

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА КАК ПРЕВЕНТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гусейнова Г.Н.

*Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я.Фараджевой,
Баку, Азербайджан*

На основании литературных данных и результатов собственных исследований в обзоре рассмотрены изучение и современное применение человеческого рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО), его биологические эффекты и эффективность для профилактики и лечения анемии недоношенных у новорожденных и детей в первые месяцы жизни. Представленные данные показывают, что более всестороннее изучение биологических эффектов рчЭПО может значительно расширить сферу его применения. По мнению авторов продолжается дискуссия о положительном влиянии применения рчЭПО при ранней анемии недоношенных. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), были получены данные о положительном влиянии препарата для лечения и профилактики ранней анемии недоношенных. В заключении отмечается, что более тщательное изучение биологического действия ЭПО может значительно расширить спектр его применения не только для лечения и профилактики анемии недоношенных. В долгосрочной перспективе рчЭПО вследствие своего нейропротекторного действия может приводить к улучшению когнитивной функции у недоношенных, ускорению восстановления неврологических функций, моторных, языковых способностей у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Проводимые в настоящее время исследования, посвященные церебропротективным свойствам ЭПО у глубоко недоношенных новорожденных, значительно дополняют имеющиеся данные.

Ключевые слова: анемия недоношенных, эритропоэтин, недоношенные дети.

На сегодняшний день в практической неонатологии и педиатрии особое внимание специалистов сконцентрировано на детях, родившихся преждевременно, особенно с массой тела при рождении меньше 1500 г. Это обусловлено сложностью и своеобразием их адаптации вследствие преждевременного перехода на внеутробное существование, что приводит к развитию различных состояний в постнатальном периоде, которые в силу незрелости организма ребенка и влияния совокупности неблагоприятных факторов могут легко перейти в патологию. Особое место среди состояний постнатального периода у недоношенных новорожденных занимает ранняя анемия недоношенных как наиболее частая причина проведения гемотрансфузий. После рождения постепенное снижение гемоглобина имеет место у всех новорожденных. Анемия имеет место у 100% детей с очень и экстремально низкой

массой тела (ЭНМТ). В этой же группепокказатели гемоглобина достигают наиболее критических значений. Потребность в трансфузиях препаратов эритроцитов в этих группах возникает в разные сроки постконцептуального возраста; наиболее часто с 1 по 5 неделю жизни. Анемия, требующая гемотрансфузии по данным разных авторов имела место от 64 до 100% у детей с ЭНМТ и 33,3%- с ОНМТ [1].

За последнее 20 лет опубликовано более 60 работ, посвященных изучению применения рекомбинантный эритропоэтин (рч ЭПО) у недоношенных детей. Конечные результаты данных исследований включали потребность в проведении гемотрансфузии, число и объем трансфузий, повышение уровней ретикулоцитов и гематокрита.

На эффективность профилактики и лечения ЭПО полностью влияют как сроки и клинические обстоятельства назначения препарата, так и его доза. Рассматривалось

раннее назначение препаратов рчЭПО - до 8-х суток жизни и позднее - после 8-х суток жизни. Первоначальные данные описывали эффективность раннего назначения препаратов рчЭПО. Однако ввиду различных показаний и протоколов проведения трансфузий сравнивать исследования по общему количеству и объёму гемотрансфузий нельзя. Во многих публикациях представлены данные о дозозависимом эффекте терапии рчЭПО. При лечении рчЭПО увеличивается количество ретикулоцитов, уровень гематокрита и потребления железа, которое проявляется снижением уровня ферритина.

Продолжается дискуссия о положительном влиянии применения рчЭПО при ранней анемии недоношенных. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), были получены данные о положительном влиянии препарата для лечения и профилактики ранней анемии недоношенных.

В 2012 г., по данным метаанализа 27 клинических исследований, посвященного раннему назначению ЭПО при РАН, были сделаны выводы, что раннее использование рчЭПО снижает количество и объем гемотрансфузий, однако вызывает достоверное повышение риска развития ретинопатии недоношенных >3-й степени.

В 2014 г. был 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 не меняется. Авторы не рекомендуют дальнейшие исследования по позднему применению рчЭПО при ранней анемии недоношенных [3].

По данным Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children (British Journal of Haematology, 2016), рутинное применение ЭПО не рекомендуется у недоношенных новорожденных с целью снижения частоты гемотрансфузии (1В) [4]. Однако возможно применение ЭПО у недоношенных детей, рожденных в семьях, вхо-

дящих в религиозную организацию Свидетели Иеговы [4].

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 1-й недели жизни. Принимая во внимание, что поздние гемотрансфузии могут быть ассоциированы с развитием некротизирующего энтероколита (НЭК), снижение их частоты является клинически значимо [4].

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) [3].

В 2017 году опубликованы результаты 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 суток жизни достоверно не увеличивает риск развития РН [4]. Спорным остается вопрос о возможном применении дарбэпоэтина, однако в России в инструкции к данному препарату нет показаний к использованию у недоношенных детей.

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 [4].

В исследовании О. Vesquet и соавт. [5], в которое были включены 48 недоношенных новорожденных, показано, что частота поздних гемотрансфузий - после 15-х суток жизни в группах детей, получавших (n=21) и не получавших ЭПО (n=27), достоверно не отличалась. Исследователями было показано, что единственным достоверным фактором, снижающим частоту проведения гемотрансфузий после 15-х суток жизни, является снижение флеботомических потерь.

По данным отечественных авторов, распространенность анемии у детей в возрасте до 1 года составляет 8–40%. У новорожденных анемия развивается в 20% случаях. У недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) и гестационным возрастом менее 30 нед в первые месяцы жизни тяжелая анемия, требующая переливания эритроцитарной массы, развивается в 90% [6].

Исследователи полагают, что подобно эритропоэтину дарбэпоэтин альфа, связываясь с рецепторами клеток-предшественников эритропоэза, активирует внутриклеточные сигнальные механизмы и способствует пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток эритроидного ростка [7]. Также установлено, что гемопоэтическая активность у дарбэпоэтина альфа, используемого 1 раз в неделю, в 13–14 раз выше, чем у рекомбинантного человеческого эритропоэтина [8].

Наибольшее число исследований посвящено применению дарбэпоэтина альфа для лечения анемии. Т. Warwood и соавт. в 2005 г. провели ретроспективное исследование, в котором приняли участие 12 недо-

ношенных новорожденных в возрасте младше 32 нед гестации, имеющие при рождении массу тела менее 1500 г и исходный уровень гемоглобина 105 г/л и ниже, которым однократно подкожно вводился дарбэпоэтин альфа. Шестерым пациентам препарат вводился в дозе 1 мкг/кг, еще 6 пациентам – 4 мкг/кг. Фармакодинамические и фармакокинетические данные этой работы свидетельствуют о том, что для стимуляции эритропоэза новорожденным требовалось введение дарбэпоэтина альфа в более высоких дозах и за более короткий интервал времени, чем взрослым пациентам [7].

В последние годы опубликованы исследования, в которых изучались потенциальные нейропротективные эффекты препаратов эритропоэтина. Так, R. Ohls и соавт. в 2014 г., изучив нейропротективные свойства дарбэпоэтина альфа, предположили, что применение данного препарата улучшает неврологические исходы у недоношенных новорожденных. Это послужило обоснованием для проведения многоцентрового рандомизированного исследования с участием 80 новорожденных в возрасте $27,7 \pm 1,8$ нед гестации; средняя масса тела составила 946 ± 196 г [9]. Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й – вводился эритропоэтин трижды в неделю в дозе 400 ед/кг (29 детей), во 2-й – дарбэпоэтин альфа однократно в течение 1 нед в дозе 10 мкг/кг (27 детей), в 3-й – применялся плацебо-препарат (24 ребенка). Исходные характеристики: масса тела при рождении и гестационный возраст – сопоставимы в группах. Оценка младенцев проводилась в возрасте от 18 до 22 мес с использованием шкалы младенческого развития Бейли-III (оценка постоянства объектов, антропометрических данных, зрительного анализатора и слуха). Анализ полученных данных выявил более высокие когнитивные показатели в группах эритропоэтина ($97,9 \pm 14,3$ балла) и дарбэпоэтина альфа ($96,2 \pm 7,3$ балла), чем в группе плацебо ($88,7 \pm 13,5$ балла). Разница между группами лечения по сравнению с группой контроля статистически значима. Авторы пришли к заключению, что применение препаратов эритропоэтина может оказаться полезным в улучшении

долгосрочных когнитивных исходов у недоношенных детей [9].

Дарбэпоэтин альфа прежде всего применяется в качестве эффективного средства при лечении и профилактике анемий различного происхождения и анемий, связанных с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина, для снижения необходимости в переливании крови. У недоношенных новорожденных (<32 нед гестации) с низкой массой тела (<1500 г), имеющих уровень гемоглобина 105 г/л и менее, препарат, стимулируя эритропоэз, увеличивает гематокрит и число ретикулоцитов в крови, уменьшает потребность в гемотрансфузиях и число доноров, выступая в качестве вспомогательного к гемотрансфузии средства. Учитывая фармакодинамику препарата, для стимуляции эритропоэза новорожденным требуется введение дарбэпоэтина альфа в более высоких дозах и за более короткий интервал времени, чем взрослым пациентам. Однако в целом общая доза и частота введения по сравнению с препаратами эритропоэтина I поколения существенно ниже.

В патогенезе анемии недоношенных основную роль играют факторы незавершенного онтогенеза, в связи с этим ее называют эритропоэтин-дефицитной. Для лечения анемии (А) применяют гемотрансфузии эритроцитарной массы и/или эритропоэтин. Роль эритропоэтина как лечебного фактора и как одного из факторов неонатального генеза активно обсуждается в литературе [10]. Y. Chen и соавт. [11] изучали роль эритропоэтина в эксперименте на модели кислородиндуцированной ретинопатии.

Было показано, что дефицит эритропоэтина на первой фазе ретинопатии способствует развитию заболевания, а его введение в этот период предотвращает развитие ишемии. Напротив, применение эритропоэтина на поздних фазах РН усугубляет течение заболевания. Анализ результатов применения эритропоэтина в клинике у пациентов с РН демонстрирует наличие противоречивых результатов [12,13,14].

Полученные нами данные подтверждают, что анемия недоношенных является важным фактором риска РН и играет существенную роль в патогенезе и исходе РН.

Причем чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения, тем теснее связь анемии и РН, что связано с несовершенством защитных механизмов глубоко недоношенных детей.

На сегодняшний день в практической неонатологии и педиатрии особое внимание специалистов сконцентрировано на детях, родившихся преждевременно, особенно с массой тела при рождении меньше 1500 г. Это обусловлено сложностью и своеобразием их адаптации вследствие преждевременного перехода на внеутробное существование, что приводит к развитию различных состояний в постнатальном периоде, которые в силу незрелости организма ребенка и влияния совокупности неблагоприятных факторов могут легко перейти в патологию.

Особое место среди состояний постнатального периода у недоношенных новорожденных занимает ранняя анемия недоношенных как наиболее частая причина проведения гемотрансфузий. После рождения постепенное снижение гемоглобина имеет место у всех новорожденных. Анемия имеет место у 100% детей с очень и экстремально низкой массой тела. В этой же группеположатели гемоглобина достигают наиболее критических значений. Потребность в трансфузиях препаратов эритроцитов в этих группах возникает в разные сроки постконцептуального возраста; наиболее часто с 1 по 5 неделю жизни. Анемия, требующая гемотрансфузии по данным разных авторов имела место от 64 до 100% у детей с ЭНМТ и 33,3%- с ОНМТ.

Затем был проанализирован результат 6-и месяцев работы по данному протоколу с аналогичным периодом 2008 года, когда решение о переливании принимал каждый неонатолог по своему усмотрению. В результате, было отмечено снижение частоты переливаний на 60% при отсутствии разницы в смертности и частоте осложнений. Отмечен также значительный экономический эффект. Стандарты по переливаниям полезны еще и потому, что позволяют в последующем оценивать целесообразность отдельных положений и корректировать их в дальнейшем. Критерии и показания к переливанию эритроцитарной массы у но-

ворождённых, нуждающихся в интенсивной терапии обсуждаются до сих пор; среди них немало очень авторитетных. В качестве моделей для принятия решения о трансфузии описаны следующие критерии:

1. Дети, нуждающиеся в умеренной или значительной механической вентиляции легких: среднее давление в дыхательных путях (MAP) > 8 см вод.ст. и FiO₂ > 0,40 при обычном аппарате для вентиляции легких или MAP > 14 см вод. ст. и FiO₂ > 0,40 при высокочастотном аппарате для вентиляции легких, если Hct ≤ 30 % (Hb ≤ 100 г/л).

2. Дети, нуждающиеся в минимальной механической вентиляции легких: MAP ≤ 8 см вод.ст. и/или FiO₂ ≤ 0,40 при обычном аппарате для вентиляции легких или MAP < 14 см вод. ст. и FiO₂ < 0,40 при высокочас-

тотном аппарате для вентиляции легких, если Hct ≤ 25 % (Hb ≤ 80 г/л).

3. Дети, получающие дополнительно кислород, не нуждающиеся в механической вентиляции легких.

Средства альтернативные препаратам донорской крови для коррекции анемии. К таким средствам относятся мероприятия, снижающие «риск» гемотрансфузий и/или сокращающие их количество, направленные прежде всего на факторы возникновения и развития состояний, требующих трансфузии. Причины, приводящие к развитию тяжелой ранней анемии недоношенных и необходимости трансфузии препаратов эритроцитов у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела представлены в таблице ниже

Таблица 1.

Факторы развития анемии у детей с ЭНМТ и ОНМТ

Физиологические факторы	Нефизиологические факторы
«переключение» синтеза с фетального Hb на Hb взрослого типа	внутриутробные и нозокомиальные инфекции, сепсис
быстрая прибавка массы тела	потери крови при лабораторных исследованиях (диагностические цели)
укороченный период жизни эритроцитов (от 35 до 50 дней у недоношенных новорожденных детей, по сравнению с 60–70 днями у доношенных)	перинатальные кровопотери (геморрагии, кровоизлияния)
низкая продукция эритропоэтина	«собственно» флеботомические потери (при пункциях и катетеризациях)
	недостаток питания (энтерального и парентерального)

Терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином. К наиболее значимым и поддающимся коррекции, относят неадекватно низкую продукцию эритропоэтина (ЭПО) у недоношенных. В некоторых исследованиях утверждается большая эффективность эритропоэтина по сравнению с трансфузиями эритроцитарной массы при терапии тяжелой анемии недоношенных; достоверно известна возможность уменьшения количества трансфузий при терапии ЭПО.

Используют позднюю (позже 8 дня жизни) стратегию введения рекомбинантного человеческого ЭПО. Раннее введение рчЭПО не показано в связи с имеющимися

данными об увеличении ретинопатии недоношенных при ранней тактике введения рчЭПО, по сравнению с поздней. В обзоре Кохрейновской базы данных приведены результаты мета-исследования, включающего испытания эритропоэтина с целью стимуляции эритропоэза у недоношенных детей после 8 дня жизни. Отмечено существенное повышение уровня Ht и ретикулоцитов в лечебных группах и достигнуто значительное снижение количества трансфузий. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина подкожно 500-1000 МЕ/кг однократно в неделю статистически значимо снижает частоту развития тяжелых форм ранней анемии не-

доношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Более физиологично введение рч ЭПО 150-200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Использование препарата в дозе 500 МЕ/кг/нед снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях на 75 %, в дозе 1000 МЕ/кг/нед – позволяет полностью их исключить. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина не сопровождается местными и системными побочными эффектами. Лечение рчЭПО проводится в условиях специализированного стационара или дневного стационара, если позволяет общее состояние ребенка. Большинство современных мировых исследований направлены на изучение и разработку таких критериев, как время начала проведения ЭПО-терапии, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также изучение роли рчЭПО в снижении количества и объема трансфузии эритроцитарной массы. Применение высоких доз рчЭПО 1500 МЕ/кг/нед не уменьшает потребность в заместительных гемотрансфузиях по сравнению с низкими дозами 750 МЕ/кг/нед у детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Ферротерапия

Другие исследователи рекомендуют внутривенное назначение препаратов железа, указывая на их хорошую переносимость и эффективность в лечении ранней анемии недоношенных. В настоящее время имеется опыт внутривенного введения препаратов железа – венофер, вифор (Швейцария). Они повышают содержание гемоглобина на фоне лечения и сокращают потребность в переливании крови. Однако, есть мнение, что парентеральное введение препаратов железа при ранней анемии недоношенных не рекомендуется, ибо это увеличивает риск сепсиса, а на анемию эффекта не оказывает. Препараты железа, применяемые с профилактической целью, не предотвращают развитие анемии у недоношенных детей. Назначение препаратов железа недоношенным новорожденным в течение первого месяца жизни не обосновано, за исключением случаев, когда назначается эритропоэтин. У младенцев, получающих рч-ЭПО отмечаются низкая концентрация

ферритина и гипохромия эритроцитов, поэтому препараты железа должны назначаться в лечебных дозах (5-6 мг/кг массы тела в сутки). И внутривенное, и пероральное железо одинаково восполняют дефицит ферритина и поддерживают эритропоэз. Поскольку всасывание железа в кишечнике снижено у новорожденных детей (доношенных и не доношенных), и незрелость пищеварительного тракта у недоношенных детей делает невозможным лечение пероральными препаратами железа до 10-15 дня жизни, возможно введение железа (III)-гидроксид сахарозного комплекса внутривенно медленно в дозе 2 мг/кг/день или 6 мг/кг в неделю. Не очень понятно, следует ли проводить коррекцию дефицита железа в первые 8 недель жизни. Однако, недоношенные новорожденные, получающие эритропоэтин, вероятно, имеют больший риск развития дефицита железа, чем риск перегрузки железом и повышения окислительного стресса [15].

Поздний зажим пуповины и «милкинг». Поздний зажим пуповины (по крайней мере через 30 секунд максимум ко 2 или 3 минуте после рождения) важен в уменьшении частоты анемии, как у недоношенных так и у новорожденных полного срока гестации. В дополнение к сокращению анемии и потребности в переливаниях крови, поздний зажим также приводит к уменьшению внутричерепных кровоизлияний (RR: 1.74; 95% - CI 1.08 – 2.81) без увеличения полицитемии или гипербилирубинемии, которые потребовали бы лечения. Процедура «милкинг» у детей с массой тела менее 1500г приводит к значимому увеличению уровня гемоглобина при рождении, а в подгруппе детей от 1000 до 1500 г - и в первые две недели жизни, но затем к третьей – четвертой неделе жизни различия в уровне гемоглобина исчезают.

Сокращение потерь крови. Потеря крови у недоношенных младенцев из-за лабораторных потерь крови изменяется от 1.1 до 3.5 мл/кг/день. Для сокращения потерь крови важны микрометоды для лабораторного исследования крови. Сокращение потерь крови приводит к сокращению числа переливаний крови. Перед назначением любого анализа с использованием

крови новорожденного следует задать себе вопрос: можно ли без него обойтись? В условиях отсутствия микрометодов необходимо минимизировать заборы крови. К сожалению, зачастую это может идти в разрез с соответствием стандартам лечения. Остается открытым вопрос: насколько нужна некоторая часть анализов для лечебного процесса у детей с экстремально и очень низкой массой тела, не требующих хирургической помощи? Ведь проводя то или иное исследование, мы представляем, как будет меняться ход терапии в зависимости от результатов. Например, так ли необходим биохимический анализ крови в полном объеме в первые часы жизни? Сразу после рождения, информация об уровне белка, показателях щелочной фосфатазы, АлАт, АсАт, мочевины, креатинина, и даже СРБ и прокальцитонина не несёт особых изменений вход лечебного процесса. Необходимый минимум мы узнаем вместе с анализом газов крови; современные анализаторы выдают уровень лактата, глюкозы, показатели электролитов. Анализы на сифилис, гепатиты можно набрать у матери ребенка, даже если она не была обследована ранее. Есть рекомендации о рутинном заборе крови на стерильность при поступлении ребёнка на второй этап выхаживания. Но так ли обоснованы эти рекомендации, если отсутствует реальная клиническая потребность? Ниже приведен пример того, как можно уменьшить расход крови пациента: исследования свёртывающей системы входят в стандарты терапии, федеральные рекомендации, местные методические рекомендации, одобренные департаментами здравоохранения. Обычно речь идёт о коагулограмме, в последние годы активно обсуждается вопрос оценки системы свёртывания крови у недоношенных с помощью тромбоэластограммы. Авторитетные источники рекомендуют выполнять исследование гемостаза с определением продуктов деградации фибрина, уровня фибриногена. Использование тромбоэластограмм у недоношенных, при всей привлекательности метода с учётом малого расхода крови, носит экспериментальный характер. Отсутствуют нормативы, подтверждённые мультицентровыми исследования-

ми. Что касается коагулограмм: как это ни удивительно, но нормативов показателей для детей с ОНМТ и ЭНМТ тоже нет. Возникает вопрос: что мы будем делать, получив результат, допустим с умеренной гипокоагуляцией (увеличенное ПТИ и т.д.)? Или трактуем полученный результат, как выраженную гипокоагуляцию, но без клинических проявлений. Переливаем плазму, криопреципитат, факторы свёртывания? Но ребёнок не имеет ни каких клинических признаков ДВС, и как выясняется, нормативов коагулограммы для этой клинической группы как бы и не существует. Известны показатели для детей выше 30 недель гестации. Показатели гемокоагуляции взрослых, особенно по ПТВ и АПТВ не могут использоваться в неонатальной клинической практике. Исходя из этого стоит рассматривать вопрос о назначении исследования свёртывания крови не рутинно, а исходя из клинических показаний [16,17].

Не менее важной в плане терапии недоношенных детей является проблема коагулопатий и состояний связанных с ними, требующих проведения трансфузии свежемороженой плазмы (СВЖ). К сожалению, не всегда применение СЗП является обоснованным, поэтому, с учетом возможных осложнений, необходимо иметь довольно четкое понимание когда трансфузия СЗП действительно необходима, и когда можно обойтись без этой процедуры.

Таким образом, в связи с увеличением выживаемости детей с ЭНМТ анемия недоношенных остается одной из распространенных и серьезных проблем современной неонатологии. Заместительная гемотрансфузия является единственным доказанным эффективным методом лечения ранней анемии недоношенных. В настоящее время вопрос об эффективности профилактики анемии глубоко недоношенных новорожденных рекомбинантным ЭПО, временем ее старта и различными схемами терапии остается открытым и требует проведения дальнейших исследований. Более тщательное изучение биологического действия ЭПО может значительно расширить спектр его применения не только для лечения и профилактики анемии недоношенных. В долгосрочной перспективе рчЭПО вслед-

ствие своего нейропротекторного действия может приводить к улучшению когнитивной функции у недоношенных, ускорению восстановления неврологических функций, моторных, языковых способностей у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Проводимые в настоящее время исследования, посвященные церебропротективным свойст-

вам ЭПО у глубоконедоношенных новорожденных, значительно дополняют имеющиеся данные и, возможно, в ближайшем будущем у препаратов рекомбинантных ЭПО появятся новые показания к применению, не связанные со стимуляцией эритропоэза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Проблемы трансфузий препаратов крови у недоношенных детей. Методическое пособие для врачей. Воронеж – 2017, 15с.
2. 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. Vol. 4. CD004868.
3. New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs H.B., Cantwell C. et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children // *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 175. P. 784-828
4. Von Lindern J.S., Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines // *Expert Rev. Hematol.* 2014. Vol. 2. P. 195-202
5. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионо О.В. и др. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2019; 18 (2): 75–82).
6. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 16: 11
7. Becquet O., Guyot D., Kuo P., Pawlowsky F. et al. Respective effects of phlebotomy losses and erythropoietin treatment on the need for blood transfusion in very premature infants // *BMC Pediatr.* 2013. Vol. 13. P. 176
8. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., Белоусов Д.Ю. Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России. *Качественная клиническая практика.* 2008; 2: 71–8
9. Warwood TL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? *J Perinatol* 2011; 31 (11): 17–21
10. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (3): 3–13. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_3.3
11. Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD et al. Low Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
12. Watanabe D., Suzuma K., Matsui S. Erythropoietin as retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:782–792. DOI: 10.1056/NEJMoa041773
13. Chen Y., Connor K.M., Aderman C.M., Smith L.E. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J. Clin. Invest.* 2008;118(2):526–533
14. Figueras-Alloy J., Alvarez-Dominques E., Morales-Ballus M., Salvia-Roiges M.D., Moretones-Sunol G. Early administration of Erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *Ann. Hediatr (Barc).* 2010;73(6):327–333. DOI: 10.1016/j. anpedi. 2010.09.001
15. Chou H.H., Chung M.Y., Zhou X.G., Lin H.C. Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):48–56. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.03.006

16. Kandasamy Y., Kumar P., Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2014;28(7):814–818. DOI: 10.1038/eye.2014.95

17. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Пер. с англ.; под ред. А. Г. Румянцева. М.: Логосфера, 2013. 408 с.

XÜLASƏ

Eritropoetin vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə anemiyanın müalicəsi üçün profilaktik metod kimi istifadəsi

Hüseynova G.N.

K.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

Açar sözlər: *vaxtından əvvəl doğulmuşlarda anemiya, eritropoetin, vaxtından əvvəl doğulanlar.*

Ədəbiyyat məlumatlarına və öz tədqiqatımızın nəticələrinə əsaslanaraq, icmalda yeni doğulmuşlarda və həyatın ilk aylarında uşaqlarda insan rekombinant eritropoetininin (rhEPO) öyrənilməsi və müasir istifadəsi, bioloji təsiri, vaxtından əvvəl erkən anemiyanın qarşısının alınması və müalicəsi üçün effektivliyi tədqiq edilmişdir. Təqdim olunan məlumatlar göstərir ki, rhEPO-nun bioloji təsirinin daha hərtərəfli öyrənilməsi onun tətbiq dairəsini əhəmiyyətli dərəcədə genişləndirilə bilər. Müəlliflərin fikrincə, vaxtından əvvəl doğulmuşlarda erkən anemiyası zamanı rhEPO-nun müsbət təsiri haqqında müzakirələr davam edir. Rekombinant eritropoetin (EPO) istifadəsinin effektivliyinə həsr edilmiş bir sıra yerli tədqiqatlarda, vaxtından əvvəl erkən anemiyanın müalicəsi və profilaktikasında preparatın müsbət təsiri haqqında məlumatlar əldə edilmişdir. Yekun olaraq qeyd edilir ki, EPO-nun bioloji təsirinin daha dərinə tədqiqi onun tətbiq dairəsini vaxtından əvvəl doğulmuşların anemiyasının müalicəsi və profilaktikasında əhəmiyyətli dərəcədə genişləndirməyə imkan verə bilər. Uzunmüddətli perspektivdə, neyroprotektiv təsiri baxımından rhEPO, vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə koqnitiv funksiyasının yaxşılaşmasına, doğuş zamanı az kütləli və ekstremal az kütləli yenidoğulmuşlarda nevroloji funksiyaların, motor və nitq qabiliyyətlərinin sürətlə bərpa olunmasına imkan verə bilər. Erkən vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə EPO-nun serebroprotektiv xüsusiyyətlərinə dair davam edən tədqiqatlar nəticəsində əldə edilən məlumatları tamamlamaq mümkün olacaqdır.

SUMMARY

Using of erythropoietin as a preventive method for the treatment of anemia in premature infants.

Huseynova G.N.

Research Institute of Pediatrics named after K. Farajeva.

Key words: *anemia of prematurity, erythropoietin, preterm infants.*

Based on the literature data and the results of our own research, the review provides information on the history of the study and modern use of recombinant human erythropoietin (rhEPO), its biological action, effectiveness for the prevention and treatment of early anemia of prematurity, as well as as a neuroprotector in newborns and children in the first months of life. born with very low and extremely low birth weight. In the long term, rhEPO improves cognitive function, motor, and language abilities in premature infants, and accelerates the recovery of neurological functions in children with very low birth weight. The presented data indicate that a more thorough study of the biological action of rhEPO can significantly expand the range of its application. Key words: anemia of prematurity, erythropoietin, preterm infants. According to the authors, the discussion continues about the positive impact of the use of rhEPO in early anemia of prematurity. In a number of domestic

studies on the effectiveness of the use of recombinant erythropoietin (EPO), data were obtained on the positive effect of the drug for the treatment and prevention of early anemia of prematurity. In conclusion, it is noted that a more thorough study of the biological action of EPO can significantly expand the range of its application not only for the treatment and prevention of anemia of prematurity. In the long term, rhEPO, due to its neuroprotective effect, can lead to an improvement in cognitive function in preterm infants, accelerated recovery of neurological functions, motor, and language abilities in children with VLBW and ELBW at birth. The ongoing studies on the cerebroprotective properties of EPO in very preterm infants will significantly complement the existing data.

Hüseynova Günay Nizami qızı

E-mail: gunayhüseynova76@inbox.ru

Redaksiyaya daxil olub:23.02.2023

Çapa tövsiyə olunub:02.03.2023