

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

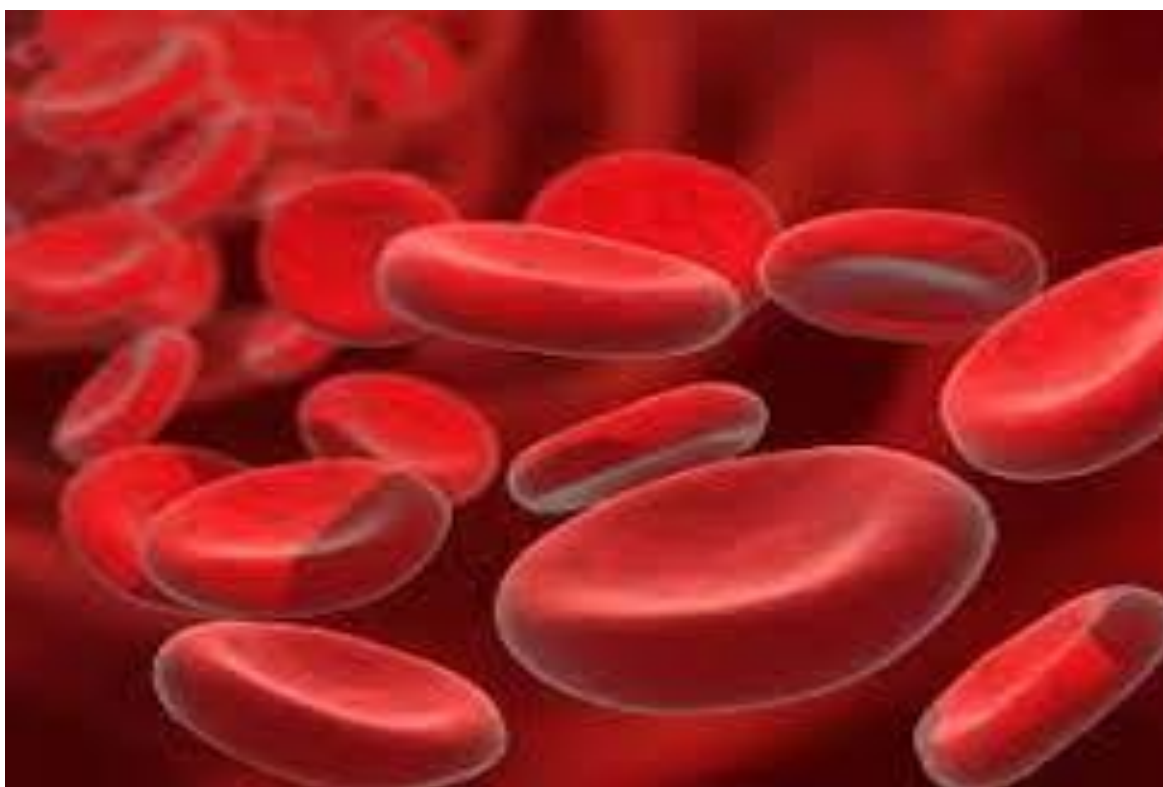
УО «ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

У «ГОМЕЛЬСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

И.П. РОМАШЕВСКАЯ, С.А. ХОДУЛЕВА, Н.А. ДАРОВСКАЯ,
Е.В. ГОНЧАРОВА, Л.В. КЛЮЧИНСКАЯ, Е.В. БОРИСОВА, С.Н. КОВАЛЬ

АНЕМИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2025

УДК 616.155.194-053.32-07

Составители:

И.П. Ромашевская, врач-детский онколог-гематолог (заведующий) онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н., доцент

С.А. Ходулева, заведующий курсом гематологии кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент

Н.А. Даровская, врач-педиатр, клин. ординатор гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Е.В. Борисова, врач-детский онколог-гематолог онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Е.В. Гончарова, врач-неонатолог (заведующий) педиатрического отделения для недоношенных детей У «Гомельская областная клиническая больница»

Л.В. Ключинская, врач-неонатолог педиатрического отделения для недоношенных детей У «Гомельская областная клиническая больница»

С.Н. Коваль, врач-анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения анестезиологии и реанимации ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Рецензенты:

Н.Н. Климович, заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент

А.И. Зарянкина, заведующий кафедрой педиатрии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки ГУО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент

Е.Ф. Мицура, врач-детский онколог-гематолог онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

В пособии изложены основополагающие современные принципы диагностики, профилактики и лечения анемии у недоношенных новорожденных. Предназначено для врачей-неонатологов, педиатров, врачей-анестезиологов-реаниматологов и других врачей-специалистов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 7 от 30.06.2025

УДК 616.155.194-053.32-07

©Составители: Ромашевская И.П.,
Ходулева С.А., Даровская Н.А.
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ЭРИТРОПОЭЗ У ЭМБРИОНА И ПЛОДА	6
1.1. ЭРИТРОПОЭТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА	7
1.2. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПОЭЗА НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	8
2. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	10
3. КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	11
3.1. РАННЯЯ АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ	12
3.1.1. ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ БЕЛКИ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ.....	15
3.2. ПОЗДНЯЯ АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ	17
4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ	17
4.1. ТРАНСФУЗИЯ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ	23
4.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА	26
5. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА	28
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	30

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ОЦК – объем циркулирующей крови;
- ОАК – общий анализ крови;
- ЭПО – эритропоэтин;
- рЭПО – рекомбинантный эритропоэтин;
- ЧСС – частота сердечных сокращений;
- ЭКК – эритроцитные компоненты крови;
- MCV – средний объем эритроцита;
- MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците;
- MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитной массе;
- RDW – ширина распределения эритроцитов по объему;
- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1;
- IGFBP-3 – белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста;
- Hb – гемоглобин;
- Ht – гематокрит;
- HbA – гемоглобин взрослого типа;
- HbF – фетальный гемоглобин;
- SD – стандартное отклонение

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистике, около 10 % детей во всем мире рождаются недоношенными. Частота анемии недоношенных составляет от 20 % при гестационном возрасте 32–34 недели до 75–100 % при гестационном возрасте 28 недель и менее. Низкий уровень гемоглобина при рождении у недоношенных детей сроком гестации до 32 недель в значительной степени ассоциирован с высоким процентом летальности [16]. По мировым данным выживаемость недоношенных детей увеличивается с 25–30 % до 70 %, а инвалидность снижается с 75 % до 35 % при правильном уходе у детей с гестационным сроком 28 недель и менее [2]. Одним из актуальных вопросов в выхаживании недоношенных детей по-прежнему остается анемия недоношенных, которая имеет полиэтиологичный характер. Впервые эта патология была описана J. Shulman в 1959 году. Автор выделил в течении анемии три последовательных этапа: ранний, промежуточный и поздний. Каждый из этапов характеризовал уровень и скорость снижения гемоглобина у недоношенных детей до появления клинических признаков анемии. В современной клинической практике по срокам возникновения выделяют раннюю и позднюю анемию недоношенных [13].

Высокая частота анемии у глубоконедоношенных новорожденных побуждает к изучению патогенетических механизмов заболевания, к поиску доступных, эффективных и, вместе с тем, низкочатратных диагностических и прогностических тестов, уместных для применения в клинической практике.

1. ЭРИТРОПОЭЗ У ЭМБРИОНА И ПЛОДА

Согласно классическим представлениям, выделяется 3 периода эмбрионального гемопоэза: *мезобластический* – на 3-й неделе развития кроветворение происходит в мезенхиме желточного мешка; *гепатолиенальный* – с 5-й недели гемопоэз перемещается в печень и селезенку; *медулярный (костномозговой)* наступает в сроке 11–12 недель. Развитие кроветворной системы начинается на ранних этапах эмбриогенеза. В результате дифференцировки мезенхимы желточного мешка вне тела эмбриона возникают сосуды, содержащие взвешенные в плазме примитивные клетки крови. На этом этапе кроветворение сводится в основном к эритропоэзу. На 4–5-й неделе желточный мешок подвергается атрофии и кроветворение в нем прекращается. В это же время начинается образование клеток крови в печени. Гепатолиенальный период, самый продолжительный в антенатальной жизни плода, длится до рождения. Эмбриональная печень является источником красных клеток крови. С 10–12-й недели развития начинается период наиболее активного гемопоэза в печени. Печень – главный орган эритропоэза в сроке от 3 до 6 месяцев гестации. В меньшей степени в этот период эритропоэз отмечается в соединительной ткани, почках, селезенке, тимусе и лимфатических узлах. В первую постнатальную неделю печень продолжает вырабатывать эритроциты. Гемопоэтическая активность костного мозга активно нарастает после 24-й недели гестации. Костный мозг становится основным местом образования клеток крови. Во время развития эмбриона и плода синтез гемоглобина последовательно переключается с эмбрионального на фетальный и взрослый типы. На ранних стадиях развития эмбриона примитивный эритропоэз сопровождается синтезом гемоглобина Gover I, Gover II, Portland I. Фетальный гемоглобин (HbF) к 8-й неделе гестации становится доминирующим. К 34–36-й неделе внутриутробного развития плода фетальный гемоглобин составляет 90–95 % от общего гемоглобина. В дальнейшем его содержание уменьшается, и к рождению доля

HbF составляет 75 %. У недоношенных детей количество HbF больше, причем, чем меньше срок гестации ребенка, тем уровень HbF выше. После рождения происходит быстрое снижение HbF, и в 9–12 месяцев жизни он составляет около 4 %. Синтез гемоглобина взрослого типа (HbA) начинается на 9-й неделе внутриутробного развития. К 21-й неделе HbA составляет 13%. После 34–36-й недели процент HbA продолжает увеличиваться и у новорожденных составляет 25 %. К 9–12 месяцу жизни он составляет 92 %. Однако, в стрессовых ситуациях и при некоторых патологических состояниях (тяжелая анемия, гипоплазия кроветворения) происходит возврат к фетальному эритропоэзу. Физиологический смысл данной реакции понятен: большее сродство HbF, чем HbA, с кислородом позволяет при значительно меньшем парциальном давлении кислорода в крови переносить необходимое его количество к тканям [23].

В ходе внутриутробного развития меняется характер эритроидных клеток крови. С увеличением срока гестации происходит уменьшение величины эритроцитов, снижается содержание гемоглобина в них, меняется вид гемоглобина. Средний объем эритроцита (MCV) у эмбриона составляет 180 фл, в 20 недель гестации – 130 фл, а к 40 неделям он достигает 115 фл. У недоношенных детей MCV больше по сравнению с доношенными по причине большего количества фетальных эритроцитов [1].

1.1 ЭРИТРОПОЭТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА

Эритропоэтин главный регулятор эритропоэза. ЭПО является основным фактором роста для эритроидных клеток и может определяться с 16-й недели гестации. Его содержание постепенно повышается к моменту родов параллельно возрастанию уровня гемоглобина. Во время внутриутробного развития эритропоэтин образуется преимущественно в печени. К моменту рождения у доношенного ребенка содержание ЭПО в печени составляет до 80 % от общего его количества. В периоде новорожденности печень остается

основным местом продукции ЭПО. Переход на преимущественно почечную секрецию ЭПО происходит примерно к 40-му дню после рождения. Уровень ЭПО у плода и новорожденного компенсаторно повышается в ответ на гипоксию [1, 4].

Под влиянием тканевой гипоксии в почках индуцируется синтез гормона, который поступает в циркуляцию крови и действует на клетки-мишени в костном мозге (бурстобразующие и колониобразующие эритроидные единицы), приводя к дифференциации, пролиферации и созреванию эритроидных предшественников. Также эритропоэтин предотвращает апоптоз эритроидных предшественников, что способствует их выживаемости, уменьшая неэффективный эритропоэз. Эритропоэтин является гликопротеином и относится к группе цитокинов 1 класса (семейство факторов гемопоэтических клеток), его молекулярная масса зависит от степени гликозилирования молекулы [24].

Белковая часть молекулы ЭПО является стабильной структурой, а углеводная часть может меняться и достигать 39 % его молекулярной массы. Гликозилирование приводит к образованию нескольких биологически активных форм ЭПО, отличных по молекулярной массе и биологической активности [16, 19].

1.2. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПОЭЗА НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Рождаются дети в состоянии физиологической полицитемии:

– в периферической крови отмечается наличие эритроцитов больших размеров, повышенная осмотическая их нестойкость, сниженная деформируемость, повышенное количество ретикулоцитов, наличие нормобластов;

- чем меньше гестационный возраст недоношенного, тем выше процент HbF и меньшее содержание HbA, удлинение времени перехода синтеза гемоглобина с фетального на взрослый;
- смена места продукции эритропоэтина с печени на почки с 32-й недели гестации. Имеет место неадекватно низкая продукция эритропоэтина, что объясняет изменение толерантности к дефициту кислорода у недоношенных детей. Печеночная продукция эритропоэтина менее чувствительна к гипоксии, что защищает относительно гипоксические ткани недоношенного от полицитемии. Также имеются данные, что эритропоэтин обеспечивает основные защитные функции тканей центральной нервной системы, сердца, почек, печени и сосудистой сети [21];
- число эритроцитов и гемоглобина снижается после рождения и достигает наиболее низких цифр у недоношенных к 4–8 неделям жизни. Это состояние называется физиологической анемией. Она возникает у всех новорожденных, очень редко сопровождается клиническими признаками гипоксии;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов (30-60 дней);
- увеличение ферментативной активности 2,3-дифосфоглицерата, облегчающего высвобождение кислорода из гемоглобина [6];
- концентрация гемоглобина, при которой начинает увеличиваться синтез ЭПО значительно ниже, чем у доношенных, и составляет 70–90 г/л;
- адаптивные сердечно-сосудистые механизмы, компенсирующие сниженную способность транспорта кислорода при анемии;
- увеличение объема циркулирующей крови в связи с быстрым ростом ребенка и увеличением массы тела [18];
- неблагоприятные воздействия (нарушенное питание с низким содержанием белка, железа, фолатов, витамина E; инфекции) и недостаточный эритропоэтиновый ответ (глубокая недоношенность, патология почек) являются причиной сохранения анемии.

2. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Факторами риска развития анемии недоношенных являются:

- наличие у матери анемии в прегравидарный период и во время беременности;
- многоплодная монохориальная беременность;
- наличие острых или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний у матери во время беременности;
- преэклампсия;
- внутриматочные вмешательства во время беременности;
- сочетание низкой массы тела при рождении и недоношенности;
- наличие инфекционного процесса;
- геморрагический синдром [25].

Основные причины анемии, связанные с недоношенностью:

- неадекватная продукция ЭПО;
- малая продолжительность жизни эритроцитов;
- сдвиг кривой диссоциации кислорода влево в результате переключения синтеза гемоглобина с фетального (HbF), обладающего высоким сродством к кислороду, на гемоглобин взрослого (HbA), обладающий меньшим сродством к кислороду;
- постнатальное увеличение концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, облегчающего высвобождение кислорода из гемоглобина;
- адаптивные сердечно-сосудистые механизмы, компенсирующие сниженную способность транспорта кислорода при анемии;
- увеличение объема циркулирующей крови в связи с быстрым ростом ребенка и увеличением массы тела [18].

Основные постнатальные причины, связанные с патологическими состояниями, инфекциями и ятрогенными факторами:

- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность;
- инфекционные заболевания;
- флеботомические потери;
- потери крови вследствие кровоизлияний и кровотечений;
- недостаточное поступление нутриентов (белок, витамины, минералы).

3. КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Недоношенный ребенок – ребенок, родившийся в сроке гестации менее 37 полных недель (до 260 дня); недоношенный новорожденный ребенок – недоношенный ребенок с момента рождения и до 28-го дня постнатальной жизни включительно.

Анемия недоношенных ранняя – анемия, развившаяся у недоношенного ребенка на 2–10 неделях жизни; устанавливается при исключении признаков и причин анемии раннего неонатального периода.

Анемия недоношенных поздняя – анемия, развившаяся у недоношенного ребенка, после 10-й недели жизни;

Анемия раннего неонатального периода – анемия, развившаяся при рождении или в первые 7 суток жизни ребенка, обусловленная кровопотерей (постгеморрагическая анемия) или повышенным разрушением эритроцитов (гемолитическая анемия).

Код анемии по МКБ-10: P61.2 Анемия недоношенных.

Классификация по степени тяжести:

- легкая степень Hb — 100–85 г/л;
- средняя степень Hb — 84–70 г/л;
- тяжелая степень Hb <70 г/л [1].

3.1 РАННЯЯ АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

Ранняя анемия недоношенных является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной анемией.

Клинические симптомы заболевания неспецифичны и характеризуются симптомами заболевания, свойственными истинной анемии, такими как бледность кожных покровов, низкая прибавка в массе тела, тахикардия или брадикардия, апноэ, повышение потребности в дополнительной дотации кислорода. Длительно сохраняющаяся и прогрессирующая анемия ($Hb \leq 70$ г/л, $Ht - 20-30\%$) становится причиной учащения и выраженности клинических симптомов и трактуется как ранняя анемия недоношенных, которая может приводить к хронической гипоксии и метаболическому ацидозу. Возможные последствия тяжелой ранней анемии недоношенных:

- хроническая гипоксия;
- метаболический ацидоз;
- брадикардия и остановка дыхания или тахикардия;
- нарушение гемодинамики;
- высокий риск развития гастроинтестинальных нарушений (некротический энтероколит, задержка эвакуации желчи);
- обострение и прогрессирование бронхолегочной дисплазии;
- персистирование артериального протока.

Основными критериями диагностики анемии недоношенных являются снижение более чем на 2 стандартных отклонения (2SD) от референсных значений концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и показателя гематокрита венозной и капиллярной крови для данного постнатального возраста согласно таблицам 1, 2 [10, 12].

Таблица 1. Референсные значения концентрации Hb, количества эритроцитов и показателя Ht венозной крови у детей первых 6 месяцев жизни

№ п/п	Возраст	Hb, г/л		Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л		Ht, %	
		среднее	-2SD	среднее	-2SD	среднее	-2SD
1	1-3 день	185	145	5,3	4,0	56	45
2	1 нед	175	135	5,1	3,9	54	42
3	2 нед	165	125	4,9	3,6	51	39
4	1 мес	140	100	4,2	3,0	43	31
5	2 мес	115	90	3,8	2,7	35	28
6	3-6 мес	115	95	3,8	3,1	35	29

Таблица 2. Референсные значения концентрации Hb, количества эритроцитов и показателя Ht капиллярной крови у детей первых 6 месяцев жизни

№ п/п	Возраст	Hb, г/л		Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л		Ht, %	
		среднее	-2SD	среднее	-2SD	среднее	-2SD
1	1-3 день	195	155	5,3	4,1	57	44
2	1 нед	185	145	5,2	4,0	55	43
3	2 нед	175	135	5,0	3,7	52	40
4	1 мес	150	110	4,3	3,1	44	32
5	2 мес	125	100	3,9	2,8	36	29
6	3-6 мес	125	105	3,9	3,0	36	30

Дополнительными лабораторными критериями диагностики анемии недоношенных служит изменение показателей количества ретикулоцитов, содержания ЭПО, ферритина, железа, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке крови согласно таблице 3. Отклонения от референсных значений показателей среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроците (MCH, MCHC) у детей первых 6 месяцев жизни представлены в таблице 4 [10, 12].

Таблица 3. **Дополнительные лабораторные критерии анемии недоношенных**

№ п/п	Лабораторный критерий	Характеристика изменения	
		Ранняя анемия недоношенных	Поздняя анемия недоношенных
1	Средний объём эритроцитов (MCV)*	Норма	Снижение или норма
2	Среднее содержание гемоглобина Hb в эритроците (MCH)*	Норма	Снижение или норма
3	Средняя концентрация гемоглобина Hb в эритроците (MCHC)*	Норма	Снижение или норма
4	Ретикулоциты**	Снижение	Норма или незначительное повышение
5	ЭПО в сыворотке крови***	Снижение или норма	Норма
6	Ферритин сыворотки крови****	Норма или повышение****	Снижен
7	Железо сыворотки крови****	Норма или повышение****	Снижено
8	Трансферрин сыворотки крови****	Норма или снижение*****	Норма или повышение
9	Растворимы рецепторы трансферрина****	Норма или снижение*****	Повышение

*Нормальные значения представлены в таблице 4.

** Нормальное количество ретикулоцитов периферической крови составляет 4–11 ‰

***Референтные величины показателя зависят от реактива, используемого в каждой конкретной лаборатории, и типа автоматического анализатора для проведения исследования.

****При сочетании с дефицитом железа в организме возможно снижение.

***** При сочетании с дефицитом железа в организме возможно повышение.

Таблица 4. **Референтные значения показателей среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроците (MCH, MCHC) у детей первых 6 месяцев жизни**

№ п/п	Возраст	MCV, фл		MCH, пг		MCHC, г/дл	
		среднее	-2SD	среднее	-2SD	среднее	-2SD
1	1-3 день	108	95	34	31	33	29
2	1 нед	107	88	34	28	33	28
3	2 нед	105	86	34	28	33	28
4	1 мес	104	85	34	28	33	29
5	2 мес	96	77	30	26	33	29
6	3-6 мес	91	74	30	25	33	30

Диагноз ранней анемии недоношенных устанавливается при наличии основных лабораторных критериев у недоношенных детей на 2–10 неделе жизни. При наличии признаков тканевой гипоксии и метаболических нарушений для оценки нарушений газообмена и определения дальнейшей тактики терапии у недоношенного новорожденного ребенка с признаками анемии, сопровождающимися дыхательными и (или) гемодинамическими нарушениями, рекомендуется исследование кислотно-основного состояния, газов крови, уровня лактата в крови. Для исключения кровоизлияний во внутренние органы недоношенному новорожденному ребенку с признаками анемии рекомендуется проведение ультразвуковых исследований органов брюшной полости, почек, надпочечников и нейросонографии.

3.1.1. ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ БЕЛКИ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Активно изучается вопрос о влиянии инсулиноподобных белков на состояние здоровья недоношенных, в том числе состояние эритропоэза. Получены *in vitro* и *in vivo* доказательства наличия рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) как в предшественниках, так и в зрелых эритроцитах, что указывает на независимый эритропоэтический эффект IGF-1. Содержание IGF-1 и протеин-3, связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-3) имеют значение в формировании ранней анемии недоношенных. Доказано, что IGF-1 участвует в регуляции гемопоэза посредством его специфического связывания с рецепторами IGF-1. В частности, IGF-1 непосредственно стимулирует пролиферацию и дифференцировку поздней стадии примитивных или ранних эритроидных клеток-предшественников *in vitro*. При определенных условиях IGFBP-3 связывается не только со своим рецептором, но и с рецептором эритропоэтина, что приводит к его блокировке и невозможности связывания с эритропоэтином. Рассчитаны пороговые уровни IGF-1 и IGFBP-3 для

формирования ранней анемии недоношенных. Установлено, что при содержании IGFBP-3 на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при IGF- 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоконедоношенных пациентов. Выявлена достоверная корреляция между содержанием инсулиноподобных белков и показателями гемограммы у обследованных новорожденных. Так, уровень IGFBP-3 в венозной крови прямо коррелировал с концентрацией гемоглобина в ретикулоците и обратно – с распределением эритроцитов по объему в венозной крови в возрасте 1 месяца; уровень IGF-1 прямо коррелировал с относительным содержанием ретикулоцитов в крови в возрасте 1 месяц. Разработан и запатентован способ прогнозирования развития ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Определяют вес и рост ребенка при рождении, гестационный возраст.

Определяют содержание в периферической венозной крови на 3–5 день жизни IGF-1и IGFBP-3. Вычисляют прогностический индекс (D) по оригинальной расчетной формуле. Вычисляемый по формуле $D = 12,93314 - A1 \cdot 0,00191 - A2 \cdot 0,11452 - A3 \cdot 0,02092 + A4 \cdot 0,086812 - A5 \cdot 9,57287$, где 12,93314 – константа; A1 – масса тела новорожденного, г; A2 – длина тела новорожденного, см; A3 – срок гестации в акушерских неделях; A4 – содержание IGF-1, нг/мл; A5– содержание IGFBP-3, мкг/мл. При D больше 0 прогнозируют развитие ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни, при D меньше 0 прогнозируют отсутствие ранней анемии недоношенных. Способ позволяет среди глубоконедоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г выделить группу риска по развитию в первый месяц жизни ранней анемии недоношенных и своевременно проводить профилактические мероприятия, что улучшит показатели здоровья и качества жизни этих детей [2, 6].

3.2 ПОЗДНЯЯ АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

Диагноз поздней анемии недоношенных устанавливается при наличии основных лабораторных критериев у недоношенных детей после 10-й недели жизни. После физиологического угнетения эритропоэза (в течение первых 2 месяцев жизни) у здоровых недоношенных детей:

- начинается интенсификация эритропоэза;
- повышается утилизация запасов железа;
- спонтанно увеличивается уровень гемоглобина.

Через небольшой промежуток времени возможно развитие поздней анемии недоношенных, которая:

- носит железодефицитный характер;
- часто сочетается с дефицитом белка;
- развивается тем раньше, чем меньше срок гестации (в возрасте 2,5–3 месяца).

4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Лечение анемии недоношенных включает:

- гемотрансфузии;
- назначение противоанемических средств на основе железа;
- назначение витаминов.

Витамин Е. Непостоянными остаются рекомендации для недоношенных детей касательно назначения препаратов, содержащих альфа-токоферол, для профилактики анемии недоношенных. С одной стороны, мощное антиоксидантное действие этого витамина может быть рекомендовано только при использовании препаратов ЭПО и назначении высоких доз препаратов железа, а с другой — для профилактики рутинное применение не рекомендовано [15].

Витамин Е с целью активации гемопоэтической функции в объеме лечения назначается в следующих дозах:

– токоферол, капли для внутреннего применения масляные (раствор масляный) 50 мг/мл; капли для внутреннего применения масляные (раствор масляный) 100 мг/мл; капли для внутреннего применения масляные (раствор масляный) 300 мг/мл (нельзя принимать внутрь совместно с лекарственными препаратами железа): 10 мг (2–5 капель, раствор масляный 50 мг/мл, 1–2 капли, раствор масляный 100 мг/мл) в сутки в течение 2 недель [12].

Прочие лекарственные препараты для увеличения пролиферативного потенциала клеток эритроидного ростка назначаются с соблюдением следующего режима дозирования:

– цианокобаламин, раствор для инъекций 500 мкг/мл, подкожно в дозе 1 мкг/кг, максимальная суточная доза – 100 мкг;

– пиридоксин, раствор для инъекций 50 мг/мл, детям – 20 мг/сутки в 1–2 приема подкожно, внутримышечно или внутривенно в течение 2 недель;

– аскорбиновая кислота, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, – 50 мг в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 2 недель.

В комплексе лечения применяется фолиевая кислота.

Одними из перспективных препаратов, стимулирующих эритропоэз, являются препараты фолиевой кислоты. Фолаты необходимы в качестве коферментов для образования нуклеиновых кислот (в частности, пурина и пиримидина), метаболизма некоторых аминокислот и катаболизма гистидина. А свойство стимуляции эритропоэза легло в основу назначения препаратов фолиевой кислоты для профилактики анемии недоношенных. Применяются таблетки 1 мг; допускается применение таблеток, измельченных в порошок. Внутрь 0,5 мг/кг 1 раз/сутки; общая продолжительность терапии 2 месяца.

Для подбора лечебного компонента учитывается гестационный возраст, факторы риска развития анемии недоношенных, соматический статус ребенка и наличие сопутствующих заболеваний. В комплексной патогенетической

терапии при использовании препаратов эритропоэтина обязательным также является назначение препаратов железа. Имеется ряд работ, которые свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности такого подхода в сравнении с монотерапией эритропоэтином или препаратами железа [17, 19].

Противоанемические средства на основе железа в лечебных дозах у недоношенных новорожденных детей в возрасте младше 10 недель жизни (ранняя анемия недоношенных) назначаются по следующим медицинским показаниям:

- применение рЭПО;
- снижение показателя ферритина сыворотки;
- повышение содержания растворимых рецепторов трансферрина;
- нормальное или повышенное количество ретикулоцитов в ОАК.

Противоанемические средства на основе железа у недоношенных новорожденных детей в возрасте старше 10 недель (поздняя анемия недоношенных) назначаются по следующим медицинским показаниям:

- наличие анемии;
- снижение показателя ферритина сыворотки;
- повышение содержания растворимых рецепторов трансферрина;
- нормальное или повышенное количество ретикулоцитов в ОАК.

Суточная доза препаратов на основе железа для лечения анемии недоношенных зависит от вида соединения железа согласно коду анатомо-терапевтическо-химической классификации: лекарственные препараты железа трехвалентного для перорального назначения (железа (III) гидроксид полимальтозат, железа гидроксид, железа протеинсукциниллат) – 7–8 мг/кг в сутки; лекарственные препараты железа двухвалентного для перорального назначения: в виде неорганического соединения (железо (II) сульфат, железо (II) хлорид) – 5–6 мг/кг в сутки; в виде органического соединения (железо (II) глюконат, железо (II) фумарат, железо (II) (бисглицинат) – 2–3 мг/кг в сутки.

Железо является не единственным микроэлементом, обеспечивающим нормальный гемопоэз. Кроме него наиболее важны для нормального функционирования системы кроветворения такие эссенциальные микроэлементы, как медь, цинк, марганец, селен. Известно, что дефицит указанных микроэлементов непосредственно влияет на состояние эритрона, что приводит к нарушению не только гемоглобинообразования и клеточного метаболизма, но и к дестабилизации белков, входящих в структуру биологических мембран клеток, в том числе эритроцитов. Цинк участвует в функции нуклеиновых кислот и синтезе белков, влияющих на процессы кроветворения, входит в состав более чем 200 ферментов, таких как щелочная фосфатаза, карбоангидраза, карбоксипептидаза поджелудочной железы, нуклеотидилтрансферазы (в том числе РНК- и ДНК-полимеразы) и многих других. Так же цинк способствует нормальному течению физиологических процессов, экспрессии генов, обеспечивает стабильность ДНК, РНК и рибосом [22]. Кроме того, этот микроэлемент влияет на продолжительность жизни клеток эритрона, стабилизируя структуру клеточных мембран [3]. До 85 % цинка крови содержится именно в эритроцитах. Имеются сведения о транспортной функции лактоферрина, белка грудного молока, которая заключается в переносе молекулы цинка в сыворотке крови у новорожденных [5]. Цинк, связанный с лактоферрином, характеризуется лучшим всасыванием, чем цинк, связанный с казеиновой фракцией адаптированной молочной смеси.

Медицинская профилактика анемии недоношенных направлена на предупреждение развития тяжелой анемии и ее осложнений у недоношенных новорожденных детей и включает лечебно-профилактические мероприятия, направленные на:

- сохранение ОЦК;
- снижение уровня флеботомических потерь;
- рациональное вскармливание;

- медикаментозную медицинскую профилактику: эритропоэз-стимулирующие препараты, лекарственные препараты железа, витамины.
- рациональное вскармливание недоношенного новорожденного ребенка.

Сохранение объема циркулирующей крови, увеличение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита осуществляется путем отсроченного пережатия пуповины на 60–120 секунд при отсутствии необходимости в оказании экстренной помощи матери или ребенку. С целью уменьшения объема флеботомических потерь выполняются следующие мероприятия:

- забор анализов из пуповинной крови;
- медицинская профилактика кровотечений до и после процедур забора крови (обеспечение гемостаза путем адекватного сдавливания места пункции);
- использование микрометодов в лабораторной диагностике;
- использование чрескожных измерений и анализов капиллярной крови;
- рациональная организация проведения лабораторных тестов – избегать частого рутинного назначения лабораторных исследований (каждые 6–8 часов);
- систематический мониторинг кровопотери.

Рациональное вскармливание недоношенного ребенка очень важно, так как нужен пластический материал для синтеза гемоглобина.

Внутриутробно плод преимущественно получает питание только лишь посредством обмена через ворсины хориона, которые обеспечивают передачу пуповиной питательных веществ. Преждевременные роды прерывают физиологический путь роста плода, и недоношенный новорожденный зачастую не готов к самостоятельному получению питания. Поэтому в некоторых случаях решающее значение на раннем этапе для недоношенных детей имеет внутривенный путь введения питательных веществ, так как внутриутробное питание резко заканчивается пережатием пуповины при

рождении. В 3-м триместре происходит быстрый рост плода, который недоношенный ребенок вряд ли может поддерживать из-за изменений в окружающей среде, связанных с рождением. Несмотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных, после рождения окружающая ребенка среда сильно отличается от материнской матки, а, следовательно, растут энергозатраты на поддержание теплового и метаболического гомеостаза. Таким образом, одной из первых задач после родов является определение методов и сроков введения питания в целях обеспечения адекватного роста и развития недоношенного новорожденного [7].

Одним из основных правил выхаживания детей, родившихся раньше срока, а также методов лечения анемии недоношенного является адекватное обеспечение белком и энергией. Именно достаточное количество энергии позволяет усвоить полученный белок. При возможности энтерального обеспечения белки, жиры и углеводы должны поступать с молоком. Если ребенок не получает достаточное количество нутриентов с обогащенным грудным молоком или со смесью для недоношенных, дотации должны быть обеспечены парентеральным путем, если отсутствуют противопоказания.

В последнее десятилетие не теряет своей актуальности соглашение о необходимости ведения агрессивной тактики питания, которая будет максимально близко соответствовать внутриутробной. Агрессивным такое питание назвали ввиду более раннего начала внутривенного и энтерального питания, а так же раннего достижения полного энтерального питания. Вопрос о времени начала и необходимости парентерального питания следует решать строго индивидуально в зависимости от срока гестации, веса и состояния недоношенного после рождения. Последние международные рекомендации все же отдают предпочтение парентеральному питанию для детей 31 недели гестации и менее ввиду того, что крайне сложно обеспечить энтеральным путем рекомендуемые дотации белков, жиров и углеводов.

Рациональное вскармливание недоношенного новорожденного ребенка состоит из:

- обеспечения калоража из расчета 110–140 ккал/кг/сутки;
- обеспечения достаточного количества белка не менее 3,0–3,5 (до 4,0) г/кг в сутки, липидов до 4 г/кг в сутки, при этом, на 1 грамм азота белка должно приходиться 20–30 ккал небелковой энергии;
- обогащения грудного молока фортификаторами (при необходимости);
- достижение адекватного соотношения энергии и белка;
- применения комплексов микроэлементов и витаминов [7].

Жиро- и водорастворимые витамины рекомендованы с 1–2-х суток жизни ребенка, при этом рекомендуется их добавление в раствор липидов в целях стабилизации. Натрий и калий следует добавлять ежедневно при наличии инфузии в целях дотации ежедневных потребностей, а также корректировать в зависимости от индивидуальных особенностей и потребностей новорожденного. Магний и микроэлементы рекомендуются при парентеральном питании с 1-х суток [16].

С целью медицинской профилактики лекарственные препараты железа назначаются в суточной дозе 1–2 мг/кг с 2-х недель жизни недоношенного новорожденного ребенка при наличии энтерального обеспечения. Медицинская профилактика анемии недоношенных лекарственным препаратом железа проводится до возраста 6 месяцев. При развитии железодефицитной анемии используются лечебные дозы лекарственных препаратов железа [10, 12, 16].

4.1 ТРАНСФУЗИЯ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Трансфузии эритроцитных компонентов крови (ЭКК) проводятся с учетом гематологических показателей общего анализа крови, клинического состояния недоношенного новорожденного ребенка, параметров вентиляции, концентрации кислорода в дыхательной смеси. Показания к переливанию ЭКК при анемии недоношенных приведены в таблице 5.

Таблица 5. Показания к переливанию ЭКК при анемии недоношенных

№ п/п	Возраст, дни	Тип пробы крови	Показатели Hb и Ht			
			Новорожденные дети, нуждающиеся в респираторной поддержке*		Новорожденные дети, не нуждающиеся в респираторной поддержке*	
			Hb, г/л	Ht, %	Hb, г/л	Ht, %
1	8-14	Капиллярная	≤100	≤30	≤85	≤25
2		Венозная	≤90	≤30	≤77	≤25
3	≥15	Капиллярная	≤85	≤25	≤75	≤23
4		Венозная	≤77	≤25	≤68	≤23

*Включает все виды респираторной терапии и поддержки адекватного самостоятельного дыхания, в том числе масочную или диффузную подачу кислорода.

Наличие изолированного снижения показателей гематокрита и концентрации гемоглобина при сохранении адаптации новорожденного ребенка к анемии не является основанием для гемотрансфузии. Помимо гематологических интерпретаций, следует учитывать клиническое состояние недоношенного новорожденного ребенка, параметры вентиляции, гемодинамики, концентрацию кислорода в дыхательной смеси. Концентрация лактата крови не является специфическим критерием анемии, требующей проведения гемотрансфузии [8, 10, 17].

Требования к ЭКК, используемым для трансфузии у недоношенных новорожденных детей и детей в возрасте до 3 месяцев:

- все ЭКК должны быть обедненными лейкоцитами, или вводиться с использованием фильтра 170–200 микрон, или использовать облучение ионизирующим излучением;
- ЭКК должны быть использованы не позднее, чем через 4 часа после извлечения из холодильника, где хранились при температуре (± 2 °С);
- после извлечения из холодильника контейнер с ЭКК выдерживают не более 60 минут при температуре от +18 °С до +25 °С;

- в определенных случаях (скорость трансфузии более 15 мл/кг в час, в комплексе мероприятий поддержания оптимального температурного статуса пациента, клинически значимая холодовая агглютинация) используется оборудование для подогрева инфузии в режиме подогрева +37 °С;
- максимальный срок допустимого хранения ЭКК от момента заготовки составляет 5 дней;
- ЭКК от одного донора рекомендуется разделить на несколько пакетов
- малого объема(50 мл). Объем трансфузии ЭКК составляет 10–15 мл/кг массы тела при скорости 2–5 мл/кг массы тела в час.

Возможные риски и осложнения трансфузии ЭКК:

- передача бактериальных и вирусных инфекций;
- трансфузионно-ассоциированное осложнение «трансплантат против хозяина» (редкое, но потенциально летальное состояние, которое предотвращается гамма- облучением продуктов крови);
- иммунный и неиммунный гемолиз;
- метаболические нарушения (гиперкалиемия, гипокальциемия) и нарушение кислотно-основного состояния крови;
- острое повреждение легких, связанное с переливанием компонентов
- крови (TRALI) с развитием респираторных нарушений;
- посттрансфузионная тромбоцитопения (количество тромбоцитов
- прогрессивно снижается до менее $30 \times 10^9/\text{л}$ через 5–9 дней после трансфузии);
- аллергические реакции;
- перегрузка объемом;
- дыхательные и гемодинамические нарушения: апноэ, нарушения сердечного ритма, артериальная гипер- или гипотензия;
- судороги;
- эмболия (воздух или тромб);

- нарушение терморегуляции: нестабильность температуры тела;
- внутрижелудочковое кровоизлияние.

Трансфузию следует прекратить при появлении следующих реакций и осложнений: тахикардия, брадикардия или аритмия; тахипноэ; увеличение систолического АД более чем на 15 мм рт.ст. (если это не является желательным эффектом); повышение температуры тела выше 38 °С; цианоз; кожная сыпь, крапивница, гиперемия; гематурия или гемоглобинурия [20].

4.2 ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА

Одной из основных причин развития анемии недоношенных является задержка эритропоэза. Именно по этой причине одним из способов лечения ранней анемии недоношенных является введение препаратов ЭПО. В последние годы исследователи получали довольно противоречивые результаты относительно времени и сроков начала лечения препаратами.

Еще в 1993 году Бехенстин и соавт. провели научные исследования по введению рекомбинантного ЭПО недоношенным. Результаты данного исследования свидетельствовали, что значения количества ретикулоцитов и содержание гемоглобина увеличивались при лечении ЭПО, причем ни один из 14 новорожденных, включенных в исследование и получивших терапию ЭПО, не нуждался в переливании крови [14]. С тех пор, как один из патогенетических методов лечения, предложены схемы применения рЭПО.

В настоящее время сложно приводить данные о возможности положительного воздействия препаратов рЭПО на кратность или объем гемотрансфузии, потому что наиболее масштабные рандомизированные клинические исследования за последние годы, в которых изучали пороговые значения для гемотрансфузии у детей с ЭНМТ, не включали недоношенных, которым бы вводили препараты ЭПО [8]. Выбор тактики зависит от предпочтений клиники.

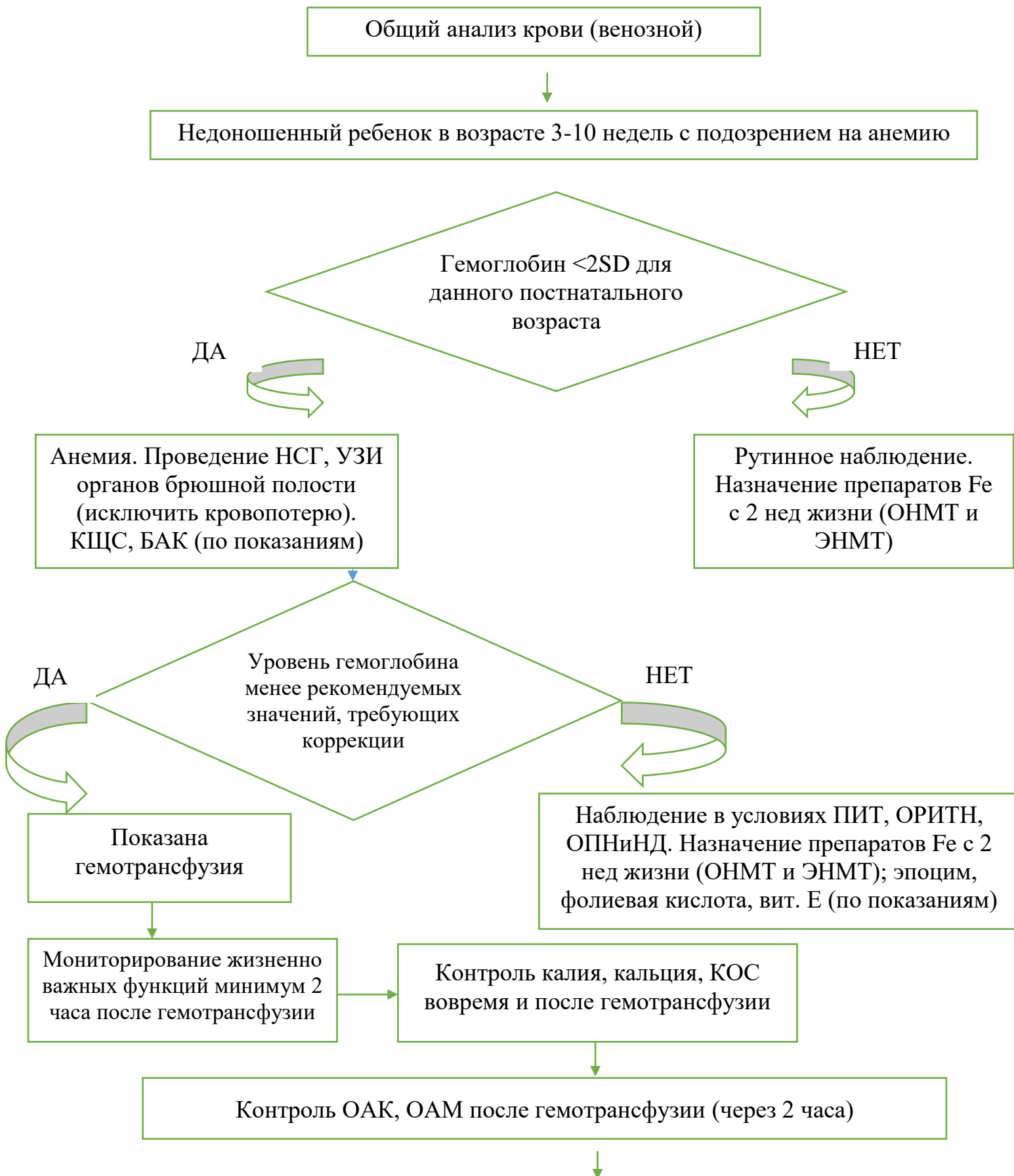
На сегодняшний день продолжают исследования по применению рЭПО с целью коррекции анемии у недоношенных детей, а также продолжают попытки установить корреляционную связь с дозой вводимого препарата, продолжительностью его введения и другими патологическими состояниями (ретинопатия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инфекции перинатального периода, некротический энтероколит) возникающими у недоношенных детей.

В Республике Беларусь все еще проводится изучение и оценка применения рЭПО у недоношенных новорожденных с разным сроком гестации при анемии недоношенных.

В настоящее время оказание помощи при анемии недоношенных регламентируется стандартизированными протоколами клинической помощи в неонатологии и клиническим протоколом «Диагностика и лечение анемии недоношенных» [12]. Более физиологичным считается введение рЭПО в дозировке 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю, хотя разрешено применение препарата в дозе 500–1000 МЕ/кг/нед [19].

Недопустимо рутинное применение лекарственных препаратов эритропоэтина для медицинской профилактики ранней анемии недоношенных. Введение ЭПО сопровождается дотацией лекарственного препарата железа в суточной дозе 5–6 мг/кг в сутки для неорганических соединений и полимальтозного комплекса железа; 2 мг/кг в сутки – для органических соединений железа.

5. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



Дальнейшее наблюдение в условиях ПИТ, ОРИТН, ОПНиНД. Назначение препаратов Fe с 2 нед жизни (ОНМТ и ЭНМТ); препараты эритропоэтина, фолиевая кислота, вит. Е (по показаниям). При стабильном состоянии, нормализации лабораторных показателей, отсутствии противопоказаний-выписка домой



Диспансерное наблюдение педиатром в течение первого года жизни. Контроль ОАК, Fe, ферритина. С целью медицинской профилактики препараты Fe 1–2 мг/кг с 2 недель до 6 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альферович, Е. Н. Анемии у новорожденных детей / Е.Н. Альферович, Л. В. Грак // Учебно-методическое пособие. – Минск, БГМУ, 2021. – 23 с.
2. Балашова, Е.Н., Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации) / Е.Н. Балашова, Д.Р. Шарафутдинова, М.В. Нароган, А.А. Пучкова, А.В. Дегтярева, О.И. Сапун, А.Л. Карпова, О.А. Сенькевич, А.Р. Киртбая, А.Ю. Рындин, Ю.М. Голубцова, О.В. Ионов, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. – Т. 9, № 3. С. 47–61.
3. Бельмер, С. В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 91–96.
4. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
5. Гармаза, Ю. М. Zn-дефицитные состояние в эритроцитах человека *in vitro* и свободнорадикальные процессы / Ю. М. Гармаза, А. В. Тамашевский // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 1. – С. 63–72.
6. Иваненкова, Ю.А. Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г. / Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, Е.А. Матвеева, Т.В. Чаша. / Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 52–57. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–52–57
7. Козарезова, А.М. Актуальные ориентиры в области питания недоношенных / А.М. Козарезова, Н.Н. Климкович, Т.А. Иващенко, Н.Ю. Егорова, С.Н. Козарезов // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т.12, № 4. – С. 489-497.

8. Козарезова, А.М. Анемия недоношенных: современный взгляд на проблему и пути решения. / А.М. Козарезова, Н.Н. Климович, И. С. Валентюкевич // – Медицинский журнал. – 2021 – №1. – С. 21 – 30.
9. Козарезова, А.М. Динамическая оценка эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей гемограммы при ранней анемии недоношенных / А. М. Козарезова, Н. Н. Климович, О. В. Красько [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. в 2 т. / М-во здра- воохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2024. – Вып. 14, т. 1: Клиническая медицина. – С. 96-102.
10. Козарезова, А.М., Современные подходы к профилактике и лечению анемии недоношенных (обзор литературы) / А.М. Козарезова, Н.Н. Климович, И.М. Крастелева, С.А. Берестень, О.Н. Печкурова / Здоровоохранение. – 2024, №10 (931). – С. 37-46.
11. Кузник, Б.И. Общая гематология. Гематология детского возраста / Б.И. Кузник.- Ростов н/Д.: Феникс, 2017.- 573 с.
12. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 4 июня 2024 г. № 97 Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение анемии недоношенных».
13. Прилуцкая, В. А. Анемический синдром у новорожденных детей / учеб.-метод. пособие / В.А. Прилуцкая, А.К. Ткаченко. – Минск: БГМУ, 2012. – 48 с.
14. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях: нац. руководство / А.Г. Румянцев, С. А. Румянцев; под ред. Н. Н. Володина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 888 с.
15. Шабалов, Н. П. Неонатология. Учебное пособие/ Под ред. Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 608 с.
16. Шарафутдинова Д.Р. Оптимизация профилактики и лечения анемии у недоношенных новорожденных Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени Академика В.И. Кулакова» МЗРФ, 2019.

17. Aher, S. M. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants / S. M. Aher, A. Ohlsson // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Issue 1.
18. Anemia in the newborn. [Electronic resource]: National Library of Medicine. Mode of access: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14703230/>.
19. Arcasoy, M. O. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin / M. O. Arcasoy // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 141. – P. 14–31.
20. Carroll, P. D. Umbilical cord blood-an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes / P. D. Carroll // Clinical Perinatology. – 2015. – Vol. 42(3). – P. 541.
21. Hasanbegovic, E. Evaluation and Treatment of Anemia in Premature Infants / E. Hasanbegovic // Medical Archives. – 2016. – Vol. 70(6). – P. 408–412.
22. Ohls, R. K. A randomized, masked study of weekly erythropoietin dosing in preterm infants / R. K. Ohls [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 160(5). – P. 790.
23. Ohlsson, A. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, S.M. Aher // Cochrane Database Syst Rev. - 2012. - Vol. 12 № 9. – P.95.
24. Pathophysiology, diagnosis and prevention of anemia during the neonatal period [Electronic resource]: online journal «Neo Reviews». Mode of access: http://www.researchgate.net/publication/288524474_Pathophysiology_diagnosis_and_prevention_of_anemia_during_the_neonatal_period.
25. Risk Factors of Neonatal Anemia in Placenta Previa. [Electronic recourse]: International Journal of Medical Science. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180771/>.