

Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Д.Р. Шарафутдинова^{1,2}, Е.Н. Балашова¹, О.В. Ионов^{1,2}, А.Р. Киртбая^{1,2},
Ю.М. Голубцова^{1,2}, В.В. Зубков^{1,2}, Д.Н. Дегтярев^{1,2}, С.В. Павлович^{1,2}

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

Анемия недоношенных – патология, часто встречающаяся у недоношенных детей. Частота ранней анемии недоношенных имеет обратную зависимость от их гестационного возраста (ГВ) и массы тела при рождении. Ведущий патогенетический механизм развития анемии – гипорегенераторный характер гемопоэза, поэтому с целью профилактики и лечения анемии недоношенных применяют препарат рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). В нашем исследовании проведен сравнительный анализ эффективности применения различных схем терапии рчЭПО для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ). На базе клинических отделений Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России проведен проспективный анализ 133 случаев выхаживания недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в период с декабря 2017 по февраль 2019 года; ГВ – от 26 до 33 нед.; у 75 (56%) детей – 30 нед. и менее. В зависимости от схемы лечения и профилактики анемии недоношенных все новорожденные дети были разделены на 5 групп: 1-я группа (n = 26) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 3-х суток жизни (с.ж.) – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 2-я группа (n = 21) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 3 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 3-я группа (n = 37) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 8 с.ж. – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 4-я группа (n = 18) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 8 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 5-я группа (n = 31), группа контроля, – недоношенные дети, которые не получали терапию рчЭПО. В каждой группе были выделены подгруппы детей ГВ ≤ 30 нед. Исследуемые группы и подгруппы статистически значимо не различались по ГВ, массе и длине тела при рождении и оценке по Апгар на 1-й и 5-й мин жизни ($p > 0,05$). Не выявлено также статистически значимых отличий в группах в зависимости от возраста проведения 1-й трансфузии, частоты и общего объема трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, длительности инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе лечения в условиях ОРИТ, массы тела и постконцептуального возраста при выписке из стационара. Частота ретинопатии недоношенных 3-й степени и более, перивентрикулярной лейкомаляции, бронхолегочной дисплазии средней и тяжелой степеней тяжести, внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести, некротизирующего энтероколита статистически значимо в исследуемых группах и подгруппах не отличалась. Статистически значимые отличия концентрации гемоглобина в периферической крови недоношенных детей выявлены при выписке из стационара. У детей в группе контроля отмечен более низкий показатель гемоглобина при выписке (94 г/л) по сравнению с детьми из групп с ранним назначением рчЭПО (109 и 107 г/л в 1-й и 2-й группах соответственно; $p_{0-1} = 0,048$; $p_{0-2} = 0,047$) за счет новорожденных с ГВ ≤ 30 нед. При выборе схемы профилактики и терапии ранней анемии недоношенных предпочтительно назначение препарата рчЭПО в дозе 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно, начиная с 3-го дня жизни. Эффективность терапии эритропоэтином, время ее старта и различные схемы остаются спорными и требуют дальнейшего изучения. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

Ключевые слова: анемия недоношенных, рекомбинантный человеческий эритропоэтин

Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна,
аспирант НМИЦ акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Минздрава России.
Адрес: 1117997, Москва,
ул. Академика Опарина, 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 75–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-75-82

© 2019 by NMRC PHOI

The recombinant human erythropoietin therapy for extremely and very low birth weight infants

D.R. Sharafutdinova^{1,2}, E.N. Balashova¹, O.V. Ionov^{1,2}, A.R. Kirtbaya^{1,2}, J.M. Golubtsova^{1,2}, V.V. Zubkov^{1,2}, D.N. Degtyarev^{1,2}, S.V. Pavlovich^{1,2}¹ National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Correspondence:
Diana R. Sharafutdinova, graduate student of the Institute of neonatology and pediatrics National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Oparina st., 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Anemia of prematurity is a common pathology in premature infants. The prevalence of anemia of prematurity is inversely proportional to the gestational age and body weight at birth. The pathogenetic importance of impaired erythropoietin (EPO) production in anemia of prematurity provides the rationale for therapy with erythropoiesis stimulating agents (ESAs) including recombinant EPO. A comparative analysis of the effectiveness of different regimens of recombinant human erythropoietin in extremely and very low birth weight infants (ELBW and VLBW) was studied. Research has been set as a prospective analysis of 133 VLBW and ELBW infants (in the period from December 2017 to February 2019). Gestational age (GA) of the children ranged from 26 to 33 weeks, of these, GA of 75 children (56%) was 30 weeks or less. Depending on the treatment of anemia of prematurity all infants were divided into 5 groups: group 1 (n = 26) – premature babies who were prescribed ESAs since 3 day of life 200 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 2 (n = 21) – premature babies who were prescribed ESAs since 3 day of life 400 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 3 (n = 37) – premature babies who were prescribed ESAs since 8 day of life 200 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 4 (n = 18) – premature babies who were prescribed ESAs since 8 day of life 400 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 5 (n = 31) premature infants who did not receive treatment with recombinant human erythropoietin (control group). Subgroups of children of gestational age ≤ 30 weeks were identified in each group. The groups and subgroups did not differ significantly in gestational age, weight, birth length, and Apgar score at 1 and 5 minutes of life, $p > 0.05$. Also, there were no statistically significant differences in the age of the 1st transfusion, the frequency and total volume of transfusions, the duration of respiratory therapy, the duration of hospitalization, including treatment in NICU, body weight and age at discharge. The frequency of retinopathy of prematurity stage ≥ 3, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia of moderate and severe severity, intraventricular hemorrhages of varying severity, necrotizing enterocolitis was not statistically significant in the study groups and subgroups. Statistically significant differences in the concentration of hemoglobin in the peripheral blood of premature infants were revealed at discharge. In the control group, children had a lower level of hemoglobin at discharge (94 g/l) compared with the groups with early appointment of ESAs (109 g/l and 107 g/l in groups 1 and 2, respectively, $P_{0-1} = 0.048$ and $P_{0-2} = 0.047$) due to newborn GA ≤ 30 weeks. It is preferable to use of the drug ESAs at a dose of 200 IU/kg 3 p/week p/, starting from the 3rd day of life. The effectiveness of erythropoietin therapy, the time of its start and various treatment regimens remain controversial issues that require further study. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

Key words: anemia of prematurity, recombinant human erythropoietin

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 75–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-75-82

Анемия недоношенных – патология, часто встречающаяся у недоношенных детей. Частота ранней анемии недоношенных имеет обратную зависимость от их гестационного возраста (ГВ) и массы тела при рождении [1, 2]. У недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ), более высока вероятность проведения по крайней мере одной, а зачастую и неоднократных гемотрансфузий в течение неонатального периода [3, 4]. В 50–80% случаев новорожденным гестационного возраста менее 32 нед. требуется проведение гемотрансфузии компонентов красной крови для коррекции анемии недоношенных [2, 4, 5].

Основное внимание уделяется мероприятиям, направленным на профилактику ранней анемии недоношенных, – это отсроченное пережатие пуповины или ее «сцеживание» («милкинг») и терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО). Поскольку ведущий патогенетический механизм развития анемии – гипорегенераторный характер гемопоэза, с целью профилактики и лечения анемии недоношенных применяют препарат рчЭПО.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности применения различных схем терапии рчЭПО для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клинических отделений НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России проведен проспективный анализ 133 случаев выхаживания недоношенных детей (ГВ – от 26 до 33 нед.), родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в период с декабря 2017 по февраль 2019 года, при наличии информированного согласия, подписанного родителями детей. Исследование было одобрено этическим комитетом НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России.

В исследование не включали недоношенных детей с множественными пороками развития, врожденными пороками сердца, хромосомными патологиями, метаболическими заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, постгеморрагической анемией, фето-фетальным трансфузионным синдромом, а также монохориальные двойни; недоношенных, которым проводили гемотрансфузии в первые 7 сут жизни (с.ж.); недоношенных, умерших до проведения первой гемотрансфузии.

Согласно инструкции рчЭПО назначали с целью профилактики и лечения анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г и до 34-й нед. беременности, с или после 3 с.ж.

до достижения целевых показателей гемоглобина и гематокрита, но не более 6 нед.

В зависимости от схемы терапии всех новорожденных детей разделили на 5 групп:

- 1-я группа** (n = 26) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 3 с.ж. – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 22; ЭНМТ – 4);
- 2-я группа** (n = 21) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 3 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 12; ЭНМТ – 9);
- 3-я группа** (n = 37) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 8 с.ж. – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 28; ЭНМТ – 9);
- 4-я группа** (n = 18) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 8 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 11; ЭНМТ – 7);
- 5-я группа** (n = 31), группа контроля, – недоношенные, которые не получали терапию рчЭПО (ОНМТ – 21; ЭНМТ – 10).

Проведено сопоставление показателей у детей разного ГВ для оценки эффективности терапии рчЭПО: в каждой группе были выделены подгруппы детей ГВ ≤ 30 нед.

Всем новорожденным, включенным в исследование, проводили отсроченное пережатие пуповины или сцеживание пуповины в родильном блоке. Все дети получали препараты железа перорально в дозе 4–6 мг/кг/сут с момента достижения объема энтерального питания 100 мл/кг/сут.

Проанализированы массо-ростовые параметры при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, ГВ, возраст проведения первой трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, частота и общий объем гемотрансфузий, длительность инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, частота развития ретинопатии недоношенных (РН), некротизирующего энтероколита (НЭК), бронхолегочной дисплазии (БЛД), внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

Гемотрансфузии проводили согласно внутреннему протоколу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова (ОРИТ) Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Гемотрансфузию недоношенным новорожденным проводили при следующих показателях: при потребности в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при MAP > 8 см H₂O и FiO₂ > 0,4 и показателе гематокрита венозной крови Ht ≤ 35%; на ИВЛ при MAP < 8 /или неинвазивной вентиляции легких и

FiO₂ ≤ 0,4 при значениях венозного Ht ≤ 30%; при показателе венозного Ht ≤ 25% при отсутствии потребности в ИВЛ, но сохраняющейся кислородозависимости или потребности в неинвазивной респираторной терапии – СРАР/ВПК (в возрасте > 28 с.ж.) и FiO₂ ≤ 0,30 плюс один или несколько из следующих симптомов: сохраняющаяся более 24 ч тахикардия (ЧСС > 180 уд./мин) или тахипноэ (ЧД > 80); повышение потребности в кислороде за последние 48 ч, определяемое как 4-кратное и более повышение потока в назальной канюле (например, с ¼ до 1 л/мин) или повышение потребности в уровне назального СРАР ≥ 20% за предыдущие 48 ч; повышение потребности в дополнительном кислороде FiO₂ ≥ 10%; прибавка < 10 г/кг/день в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания > 100 ккал/кг/день; учащение эпизодов апноэ/брадикардии (> 10 за сутки или > 2 эпизодов, потребовавших вентиляции с помощью мешка и маски, несмотря на назначение терапевтических доз метилксантинов); повышение лактата > 2,5 мэкв/л; предстоящее оперативное вмешательство. Значение венозного Ht ≤ 20% было абсолютным показанием для проведения гемотрансфузии.

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

Диагноз «РН» устанавливали согласно международной классификации ретинопатии недоношенных; диагноз «БЛД» – согласно критериям *A.H. Jobe* и *E. Bancalari* в скорректированном возрасте 36 нед. [6]; диагноз «НЭК» – по клинико-лабораторным и инструментальным критериям по *Bell*; диагноз «ВЖК» – согласно классификации, предложенной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины; диагноз «ПВЛ» – с учетом данных ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Эффективность терапии рчЭПО оценивали по потребности и возрасту проведения первой трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, общему количеству и объему проводимых гемотрансфузий в течение периода госпитализации, уровню гемоглобина периферической крови у пациентов при выписке из стационара.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц *Microsoft Excel* и программы *SPSS v.17.0*. Для количественных параметров были определены медиана (Me), значения 25 и 75 квартилей (q1–q3), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Для качественных данных определяли показатели частоты (%). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смир-

нова, графический анализ данных). При отсутствии нормального распределения данных применяли методы непараметрической статистики – тест Крускала–Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах. Значимость различий между исходами, выявленными в ходе исследования, определяли с помощью критерия χ^2 и критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы статистически значимо не различались по ГВ, массе и длине тела при рождении, а также по оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни ($p > 0,05$) (таблица 1). Доля детей малого размера/массы тела к сроку гестации была меньше во 2-й группе (14,3%), однако статистически достоверной разницы между исследуемыми группами не выявлено ($p = 0,158$) (таблица 1).

В большинстве случаев у детей исследуемых групп основным диагнозом была врожденная инфекция: в 1-й группе – у 19 (73,1%); во 2-й – у 19 (90,4%); в 3-й – у 35 (94,6%); в 4-й – у 15 (83,3%); в группе контроля – у 25 (80,6) детей ($p > 0,05$).

Между исследуемыми группами не выявлено статистически значимых отличий в длительности инвазивной (традиционная ИВЛ, высокочастотная вентиляция легких) и неинвазивной респираторной тера-

пии (*Biphasic*, CPAP), длительности госпитализации, в том числе лечения в условиях ОРИТ, массе тела и постконцептуальном возрасте (ПКВ) при выписке из стационара (таблица 2).

Длительность терапии рчЭПО во всех исследуемых группах значимо не отличалась; не выявлено также статистически значимых отличий между группами в частоте и общем объеме трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови (таблица 3). Самый ранний возраст при проведении первой гемотрансфузии был у детей во 2-й группе, а самый поздний – в 4-й группе, однако статистически достоверных отличий между исследуемыми группами не выявлено (таблица 3).

Статистически значимые отличия концентрации гемоглобина в периферической крови недоношенных детей выявлены при выписке из стационара. В группе контроля у детей отмечены более низкие значения гемоглобина при выписке (94,5 г/л) по сравнению с детьми из групп с ранним назначением рчЭПО ($p_{0-1} = 0,048$ и $p_{0-2} = 0,047$) за счет новорожденных ГВ ≤ 30 нед.

Среди детей ГВ ≤ 30 нед. не выявлено статистически значимых отличий в возрасте проведения первой гемотрансфузии, частоте и общем объеме трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, длительности инвазивной и неинвазивной

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 26)		2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 21)		3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 37)		4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 18)		Группа контроля (n = 31)	p
	Всего	ОНМТ	ЭНМТ	Ме (q1–q3)	Ме (q1–q3)	Ме (q1–q3)	Ме (q1–q3)	Ме (q1–q3)		
Количество детей (n = 133)*	Всего	26	21	37	18	31				
	ОНМТ	22	12	28	11	21				
	ЭНМТ	4	9	9	7	10				
ГВ, недель	Ме (q1–q3)	31 (29–32)	29 (28–31)	30 (28–31)	30 (29–33)	30 (29–32,5)			0,332	
Масса тела при рождении, г	Ме (q1–q3)	1370 (1240–1450)	1205 (980–1440)	1260 (993–1410)	1240 (940–1400)	1350 (991,5–1427,5)			0,270	
Длина при рождении, см	Ме (q1–q3)	39 (37–41)	37,5 (35–40)	37 (35–39)	38 (33–40)	39 (35–40)			0,440	
Оценка по шкале Апгар, 1-я мин, балл	Ме (q1–q3)	7 (6–7)	6 (6–7)	6 (1–7)	6 (5–7)	6 (6–7)			0,158	
Оценка по шкале Апгар, 5-я мин, балл	Ме (q1–q3)	8 (7–8)	8 (7–8)	7 (7–8)	7,5 (4–8)	7 (7–8)			0,104	
Мальчики, абс. (%)		16 (61,5)	12 (57,1)	22 (59,5)	13 (72,2)	17 (54,8)			0,523	
Девочки, абс. (%)		10 (38,5)	9 (42,9)	15 (40,5)	5 (27,8)	14 (45,2)			0,238	
Малый размер/масса тела к сроку гестации, абс. (%)		6 (23,1)	3 (14,3)	11 (29,7)	8 (44,4)	12 (38,7)			0,158	
* Из них детей ГВ ≤ 30 нед. (n = 75)		12	14	23	10	16				
Масса тела при рождении у детей ГВ ≤ 30 нед., г	Ме (q1–q3)	1265 (1047–1360)	1150 (950–1240)	1210 (1046–1391)	1165 (817–1270)	1190 (960–1405)			0,283	

Таблица 2

Сравнительный анализ длительности респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе лечения в условиях ОРИТ, массы тела и постконцептуального возраста при выписке из стационара пациентов исследуемых групп

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 26	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 21	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 37	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 18	Группа контроля n = 31	p
Длительность инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (высоочастотная и традиционная), ч	Me (q1-q3)	79 (27,5-96)	93 (62,5-120)	89,5 (40-149)	98 (30-113)	88 (53-164)	0,433
Длительность неинвазивной респираторной терапии (Biphasic, CPAP), ч	Me (q1-q3)	168 (82-177)	194,5 (129-412)	214 (122-454)	211 (137-536)	169 (86-408)	0,136
Длительность лечения в ОРИТН, сут	Me (q1-q3)	12 (7-19)	21 (14-34)	21 (9-29)	19,5 (10-36)	12 (8-27)	0,089
Длительность госпитализации, сут	Me (q1-q3)	47 (35-54)	52,5 (42-70)	53 (40-64)	52 (35-67)	50 (37-62)	0,550
Постконцептуальный возраст (ПКВ) при выписке, нед.	Me (q1-q3)	37,5 (36,1-38,5)	37 (36-39)	37,5 (37-38,5)	38 (37-39)	38 (37,5-39)	0,231
Масса тела при выписке, г	Me (q1-q3)	2300 (2140-2472)	2389 (2028-2518)	2560 (2308-2817)	2412 (2102-2824)	2439 (1976-2694)	0,257

Таблица 3

Оценка эффективности разных схем терапии рЧЭПО

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 26	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 21	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 37	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 18	Группа контроля n = 31	p
Возраст 1-й гемотрансфузии, с. ж.	Me (q1-q3)	15	13	17	23	20	0,117
Количество гемотрансфузий	Me (q1-q3)	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	Me (q1-q3)	25,3 (17,5-51,8)	20 (17,5-56,8)	23 (20,0-56,0)	20 (15,0-35,0)	19,5 (15,0-29,5)	0,537
Длительность терапии рЧЭПО, нед.	M ± SD	4,3 ± 1,7	5,0 ± 1,4	4,5 ± 2,0	5,2 ± 1,1	-	0,325
Гемоглобин при выписке, г/л	Me (q1-q3)	109 (101-111)	107 (97-116)	104 (100-114)	104 (96-116)	94,5 (88-99)	0,024*
Гемоглобин при выписке у детей ГВ ≤ 30 нед., г/л	Me (q1-q3)	109 (99-111)	107 (96,5-112,5)	104 (97-110)	104 (94,5-113)	94 (86-99)	0,019*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты развития ПВЛ, РН, БЛД, ВЖК, НЭК у пациентов при разных схемах терапии рЧЭПО

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 26	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 21	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 37	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 18	Группа контроля n = 31	p
ПВЛ, абс. (%)		0	1 (4,8)	0	0	1 (3,2)	0,525
РН ≥ 3 ст./лазерная коагуляция, абс. (%)		1 (3,8)	0	0	0	0	0,412
БЛД средняя, абс. (%)		2 (7,6)	1 (4,8)	4 (10,8)	4 (22,2)	2 (6,4)	0,361
БЛД тяжелая, абс. (%)		0	0	1 (2,7)	1 (5,6)	0	0,159
Всего БЛД, абс. (%)		2 (7,6)	1 (4,8)	5 (13,5)	5 (27,8)	2 (6,4)	0,468
ВЖК 1 ст., абс. (%)		5 (19,2)	1 (4,8)	6 (16,2)	4 (22,2)	7 (22,5)	0,525
ВЖК 2 ст., абс. (%)		2 (7,6)	1 (4,8)	3 (8,1)	0	1 (3,2)	0,651
ВЖК 3 ст., абс. (%)		0	1 (4,8)	1 (2,7)	1 (5,6)	0	0,591
НЭК 1-2 ст., абс. (%)		2 (7,7)	1 (4,8)	3 (8,1)	3 (16,6)	6 (19,3)	0,399
НЭК ≥ 3 ст., абс. (%)		1 (3,8)	0	0	0	0	0,402

респираторной терапии, длительности госпитализации, лечения в условиях ОРИТ и ПКВ при выписке (данные не представлены в таблице 3).

Полученные данные демонстрируют, что раннее (с 3 с.ж.) назначение рчЭПО может быть эффективным у детей ГВ ≤ 30 нед. (более высокий уровень гемоглобина при выписке из стационара). Ввиду отсутствия статистически значимой разницы в дозах 200 и 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., альтернативной дозой является 200 МЕ/кг, 3 раза в нед.

Полученные результаты могут быть обусловлены малыми выборками, но не исключают гипотезы о неэффективности и целесообразности проведения терапии рчЭПО в качестве профилактики и лечения анемии недоношенных у новорожденных ГВ ≥ 31 нед.

При проведении сравнительного анализа таких исходов и осложнений, как частота РН 3-й степени и более, ПВЛ, БЛД средней и тяжелой степеней тяжести, ВЖК различной степени тяжести, НЭК, статистически значимых отличий в исследуемых группах, а также в группах детей ≤ 30 нед. гестации не выявлено (таблица 4).

В проведенном исследовании не выявлено статистически значимого повышения частоты развития гемангиом. Из 133 детей, включенных в исследование, гемангиомы были обнаружены у 7 (5,3%) новорожденных, что сопоставимо и даже меньше частоты встречаемости гемангиом среди недоношенных новорожденных ГВ 27–30 нед. (12%) и ГВ 23–26 нед. (15%) [7].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние 20 лет было опубликовано более 60 работ, посвященных изучению применения рчЭПО у недоношенных детей [8–20]. Конечные точки данных исследований включали потребность в проведении гемотрансфузии, число и объем трансфузий, повышение уровня ретикулоцитов и гематокрита.

На эффективность профилактики и лечения рчЭПО влияют как сроки и клинические обстоятельства назначения препарата, так и его доза. Рассматривалось раннее назначение препаратов рчЭПО – до 8 с.ж. и позднее назначение – после 8 с.ж. Первоначальные данные описывали эффективность раннего назначения препаратов рчЭПО [16]. Однако из-за различных показаний и протоколов проведения трансфузий сравнивать исследования по общему количеству и объему гемотрансфузий нельзя.

Во многих публикациях представлены данные о дозозависимом эффекте терапии рчЭПО. При лечении рчЭПО увеличивается количество ретикулоцитов, гематокрита и потребления железа, которое проявляется снижением уровня ферритина [14].

Продолжается дискуссия о положительном влиянии применения рчЭПО при ранней анемии недоношенных. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), получены данные о положительном влиянии препарата при лечении и профилактике ранней анемии недоношенных [21–24].

По данным *M. Crowley* и соавт., ни раннее (2–14 с.ж.), ни более позднее (с 2–3 нед. жизни) назначение рчЭПО, ни сочетанная терапия с препаратами железа, фолиевой кислотой, витамином В12 не снижают частоту и общий объем гемотрансфузий, проводимых недоношенным новорожденным [25].

В 2012 году, по данным метаанализа 27 клинических исследований, посвященного раннему назначению рчЭПО при анемии недоношенных, сделаны следующие выводы: раннее использование рчЭПО снижает количество и объем гемотрансфузий, однако вызывает достоверное повышение риска развития РН ≥ 3 -й степени [15]. По данным нашего исследования, частота РН достоверно не повышалась при различных схемах терапии рчЭПО.

В 2014 году опубликован крупный метаанализ *Cochrane*, посвященный оценке эффективности позднего назначения рчЭПО при ранней анемии недоношенных. Авторы пришли к выводу, что позднее назначение рчЭПО приводит к сокращению количества переливаний недоношенным детям, но общий объем трансфузий при этом не меняется [17]. Авторы не рекомендуют дальнейшие исследования по позднему применению рчЭПО при анемии недоношенных.

По данным *Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. British Journal of Haematology* (2016), рутинное применение рчЭПО не рекомендуется у недоношенных новорожденных с целью снижения частоты гемотрансфузии (1В) [18]. Однако возможно применение ЭПО у недоношенных детей, рожденных в семьях свидетелей Иеговы.

По мнению *J.S. Lindern* и соавт., лечение рчЭПО может быть эффективным для снижения частоты поздних гемотрансфузий, но никак не влияет на частоту проведенных гемотрансфузий в течение первой недели жизни. Принимая во внимание, что поздние гемотрансфузии могут быть ассоциированы с развитием НЭК, снижение их частоты клинически значимо [19].

В исследовании *O. Vecquet* и соавт. [20], в которое было включено 48 недоношенных новорожденных, показано, что частота поздних гемотрансфузий (после 15 с.ж.) в группах детей, получавших ($n = 21$) и не получавших ($n = 27$) ЭПО, достоверно не отличалась. Единственным достоверным фактором, уменьшающим частоту проведения гемотрансфузий после 15 с.ж., было снижение флеботомических потерь.

По данным исследования, проведенного в ОРИТ им. профессора А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, выявлено статистически значимое снижение в 2,8 раза потребности в проведении гемотрансфузионной терапии в группе детей, которым проводили «сцеживание» пуповины и терапию рчЭПО, по сравнению с группой детей, которым эти мероприятия не проводили. Статистически достоверная эффективность этих мероприятий получена в группе недоношенных новорожденных с ЭНМТ, что демонстрирует эффективность комбинации профилактических мер именно в этой группе новорожденных. Достоверной эффективности терапии рчЭПО и комбинации профилактических мер у детей с ОНМТ не выявлено. Отсутствие аналогичных результатов в группе детей с ОНМТ может быть обусловлено меньшим количеством детей в данной группе, но не исключает гипотезы о неэффективности и целесообразности проведения терапии рчЭПО в качестве профилактики анемии недоношенных у новорожденных с ОНМТ [26].

В 2017 году опубликован апгрейд метаанализов *Cochrane*, посвященный оценке эффективности раннего назначения ЭПО при анемии недоношенных. Авторы делают выводы, что терапия рчЭПО не рекомендуется рутинно в качестве профилактики и лечения ранней анемии недоношенных, однако достоверно снижает частоту ВЖК, ПВЛ и НЭК. Назначение эритропоэтина до 8 с.ж. достоверно не увеличивает риск развития РН [27]. Спорным остается вопрос о возможном применении дарбэпоэтина, однако в России в инструкции к данному препарату нет показаний к использованию у недоношенных детей. В нашем исследовании при анализе таких исходов, как ВЖК, ПВЛ, НЭК, РН и БЛД, статистически значимых отличий во всех группах не получено, что может быть связано с малыми выборками.

Согласно гипотезе *S. Fuchs*, причиной «нерегулирования» эритропоэза на введение эритропоэтина является подавление его синтеза во время беременности из-за повышенного уровня цитокинеза [28]. При хронической инфекции повышение уровня интерлейкина или гамма-интерферона подавляет эритропоэз, с чем и связана неудовлетворительная реакция на лечение рчЭПО недоношенных детей с проявлениями синдрома внутриутробного инфицирования и сепсиса [29]. В нашем исследовании у подавляющего большинства детей во всех группах было отмечено течение врожденной инфекции.

Продолжаются исследования по выбору оптимальной схемы терапии рчЭПО. Так, в декабре 2019 года планируется завершение набора пациентов в крупное исследование *Optimized Erythropoietin Treatment* на базе Университета *Iowa*. В это

исследование будут включены недоношенные дети, рожденные на сроке менее 37 нед. гестации с массой тела от 1000 до 1500 г, получающие ЭПО альфа по различным схемам. Планируется провести оценку общей частоты гемотрансфузий, выживаемости и отдаленных исходов [30]. Эффективность терапии эритропоэтином, время ее старта и различные схемы терапии остаются спорными вопросами и требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

Раннее и позднее назначение рчЭПО в дозах 200 либо 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., не влияет на возраст, частоту и объем проводимых гемотрансфузий, длительность респираторной терапии, продолжительность госпитализации в ОРИТ и суммарную длительность пребывания в стационаре недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Раннее назначение терапии рчЭПО показало эффективность и оказывает влияние на уровень гемоглобина в периферической крови у недоношенных детей ГВ ≤ 30 нед. при выписке из стационара. При выборе схемы профилактики и терапии анемии недоношенных предпочтительно назначение препарата рчЭПО в дозе 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно, начиная с 3-го дня жизни. Не рекомендуется рутинное применение терапии рчЭПО у недоношенных новорожденных ГВ ≥ 31 нед. Раннее и позднее назначение рчЭПО в дозах 200 либо 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ не влияет на частоту таких осложнений, как РН, ВЖК, ПВЛ, НЭК, БЛД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

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

Degtyarev D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Pavlovich S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1313-7079>

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковской Е.В. (ред.). Детская гематология. Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 182–92.
2. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни (Пер. с англ.). Под ред. А. Г. Румянцева. – М.: Логосфера; 2013: 408.
3. Carroll P.D. Umbilical cord blood—an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes. *ClinPerinatol* 2015; 42 (3): 541–56.
4. Valieva O.A., Strandjord T.P., Mayock D.E., Juul S.E. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr* 2009; 155 (3): 331–7.
5. Canadian Paediatric Society. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines 2015.
6. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (7): 1723–9.
7. Doege C., Pritsch M., Fruhwald V.C., Bauer J. An association between infantile haemangiomas and erythropoietin treatment in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: 45–9.
8. Bechensteen A.G., Halvorsen S., Haga P., Cotes P.M., Liestol K. Erythropoietin, protein and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity; effects on serum immunoreactive Epo, growth and protein and iron metabolism. *Acta Paediatr* 1996; 60: 930–5.
9. Carnielli V.P., Montini G., Da Riolo R., Dallamico R., Cantarutti F. Effects of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98–102.
10. Ohls R.K., Christensen R.D. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119: 781–8.
11. Emmerson A. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants – comment. *Arch Dis Child* 1993; 69: 542–6.
12. Obladen M., Maier R., Grauel L., Kattner E., Natzschka J., Messer J., et al. Recombinant human erythropoietin for prevention anaemia of prematurity: a randomized multicenter trial. *Pediatr Res* 1990; 28: 287A (Abstr).
13. Shannon K.M., Mentzer W.C., Abels R.I. Recombinant human erythropoietin in anaemia of prematurity: preliminary results of a double blind placebo controlled pilot stud. *J Pediatr* 1991; 118: 949–55.
14. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Павлович С.В. Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Неонатология* 2018; 6 (3): 41–53.
15. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12 (9).
16. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10.
17. Aher S.M., Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 23 (4).
18. 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. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 784–828.
19. Von Lindern J.S., Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol* 2014; 2: 195–202.
20. Becquet O., Guyot D., Kuo P., Pawlotzky 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: 176–80.
21. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2004; 3 (1): 27–31.
22. Новиков А.В., Морщакова Е.Ф., Дмитриев А.В. Эритропоэтин в комплексном лечении и профилактике анемии у детей при критических состояниях неонатального периода. *Вопросы практической педиатрии* 2006; 1 (4): 43–7.
23. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Сравнительная эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике и лечении ранней анемии недоношенных. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2008; 4: 97–103.
24. Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Шокоер О.А., Демихова Е.В. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 1: 81–7.
25. Crowley M., Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (2): 151–7.
26. 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.
27. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 16: 11.
28. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинической практике. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.
29. Spencer M.K., Khong T.Y., Matthews B.L. Haematopoietic indicators of fetal metabolic acidosis. *Obstet Gynaecol* 2000; 40: 286–9.
30. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075970>