

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 19.12.2020  
Принята к печати 12.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-36-45

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

Д.Р. Шарафутдинова<sup>1, 2</sup>, Е.Н. Балашова<sup>1</sup>, А.Р. Киртбая<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Рындин<sup>1, 2</sup>,  
Ю.М. Голубцова<sup>1, 2</sup>, О.В. Ионов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна,  
канд. мед. наук, ассистент кафедры  
неонатологии Клинического института  
детского здоровья им. Н.Ф. Филатова  
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет);  
врач-анестезиолог-реаниматолог  
отделения реанимации и интенсивной  
терапии им. проф. А.Г. Антонова  
Института неонатологии и педиатрии  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
Адрес: 119435, Москва,  
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4  
E-mail: dikarush@gmail.com

Анемия недоношенных детей является одной из распространенных и серьезных проблем современной неонатологии. Основное внимание в настоящее время уделяется профилактике анемии недоношенных. Целью исследования являлась оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 г. Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17.11.2016) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №19 от 29.11.2016). На базе клинических отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России был проведен анализ 482 случаев выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень и экстремально низкой массой тела в период с 2008 по 2018 г. Проведение сцеживания или отсроченное пережатие пуповины, как изолированно, так и в сочетании с терапией рекомбинантным человеческим эритропоэтином, статистически значительно снижают потребность в использовании трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. При уменьшении объема флеботомических потерь статистически значимо снижаются частота и объем проводимых трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови. Эффективность терапии эритропоэтином, время ее начала и различные схемы остаются спорными вопросами, требующими дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** анемия недоношенных, отсроченное пережатие пуповины, сцеживание пуповины, рекомбинантный человеческий эритропоэтин

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 36–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-36-45

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.12.2020  
Accepted 12.07.2021

## The effectiveness of umbilical cord milking/ delayed cord clamping and recombinant human erythropoietin in reducing red blood cell transfusions in extremely and very low birth weight infants

D.R. Sharafutdinova<sup>1, 2</sup>, E.N. Balashova<sup>1</sup>, A.R. Kirtbaya<sup>1, 2</sup>, A.Yu. Ryndin<sup>1, 2</sup>, J.M. Golubtsova<sup>1, 2</sup>, O.V. Ionov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow

## Correspondence:

Diiana R. Sharafutdinova, assistant  
of the Department of Neonatology  
of I.M. Sechenov First Moscow State  
Medical University of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation (Sechenov  
University); neonatologist of the Neonatal  
Intensive Care Unit named by professor  
A.G. Antonov of the Institute of neonatology  
and pediatrics National Medical Research  
Center for Obstetrics, Gynecology and  
Perinatology named after Academician V.I.  
Kulakov of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 2, build. 4 Bolshaya Pirogovskaya  
St., Moscow 119435, Russia  
E-mail: dikarush@gmail.com

Anemia of prematurity is one of the most common and serious problems of neonatology. The main focus is to prevent of anemia in preterm infants. The aim of the study was to assess effectiveness of umbilical cord milking/delayed cord clamping and erythropoietin therapy in reducing red blood cell transfusions in extremely and very low birth weight infants. This clinical study was approved by the Commission on ethics of biomedical research (Protocol No. 12 November 17, 2016) and approved by the Scientific Council of National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named academician V.I. Kulakov of the ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No. 19 of November 29, 2016). Analysis of 482 extremely and very low birth weight infants was conducted (from 2008 to 2018). Umbilical cord milking or delayed umbilical cord clamping, both, and in combination with recombinant human erythropoietin therapy, decreasing the phlebotomy losses significantly reduces the need for transfusions of red blood cells in extremely and very low birth weight infants. The effectiveness of erythropoietin therapy, time of its start and various treatment schemes remain controversial, therefore further researches are necessary.

**Key words:** anemia of prematurity, delayed cord clamping, umbilical cord milking, recombinant human erythropoietin

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 36–45.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-36-45

**А**немия недоношенных является одной из наиболее распространенных и серьезных проблем современной неонатологии, в частотности, у глубоконедоношенных новорожденных. Совершенствование профилактических и терапевтических аспектов медицинской помощи способствует улучшению результатов лечения как доношенных, так и недоношенных пациентов. В целях профилактики анемии недоношенных проводятся сцеживание или отсроченное пережатие пуповины при рождении, а также терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО), железосодержащими препаратами [1–4]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2020 г., было продемонстрировано, что отсроченное пережатие пуповины в группе недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) снижает частоту заболеваемости и смертности [5]. В обзоре 18 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что отсроченное пережатие пуповины на 30 с и более снижает риск смертности у недоношенных новорожденных на 32%, а также частоту внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита и сепсиса, потребность в проведении трансфузий эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) крови, улучшает запасы железа в возрасте 3 и 6 месяцев жизни и показатели неврологического развития в возрасте 2 лет [1, 6, 7]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные оценке профилактики и лечения ранней анемии недоношенных (РАН) рчЭПО, в настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности рутинного назначения рчЭПО недоношенным новорожденным с очень низкой массой тела (ОНМТ) и ЭНМТ [5, 8–11].

**Цель исследования** – оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 г.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное нами клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17.11.2016) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №19 от 29.11.2016).

В исследование были включены 482 недоношенных ребенка, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2008 по декабрь 2018 г.

Критериями исключения являлись осложненные монохориальные беременности, недоношенные дети с множественными врожденными пороками

развития, обменными заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, врожденной анемией, недоношенные, которым проводились гемотрансфузии в первые 7 суток жизни, недоношенные, умершие до проведения первой гемотрансфузии.

Гестационный возраст (ГВ) новорожденных детей, включенных в исследование, составил от 26 до 33 недель. С 2014 г. всем недоношенным детям, рожденным в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, проводится процедура отсроченного пережатия или сцеживания пуповины. Сцеживание пуповины выполняется следующим образом: ребенок после извлечения из полости матки располагается на уровне плаценты, после чего доступный участок пуповины сцеживается по направлению от плаценты к ребенку 3–5 раз со скоростью 20 см за 2 с, затем пуповина пережимается и пересекается. При отсроченном пережатии происходит пассивный путь трансфузии пуповинной крови в течение 60 с и более, при этом положение ребенка должно быть строго ниже или на том же уровне, что и плацента.

С 2012 г. всем недоношенным детям массой тела менее 1500 г, рожденным в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, в целях профилактики и лечения анемии недоношенных, начиная со 2-й недели жизни назначается препарат рчЭПО. Доза препарата в соответствии с инструкцией составляет 200–250 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно. Длительность терапии составила не более 6 нед. Дотация препаратов железа проводилась при достижении объема энтерального питания 100 мл/кг/сут и более. Назначались препараты гидроксид полимальтозного комплекса в дозе 5–6 мг/кг/сут перорально.

Диагноз РАН устанавливался при снижении концентрации гемоглобина и/или гематокрита в периферической крови на 2 стандартных отклонения от среднего значения и более для данного постнатального возраста ребенка [12].

Заместительная гемотрансфузия ЭСК крови в периоде новорожденности проводилась согласно внутреннему протоколу Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Показаниями для гемотрансфузии являлись уровень гемоглобина и параметры проводимой респираторной терапии. Гемотрансфузию назначали новорожденным, требовавшим проведения традиционной или высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) со средним давлением в дыхательных путях (MAP) > 8 см H<sub>2</sub>O и фракцией вдыхаемого кислорода (FiO<sub>2</sub>) > 0,4, при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина ниже 115 г/л и/или гематокрита ниже 35%, при традиционной ИВЛ с MAP < 8 см H<sub>2</sub>O или при необходимости неинвазивной вентиляции легких с FiO<sub>2</sub> ≤ 0,4, при снижении концентрации в венозной

крови гемоглобина менее 100 г/л и/или гематокрита менее 30%, а также детям, находящимся на респираторной поддержке методами Continuous Positive Airways Pressure/высокопоточные канюли при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина менее 85 г/л и/или гематокрита менее 25%. В случаях, если у ребенка сохранялась зависимость от дополнительного кислорода и имелся хотя бы один из следующих симптомов: сохраняющаяся более 24 ч тахикардия (частота сердечных сокращений более 180 уд/мин); тахипноэ (частота дыхательных движений более 80/мин); прибавка массы тела менее 10 г/кг/сут в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания более 100 ккал/кг/сут; учащение кратковременных апноэ или появление апноэ, сопровождающихся брадикардией; повышение концентрации лактата в периферической крови более 2,5 ммоль/л, также проводилась гемотрансфузия. Абсолютным показанием для проведения гемотрансфузии ЭСК являлись уровень гемоглобина в венозной крови менее 70 г/л и гематокрита менее 20%.

Уровень в венозной крови гемоглобина и гематокрита определялся при проведении общего анализа крови (кровь в объеме 0,2 мл набиралась в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой). Исследование проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XE 4000i (Sysmex, Япония) с использованием реагентов той же фирмы.

Новорожденные дети массой тела при рождении менее 1500 г ( $n = 482$ ) были разделены на 4 группы в зависимости от проводимых профилактических противоанемических мероприятий (рисунки): 1-я группа (без рчЭПО и сцеживания пуповины) – недоношенные новорожденные, получавшие препараты железа, но которым не проводились ни процедура отсроченного пережатия или сцеживания пуповины,

ни терапия рчЭПО ( $n = 132$ , из них 112 детей с ОНМТ и 20 – с ЭНМТ при рождении); 2-я группа (рчЭПО) – недоношенные новорожденные, получавшие препараты рчЭПО и препараты железа, но которым не проводилась процедура отсроченного пережатия или сцеживания пуповины ( $n = 189$ , среди них 128 детей с ОНМТ и 61 ребенок с ЭНМТ); 3-я группа (сцеживание/отсроченное пережатие пуповины) – недоношенные новорожденные, которым при рождении проводилась процедура сцеживания или отсроченного пережатия пуповины и не получавшие терапию рчЭПО ( $n = 31$ , среди них 21 ребенок с ОНМТ и 10 детей с ЭНМТ); 4-я группа (сцеживание + рчЭПО) – недоношенные новорожденные, которым при рождении проводилась процедура сцеживания или отсроченного пережатия пуповины и получавшие терапию рчЭПО ( $n = 130$ , среди них 85 детей с ОНМТ и 45 – с ЭНМТ).

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических прикладных программ SPSS v.17.0. Расчет выборки был произведен с помощью программы Statistica 10. Сделан вывод, что размер выборки достаточен для выполнения поставленных задач. Количественные переменные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (25–75-й квартили), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных переменных определялись показатели частоты (%). Перед проведением сравнительного анализа количественных переменных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Учитывая отсутствие нормального распределения данных, для оценки статистической значимости различий количественных переменных в нескольких

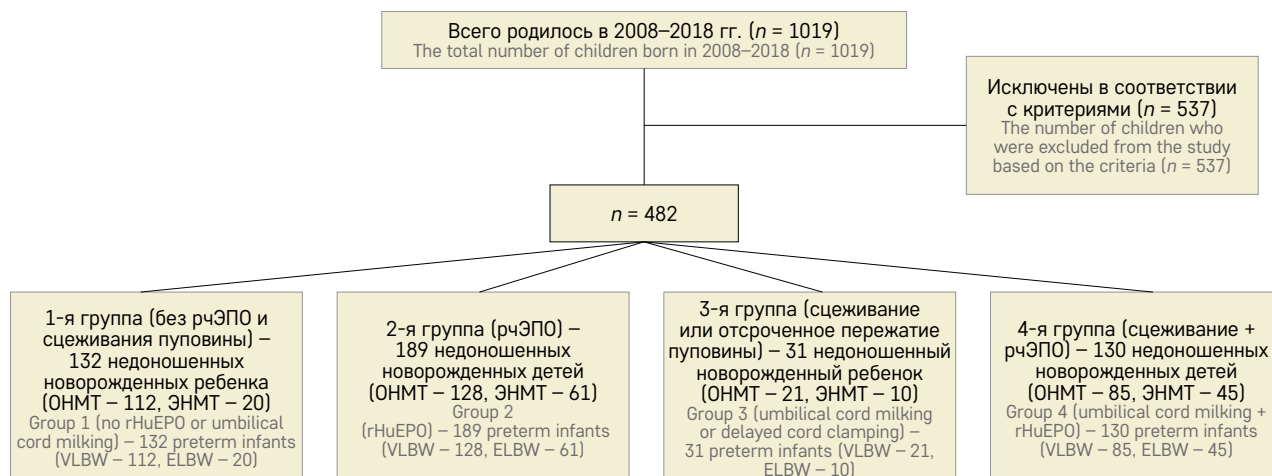
#### Рисунок

Разделение детей на группы в зависимости от проводимых профилактических противоанемических мероприятий

#### Figure

Division of children into groups depending on the preventive anti-anemic measures

rHuEPO – recombinant human erythropoietin; VLBW – very low birth weight; ELBW – extremely low birth weight



группах использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни – при попарном сравнении. Для оценки статистически значимых различий качественных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99% уровень значимости) при попарном сравнении. Связь между изучаемыми количественными показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции ( $r$ ) Пирсона и Спирмена и последующим установлением их значимости по критерию  $t$ . Оценка показателя корреляции проводилась по шкале Чеддока. Показатель корреляции ( $r$ ) менее 0,3 считался незначимым, если он находился в диапазоне от 0,3 до 0,5 – корреляционная связь являлась умеренной силы, от 0,5 до 0,7 – заметная, более 0,7 – сильная (заметная) корреляционная связь. Для оценки вероятности наступления события при сравнительном анализе рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Значение ОШ приводилось с 95% ДИ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 482 недоношенных детей, включенных в исследование, 160 (28,9%) были проведены гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови в целях коррекции анемии недоношенных.

Для оценки эффективности проводимых противоанемических профилактических и лечебных мероприятий у детей массой тела при рождении менее 1500 г были отобраны с учетом критериев исключения 482 недоношенных новорожденных, которых разделили на 4 группы (рисунки). Исследуемые

группы детей статистически значимо не отличались по массе и длине тела при рождении, ГВ, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (таблица 1).

Группы детей были статистически сопоставимы и не отличались по длительности инвазивной ИВЛ и неинвазивной респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), массе тела и постконцептуальному возрасту (ПКВ) при выписке из стационара (таблица 2).

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые прямые корреляции высокой тесноты по шкале Чеддока между объемом флеботомических потерь и частотой и объемом проводимых трансфузий ЭСК крови ( $r = 0,72$ ,  $p = 0,015$  и  $r = 0,78$ ,  $p = 0,002$  соответственно).

Частота гемотрансфузий в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 2-й группами была значимо ниже. Между 1-й и 2-й группами, а также 3-й и 4-й группами значимых различий в частоте и общем объеме трансфузий ЭСК выявлено не было (таблица 3).

При проведении анализа эффективности профилактики и лечения РАН у исследуемых групп пациентов выявлено статистически значимое снижение частоты гемотрансфузий в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 2-й группами среди детей с ЭНМТ. Общий объем гемотрансфузий (мл/кг) в течение всего периода лечения в стационаре среди детей с ЭНМТ в 3-й и 4-й группах был значимо меньше, чем в 1-й и 2-й группах ( $p < 0,05$ ) (таблица 3). Между 3-й и 4-й группами детей значимых различий в частоте и общем объеме гемотрансфузий, проводимых в течение госпитализации, не выявлено, в том числе среди новорожденных с ЭНМТ. Возраст детей, при котором проводилась первая гемотрансфузия ЭСК

**Таблица 1**  
Характеристика исследуемых групп пациентов (Me (IQR))

**Table 1**  
Characteristics of the patient groups under study (Me (IQR))

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
ГВ, недели Gestational age, weeks	31 (29–32)	30 (28–31)	30 (29–32)	30 (29–32)	0,092
Масса тела при рождении, г Birth weight, grams	1302 (1147–1440)	1240 (980–1430)	1323 (990–1425)	1280 (987–1445)	0,253
Длина тела при рождении, см Body length at birth, cm	38,5 (36–40)	38 (35–40)	38 (35–40)	38 (35–40)	0,582
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута, баллы Apgar score at 1 minute, points	6 (4–7)	6 (5–7)	6 (6–7)	6 (5–7)	0,124
Оценка по шкале Апгар, 5-я минута, баллы Apgar score at 5 minutes, points	7 (6–8)	7 (7–8)	7 (7–8)	7 (7–8)	0,176
ЭНМТ, n (%) VLBW, n (%)	112 (84,8)	128 (67,7)	21 (67,7)	85 (65,3)	0,423
ЭНМТ, n (%) ELBW, n (%)	20 (15,2)	61 (32,3)	10 (32,3)	45 (34,7)	0,211
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	67 (50,8)	91 (48,1)	17 (54,8)	69 (53,1)	0,115
Девочки, n (%) Girls, n (%)	65 (49,2)	98 (51,9)	14 (45,2)	61 (46,9)	0,285

крови, среди пациентов исследуемых групп значимо не различался.

При проведении сравнительного анализа в исследуемых группах пациентов не было выявлено значимых отличий в частоте полицитемии и некротизирующего энтероколита (НЭК), частоте развития таких исходов, как ретинопатия недоношенных (РН), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и бронхолегочная

дисплазия (БЛД) (таблица 4). ВЖК I и II степени чаще встречались во 2-й и в 3-й группах пациентов по сравнению с 1-й группой, однако данные поражения были диагностированы до проведения первой гемотрансфузии ЭСК крови и, соответственно, не являлись ее следствием. Частота встречаемости полицитемии была значимо выше в 3-й группе пациентов, которым проводилось отсроченное пережатие или сцеживание пуповины. Тем не менее частота проведения

**Таблица 2**

Сравнительный анализ длительности респираторной терапии, госпитализации, массы тела и ПКВ при выписке из стационара в исследуемых группах пациентов (Me (IQR))

**Table 2**

A comparative analysis of the duration of respiratory therapy, length of hospital stay, body weight and postconceptional age at discharge from the hospital in the patient groups under study (Me (IQR))

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
Длительность инвазивной ИВЛ, ч The duration of invasive mechanical ventilation, hours	102 (66–182)	96 (68–176)	88 (53–164)	92 (52–152)	0,315
Длительность неинвазивной респираторной терапии, ч The duration of non-invasive respiratory therapy, hours	188 (82–396)	196 (93–416)	169 (86–408)	202 (74–421)	0,468
Длительность лечения в ОРИТ, сут The duration of treatment in the intensive care unit, days	26 (15–87)	18 (17–74)	12 (8–27)	17 (10–31)	0,252
Длительность госпитализации, сут The length of hospital stay, days	68 (32–116)	55 (28–86)	50 (37–92)	48 (30–94)	0,418
ПКВ при выписке, нед Postconceptional age at discharge, weeks	39,5 (36,5–40)	38,5 (37–39,5)	38 (37,5–39)	38 (37–38,5)	0,512
Масса тела при выписке, г Body weight at discharge, grams	2354 (1920–2592)	2420 (2116–2518)	2439 (1976–2694)	2406 (2107–2698)	0,316

**Таблица 3**

Эффективность профилактики и лечения РАН у исследуемых групп пациентов (Me (IQR))

**Table 3**

The effectiveness of prevention and treatment of early anemia of prematurity (EAP) in the patient groups (Me (IQR))

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
Возраст детей при первой гемотрансфузии, сутки The age of infants at the first blood transfusion, days	15,5 (8–36)	16 (8–38)	21 (11–24)	16,5 (12–18)	0,622
Частота гемотрансфузий в течение всего периода госпитализации The number of blood transfusions during the entire hospital stay	2 (1–4)	2 (1–4)	1 (0–2)	1 (0–3)	0,004* $p_{1-3} = 0,048^*$ $p_{2-3} = 0,037^*$ $p_{1-4} = 0,022^*$ $p_{2-4} = 0,031^*$ $p_{3-4} = 0,624$
Частота гемотрансфузий в течение периода госпитализации у детей с ЭНМТ The number of blood transfusions during the hospital stay in ELBW infants	3 (1–4)	2 (1–4)	1 (1–4)	1 (1–4)	0,026* $p_{1-3} = 0,036^*$ $p_{2-3} = 0,024^*$ $p_{1-4} = 0,028^*$ $p_{2-4} = 0,016^*$ $p_{3-4} = 0,512$
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации, мл/кг The total number of blood transfusions during the hospital stay, ml/kg	28,5 (10–73)	22,5 (10–60)	19,5 (15–29,5)	16,5 (15–38)	0,001* $p_{1-3} = 0,028^*$ $p_{1-4} = 0,019^*$ $p_{2-3} = 0,015^*$ $p_{2-4} = 0,006^*$ $p_{3-4} = 0,414$
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации у детей ЭНМТ, мл/кг The total number of blood transfusions during the hospital stay in ELBW infants, ml/kg	35 (10–73)	30 (10–60)	26,5 (15–92)	22,5 (18–38)	0,002* $p_{1-3} = 0,021^*$ $p_{2-3} = 0,036^*$ $p_{1-4} = 0,017^*$ $p_{2-4} = 0,031^*$ $p_{3-4} = 0,716$

Примечание. Здесь и в таблице 4: \* – статистически значимые различия показателей ( $p < 0,05$ )

Note. Here and in Table 4: \* – statistically significant differences in the parameters ( $p < 0,05$ )



операции частичной обменной трансфузии во всех группах значимо не отличалась. Частота оперативного НЭК  $\geq$  III степени во всех группах значимо не отличалась. Частота НЭК II стадии была значимо выше в 3-й группе новорожденных, которым проводилось только сцеживание или отсроченное пережатие пуповины без рЧЭПО, по сравнению с 1-й и 4-й группами, что не демонстрирует изолированное влияние терапии рЧЭПО на развитие НЭК. Значимых различий в общей частоте БЛД (средней и тяжелой форм) во всех группах не было выявлено, однако частота БЛД тяжелой формы была выше в 4-й группе по сравнению с 3-й группой.

Не было выявлено значимых различий между исследуемыми группами при оценке частоты врожденной инфекции (врожденная пневмония и сепсис), РН  $\geq$  III степени, ПВЛ, РАН (таблица 4).

Проведен сравнительный анализ влияния терапии рЧЭПО на развитие РН и было установлено, что вероятность развития РН  $\geq$  II степени в группах пациентов, получавших и не получавших терапию рЧЭПО,

значимо не отличаются – ОШ 1,9 (95% ДИ 0,52–6,92), что демонстрирует отсутствие влияния рЧЭПО на развитие и прогрессирование РН  $\geq$  II степени.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение трансфузии ЭСК крови является единственным доказанным эффективным методом лечения тяжелой анемии недоношенных. В ряде проводимых исследований отмечено, что гемотрансфузии, в особенности неоднократные, могут приводить к развитию таких неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений у недоношенных новорожденных, как некротизирующий энтероколит и внутрижелудочковые кровоизлияния [13, 14]. Это свидетельствует об актуальности профилактики и терапии РАН как состояния, приводящего к сниженной тканевой перфузии и гипоксии внутренних органов, в частности головного мозга. Именно определение наиболее эффективных способов профилактики РАН является клинически и прогностически

**Таблица 4**

Сравнительный анализ частоты заболеваний при различных способах профилактики и лечения РАН у исследуемых групп пациентов

**Table 4**

A comparative analysis of disease incidence in the patient groups undergoing different preventive and treatment measures for EAP

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
Врожденная пневмония, n (%) Congenital pneumonia, n (%)	88 (66,7)	126 (66,7)	24 (77,4)	105 (79,5)	0,526
Врожденный сепсис, n (%) Congenital sepsis, n (%)	4 (3)	7 (3,7)	1 (3,2)	6 (4,6)	0,899
РАН, n (%) EAP, n (%)	124 (93,9)	172 (91)	28 (93,3)	124 (95,3)	0,562
Полицилемия, n (%) Polycythemia, n (%)	4 (3)	6 (3,2)	4 (12,9)	2 (1,5)	0,156 $p_{3-4} = 0,003^*$
Частичная обменная трансфузия, n (%) Partial exchange transfusion (PET), n (%)	1 (0,8)	0	1 (3,2)	1 (0,8)	0,232
РН $\geq$ III степени, n (%) Retinopathy of prematurity (ROP) $\geq$ stage III, n (%)	3 (2,3)	7 (3,7)	0	4 (3,1)	0,110
ПВЛ, n (%) Periventricular leukomalacia, n (%)	7 (5,3)	7 (3,7)	1 (3,2)	3 (2,3)	0,379
ВЖК I степени, n (%) Intraventricular hemorrhage (IVH), stage I, n (%)	12 (9,1)	38 (20,1)	7 (22,5)	17 (13,1)	$p_{1-2} = 0,013^*$ $p_{1-3} = 0,015^*$
ВЖК II степени, n (%) IVH, stage II, n (%)	14 (10,6)	4 (2,1)	1 (3,2)	10 (7,7)	$p_{1-2} = 0,024^*$ $p_{2-4} = 0,010^*$
ВЖК III степени, n (%) IVH, stage III, n (%)	0	2 (1,1)	0	1 (0,8)	0,640
НЭК II степени, n (%) Necrotizing enterocolitis (NEC), stage II, n (%)	9 (6,8)	24 (12,7)	6 (19,3)	7 (5,4)	$p_{1-3}, p_{3-4} < 0,001^*$
НЭК $\geq$ III стадии, n (%) NEC $\geq$ stage III, n (%)	0	1 (0,5)	0	2 (1,5)	0,155
БЛД средняя, n (%) Moderate bronchopulmonary dysplasia (BPD), n (%)	9 (6,8)	21 (11,1)	2 (6,4)	12 (9,2)	0,448
БЛД тяжелая, n (%) Severe BPD, n (%)	4 (3)	3 (1,6)	0	8 (6,2)	$p_{3-4} = 0,003^*$
Всего БЛД, n (%) The total number of patients with BPD, n (%)	13 (9,8)	24 (12,7)	2 (6,4)	20 (15,4)	0,124

более важным и первичным, а не стремление к минимизации гемотрансфузий ЭСК крови, которые имеют наибольшее значение как фактор риска развития НЭК и других неблагоприятных состояний и осложнений [15].

Проведенные метаанализы показали, что отсроченное пережатие пуповины (через 60–120 с) после рождения у недоношенных детей в последующем снижает частоту гемотрансфузий. Американским обществом акушерства и гинекологии (ACOG) в 2012 г. были приняты рекомендации по проведению отсроченного пережатия пуповины в течение 60 с и более после рождения ребенка или сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных гестационного возраста менее 37 недель [16]. Европейским обществом по перинатальной медицине также рекомендуется проведение отсроченного пережатия пуповины в течение 60 с и более после рождения ребенка [17]. Отсроченное пережатие пуповины на 30 с и более снижает риск смертности у недоношенных новорожденных на 32%, а также значительно увеличивает объем циркулирующей крови новорожденного [18], снижает частоту развития анемии у новорожденных [1, 2, 19], гемотрансфузий ЭСК крови, повышает запасы железа в возрасте 3 и 6 месяцев жизни, снижает частоту НЭК, сепсиса и ВЖК, частоту проведения кардиотонической терапии, а также улучшает показатели неврологического развития в возрасте 2 лет [1, 3, 17, 20–23].

В нашем исследовании также было выявлено значимое снижение частоты и объема гемотрансфузий ЭСК крови у недоношенных детей, которым проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины. Средняя частота трансфузий в течение всего периода лечения в стационаре среди детей, которым проводилась процедура сцеживания или отсроченного пережатия пуповины, составила 1, в то время как среди детей, которым данная процедура не проводилась, – 2 и более.

В исследовании Н. Rabe и соавт. среди недоношенных новорожденных менее 33 недель гестации не было выявлено существенных различий при использовании 2 методик (отсроченное пережатие или сцеживание пуповины). В другом исследовании (А.С. Katheria и соавт., 2015), включавшем 154 новорожденных ГВ менее 32 недель, рожденных путем кесарева сечения, демонстрируются преимущества сцеживания перед отсроченным пережатием пуповины. При применении сцеживания пуповины отмечаются более высокий уровень гемоглобина, улучшение показателей гемодинамики в первые 15 ч жизни, увеличение выброса правого желудочка в первые 12 ч жизни, а также становление диуреза в первые 24 ч жизни [24]. Нельзя не отметить неоднородность методологии, а также техники проводимого

сцеживания пуповины в представленных исследованиях. Отмечены также различия в протоколах проведения гемотрансфузий, в частности в исследованиях С. Hosono и соавт. [25] и Н. Rabe и соавт. [1] применялась рестриктивная тактика проведения гемотрансфузии в отличие от S. Alan и соавт. [26]. Выполненный в 2015 г. систематический обзор программы неонатальной реанимационной помощи (International Liaison Committee on Resuscitation) рекомендует проводить отсроченное пережатие пуповины в течение 60 с и более после рождения у доношенных и недоношенных новорожденных вне зависимости от того, требуется ли им проведение реанимационной помощи. Авторы не рекомендуют рутинное применение сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных с ЭНМТ в связи с быстрым изменением объема циркулирующей крови после проведения процедуры у таких детей и отсутствием данных об отдаленных последствиях применения этой методики [27]. Авторы исследования рекомендуют использовать методики отсроченного пережатия или сцеживания пуповины, в целях снижения объема флеботомических потерь максимально использовать пуповинную кровь для проведения первичного лабораторного обследования новорожденному, обеспечить недоношенному ребенку адекватную нутритивную поддержку, оптимизировать достаточное поступление железа.

В рандомизированном клиническом исследовании А. Katheria и соавт. [28] приводятся данные об отсутствии статистически значимой разницы в смертности и общем количестве ВЖК между группами недоношенных новорожденных ГВ менее 32 недель, которым проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины. Однако частота тяжелых ВЖК  $\geq 3$  степени была статистически значимо выше в группе детей, которым проводилось сцеживание пуповины, по сравнению с отсроченным пережатием (8% (20/236) и 3% (8/238) соответственно,  $p = 0,02$ ). Предполагается, что высокая скорость трансфузии крови при сцеживании пуповины по сравнению с отсроченным пережатием приводит к повышению скорости мозгового кровотока, что в свою очередь может приводить к более высокому риску развития тяжелых ВЖК у недоношенных новорожденных [29]. Ограничениями применения сцеживания пуповины являются отсутствие стандартизации техники проведения процедуры (кратность, скорость сцеживаний), потенциально высокая нагрузка на прекардиальные сосуды и правые отделы сердца (объем крови сравним при проведении плановых гемотрансфузий, которые проводятся в течение нескольких часов), менее изученная методика в рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению с отсроченным пережатием пуповины. В 2020 г. был опубликован

метаанализ, включивший 19 исследований по оценке эффективности и безопасности сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных. В 5 исследованиях ( $n = 922$ ) проводилось сравнение сцеживания и отсроченного пережатия пуповины, в 14 ( $n = 1092$ ) – сцеживания и немедленного пережатия пуповины. При сцеживании в отличие от отсроченного пережатия пуповины значительно повышался риск ВЖК ( $\geq$  III степени) (отношение рисков (ОР) 1,95 (95% ДИ 1,01–3,76),  $p = 0,05$ ). При сцеживании в отличие от немедленного пережатия пуповины была меньше частота трансфузии ЭСК крови (ОР 0,56 (95% ДИ 0,43–0,73),  $p < 0,001$ ), но не отмечалось улучшения клинических исходов. Таким образом, на основании имеющихся данных не рекомендуется проводить сцеживание пуповины у глубоконедоношенных новорожденных [30].

В целях профилактики и лечения РАН применяются препараты рЧЭПО, поскольку гипорегенераторный характер гемопоэза является ведущим патогенетическим механизмом развития анемии недоношенных. На эффективность профилактики и лечения рЧЭПО влияют как возраст и длительность терапии препаратом, так и схемы его дозирования [9–11, 31, 32]. Существуют ранняя и поздняя схема назначения препаратов рЧЭПО. Ранняя схема подразумевает начало терапии рЧЭПО до 8 суток жизни, поздняя – после 8 суток жизни. При применении рЧЭПО отмечается повышение ретикулоцитов, концентрации гематокрита и маркеров потребления железа, которое проявляется снижением уровня ферритина [33].

Описана эффективность раннего назначения препаратов рЧЭПО [11]. Тем не менее в настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности и положительном влиянии рЧЭПО для профилактики и лечения РАН. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рЧЭПО при лечении и профилактике РАН, было продемонстрировано положительное влияние препарата [34–36]. Исследование М. Crowley и соавт. показало, что назначение рЧЭПО ни в ранние (2–14-е сутки жизни), ни в более поздние (2–3-я недели жизни) сроки, а также сочетание терапии рЧЭПО с препаратами железа, фолиевой кислотой, витамином  $B_{12}$  не снижают частоту и общий объем гемотрансфузий у недоношенных новорожденных [37]. По мнению J.S. Von Linder и соавт., терапия рЧЭПО не снижает частоту проведенных гемотрансфузий в течение 1-й недели жизни, однако может быть эффективной для снижения частоты более поздних гемотрансфузий [38]. В связи с тем, что поздние гемотрансфузии могут быть ассоциированы с развитием НЭК, снижение их частоты может являться клинически значимым результатом. В исследовании О. Vesquet

и соавт. [39] получены результаты, что в частоте поздних гемотрансфузий – после 15 суток жизни в группах детей, получавших ( $n = 21$ ) и не получавших рЧЭПО ( $n = 27$ ), значимых различий не выявлено. Единственным фактором, который значимо снижал частоту проведения гемотрансфузий после 15 суток жизни у новорожденных, являлась минимизация объема флеботомических потерь крови при проведении лабораторного исследования и венепункций.

Среди профилактических мер по снижению риска развития анемии большую важность имеет снижение флеботомических потерь за счет минимизации объемов крови для проведения анализов. По данным ряда исследований, в течение первых 2 недель жизни объем флеботомических потерь крови у недоношенных новорожденных насчитывает от 11 до 22 мл/кг/нед [35, 37], что составляет значительное количество, учитывая общий объем циркулирующей крови недоношенного ребенка (90–100 мл/кг). В нашем исследовании было показано, что 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.

Британским протоколом Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children (British Journal of Haematology, 2016) в целях снижения частоты гемотрансфузии не рекомендуется рутинное применение рЧЭПО у недоношенных новорожденных (сила рекомендаций 1, уровень достоверности В) [40]. Однако у недоношенных детей, рожденных в семьях свидетелей Иеговы (организация, запрещенная на территории Российской Федерации), возможно применение рЧЭПО. В 2020 г. опубликовано обновление метаанализов Кохрейн по оценке эффективности раннего назначения рЧЭПО при анемии недоношенных. Авторы делают вывод, что терапия рЧЭПО в качестве профилактики и лечения РАН рутинно не рекомендуется, однако при ее применении значимо снижается частота НЭК, ПВЛ и ВЖК. Раннее назначение эритропоэтина (до 8 суток жизни) не увеличивает риск развития РН [41].

В нашем исследовании была выявлена значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты частоты и объема гемотрансфузий и ГВ ( $r = -0,443$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = -0,406$ ,  $p = 0,002$  соответственно).

Оценка эффективности профилактических противоанемических мероприятий в нашем исследовании показала, что между группами со сцеживанием и комбинацией сцеживания и терапии рЧЭПО не выявлено значимых отличий в частоте и объеме гемотрансфузий, что демонстрирует преимущество методик сцеживания или отсроченного пережатия пуповины перед терапией рЧЭПО. Значимых различий в исследуемых группах пациентов в частоте ПВЛ, РН  $\geq$  III степени, БЛД средней и тяжелой степени,



НЭК, ВЖК различной степени тяжести не было выявлено.

Исследования по применению наиболее оптимальной схемы терапии рчЭПО продолжаются. В настоящее время завершен набор пациентов в крупное исследование Optimized Erythropoietin Treatment на базе Университета Айовы (США), в которое включены дети ГВ менее 37 недель массой тела при рождении от 1000 до 1500 г, получающие препарат эритропоэтина-альфа по различным схемам. Авторами планируется оценка частоты и объема гемотрансфузий, выживаемости и отдаленных исходов в исследуемых группах пациентов [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, залогом успеха и снижения частоты гемотрансфузий ЭСК крови у недоношенных новорожденных является использование комплекса профилактических технологий, доказавших свою эффективность. Для снижения частоты и уменьшения тяжести анемии всем недоношенным детям с массой тела при рождении менее 1500 г рекомендуется проведение методик сцеживания или отсроченного

перезатяжения пуповины, а также стремление к минимизации объемов крови для лабораторных обследований. Отсутствие различий в частоте и объеме трансфузий у новорожденных, которым проводилась процедура сцеживания пуповины и комбинация сцеживания или отсроченного перезатяжения пуповины и терапии рчЭПО, демонстрирует преимущество сцеживания или отсроченного перезатяжения пуповины над терапией рчЭПО. Эффективность и целесообразность рутинного назначения эритропоэтина недоношенным новорожденным остаются спорными вопросами, требующими дальнейшего изучения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Sharafutdinova D.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

**Balashova E.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

**Kirtbaya A.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

**Ryndin A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

**Golubtsova J.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2288-1721>

**Ionov O.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

## Литература

1. Rabe H., Diaz-Rossello J.L., Duley L., Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9 (9): CD003248. DOI: 10.1002/14651858
2. Patel S., Clark E.A., Rodriguez C.E., Metz T.D., Abbaszadeh M., Yoder B.A. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211 (5): 519.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.037
3. Rabe H., Jewison A., Alvarez R.F. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (2 Pt 1): 205–11. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fe46ff
4. Safarulla A.A. Review of Benefits of Cord Milking over Delayed Cord Clamping in the preterm infant and future directions of research. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30 (24): 2966–73. DOI: 10.1080/14767058.2016.1269319
5. Liyanage S.K., Ninan K., McDonald S.D. Guidelines on Deferred Cord Clamping and Cord Milking: A Systematic Review. *Pediatrics* 2020; 146 (5): e20201429. DOI: 10.1542/peds.2020-1429. PMID: 33087551
6. Fogarty M., Osborn D.A., Askie L., Seidler A.L., Hunter K., Lui K., et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218 (1): 1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.231
7. Raju T.N. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25 (2): 180–7. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3182835d2a9e
8. Juul S. Erythropoietin in anemia of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (Suppl 5): 80–4. DOI: 10.3109/14767058.2012.716987
9. Ohls R.K., Kamath-Rayne B.D., Christensen R.D., Wiedmeier S.E., Rosenberg A., Fuller J., et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
10. Ohls R.K., Christensen R.D. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119 (5): 781–8. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80303-8
11. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863
12. Dallman P.R. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph A., ed. *Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977.
13. Canadian Paediatric Society. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health*. 2015.
14. 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): CD000512. DOI: 10.1002/14651858
15. Klein H.G., Flegel W.A., Natanson C. Red blood cell transfusion: precision vs imprecision medicine. *JAMA* 2015; 314 (15): 1557–8. DOI: 10.1001/jama.2015.10890
16. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 543: timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (6): 1522–6. DOI: 10.1097/01.AOG.0000423817.47165.48
17. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants. *Neonol*

- natology 2013; 103 (4): 353–68. DOI: 10.1159/000349928
18. Baezinger O., Stolkin F., Keel M., von Siebenthal K., Fauchere J.C., Kundu S.D., et al. The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119 (3): 455–9. DOI: 10.1542/peds.2006-2725
  19. Takami T., Suganami Y., Sunohara D., Kondo A., Mizukaki N., Fujioka T., et al. Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation. *J Pediatr* 2012; 161 (4): 742–7.
  20. Katheria A., Blank D., Rich W., Finer N. Umbilical cord milking improves transition in premature infants at birth. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94085. DOI: 10.1371/journal.pone.0094085
  21. Katheria A.C., Leone T.A., Woelkers D., Garey D.M., Rich W., Finer N.N. The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates. *J Pediatr* 2014; 164 (5): 1045–50.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.024
  22. Strauss R.G. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and treatment *Blood Rev* 2010; 24 (6): 221–5. DOI: 10.1016/j.blr.2010.08.001
  23. 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. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000215
  24. Katheria A.C., Truong G., Cousins L., Oshiro B., Finer N.N. Umbilical Cord Milking Versus Delayed Cord Clamping in Preterm Infants. *Pediatrics* 2015; 136 (1): 61–9. DOI: 10.1542/peds.2015-0368
  25. Hosono S., Mugishima H., Kitamura T., Inami I., Fujita H., Hosono A., et al. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Int* 2008; 50 (3): 306–11. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02586.x
  26. Alan S., Arsan S., Okulu E., Akin I.M., Kilic A., Taskin S., et al. Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born < 1500 g: a prospective, randomized, controlled trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (8): e493–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000143
  27. American Heart Association. Web-based integrated guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care e part 13: neonatal resuscitation. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://ECCguidelines.heart.org>. 2015. Ссылка активна на 19.12.2020.
  28. Katheria A.C., Reister F., Essers J., Mendler M., Hummler H., Subramaniam A., et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019; 322 (19): 1877–86. DOI: 10.1001/jama.2019.16004
  29. Katheria A.C., Szychowski J.M., Essers J., Mendler M.R., Dempsey E.M., Schmölder G.M., et al. Early Cardiac and Cerebral Hemodynamics with Umbilical Cord Milking Compared with Delayed Cord Clamping in Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2020; 223: 51–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.010
  30. Balasubramanian H., Ananthan A., Jain V., Rao S.C., Kabra N. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105 (6): 572–80. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318627
  31. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Голубцова Ю.М., Зубков В.В. и др. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропозитином у детей с очень и экстремально низкой массой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 75–82. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-0-0
  32. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ленишкина А.А. и др. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (4): 13–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-13-20
  33. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Пер. с англ. Под ред. Румянцев А.Г. М.: Логосфера; 2013.
  34. Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Шокев О.А., Демихова Е.В. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 1: 81–7. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-81-87
  35. Новиков А.В., Морщакова Е.Ф., Дмитриев А.В. Эритропозитин в комплексном лечении и профилактике анемии у детей при критических состояниях неонатального периода. *Вопросы практической педиатрии* 2006; 1 (4): 43–7.
  36. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Сравнительная эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропозитина в профилактике и лечении ранней анемии недоношенных. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2008; 4: 97–103.
  37. Crowley M., Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (2): 151–7. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328336eb3e
  38. Von Lindern J.S., Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol* 2014; 7 (2): 195–202. DOI: 10.1586/17474086.2014.878225
  39. Becquet O., Guyot D., Kuo P., Pawlotsky F., Besnard M., Papouin M., et al. Respective effects of phlebotomy losses and erythropoietin treatment on the need for blood transfusion in very premature infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 176. DOI: 10.1186/1471-2431-13-176
  40. New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs H.B., Cantwell C., Chalmers A., Davies T., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175 (5): 784–828. DOI: 10.1111/bjh.14233
  41. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2 (2): CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub6
  42. Клиническое исследование: эффективность терапии эритропозитином. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075970>. Ссылка активна на 19.12.2020.