭПО с 3 суток жизни в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к (N=29); 2 группа – недоношенные новорожденные, которым назначались препараты рчЭПО 3 суток жизни в дозе 400 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к (N=21); 3 группа – недоношенные новорожденные, которым назначались препараты рчЭПО с 8 суток жизни в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к (N=37); 4 группа – недоношенные новорожденные, которым назначались препараты рчЭПО с 8 суток жизни в дозе 400 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к (N=21); 5 группа – группа сравнения – недоношенные дети, которые не получали рчЭПО (N=31).

Проводилось сопоставление детей различного ГВ для оценки эффективности терапии рчЭПО, и в каждой группе были выделены подгруппы детей ГВ $\leq$ 30 недель.

Для решения 4 задачи было обследовано 139 новорожденных. Выделено 2 группы: 1 группа (основная) - дети, которые потребовали проведения 1 и/или более гемотрансфузий за время госпитализации (N=55); 2 группа – группа сравнения – дети, которым не требовалось проведение гемотрансфузии (N=84).

Для решения 5 задачи на основании данных клинико-лабораторного обследования была проведена оценка динамики изменения показателей эритропоза в клиническом анализе крови, концентрации сывороточного эритропоэтина у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов, получавших терапию рчЭПО по различным схемам.

Проводился анализ анамнестических данных матерей. Всем детям проводились оценка масса-ростовых показателей при рождении, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, клинико-лабораторный анализ (анализ клинической картины, вид и длительность респираторной терапии, оценка концентрации лактата в периферической крови, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением содержания сывороточного железа, ферритина, трансферрина, эритропоэтина) и инструментальные методы исследования (УЗИ внутренних органов, регистрация оксиметрии - тканевая оксигенация головного мозга – CrSO<sub>2</sub>, тканевая оксигенация почек – RrSO<sub>2</sub>, тканевая оксигенация внутренних органов – SrSO<sub>2</sub>; проводился расчет фракции экстракции кислорода (FTOE), которая отвечает за баланс между

поступлением кислорода в ткани и его потреблением, вычислялась по формулам:  $CF_{TOE} = (SpO_2 - CrSO_2) / SpO_2$ ;  $RF_{TOE} = (SpO_2 - RrSO_2) / SpO_2$ ;  $S-F_{TOE} = (SpO_2 - SrSO_2) / SpO_2$ ; соотношение между тканевой оксигенацией головного мозга и других внутренних органов (индекс SCOR) вычислялось по формуле:  $SCOR = SrSO_2 / CrSO_2$ . Проводились оценка возраста проведения первой гемотрансфузии ЭСК крови, частота и общий объем гемотрансфузий (ГТ), длительность госпитализации, в том числе в условиях ОРИТ, уровень гемоглобина при выписке, масса тела и постконцептуальный возраст (ПКВ) при выписке из стационара, а также частота развития таких осложнений, как ретинопатия недоношенных (РН), бронхо-легочная дисплазия (БЛД), некротизирующий энтероколит (НЭК), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ).

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакетов прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v.17.0. Для сравнения и определения различий между группами применяли тест Крускала-Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах, U-критерий Манна-Уитни для двух групп. Для сравнения дихотомических данных и установления достоверных различий между ними использовали метод  $\chi^2$ . Степени взаимосвязи (корреляции) между количественными показателями рассчитывали ранговый коэффициент корреляции по Спирмену. При  $p \leq 0,05$  выводы считались значимыми. Оценка прогностической значимости исследуемых показателей проводилась по результатам ROC-анализа. Для исследования влияния различных независимых между собой переменных на развитие одного признака применялся метод регрессионного анализа.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

#### **1. Антенатальные и постнатальные факторы риска, предрасполагающие к развитию тяжелой анемии у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов**

Аntenатальные факторы риска выявлялись при изучении соматического и гинекологического анамнеза матерей, родивших детей, включенных в исследование. При анализе течения беременности было выявлено, что в 1 группе матерей статистически значимо чаще отмечались угроза прерывания на протяжении всей беременности, начиная с 1 триместра, наличие признаков инфекционного процесса перед родоразрешением (лейкоцитоз - более  $15 \cdot 10^9 / л$ , высокий С-реактивный белок

(СРБ) - более 5 мг/л, признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным УЗИ 2 и 3 типов, синдром задержки роста плода (СЗРП). В группе детей, которым требовалось проведение 1 и/или более ГТ, статистически значимо были меньше ГВ, ниже масса-ростовые параметры при рождении, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни. Дети из 1 группы статистически значимо чаще требовали проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в первые сутки жизни, был больше объем флеботомических потерь за 1 неделю жизни в отличие от группы сравнения.

По результатам проведенной статистической обработки методом логистической регрессии антенатальных и постнатальных факторов риска выделены наиболее значимые факторы, предрасполагающие к потребности в проведении 1 и более ГТ у новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов, которые были отнесены к основным факторам риска (1 балл за каждый фактор риска). К дополнительным (0,5 балла) были отнесены факторы риска, предрасполагающие к проведению ГТ, которые были статистически значимы, но не попали в уравнение логистической регрессии. Выделенные основные и дополнительные факторы риска составили основу балльной оценки потребности в проведении ГТ у новорожденных массой тела при рождении менее 1500 г (таблица 1).

Таблица 1. Балльная оценка факторов риска проведения гемотрансфузии у новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов

<b>Антенатальны факторы риска:</b>	Баллы
Анемия средней и тяжелой степени у матери перед родоразрешением (гемоглобин $\leq$ 90 г/л)	нет-0, да +1 балл
Наличие инфекции во время беременности у матери (лейкоцитоз $\geq$ 15 $\cdot$ 10 <sup>9</sup> /л, СРБ $\geq$ 5 мг/л перед родоразрешением)	нет-0, да +1 балл
СЗРП по данным УЗИ	нет-0, да +1 балл
Нарушение плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии (2 и 3 типов)	нет-0, да +1 балл
Угроза прерывания на протяжении всей беременности начиная с 1 триместра	нет-0, да +0,5 балл
<b>Постнатальные факторы риска</b>	
«Сцеживание»/отсроченное пережатие пуповины	нет+1 балл, да -0
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте $\leq$ 3 баллов	нет-0, да +1 балл
Апгар на 1 минуте $>$ 3, но $\leq$ 6 баллов	нет-0, да +0,5 балл
ГВ $\leq$ 30 недель	нет-0, да +0,5 балл
Масса тела при рождении $\leq$ 1000г	нет-0, да +1 балл
Масса при рождении 1001-1215г	нет -0, да +0,5 балл
Длина при рождении $\leq$ 37,5 см	нет-0, да +0,5 балл
Малый размер к сроку гестации	нет-0, да +0,5 балл
ИВЛ в первые 12 часов жизни	нет-0, да +0,5 балл
Наличие врожденной пневмонии/сепсиса	нет-0, да +1 балл
<b>Лабораторные факторы риска:</b>	

Гемоглобин на 3 сутки жизни $\leq 163,5$ г/л	нет -0, да +0,5 балл
Гемоглобин на 7 сутки жизни $\leq 144,5$ г/л	нет -0, да +1 балл
Объем флеботомических потерь крови за 1 неделю жизни	Менее 8,0 мл -0, 8,0-11,8 +0,5 баллов, более 11,8 мл +1 балл
<i>Общая сумма баллов:</i>	14 баллов

С целью определения вероятности проведения гемотрансфузии ЭСК крови у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов были определены баллы для пациентов, которым потребовалось проведение 1 и более ГТ (N=160) и для пациентов, не потребовавшие проведения ГТ (N=393). Если суммарная оценка составила  $\leq 4$  баллов, то с высокой вероятностью ребенку трансфузия не требовалась. По данным нашего исследования сумма баллов  $\leq 4$  отмечалась у 313 детей, из них гемотрансфузия ЭСК крови потребовалась 13 детям (4,1%). При суммарной оценке 5-6 баллов риск проведения 1 и более ГТ увеличивается. Из 160 детей с оценкой 5-6 баллов ГТ были проведены 69 детям (43%). Оценка  $\geq 7$  баллов отмечалась у 80 детей. При суммарной оценке  $\geq 7$  баллов из 80 детей 78 (97,5%) потребовалось проведение 1 и более гемотрансфузий (рисунок 1).

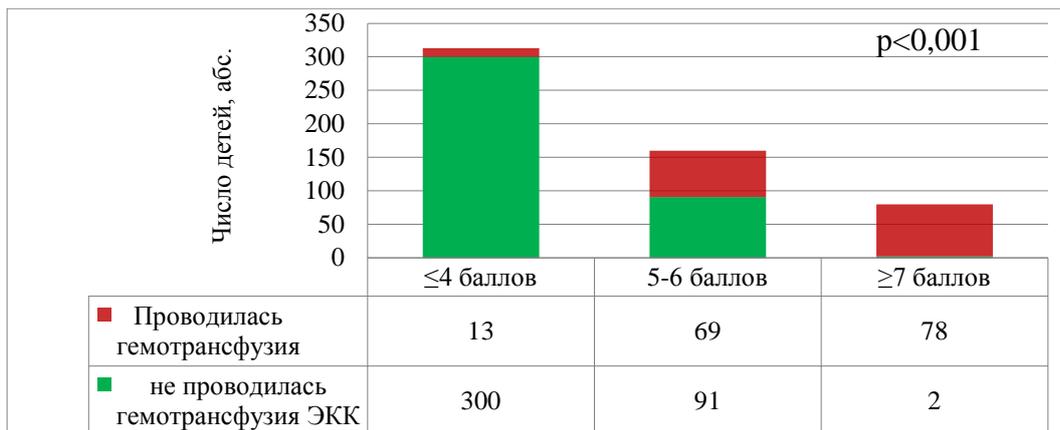


Рисунок 1. Распределение числа пациентов массой тела при рождении менее 1500 граммов, потребовавшие и не потребовавшие проведения ГТ, в зависимости от суммы баллов, полученной в результате оценки по таблице факторов риска

Таким образом, выделены факторы риска, предрасполагающие к развитию анемии, требующей проведения гемотрансфузии у детей массой тела при рождении менее 1500 граммов:

1. Факторы риска со стороны матери (антенатальные факторы риска): анемия средней и тяжелой степени тяжести у беременной перед родоразрешением (гемоглобин  $\leq 90$  г/л); наличие признаков инфекции у женщины перед родоразрешением (лейкоцитоз  $\geq 15 \cdot 10^9$ /л, высокий СРБ  $\geq 5$  мг/л); СЗРП по данным УЗИ;

нарушение плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии; угроза прерывания с 1 триместра на протяжении всей беременности;

2. Постнатальные факторы риска: отсутствие «сцеживания»/отсроченного пережатия пуповины; оценка по шкале Апгар на 1 минуте  $\leq 6$  баллов; ГВ  $\leq 30$  недель; масса тела при рождении  $\leq 1215$  граммов; длина при рождении  $\leq 37,5$  см; потребность в проведении ИВЛ в первые 12 часов жизни; наличие врожденной пневмонии/сепсиса; лабораторные факторы риска: уровень гемоглобина на 3 с/ж  $\leq 163,5$  г/л и на 7 с/ж  $\leq 144,5$  г/л; объем флеботомических потерь крови за 1 неделю жизни более 8,0 мл.

Новорожденные с массой тела при рождении менее 1500 граммов, поступающие в ОРИТ, наиболее подвержены риску проведения 1 и более гемотрансфузий в течение периода госпитализации. Учет антенатальных и постнатальных факторов риска с помощью проведения балльной оценки позволит выделить категорию пациентов, которым с высоким риском потребуются проведение гемотрансфузии, что позволит заблаговременно провести индивидуальный подбор ЭСК донорской крови, а также оптимизировать профилактику РАН.

## **2. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии, у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов**

Проведенный анализ показал, что между группами детей, которым проводились различные лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития тяжелой анемии, не было выявлено статистически значимых отличий в длительности инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе в условиях ОРИТ, массе тела и ПКВ при выписке из стационара. Были выявлены статистически значимые прямые корреляции высокой тесноты по шкале Чеддока между объемом флеботомических потерь и частотой трансфузий ЭСК крови ( $r=0,72$ ,  $p=0,015$ ), а также объемом проводимых трансфузий ЭСК крови ( $r=0,78$ ,  $p=0,002$ ). Частота гемотрансфузий в 3 и 4 группах по сравнению с 1 и 2 группами была статистически значимо ниже. Между 1 и 2 группами, а также 3 и 4 группами статистически значимых различий в частоте и общем объеме гемотрансфузий выявлено не было (таблица 2).

Таблица 2. Оценка эффективности способов профилактики и лечения РАН

	1 группа «без рчЭПО и ОП» (N=132)	2 группа «рчЭПО» (N=189)	3 группа «сцеживание»/ОП П, не получавшие рчЭПО (N=31)	4 группа «сцеживание+ рчЭПО» (N=130)	p
--	-----------------------------------	--------------------------	--	--------------------------------------	---

	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	
Возраст детей при первой гемотрансфузии, сутки	15,5 [8;36]	16 [8;38]	21 [11;24]	16,5 [12;18]	0,622
Частота гемотрансфузий в течение всего периода госпитализации	2 [1;4]	2 [1;4]	1 [0;2]	1 [0;3]	0,004* <u><math>p_{1-3}=0,048</math></u> <u><math>p_{2-3}=0,037</math></u> <u><math>p_{1-4}=0,022</math></u> <u><math>p_{2-4}=0,031</math></u> $p_{3-4}=0,624$
Частота гемотрансфузий в течение периода госпитализации у детей с ЭНМТ	3 [1;4]	2 [1;4]	1 [1;4]	1 [1;4]	0,026* <u><math>p_{1-3}=0,036</math></u> <u><math>p_{2-3}=0,024</math></u> <u><math>p_{1-4}=0,028</math></u> <u><math>p_{2-4}=0,016</math></u> $p_{3-4}=0,512$
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации, мл/кг	28,5 [10;73]	22,5 [10;60]	19,5 [15;29,5]	16,5 [15;38]	0,001* <u><math>p_{1-3}=0,028</math></u> <u><math>p_{1-4}=0,019</math></u> <u><math>p_{2-3}=0,015</math></u> <u><math>p_{2-4}=0,006</math></u> $p_{3-4}=0,414$
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации у детей ЭНМТ, мл/кг	35 [10;73]	30 [10;60]	26,5 [15;92]	22,5 [18;38]	0,002* <u><math>p_{1-3}=0,021</math></u> <u><math>p_{2-3}=0,036</math></u> <u><math>p_{1-4}=0,017</math></u> <u><math>p_{2-4}=0,031</math></u> $p_{3-4}=0,716$

\*- различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Был проведен анализ среди детей с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) в каждой группе. Обращает на себя внимание статистически значимое снижение частоты гемотрансфузий в 3 и 4 группах по сравнению с 1 и 2 группами среди детей с ЭНМТ при рождении. Суммарный объем гемотрансфузий (мл/кг) за период госпитализации среди детей с ЭНМТ при рождении в 3 и 4 группах был статистически значимо меньше, чем в 1 и 2 группах, ( $p<0,05$ ). Между 3 и 4 группами статистически значимых отличий в частоте и общем объеме трансфузий ЭСК крови выявлено не было, в том числе у детей с ЭНМТ. Возраст детей при проведении первой гемотрансфузии ЭСК среди детей исследуемых групп статистически значимо не отличался. В исследуемых группах был проведен сравнительный анализ частоты заболеваемости, в том числе НЭК и полицитемии, и развития таких исходов, как ПВЛ, РН, БЛД. Частота полицитемии была статистически значимо выше в 3 группе детей, однако повышение частоты проведения операции частичной обменной трансфузии (ЧОТ) в данной группе выявлено не было. Статистически значимых отличий частоты оперативного НЭК $\geq$ 3 ст. во всех группах выявлено не было. Частота БЛД тяжелой формы была выше в 4 группе по сравнению с 3 группой, однако общая частота БЛД

средней и тяжелой форм во всех группах статистически значимо не отличалась. При оценке частоты врожденной инфекции (врожденная пневмония и сепсис), РН  $\geq 3$  ст., РАН, ПВЛ статистически значимых отличий между исследуемыми группами выявлено не было. При проведении сравнительного анализа влияния терапии ЭПО на развитие РН установлено, что шансы развития РН  $\geq 2$  ст. в группах пациентов, получавших и не получавших терапию рчЭПО, статистически не значимы – отношение шансов (ОШ) 1,9, 95% ДИ [0,52; 6,92], что демонстрирует отсутствие воздействия терапии рчЭПО на развитие РН  $\geq 2$  ст.

Таким образом, потребность в проведении гемотрансфузий у недоношенных новорожденных снижается при применении комплекса профилактических мер. Выявлены статистически значимые отличия в частоте трансфузий и объеме трансфузий в группах детей со «сцеживанием»/отсроченным пережатием пуповины по сравнению с группами без «сцеживания» пуповины, в то время как между группами со «сцеживанием» пуповины и комбинацией «сцеживания» пуповины с терапией рчЭПО статистически значимых различий в частоте трансфузий и объеме трансфузий не отмечено, что демонстрирует преимущество «сцеживания»/отсроченного пережатия пуповины над терапией рчЭПО. Объем флеботомических потерь статистически значимо коррелирует с частотой ( $r=0,72$ ,  $p=0,015$ ) и объемом ( $r=0,78$ ,  $p=0,002$ ) проводимых трансфузий ЭСК крови. Учитывая статистически значимое увеличение объема флеботомических потерь у недоношенных новорожденных, которым потребовались гемотрансфузии, в качестве превентивных мероприятий, следует минимизировать объемы крови для лабораторных обследований.

### **3. Эффективность раннего и позднего введения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов**

Исследуемые группы детей, получавшие препарат рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) по разным схемам, и группа детей, не получавших терапию рчЭПО (группа сравнения), статистически значимо не различались по гестационному возрасту (ГВ), (ГВ составил от 26 до 33 недель), массе и длине тела при рождении, а также оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, длительности инвазивной и неинвазивной респираторной терапии; длительности госпитализации, в том числе в условиях ОРИТ, массе тела и ПКВ при выписке из стационара. Сравнительный анализ длительность терапии рчЭПО, в группах детей, получавших рчЭПО, частоты и общего объема трансфузий ЭСК крови статистически

значимых отличий не выявил ( $p > 0,05$ ). Возраст проведения первой гемотрансфузии был меньше во 2 группе, а наибольший в 4 группе, однако статистически значимых отличий между исследуемыми группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Оценка эффективности разных схем терапии рчЭПО

	1 группа (N=29)	2 группа (N=21)	3 группа (N=37)	4 группа (N=21)	5 группа (N=31)	p
	Me [LQ;UQ]					
Возраст 1ой гемотрансфузии, сутки жизни	15 [11;20;	13 [8;23]	17 [14;28]	23 [14;26]	21 [11;24]	0,117
Количество гемотрансфузий	1 [0;2]	1 [0;2]	1 [0;2]	1 [0;2]	1 [0;2]	0,272
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации на одного ребенка, мл/кг	25,3 [17,5; 51,8]	20 [17,5; 56,8]	23 [20;56]	20 [15;35]	19,5 [15;29,5]	0,537
Длительность терапии рчЭПО, недели	4,3[2,6; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]	4,5 [2,5; 5,9]	5,2 [4,1; 6,0]	-	0,325
Гемоглобин при выписке, г/л	109 [101;111]	107 [97;116]	104 [100;114]	104 [96;116]	94,5 [88;99]	<b><math>p_{1-5}=0,024^*</math></b> <b><math>p_{2-5}=0,018^*</math></b> $p_{3-5}=0,127$ $p_{4-5}=0,215$ $p_{1-2}=0,668$
Гемоглобин при выписке у детей ГВ≤30 недель, г/л	109 [99;111]	107 [96,5; 112,5]	104 [97;110]	104 [94,5; 113]	94 [86;99]	<b><math>p_{1-5}=0,019^*</math></b> <b><math>p_{2-5}=0,011^*</math></b> $p_{3-5}=0,236$ $p_{4-5}=0,319$ $p_{1-2}=0,517$
Гемоглобин при выписке у детей ГВ≥31 недель, г/л	120 [105,5; 126,5]	107 [98,5; 109,5]	105,5 [100,0; 122]	107 [95; 123,5]	111,5 [89;128]	0,646

\*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке отличия уровня гемоглобина в периферической крови у недоношенных детей на момент выписки из стационара у детей 5 группы отмечались статистически значимо более низкие значения по сравнению с 1 и 2 группами. Между 1 и 2 группами статистически значимых отличий выявлено не было, что говорит об отсутствии дозозависимости рчЭПО. При оценке уровня гемоглобина в периферической крови недоношенных детей при выписке из стационара проводилось сопоставление детей различного ГВ. Статистические отличия данного показателя были выявлены у детей ГВ≤30 недель. Соответственно, в каждой из 5 групп были выделены подгруппы детей ГВ≤30 недель. Среди детей ГВ ≤30 недель не было выявлено статистически значимых отличий в возрасте проведения первой гемотрансфузии, частоте и общем объеме трансфузий ЭСК крови, длительности инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе

лечения в условиях ОРИТ, а также ПКВ при выписке. При проведении сравнительного анализа таких исходов, как частота ПВЛ, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) различной степени тяжести, РН 3 ст. и более, БЛД средней и тяжелой степени тяжести, НЭК статистически значимых отличий в исследуемых группах, а также в группах детей  $\leq 30$  недель гестации выявлено не было,  $p > 0,05$ .

Таким образом, раннее и позднее назначение рчЭПО в дозах 200 МЕ/кг, либо 400 МЕ/кг 3 раза в неделю не влияет на возраст начала, частоту и объем проводимых гемотрансфузий, длительность респираторной терапии, продолжительность лечения в стационаре, в том числе в ОРИТ у недоношенных новорожденных массой тела менее 1500 граммов при рождении.

Раннее назначение терапии рчЭПО показало эффективность и оказываемое влияние на уровень гемоглобина в периферической крови при выписке из стационара у недоношенных детей ГВ  $\leq 30$  недель. При выборе схемы профилактики и терапии анемии недоношенных эритропоэтином предпочтительной является назначение рчЭПО в дозе 200 МЕ/кг 3 р/неделю п/к, начиная с 3 дня жизни.

Статистически значимое отсутствие эффективности применения терапии рчЭПО у недоношенных новорожденных ГВ  $\geq 31$  недели свидетельствует о нецелесообразности рутинного применения рчЭПО у этой категории недоношенных новорожденных.

Раннее и позднее назначение рчЭПО в дозах 200 МЕ/кг, либо 400 МЕ/кг 3 раза в неделю у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 граммов не влияет на частоту развития таких неблагоприятных исходов, как РН, ВЖК, ПВЛ, НЭК  $\geq 3$  ст., БЛД.

#### **4. Показатели церебральной и периферической перфузии при тяжелой анемии у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов**

Проведено проспективное исследование, включившее 139 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов, с целью выявления нормативных значений показателей оксиметрии. Использовалась регистрация показателей оксиметрии с помощью прибора NIRS в 1, 3, 7 сутки жизни (таблица 4).

Таблица 4. Показатели оксиметрии у недоношенных детей на 1, 3, 7 сутки жизни

Показатели оксиметрии	1 сутки жизни	3 сутки жизни	7 сутки жизни
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]
CrSO <sub>2</sub>	83 [74;88]	76 [72;78]	72 [68;76]
SrSO <sub>2</sub>	65 [54;76]	62 [50;66]	63 [50;66]
RrSO <sub>2</sub>	68 [52;76]	65 [51;68]	62 [50;66]
C-FTOE	0,12 [0,11;0,14]	0,22 [0,21;0,23]	0,26 [0,25;0,27]
S-FTOE	0,24 [0,22;0,26]	0,36 [0,35;0,38]	0,35 [0,32;0,36]

R-FTOE	0,32 [0,30;0,35]	0,33 [0,31;0,34]	0,36 [0,32;0,37]
SCOR	0,82 [0,79;0,84]	0,84 [0,82;0,85]	0,88 [0,86;0,89]

Проведен анализ изменения клиничко-лабораторных показателей и параметров церебральной и периферической оксиметрии до и после проведения гемотрансфузии у детей, которым проводилась 1 и более гемотрансфузий (N=55). Перед проведением гемотрансфузии у 21 ребенка (38,2%) отмечались клинические признаки тяжелой анемии. После проведения гемотрансфузии частота клинических признаков анемии статистически значимо уменьшилась. Концентрация лактата, как маркера нарушения тканевой перфузии, до и после гемотрансфузии статистически значимо не отличалась, что затрудняет применение данного параметра для определения показаний к проведению гемотрансфузии. После проведения гемотрансфузии отмечалось статистически значимое изменение таких показателей оксиметрии, как CrSO<sub>2</sub>, SrSO<sub>2</sub>, RrSO<sub>2</sub>, SCOR и снижение C-FTOE, S-FTOE (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение показателей оксиметрии, лабораторных параметров перед, во время и после проведения гемотрансфузии

Показатели оксиметрии и лабораторные параметры (лактат)	Перед трансфузией	Во время гемотрансфузии	После трансфузии 6-24 часа	P
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	
CrSO <sub>2</sub> 64	68,5 [67;72]	78 [74;82]	74 [72;78]	<b>&lt;0,001*</b>
SrSO <sub>2</sub> 54	55 [53;60]	66 [62;66]	63 [62;64]	<b>&lt;0,001*</b>
RrSO <sub>2</sub> 56	56 [55;58]	67 [62;66]	64 [62;66]	<b>&lt;0,001*</b>
C-FTOE = (SpO <sub>2</sub> -CrSO <sub>2</sub> )/SpO <sub>2</sub> 0,29	0,26 [0,24;0,30]	0,17 [0,15;0,25]	0,19 [0,16;0,28]	<b>&lt;0,001*</b>
S-FTOE >0,47	0,40 [0,38;0,42]	0,28 [0,26;0,29]	0,32 [0,30;0,34]	<b>&lt;0,001*</b>
R-FTOE	0,38 [0,36;0,40]	0,29 [0,28;0,31]	0,32 [0,30;0,33]	<b>&lt;0,001*</b>
SCOR= SrSO <sub>2</sub> /CrSO <sub>2</sub> (≤0.73)	0,79 [0,73;0,84]	0,84 [0,80;0,86]	0,86 [0,82;0,87]	<b>&lt;0,001*</b>
Лактат, ммоль/л	1,9 [1,6;2,2]		1,9 [1,3;2,3]	0,381

\*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Согласно данным нашего исследования уровню гематокрита перед трансфузией ≤20% (абсолютное показание для проведения гемотрансфузии) соответствовало значение SCOR ≤0,76, p=0,043. AUC=0,679. Стандартная ошибка 0,085. 95% ДИ: 0,512-0,845. Чувствительность (Ч) 61,1%, специфичность (С) 72,0%. При этом уровень гемоглобина составлял от 73,5 до 86 г/л. Уровню гематокрита перед трансфузией ≤20% соответствовало C-FTOE ≥0,29, p<0,001. AUC=0,874. Стандартная ошибка 0,041. 95% ДИ: 0,793-0,955. Ч 77,8%, С 85,9%. Уровню гематокрита перед трансфузией ≤20% соответствовало CrSO<sub>2</sub>≤64%, p<0,001. AUC=0,847. Стандартная ошибка 0,043. 95% ДИ: 0,762-0,931. Ч 88,9%, С 75,8%. По данным нашего исследования уровню

гематокрита перед трансфузией  $\leq 20\%$  соответствовало значению  $SrSO_2 \leq 54\%$ .  $AUC=0,898$ . Стандартная ошибка 0,040. 95% ДИ: 0,819-0,978,  $p<0,001$ . Ч 94,4%, С 75,8%. Уровню гематокрита перед трансфузией  $\leq 20\%$  соответствовало значению  $RrSO_2 \leq 56\%$ .  $AUC=0,871$ . Стандартная ошибка 0,042. 95% ДИ: 0,790-0,953,  $p<0,001$ . Ч 88,9%, С 76,8%.

Таким образом, определены значения показателей оксиметрии в первую неделю жизни у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 граммов. После проведения гемотрансфузии отмечалось статистически значимое повышение показателей оксиметрии  $CrSO_2$ ,  $SrSO_2$ ,  $RrSO_2$ ,  $SCOR$  и снижение  $C\text{-FTOE}$ ,  $S\text{-FTOE}$ . Абсолютными показаниями для проведения гемотрансфузии являются значения церебральной и периферической оксиметрии:  $SCOR \leq 0,76$ ,  $C\text{-FTOE} \geq 0,29$ ,  $CrSO_2 \leq 64\%$ ,  $SrSO_2 \leq 54\%$  и  $RrSO_2 \leq 56\%$ . Снижение показателей оксиметрии может являться дополнительным неинвазивным критерием нарастания тяжести анемии и использоваться в качестве показаний для проведения гемотрансфузии. Определение концентрации лактата в крови не является специфическим критерием анемии, требующим проведения гемотрансфузии.

##### **5. Динамика показателей эритропоза в клиническом анализе крови, уровня сывороточного эритропоетина у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов**

Для оценки состояния эритропоза у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 граммов было обследовано 139 детей, в дальнейшем были выделены группы детей, получавших терапию рчЭПО по различным схемам, и группа детей (группа сравнения), не получавших терапию рчЭПО. Всем детям проводилась оценка показателей эритропоза, концентрации сывороточного эритропоетина на 7, 10-14, 15-21, 22-28, 29-42, более 42 сутки жизни в 4 группах детей, получавших терапию рчЭПО по разным схемам, и в 5 группе сравнения (рисунки 2-7).

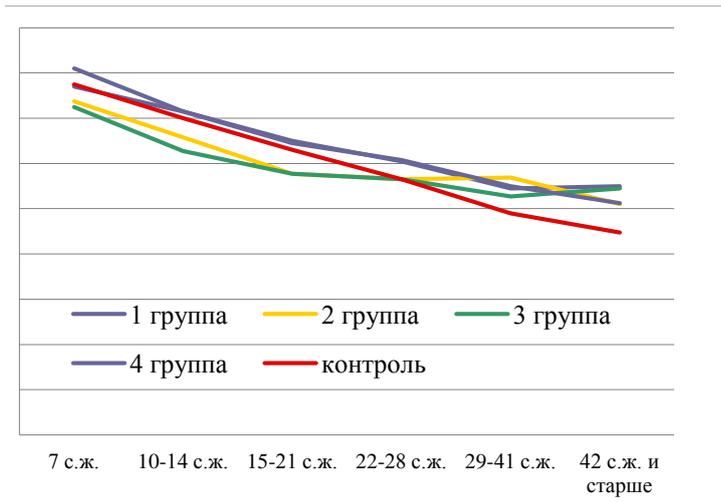


Рисунок 2. Динамика уровня гемоглобина у пациентов исследуемых групп

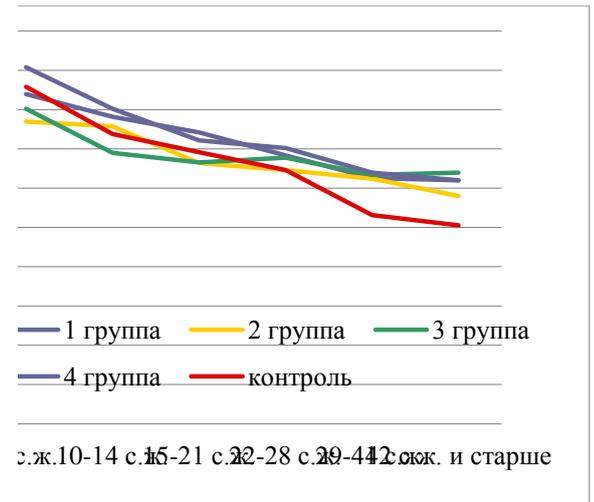


Рисунок 3. Динамика уровня гематокрита у пациентов исследуемых групп

Начиная с 29 по 42 сутки жизни, у детей, получавших рчЭПО, уровень Hb и Ht был выше, чем в группе сравнения, однако статистически значимых отличий между исследуемыми группами и группой сравнения получено не было,  $p=0,088$ . После 42 суток жизни, или к моменту выписки (что наступало раньше), уровень гемоглобина и гематокрита был статистически значимо ниже в группе сравнения в отличие от групп детей, получавших рчЭПО. Данные результаты отмечались за счет детей ГВ  $\leq 30$  недель, что было также показано в предыдущем разделе описания результатов и свидетельствует об эффективности и целесообразности терапии рчЭПО именно у данной группы детей. В группах детей, получавших терапию рчЭПО по разным схемам, отмечалось более выраженное повышение уровня ретикулоцитов (за счет незрелых форм ретикулоцитов – IRF) по сравнению с группой сравнения, однако, статистически значимых отличий не было получено ( $p>0,05$ ). На фоне терапии рчЭПО отмечалось статистически значимое повышение ретикулоцитов, нарастание незрелых форм ретикулоцитов у 76% детей,  $p=0,038$ .

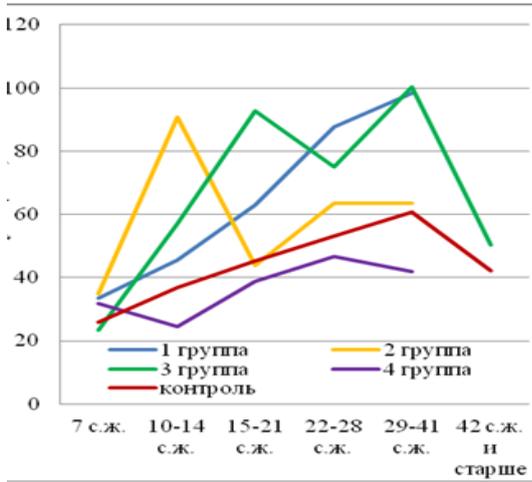


Рисунок 4. Динамика уровня ретикулоцитов у пациентов исследуемых групп

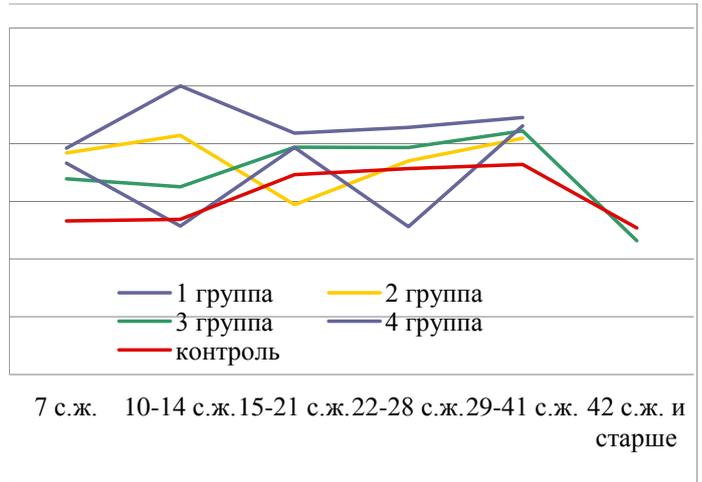


Рисунок 5. Динамика уровня незрелых форм ретикулоцитов (IRF) у пациентов исследуемых групп

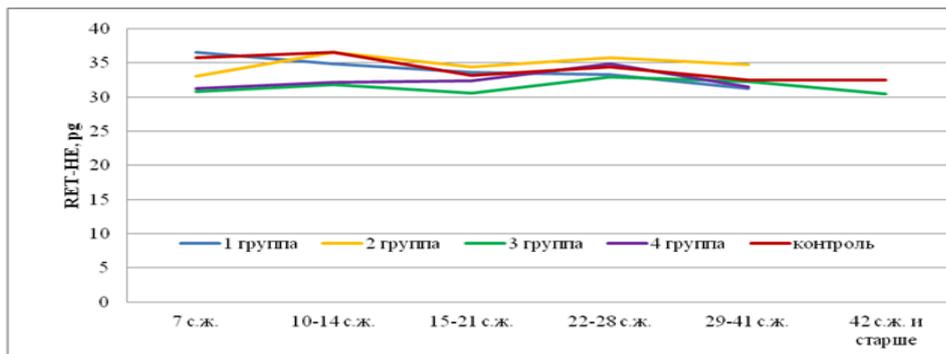


Рисунок 6. Динамика уровня RET-HE у пациентов исследуемых групп

Уровень RET-HE во всех группах в течение периода госпитализации статистически значимо не отличался ( $p > 0,05$ ). Отмечалось снижение RET-HE после 4-5 недели жизни у 78% детей,  $p = 0,002$ .

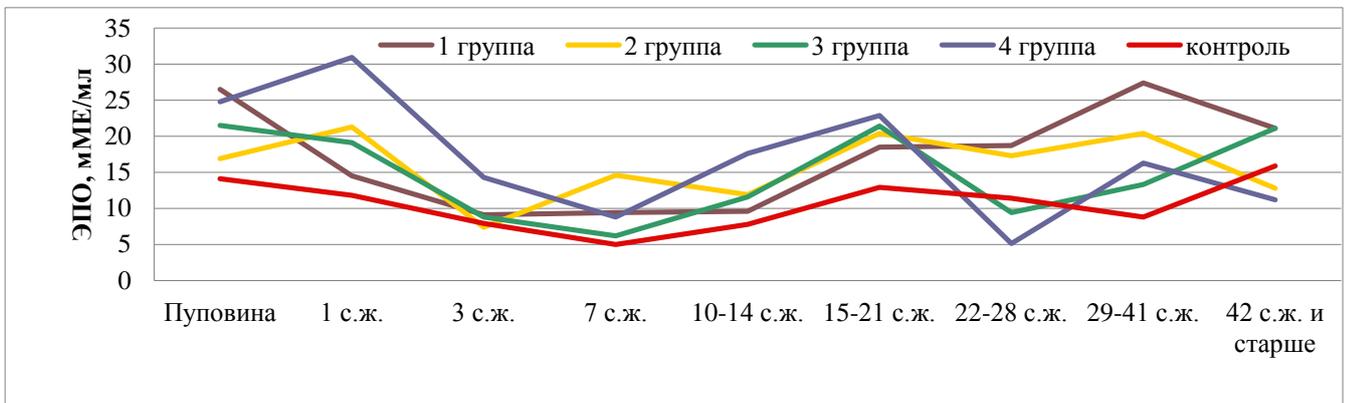


Рисунок 7. Динамика уровня сывороточного ЭПО у пациентов исследуемых групп

Динамика концентрации железа и трансферрина в исследуемых группах в течение всего периода госпитализации статистически значимо не отличалась ( $p>0,05$ ). После 6 недели жизни или к моменту выписки отмечалось статистически значимое снижение ферритина у 64% детей,  $p=0,026$ . Была проанализирована динамика концентрации сывороточного ЭПО с 1 до 42 суток жизни (рисунок 7). Концентрация сывороточного ЭПО в течение госпитализации у детей массой тела при рождении менее 1500 граммов составляла от  $<5$  до 327 мМЕ/мл. Наименьшего значения концентрация сывороточного ЭПО достигала к 3-7 суткам жизни. Отмечалось статистически значимое снижение концентрации сывороточного ЭПО у 77,1% детей в 5 группах с рождения к 3-7 суткам жизни,  $p = 0,002$ . К 15-21 суткам жизни во всех 5 группах вне зависимости от схемы терапии рчЭПО отмечался статистически значимый подъем концентрации сывороточного ЭПО (у 72% детей,  $p=0,032$ ). Более высокие значения сывороточного ЭПО отмечались у детей, получавших рчЭПО вне зависимости от схемы терапии по сравнению с группой сравнения, однако статистически значимых отличий получено не было ( $p>0,05$ ).

Таким образом, определены значения концентрации сывороточного эритропоэтина у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов на 1 и 3 сутки жизни (на 1 сутки жизни – (Me (LQ;UQ) 17,9 (9,9-37,2) мМЕ/мл, на 3 сутки жизни – 8,6 (7,9-33,5) мМЕ/мл). В динамике концентрация сывороточного эритропоэтина снижается, достигая своих наименьших значений к 3-7 суткам жизни. Независимо от проведения терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином концентрация сывороточного эритропоэтина возрастает к 15-21 суткам жизни с более высокими показателями у детей, получавшими терапию рекомбинантным человеческим эритропоэтином (независимо от схемы) по сравнению с группой сравнения. Показатели гемоглобина и гематокрита снижаются от рождения к 6-ой неделе жизни. Маркеры дефицита железа – гемоглобин в ретикулоцитах и ферритин снижаются у 78% и 64% детей массой при рождении менее 1500 граммов, соответственно, после 6 недели жизни.

## **ВЫВОДЫ**

1. Выделены факторы риска, предрасполагающие к развитию тяжелой анемии у детей массой тела при рождении менее 1500 граммов:
  - а. антенатальные факторы риска: анемия средней и тяжелой степени у матери перед родоразрешением – гемоглобин менее 90 г/л, признаки



Независимо от проведения терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином концентрация сывороточного эритропоэтина возрастает к 15-21 суткам жизни с более высокими показателями у детей, получавших терапию рчЭПО (независимо от схемы) по сравнению с группой сравнения.

6. Показатели гемоглобина и гематокрита снижаются от рождения к 6-ой неделе жизни. Маркеры дефицита железа – гемоглобин в ретикулоцитах и ферритин снижаются у 78% и 64% детей массой при рождении менее 1500 граммов, соответственно, после 6 недели жизни.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведение профилактики и лечения анемического синдрома в период беременности, снижение риска преждевременных родов и инфекционно-воспалительных заболеваний у матерей являются важными факторами снижения риска тяжелой анемии у недоношенных новорожденных.  
Для определения вероятности проведения гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови рекомендуется проводить оценку у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 граммов по балльной шкале (таблица 1). При сумме баллов менее 4 прогнозируется низкий риск вероятности проведения одной и более гемотрансфузии, при сумме баллов 5-6 – умеренный риск, 7 и более баллов – высокий риск проведения одной и более гемотрансфузии.
2. Для снижения частоты и уменьшения тяжести анемии всем недоношенным детям массой тела при рождении менее 1500 граммов рекомендуется проведение «сцеживания»/отсроченного пережатия пуповины и минимизирование объемов крови для лабораторных обследований.
3. Рекомендуется раннее применение терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином недоношенным новорожденным гестационного возраста  $\leq 30$  недель в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю с 3 суток жизни. Отсутствие эффекта от терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином ставит под сомнение целесообразность его рутинного применения у недоношенных детей гестационного возраста  $\geq 31$  недели.
4. Дополнительными критериями при решении вопроса о проведении гемотрансфузии являются показатели церебральной и периферической

оксиметрии со следующими значениями:  $SCOR \leq 0,76$ ,  $C\text{-FTOE} \geq 0,29$ ,  $CrSO_2 \leq 64\%$ ,  $SrSO_2 \leq 54\%$  и  $RrSO_2 \leq 56\%$ .

5. После 6 недели жизни у детей массой тела при рождении менее 1500 граммов необходима оценка уровня гемоглобина в ретикулоцитах и ферритина для ранней диагностики дефицита железа, как одного из признаков развития поздней анемии недоношенных.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шарафутдинова, Д.Р.** Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоезином у детей с очень и экстремально низкой массой тела / Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, Ю.М. Голубцова, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев, С.В. Павлович // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. - Т.18 № 2. -С.75-82.
2. **Шарафутдинова, Д.Р.** Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, С.В. Павлович, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, А.А. Ленюшкина, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. - Т.16 № 4. -С.13-20.
3. **Шарафутдинова, Д.Р.** Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоезина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела/ Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев, С.В. Павлович // Неонатология. – 2018. - Т.6 № 3. -С.41-53.
4. **Шарафутдинова, Д.Р.** Влияние анемии у беременных женщин на состояние здоровья их недоношенных детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении/ Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, Ю.М. Голубцова, С.В. Павлович // Акушерство и гинекология. – 2019. - Т. № . - С.- в печати

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CFTOE – Cerebral Fractional Tissue Oxygen Extraction

crSO<sub>2</sub>– показатель оксигенации головного мозга

CROR – отношение цереброренального уровня оксигенации

FTOE, FOE – фракция экстракции кислорода  
LQ - lower quartile- 25 квартиль и ниже  
NIRS – near-infrared spectroscopy  
RT, RET – ретикулоциты  
RFTOE – renal fractional tissue oxygen extraction  
RET-He – содержание гемоглобина в ретикулоцитах  
RrSO<sub>2</sub> – уровень оксигенации почек  
SCOR – соотношение между тканевой оксигенацией головного мозга и других внутренних органов  
S-FTOE – splanchnic fractional tissue oxygen extraction  
SrSO<sub>2</sub> – уровень оксигенации висцеральных органов  
UQ - upper quartile – 75 квартиль и выше  
БЛД - бронхолегочная дисплазия  
ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние  
ГВ - гестационный возраст  
ГТ – гемотрансфузия  
ДИ – доверительный интервал  
ИВЛ - искусственная вентиляция легких  
НЭК - некротизирующий энтероколит  
ОНМТ - очень низкая масса тела  
ОПННД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей  
ОПП – отсроченное пережатие пуповины  
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОШ – отношение шансов  
ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция  
ПКВ – постконцептуальный возраст  
РАН – ранняя анемия недоношенных  
РН - ретинопатия недоношенных  
рчЭПО - рекомбинантный человеческий эритропоэтин  
ЭНМТ - экстремально низкая масса тела  
ЭПО, ЭРО - эритропоэтин  
ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты крови