

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.4.009>



Устинович Ю.А.¹ ✉, Белкин А.М.¹, Жевнеронок И.В.², Ломская И.В.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Современный взгляд на гемотрансфузии и стимуляцию эритропоэза у недоношенных новорожденных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Устинович Ю.А., Белкин А.М., Жевнеронок И.В.; написание текста – Устинович Ю.А., Ломская И.В.; редактирование статьи – Жевнеронок И.В., Ломская И.В.

Подана: 26.04.2024

Принята: 26.08.2024

Контакты: osneonat@mail.ru

Резюме

У новорожденных детей, особенно недоношенных с низкой массой тела при рождении, в течение первых нескольких недель жизни развивается анемия. Большинство из них получают гемотрансфузии и неоднократно. Исследования демонстрируют связь между гемотрансфузиями и развитием некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, внутрижелудочковых кровоизлияний. В этом обзоре отражены современные данные относительно показаний, преимуществ и рисков переливания эритроцитов недоношенным новорожденным. Представлены различные пороговые значения для либеральной и рестриктивной стратегий в отношении гемотрансфузий. Обсуждаются патофизиологические эффекты как самой анемии, так и переливаний эритроцитов. Гемолиз перелитых эритроцитов ведет к увеличению количества железа и внеклеточного гемоглобина у ребенка-реципиента, которые играют важную роль в патогенезе основных осложнений недоношенности. Существующие стратегии профилактики анемии недоношенных базируются на ограничениях ятрогенных потерь крови для нужд лабораторных исследований и использовании рекомбинантного человеческого эритропоэтина для стимуляции собственного эритропоэза. В обзоре отражены современные взгляды на показания, сроки начала введения эритропоэтина и его дозировки, механизмы действия и влияние на последующее развитие недоношенного новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, анемия недоношенного, эритропоэтин, трансфузии эритроцитов

Ustinovich Y.¹ ✉, Belkin A.¹, Zhauniaronak I.², Lomskaya I.³

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ 1st Clinical City Hospital, Minsk, Belarus

Modern View on Blood Transfusions and Stimulation of Erythropoiesis in Premature Newborns

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Ustinovich Y., Belkin A., Zhauniaronak I.; text writing – Ustinovich Y., Lomskaya I.; editing – Zhauniaronak I., Lomskaya I.

Submitted: 26.04.2024

Accepted: 26.08.2024

Contacts: docneonat@mail.ru

Abstract

Newborns, especially premature babies with low birth weight, develop anemia during the first few weeks of life. Most of them receive blood transfusions more than once. Studies demonstrate a connection between blood transfusions and the development of necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and intraventricular hemorrhage. This review reflects the current evidence regarding the indications, benefits and risks of red blood cell transfusion in preterm infants. Different thresholds for liberal and restrictive transfusion strategies are presented. The pathophysiological effects of both anemia itself and red blood cell transfusions are discussed. Hemolysis of transfused red blood cells leads to an increase in the amount of iron and extracellular hemoglobin in the recipient child, which play an important role in the pathogenesis of the main complications of prematurity. Existing strategies for the prevention of anemia of prematurity are based on limiting iatrogenic blood loss for laboratory research and using recombinant human erythropoietin to stimulate intrinsic erythropoiesis. The review reflects modern views on indications, timing of initiation of erythropoietin administration and its dosage, mechanisms of action and impact on the subsequent development of the premature newborn.

Keywords: newborn, anemia of prematurity, erythropoietin, erythrocyte transfusions

■ ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких недель после рождения у всех новорожденных детей отмечается постепенное снижение уровня гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht). У здоровых доношенных детей клинические признаки или симптомы анемии отсутствуют. Такое нормальное снижение Hb называется физиологической анемией [1]. Было отмечено, что самые низкие значения Hb у доношенных детей редко опускаются ниже 100 г/л в возрасте от 10 до 12 недель [2]. Это нормальный обратимый процесс, не вызывающий опасений у клинически здоровых младенцев. Причинами такого снижения Hb является естественное физиологическое снижение выработки эритропоэтина (ЭПО) после рождения, быстрый соматический рост с увеличением объема сосудистого русла, более короткая продолжительность жизни фетальных

эритроцитов (Er), содержащих HbF (фетальный Hb), постепенно замещаемых Er «взрослого» типа с HbA (adult – взрослый). В случае заболевания анемизация усугубляется за счет катаболической направленности метаболизма, дополнительных кровопотерь из-за забора крови для лабораторных исследований. При этом особо уязвимыми оказываются недоношенные новорожденные.

Недоношенность является глобальной проблемой неонатологии на современном этапе. По данным статистики ВОЗ, наблюдается тенденция к росту числа преждевременных родов – это является «глобальной трагедией» и требует предпринять меры по улучшению профилактики, лечения и выхаживания недоношенных новорожденных. По доступным данным, ежегодное количество преждевременно рожденных детей со сроком гестации менее 37 недель составляет 15 миллионов (7,5%), 85% из них составляют рожденные в период от 32 до 37 полных недель беременности [3]. Ежегодно 1,1 миллиона недоношенных новорожденных умирают, около 15% остаются глубокими инвалидами. Статистические данные по преждевременным родам в разных странах мира составляют 5–7%, неонатальная смертность недоношенных детей достигает 28%. По расчетам Н.Н. Chang и коллег, потенциально возможное снижение всего на 5% количества преждевременных родов предотвратит 58 000 преждевременных родов в 39 странах с очень высоким индексом человеческого развития. Это даст общую ежегодную экономию затрат в размере порядка 3 миллиардов долларов США [3]. Учитывая улучшение выживаемости новорожденных во многих развивающихся странах, ожидается увеличение числа новорожденных со стойкими негативными отдаленными последствиями патологии неонатального периода [4, 5]. К примеру, по данным С. Gilbert, число детей с диагнозом слепоты в результате ретинопатии недоношенных (РН) может превысить 50 000 случаев в год [6].

Постнатальная анемизация, развивающаяся у недоношенных новорожденных, отличается более значительным и быстрым падением уровня Hb, имеет комплекс клинических проявлений и называется анемией недоношенных (АН) [2]. Считается, что в возрасте 4–6 недель у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ, от 1000 до 1500 г) уровень Hb составляет около 80 г/л, а у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ, 500–1000 г) уровень Hb составляет около 70 г/л [2].

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

АН характеризуется как гипорегенеративная, нормоцитарная, нормохромная анемия, которая появляется у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 35 недель между второй и шестой неделями жизни и характеризуется множеством факторов, включая снижение уровня сывороточного ЭПО, ятрогенную кровопотерю, включая раннее пережатие пуповины, кровотечение, гемолиз, гиповолемию, недостаточный эритропоэз и снижение продолжительности жизни фетальных Er [7, 8]. При преждевременных родах прерывается плацентарная доставка к плоду нутриентов и насыщение его организма железом, а собственные механизмы самостоятельного обеспечения вышеперечисленным еще не сформированы. В результате недоношенные дети, рожденные до третьего триместра беременности, имеют дефицит железа и пониженное образование Hb [9]. У недоношенных детей в первые несколько недель жизни кровь активно теряется из-за взятия проб для многих лабораторных исследований [10]. В результате почти половина всех переливаний

Ег таким пациентам проводится в первые 2 недели жизни, когда клиническое состояние наиболее тяжелое и диагностическая лабораторная кровопотеря наибольшая [9]. Глубоко недоношенные дети, которые находятся в наиболее критическом состоянии и имеют наименьший объем крови, испытывают наибольшую лабораторную кровопотерю и, как следствие, страдают более тяжелой анемией.

Продолжительность жизни Ег у недоношенных детей короткая (от 40 до 60 дней у недоношенных детей против 120 дней у взрослых), а объем циркулирующей крови увеличивается в соответствии с ростом недоношенных детей, в результате чего эритропоэз оказывается сниженным по сравнению с потребностями [11]. Эта недостаточная активность эритропоэза наиболее выражена у самых маленьких и наименее зрелых детей с ЭНМТ [12]. Дефицит фолиевой кислоты, витамина В12 или витамина Е может ухудшить АН. Витамин Е является антиоксидантом, необходимым для поддержания целостности мембран Ег, поскольку защищает их от перекисного окисления липидов.

Материнский ЭПО через плацентарный барьер не проникает. Печень плода является основным местом производства ЭПО. Она менее чувствительна к анемии и гипоксии и медленнее реагирует на снижение уровня Нт по сравнению с почками пациентов старшего возраста (вырабатывающими ЭПО у них), в том числе при кровопотерях для лабораторных исследований, которые чаще проводятся у недоношенных, чем у доношенных новорожденных [6, 9, 13, 14]. Переключение выработки ЭПО из печени в почки не ускоряется при преждевременных родах. Клинические проявления АН включают бледность, низкую прибавку массы тела, снижение активности, тахипноэ, тахикардию и проблемы с питанием, которые расцениваются как показания к переливанию крови [15], что является основным методом лечения анемии у этих детей [16]. Проблемы с питанием играют роль порочного круга, поскольку алиментарная недостаточность ограничивает обеспечение эритропоэза необходимыми «строительными материалами».

■ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Утверждение о небезопасности гемотрансфузий не вызывает разногласий. Существует несколько методов профилактики АН и минимизации необходимости переливания Ег. Отсроченное пережатие пуповины увеличивает изначальный объем циркулирующей крови и Нт, снижает долю недоношенных детей, нуждающихся в трансфузии Ег, на 10% [17]. Потери крови можно ограничить внедрением микрометодик лабораторных исследований [18]. Адекватная нутритивная поддержка, обеспечивающая достаточное поступление железа [19], белка [20], кальция, витамина В12 и фолиевой кислоты [21], также призвана сократить потребность в трансфузиях. Практическая медицина крайне нуждается в стандартизации подходов к определению показаний для гемотрансфузии у новорожденных [22, 23].

Анемия становится симптоматической, когда существует дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода [24], который может не встречаться повсеместно при одном и том же уровне Нб у каждого недоношенного ребенка. Симптомы анемии (например, десатурация, брадикардия, повышенная потребность в кислороде и тахикардия) неспецифичны и могут быть обусловлены альтернативными причинами, включая сепсис, развивающиеся заболевания легких (ухудшение респираторного дистресс-синдрома, пневмония, бронхолегочная дисплазия) или

гастроэзофагеальный рефлюкс. В таких ситуациях трансфузия Ег может не привести к разрешению этих клинических проблем [22].

Трансфузия Ег несет риск передачи вирусов, таких как цитомегаловирус, вирус гепатита, аллоиммунизации и перегрузки объемом, к чему особенно чувствительны младенцы с ослабленным иммунитетом с ОНМТ и ЭНМТ [9]. Обычно трансфузия Ег проводится для подъема уровня Нб выше определенного порога в зависимости от степени нуждаемости в кардиореспираторной поддержке. Почти половина трансфузий Ег новорожденным с ЭНМТ проводится в течение первых 2 недель жизни, когда кардиореспираторные нарушения наиболее тяжелые и наиболее часто проводятся лабораторные анализы крови. По подсчетам J.A. Widness, еженедельные лабораторные кровопотери в этот период составляют в среднем 10–30% общего объема циркулирующей крови (10–25 мл/кг) [10].

Ожидаемая польза от переливания Ег заключается в улучшении доставки кислорода к тканям. Доставка кислорода зависит от концентрации Нб, насыщения артериальной крови кислородом и системного кровотока. Системный кровоток определяется сердечным выбросом, который легко оценить с помощью эхокардиографии, при отсутствии экстракардиального шунтирования (например, открытого артериального протока) или обструкции, которые изменяют приток крови к тканям. Сродство Нб к кислороду представляет собой взаимосвязь между парциальным давлением кислорода и насыщением гемоглобина кислородом. P50, парциальное давление кислорода при насыщении Нб кислородом на 50%, зависит от нескольких факторов. Они включают рН, температуру, концентрацию 2,3-дифосфоглицерата, наличие метгемоглобина или карбоксигемоглобина и тип белков гемоглобина [25]. У растущего плода и ребенка первых 6 месяцев постнатальной жизни преобладает фетальный HbF. У взрослых основной формой гемоглобина является HbA. Сродство к кислороду у HbF больше, чем у HbA, а это означает, что он легче связывает кислород и хуже его отдает. Более низкое сродство к кислороду HbA крови взрослого человека, которое используется для трансфузий новорожденным, может привести к снижению связывания кислорода в легких и в конечном итоге к снижению доставки кислорода к тканям ребенка. С другой стороны, если HbA насыщен кислородом полностью, он легче его отдает в микроциркуляторном русле, включая сетчатку глаз и др., вызывая гипероксическое состояние.

Как уже упоминалось, доставка кислорода к тканям зависит от насыщения артериальной крови кислородом. Целевые показатели по насыщению кислородом претерпели изменения за последние два десятилетия. Основные исследования, повлекшие за собой изменения в практике, обобщены в публикации протокола совместных исследований проспективного метаанализа неонатальной оксигенации (NeOProM) [26]. Рандомизированное исследование было опубликовано в 2010 г. и показало, что более низкие целевые показатели насыщения кислородом от 85% до 89% по сравнению с более высокими целевыми показателями от 91% до 95% приводили к относительному увеличению летальности на 27% и относительному снижению на 50% случаев тяжелой РН.

Исторически критерии необходимости переливания эритроцитов недоношенным новорожденным основывались на уровнях Нб или Ht. Пороговые значения для определения целесообразности переливания в клинической практике широко варьируют. Пять рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

сформировали текущую практику переливания Eг для лечения АН [27–31]. Сводные данные приведены в таблице. В PINT респираторная поддержка (РеспПод) определялась как любая искусственная вентиляция легких (ИВЛ), спонтанное дыхание под положительным давлением (CPAP) или дотация кислорода. В TOP РеспПод определялась как искусственная вентиляция легких, CPAP, $\text{FiO}_2 > 0,35$ или подача кислорода или комнатного воздуха через назальную канюлю со скоростью 1 л/мин или более. В ETTNO CHS (critical health state – критическое состояние здоровья) определялось как наличие одного или нескольких из следующих критериев: ИВЛ, CPAP с $\text{FiO}_2 > 0,25$ в течение более 12 часов за каждые 24 часа, открытый артериальный проток, подвергающийся лечению, острый сепсис или некротизирующий энтероколит (НЭК), инотропная/вазопрессорная поддержка, более 6 зарегистрированных случаев апноэ, требующих вмешательства в течение каждые 24 часов, или более 4 эпизодов гипоксемии с десатурацией $< 60\%$, измеренной с помощью пульсоксиметрии.

Суммируя результаты 5 РКИ, включавших недоношенных детей с ЭНМТ, не было выявлено существенных различий в первичных клинических исходах, включая нарушения неврологического развития и смерть в возрасте до 2 лет, при использовании пороговых значений уровня Hb в целевом диапазоне 110–130 г/л для младенцев в первую неделю после рождения, которые находятся в критическом состоянии и/или нуждаются в значительной респираторной поддержке, или 70–100 г/л для стабильных младенцев старшего возраста, которые не находятся в критическом состоянии и не нуждаются в значительной респираторной поддержке [23]. Использование более низких порогов переливания уменьшило количество проведенных трансфузий.

По заключению Lindsay F. Holzapfel и коллег, более высокие пороги трансфузий, чем те, которые использовались в исследованиях, имеют потенциальный риск гипервязкости крови, нарушения кровотока и доставки кислорода. Более низкие пороги трансфузий, чем те, которые использовались в исследованиях, могут привести к риску низкой доставки кислорода к тканям-потребителям, в том числе к головному мозгу в период перед трансфузией. В исследовании PINT Outcome анализ задержки развития когнитивных функций (индекс умственного развития < 85) показал, что шкала индекса когнитивного развития Бэйли была немного лучше у младенцев, получивших больший объем трансфузий [32]. Но есть и другая противоположная информация. Трансфузия Eг подавляет выработку эндогенного ЭПО. Снижение уровня ЭПО в сыворотке крови в критический момент развития нервной системы может иметь негативные последствия [33]. P.C. Nopoulos с коллегами оценили структуру мозга и измерили объем мозга у недоношенных детей в возрасте 12 лет, используя МРТ-сканирование головного мозга 44 младенцев из числа участников оригинального исследования переливания крови в Айове ($n=100$), где недоношенные новорожденные были рандомизированы по либеральному или ограничительному порогу для переливания крови. Было обнаружено, что недоношенные дети, получившие трансфузии Eг в соответствии с либеральными рекомендациями, имели меньший объем мозга [34].

Исследование TOP приближается к завершению оценки развития нервной системы в школьном возрасте и может предоставить новую информацию о влиянии порогов переливания крови на последующий неврологический статус.



Высокие и низкие пороговые критерии трансфузии Er по данным 5 РКИ, адаптировано по Lindsay F. Holzapfel [23]
High and low threshold criteria for Er transfusion according to 5 RCT, adapted according to Lindsay F. Holzapfel [23]

РКИ	Высокий порог	Низкий порог
Iowa 2005	Hb <153 г/л + ИВЛ	Hb <113 г/л + ИВЛ
	Hb <127 г/л + СРАР или FiO ₂ >0,21	Hb <93 г/л + СРАР или FiO ₂ >0,21
	Hb <100 г/л	Hb <73 г/л
PINT 2006	1–7-й постнатальные дни	
	Hb <135 г/л + РеспПод	Hb <115 г/л + РеспПод
	Hb <120 г/л без РеспПод	Hb <100 г/л без РеспПод
	8–14-й постнатальные дни	
	Hb <120 г/л + РеспПод	Hb <100 г/л + РеспПод
	Hb <100 г/л без РеспПод	Hb <85 г/л без РеспПод
	≥15 постнатальные дни	
	Hb <100 г/л + РеспПод	Hb <85 г/л + РеспПод
Taiwan 2009	Hb <150 г/л + ИВЛ	Hb <117 г/л + ИВЛ
	Hb <133 г/л + СРАР	Hb <100 г/л + СРАР
	Hb <100 г/л без РеспПод	Hb <73 г/л без РеспПод
TOP 2020	1–7-й постнатальные дни	
	Hb <130 г/л + РеспПод	Hb <110 г/л + РеспПод
	Hb <120 г/л без РеспПод	Hb <100 г/л без РеспПод
	8–14-й постнатальные дни	
	Hb <125 г/л + РеспПод	Hb <100 г/л + РеспПод
	Hb <110 г/л без РеспПод	Hb <85 без РеспПод
	≥15 постнатальные дни	
	Hb <110 г/л + РеспПод	Hb <85 г/л + РеспПод
ETTNO 2020	1–7-й постнатальные дни	
	Hb <137 г/л и CHS	Hb <113 г/л и CHS
	Hb <117 г/л без CHS	Hb <93 г/л без CHS
	8–21-й постнатальные дни	
	Hb <123 г/л и CHS	Hb <100 г/л и CHS
	Hb <103 г/л без CHS	Hb <80 г/л без CHS
	≥21 постнатальные дни	
	Hb <113 г/л и CHS	Hb <90 г/л и CHS
	Hb <93 г/л без CHS	Hb <70 г/л без CHS

■ НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ

Многие исследования показали корреляцию между трансфузиями Er и развитием БЛД, НЭК, ВЖК и РН [9, 22, 23, 29]. Лишь немногие смогли предоставить убедительные доказательства того, что переливание крови является независимым фактором риска развития этих состояний, хотя некоторые более поздние исследования предоставили более убедительные доказательства того, что переливание крови является независимым фактором риска НЭК и ВЖК. Такое отсутствие последовательности,

вероятно, связано с многофакторной природой этих состояний и многофакторной природой последствий переливания Er [18], а также тем фактом, что чаще всего переливание крови получают самые маленькие и тяжелые дети. Это затрудняет определение относительных рисков многих вовлеченных факторов даже с помощью сложного множественного регрессионного анализа. Относительно новая концепция полагает, что основной причиной заболеваемости, связанной с переливанием крови у недоношенных детей, является повышенный уровень не связанного с белками железа, гема и окислительного стресса, а также ограниченная способность недоношенного ребенка справляться с инфекциями, опосредованными железом, гемом и окислительной нагрузкой. В настоящее время она представляется удачным сочетанием известной физиологии недоношенного ребенка и эффектов трансфузий Er [35].

■ ГЕМОТРАНСФУЗИИ И НЭК

Взаимосвязь трансфузий Er с развитием НЭК многие годы является предметом активного изучения [36]. Были сообщения о высокой частоте развития НЭК (25–35%) в течение 72 часов после гемотрансфузий. Исследователями даже были предложены термины: «НЭК, связанный с переливанием крови», «острое повреждение кишечника, связанное с переливанием крови» [37–39]. По мнению С. Howarth и коллег, имеющиеся доказательства этого в опубликованных исследованиях спорны и неубедительны [22]. В ответ на кормление у недоношенных детей с анемией происходит увеличение кровотока в верхней брыжеечной артерии [40]. Поскольку нарушения кровотока и перфузии органов являются важной причиной развития НЭК, были изучены изменения в этом ответе на трансфузии. Новорожденные были рандомизированы на группы, получавшие и не получавшие кормление во время переливания крови. G.A. Krimmel с коллегами продемонстрировали, что этот увеличенный кровоток в верхней брыжеечной артерии после кормления, который был очевиден до трансфузии, отсутствовал сразу после трансфузии [41].

J.V. Perciaccante предположил, что кормление во время гемотрансфузии увеличивает частоту НЭК. На первом этапе исследования у 38,9% кормящихся младенцев развился НЭК в течение 48 часов после трансфузии Er. На втором этапе при отказе от кормления ни у одного из младенцев не развился НЭК в течение 48 часов после гемотрансфузии [42]. В исследовании «случай – контроль» М. El-Dib и соавторы сравнили заболеваемость НЭК за 18 месяцев до и после введения строгой политики отказа от кормления во время гемотрансфузий. Они сообщили о значительном снижении частоты развития НЭК с 5,3% до 1,3% [43]. Некоторые отделения используют это как основание для отказа от кормления при проведении гемотрансфузии недоношенному ребенку.

В большом ретроспективном когортном исследовании 2311 младенцев D.A. Paul с коллегами продемонстрировали, что у младенцев, получивших гемотрансфузии, были повышенные скорректированные шансы развития НЭК вне зависимости от кормления (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,2–4,2) [44]. Но в публикациях существует определенная путаница. Недавно опубликованная статья, посвященная качеству доказательств НЭК, связанного с переливанием крови, обнаружила, что общее качество является «очень низким» и «недостаточным для поддержки практических рекомендаций по трансфузии Er в контексте предотвращения развития НЭК» [45]. Кроме того, у многих детей, получающих переливание крови, не развивается НЭК, что указывает на то, что

дети, у которых наблюдается такая связь, могут иметь другие основные факторы, которые предрасполагают к развитию НЭК после переливания крови.

Из-за существенных различий в клинической практике с точки зрения пороговых значений Hb для гемотрансфузии, некоторые недоношенные новорожденные подвержены хронической анемии. Было высказано предположение, что АН вызывает снижение мезентериального кровотока, что приводит к гипоксии кишечника и последующему повреждению его слизистой оболочки [46, 47]. Имеются данные, позволяющие предположить, что эта преходящая гипоксия с последующей реоксигенацией (например, после гемотрансфузии для лечения АН) является компонентом патогенеза заболеваний, сопровождающихся изменением кровотока в кишечнике, включая НЭК, вследствие реперфузионного повреждения [29, 48, 49]. Связь между Hb, тканевой перфузией и доставкой кислорода не ясна, критический уровень Hb, при котором риск последствий анемии превышает риск НЭК в результате гемотрансфузии, не выявлен [43, 50].

■ ГЕМОТРАНСФУЗИИ И БЛД

Взаимосвязь между трансфузиями Ег и БЛД можно объяснить несколькими механизмами. Когда незрелые легкие подвергаются воздействию гипероксической среды, это может привести к повреждению альвеолярно-капиллярного барьера, повышенной продукции медиаторов воспаления, утечке жидкости из сосудов и гибели клеток [51]. Гемотрансфузия увеличивает уровень Hb у новорожденных и смещает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, подвергая легкие гипероксии. Кроме того, повышенный уровень не связанного с белками железа и других медиаторов воспаления в хранящихся Ег могут способствовать образованию свободных радикалов, инфекции и фиброзу [52]. R.M. Patel и соавторы сообщили, что младенцы с ОНМТ, перенесшие неоднократные трансфузии Ег, имели чрезмерные запасы не связанного с белками железа по сравнению с младенцами, которым не переливали кровь. Те, кто получал больше переливаний, были более склонны к развитию БЛД [53]. Это открытие подтверждает гипотезу о том, что свободные радикалы и перегрузка железом играют ключевую роль в патогенезе БЛД. Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что гемотрансфузия потенциально может воздействовать на легкие посредством острой воспалительной реакции [54]. Продукция воспалительных цитокинов и иммунная активация эндотелия, наблюдаемая после переливания Ег недоношенным новорожденным, может быть прямой причинной связью между переливанием крови и БЛД [55]. Предполагается, что большее количество переливаний может увеличить риск развития БЛД, что может быть связано с реакцией окислительного стресса, вызванной увеличением содержания в консервированной крови железа, не связанного с трансферрином [56].

J. Duan и коллеги исследовали факторы риска БЛД и показали, что ранняя, а не поздняя анемия увеличивает риск развития БЛД. Раннее воздействие свободных радикалов и нагрузки железом в этот критический период может повлиять на развитие легких [57]. Наиболее полный обзор и анализ доказательств взаимосвязи между гемотрансфузиями и развитием БЛД был опубликован Li Tang с коллегами [58]. Объединенное нескорректированное отношение шансов (ОШ) (4,01; 95% ДИ 2,31–6,97) и скорректированное ОШ (5,11; 95% ДИ 3,11–8,4) показали значительную связь между трансфузиями Ег и БЛД.

■ ГЕМОТРАНСФУЗИИ И ВЖК

Наиболее распространенными и серьезными неврологическими повреждениями у недоношенных детей являются ВЖК. В норме мозговой кровоток зависит от системного артериального давления [59] и поддерживается на относительно постоянном уровне путем изменения тонуса артерий и артериол с помощью сложных механизмов ауторегуляции. Ауторегуляция церебрального кровотока у здоровых доношенных и здоровых недоношенных детей, по-видимому, не нарушена, однако диапазон ауторегуляторного плато узок, а верхнее и нижнее значения артериального давления являются предметом споров. Плато ауторегуляции у экстремально недоношенных детей гораздо уже, чем у доношенных, и ослаблено или отсутствует у пациентов и новорожденных с РДС [60]. Связь между ВЖК и трансфузией крови может быть ассоциирована с волютравмой и повреждением слабых кровеносных сосудов зародышевого матрикса. Это может еще больше усугубляться потерей NO из эритроцитов во время хранения [61, 62], что может ухудшить капиллярную вазодилатацию для размещения донорских эритроцитов [63]. В хранящихся Eг отсутствует синтаза NO, которая быстро истощается, что имеет решающее значение для релаксации мелких сосудов. Имеются данные о нарушении вазодилататорных механизмов NO у реципиента после поступления консервированных Eг. Опять же, следует отметить, что не все дети, у которых развивается ВЖК, получают переливание крови, и у многих детей, у которых развивается ВЖК, не проводились гемотрансфузии [63]. Современные взгляды на связь между переливанием крови и ВЖК не включают окислительный стресс, вызванный железом. Тем не менее он может играть важную роль в событиях, следующих за кровоизлиянием, поскольку кровь (потенциально богатая окислительно-восстановительным активным железом), попадающая во внеклеточный компартмент, вероятно, будет способствовать индуцированному железом окислительному повреждению клеток развивающегося мозга [64, 65].

■ ГЕМОТРАНСФУЗИИ И РН

Большинство исследований показывают, что перегрузка железом и связанный с ним окислительный стресс могут играть важную роль в патогенезе РН. Наше нынешнее понимание патогенеза РН указывает на то, что этот процесс инициируется прерыванием развития сетчатки с гипероксией и недостаточным питанием, за которым следует патологическая пролиферативная фаза [66]. С. Romagnoli и I. Akkoyn с коллегами было высказано предположение о повышении нагрузки железом из-за посттрансфузионного распада Eг и связанного с ним окислительного стресса [67, 68]. Кроме того, усиленная доставка кислорода в развивающуюся сосудистую сеть сетчатки после переливания Eг взрослых доноров может ухудшить функцию ряда факторов роста, которые регулируют васкуляризацию сетчатки [67]. Инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ЭПО были идентифицированы как ключевые молекулярные медиаторы в патогенезе РН [66].

■ ЭРИТРОПОЭТИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Незрелость системы гемопоеза недоношенных новорожденных и низкий уровень сывороточного ЭПО у таких пациентов стали поводом к рассмотрению вопроса

об использовании экзогенного ЭПО с целью профилактики и лечения АН [69, 70]. ЭПО представляет собой полипотентный гликопротеин, необходимый для эритропоэза, роста и развития плода [71]. Он стимулирует пролиферацию, выживаемость и дифференцировку эритроидных клеток [72]. Терапия рекомбинантным человеческим ЭПО (рчЭПО) призвана предотвратить ряд опасностей, связанных с гемотрансфузиями.

В настоящее время существуют разногласия относительно терапевтической обоснованности и эффективности применения рчЭПО как для профилактики, так и для лечения АН. Авторам этой статьи доводилось слышать иронические высказывания коллег, сравнивающих введение рчЭПО пациентам с ОНМТ и ЭНМТ с введением пролактина худой больной корове в надежде получить от нее больше молока. В этом обзоре мы отразим существующие мнения о сроках и дозировках ЭПО, кому и какой длительности курсы целесообразно проводить.

Dalia M. El-Lahony с коллегами использовали рчЭПО (250 МЕ/кг/доза) подкожно три раза в неделю в течение 4 недель детям с массой тела при рождении ≤ 1500 г, гестационным возрастом 30–34 недели. Лечение было назначено сразу после развития АН. Условиями исследования предусматривалось, что общая калорийность питания превышала 50 ккал/кг/день, более 50% дети усваивали энтерально, гематокрит $< 40\%$ или 40–50%, но снижался на 2% в день, постнатальный возраст > 6 дней и потери крови для лабораторных анализов > 5 мл/кг/неделю [70]. Кроме ЭПО, дети исследуемой и контрольной групп получали 6 мг/кг/день элементарного железа в два приема, 1 мл/кг/день поливитаминного препарата, содержащего 5 МЕ/мл витамина Е, 1 мг/день фолиевой кислоты и адекватное калорическое обеспечение. Из исследования исключили новорожденных, которые находились на ИВЛ или имели сепсис, врожденные аномалии, задержку внутриутробного развития, ВЖК 3-й или 4-й степени, цианотичный врожденный порок сердца, почечную или печеночную недостаточность, судороги или врожденную инфекцию. В таких условиях эффект от ЭПО был хорошим. Уровни Hb, Ht и количества ретикулоцитов были значительно выше после лечения рчЭПО по сравнению с их уровнями до введения рчЭПО или у новорожденных контрольной группы, получавших только переливание крови. Это означает, что при введении младенцам в достаточных дозах рчЭПО и железо усиливают эндогенный эритропоэз, о чем свидетельствует увеличение количества Eг и ретикулоцитов. Dalia M. El-Lahony с коллегами сделали вывод, что терапия рчЭПО в дозе 250 МЕ/кг три раза в неделю в сочетании с 6 мг/кг/день элементарного железа стимулирует эритропоэз и значительно снижает потребность в переливании Eг при АН. Такие положительные результаты согласуются с исследованием Schefels и коллег на 33 младенцах с гестационным возрастом 30 ± 2 недели, получавших рчЭПО, начиная с пятого дня жизни, в течение 6 недель. В их исследовательской группе после применения ЭПО требовалось 1,4 переливания Eг на ребенка, тогда как до этого требовалось 2,7 [73].

Касательно дотаций железа при терапии ЭПО есть более подробные рекомендации. Энтеральная дотация железа начинается в размере 3 мг/кг/сут в возрасте не менее 7 дней при достижении уровня энтерального кормления 60 мл/кг/сут. Дотацию железа следует увеличить до 6 мг/кг/день, когда энтеральное питание достигает 100 мл/кг/сут [74]. Если новорожденным требуется внутривенное введение препаратов железа, доза составляет 1 мг/кг/день. Уровень сывороточного ферритина или соотношение протопорфирина цинка к гемму (ZnPP:H) следует проверять в возрасте

14 дней и 42 дня с соответствующей корректировкой дозы железа [75]. Уровень сывороточного ферритина не может быть идеальным маркером статуса железа, поскольку он реагент острой фазы, и его уровни увеличиваются во время воспаления. Следовательно, если уровни ферритина низкие, они являются надежным маркером дефицита железа, но если они нормальные или высокие, они могут неточно отражать статус обеспеченности железом. Соотношение ZnPP:H не демонстрирует подобных изменений при воспалении [75].

Но есть и другие мнения. Sanjay M. Aher и Arne Ohlsson оценили эффективность и безопасность раннего и позднего начала применения ЭПО в снижении количества переливаний Er у недоношенных детей и/или детей с низкой массой тела при рождении. Раннее применение ЭПО, начатое в возрасте менее восьми дней, сравнивалось с поздним началом введения ЭПО – в возрасте от 8 до 28 дней. В общей сложности 262 ребенка, родившихся недоношенными, были включены в два исследования раннего и позднего введения ЭПО для предотвращения переливания крови. Не было очевидных преимуществ раннего и позднего введения ЭПО в отношении снижения количества и объема трансфузий [76]. Однако было установлено, что раннее использование ЭПО по сравнению с поздним введением ЭПО увеличивает риск развития РН. Вывод был следующим: «ни раннее, ни позднее введение ЭПО не рекомендуется» [76].

В ходе исследования Y. Kandasamy с коллегами с использованием многомерной регрессии также обнаружили, что использование рчЭПО связано с увеличением степени тяжести РН [77]. Причем эффект не зависел от суммарной дозы, полученной пациентами.

Позже по результатам систематизированного обзора Arne Ohlsson и Sanjay M. Aher на большом количестве наблюдений опровергли негативное влияние рчЭПО на развитие РН. «Самое главное, убедительные доказательства теперь показывают, что раннее применение ЭПО не увеличивает риск РН (стадия ≥ 3) ($n=1165$), что вызывало беспокойство в предыдущих версиях этого обзора» [15].

Исследования на новорожденных обезьянах и овцах показали, что у новорожденных наблюдается больший объем распределения и более быстрое выведение ЭПО, что требует применения более высоких доз, чем те, которые необходимы для взрослых. Систематический обзор введения ЭПО детям с ОНМТ отметил широкий диапазон используемых доз – от 90 до 1400 МЕ/кг/неделю без убедительных доказательств преимущества тех или других [15]. Обнадеживают совокупные данные всех исследований низких и высоких доз ЭПО у недоношенных детей, подтверждающие его безопасность [15].

Побочные эффекты после применения ЭПО у взрослых включают гипертонию, боли в костях, сыпь и, реже, судороги. У новорожденных сообщалось только о транзитной нейтропении со снижением абсолютного количества нейтрофилов до $1 \times 10^9/\text{л}$ и даже ниже [78–80].

■ ДРУГИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА

ЭПО вырабатывается в печени плода, а затем в почках взрослого человека. Его основной функцией является созревание и дифференцировка Er [2, 8]. Другие функции ЭПО включают нейротрофическую, нейропротективные [81] и регуляцию ангиогенеза [82].

Нейропротекция

Данные наблюдений A.P. Neubauer и коллег за недоношенными новорожденными с ВЖК, получавшими рчЭПО для предотвращения трансфузий Ег, показали улучшение долгосрочных результатов развития нервной системы при оценке после 3-летнего возраста по сравнению с контрольной группой [83]. Поскольку дети получали ЭПО через несколько дней или недель после ВЖК, предполагается, что его механизм действия заключается в содействии восстановлению, поддержании роста нейронов и дифференцировке после ВЖК, а не в защите от самого кровоизлияния [84]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что назначение ЭПО было связано с улучшением когнитивного развития у глубоко недоношенных детей в скорректированном возрасте от 18 до 24 месяцев [85].

Sven Wellmann с коллегами опубликовали промежуточные данные по безопасности и результатам исследования EPORepair, многонационального, проспективного и рандомизированного двойного слепого клинического исследования внутривенного введения высоких доз ЭПО по сравнению с плацебо у недоношенных детей с подтвержденным ВЖК от умеренной до тяжелой степени [86]. Безопасность умеренной и высокой дозы ЭПО (500–3000 ЕД/кг массы тела) была доказана этим и другими исследованиями [87, 88]. С эффективностью в плане нейропротекции не все однозначно. Предварительный отчет по внутривенному введению высоких доз ЭПО у недоношенных детей с подтвержденным ВЖК от умеренной до тяжелой степени констатирует отсутствие влияния лечения на результаты магнитно-резонансной визуализации головного мозга и клинический статус в 40 недель постконцептуального возраста. В какой степени повлияет лечение на неврологическое развитие в возрасте 5 лет, авторам еще предстоит выяснить.

Про необходимость дотации железа во время использования ЭПО было сказано выше. Это весьма актуально и для нейропротекции. Хотя ни уровни ферритина в сыворотке, ни соотношение ZnPP:H не являются специфичными для оценки содержания железа в мозге, хорошо известно, что железо в первую очередь расходуется на эритропоэз [89]. Таким образом, при наличии системных (ферритин) или эритропоэтических (ZnPP:H) признаков истощения запасов железа мозг, скорее всего, уже обделен. Было показано, что уровни ферритина ниже 40 нг/мл нарушают память распознавания, основанную на гиппокампе, а уровни ниже 76 нг/мл связаны с аномалиями неонатальной памяти [90], миелин-зависимой скорости обработки информации [91] и рефлексов [92, 93]. Доклинические исследования и продольные клинические исследования показали, что дефицит железа, возникающий в критические периоды развития мозга, отрицательно влияет на нервное развитие с необратимыми последствиями, несмотря на последующее восполнение запасов железа [94–96].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже несмотря на огромное количество исследований, посвященных гемотрансфузиям у новорожденных, остается неясным, является ли либеральная или ограничительная политика переливания крови лучшей, особенно в отношении заболеваемости НЭК, РН и ВЖК, а также долгосрочных последствий для развития нервной системы [22]. Наши знания об адаптивных физиологических реакциях на анемию у детей с ОНМТ и ЭНМТ и эффектах гемотрансфузий при различных уровнях анемии недостаточны. Существует необходимость в дальнейших исследованиях, включающих

детальное изучение как адаптивной физиологической реакции и повреждения тканей вследствие анемии различной степени тяжести, так и острых физиологических реакций на гемотрансфузии при различных уровнях анемизации в разном гестационном и постнатальном возрасте недоношенных детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Widness J.A. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *NeoReviews*. 2008;9(11):520–5. doi: 10.1542/neo.9-11-e520.
2. Strauss R.G. Anaemia of Prematurity: Pathophysiology & Treatment. *Blood reviews*. 2010;24(6):221–5. doi: 10.1016/j.blre.2010.08.001.
3. Chang H.H., Larson J., Blencowe H. et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223–34.
4. Lawn J.E., Cousens S., Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891–900.
5. Mwaniki M.K., Atieno M., Lawn J.E., Newton C.R. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379(9814):445–52.
6. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77–82.
7. Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R. *Manual of Neonatal Care*, 6th ed.; Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2008.
8. Kling P.J. Anemia of prematurity and indications for erythropoietin therapy. In *Neonatal Hematology*, 1st ed.; de Alcaron P., Werner E. eds.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2005; pp. 59–67.
9. Jeon G.W., Sin J.B. Risk Factors of Transfusion in Anemia of Very Low Birth Weight Infants. *Yonsei Med J*. 2013;54(2):366–73.
10. Widness J.A., Madan A., Grindeanu L.A. et al. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics*. 2005;115:1299–306.
11. Mentzer W.C., Glader B.E. *Erythrocyte disorders in infancy*. In: Taeusch H.W., Ballard R.A., Gleason C.A., editors. *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 1180–214.
12. Stockman J.A. 3rd, Graeber J.E., Clark D.A. et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr*. 1984;105:786–92.
13. Spitzer A.R. *Intensive Care of the Fetus and Neonate*, 2nd ed.; Mosby: Maryland, MI, USA, 2005.
14. B.H.N. Yasmeen S., Akhter F., Akhter R. et al. Hoque Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) reduces transfusion requirements in anaemia of prematurity. *North Int Med Coll J*. 2015;6:53–6.
15. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(2):CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub6.
16. Hasanbegovic E., Cengic N., Hasanbegovic S. et al. Evaluation and treatment of anemia in premature infants. *Med Arch*. 2016;70:408–12.
17. Fogarty M., Osborn D.A., Askie L. et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):1–18.
18. Widness J.A. Treatment and prevention of neonatal anemia. *NeoReviews*. 2008;9(11):526–33.
19. Baker R.D., Greer F.R., Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–50.
20. Rönnholm K.A.R., Siimes M.A. Haemoglobin concentration depends on protein intake in small preterm infants fed human milk. *Arch Dis Child*. 1985;60(2):99–104.
21. Worthington-White D.A., Behnke M., Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(6):930–5.
22. Howarth C., Banerjee J., Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7–16.
23. Holzapfel L.F., Rysavy M.A., Bell E.F. Red Blood Cell Transfusion Thresholds for Anemia of Prematurity. *NeoReviews*. 2023;24(6):e370–e6.
24. Alverson D.C. The physiologic impact of anemia in the neonate. *Clin. Perinatol*. 1995;22:609–25.
25. Bahr T.M., Ohls R.K., Abman S.H., Rowitch D., Benitz W.E., eds. *Developmental Erythropoiesis*, Volume 2. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
26. Askie L.M., Brocklehurst P., Darlow B.A. et al.; NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011;11(1):6. doi: 10.1186/1471-2431-11-6.
27. Bell E.F., Strauss R.G., Widness J.A. et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685–91.
28. Kirpalani H., Whyte R.K., Andersen C. et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301–7.
29. Chen H.L., Tseng H.J., Lu C.C. et al. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(3):110–6.
30. Kirpalani H., Bell E.F., Hintz S.R. et al.; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2639–51.
31. Franz A.R., Engel C., Bassler D. et al.; ETTNO Investigators. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(6):560–70.
32. Whyte R.K., Kirpalani H., Asztalos E.V. et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123:207–13.
33. Ohls R.K., Ehrenkranz R.A., Das A. et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics*. 2004;114:1287–91.

34. Nopoulos P.C., Conrad A.L., Bell E.F. et al. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs. restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:443–50.
35. Collard K.J. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World J Clin Pediatr.* 2014;3(3):19–29.
36. Ustsinovich Y.A. Necrotizing enterocolitis in neonatologist practice: modern views, solutions. *Healthcare.* 2022;10:24–30. (in Russian)
37. Mally P., Golombok S.G., Mishra R. et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol.* 2006;23:451–8.
38. Marin T., Moore J., Kosmetatos N. et al. Red blood cell transfusion-related necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a near infrared spectroscopy investigation. *Transfusion.* 2013;53(11):2650–8.
39. Josephson C.D., Wesolowski A., Bao G. et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr.* 2010;157:972–8.
40. Leidig E. Doppler analysis of superior mesenteric artery blood flow in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1989;64:476–80.
41. Krimmel G.A., Baker R.D., Yanowitz T.D. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. *Am J Perinatol.* 2009;26:99–105.
42. Perciaccante J.V. Necrotizing enterocolitis associated with packed red blood cell transfusions in premature neonates. *E-PAS.* 2008, p. 58298.
43. El-Dib M., Narang S., Lee E. et al. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol.* 2011;31:183–7.
44. Paul D.A., Mackley A., Novitsky A. et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics.* 2011;127:635–41.
45. Hay S., Zupancic J., Flannery D., Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol.* 2017;41:80–91.
46. Bailey S.M., Hendricks-Munoz K.D., Wells J.T., Mally P. Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants. *Am J Perinatol.* 2010;27:445–53.
47. Seidel D., Blaser A., Gebauer C. Changes in regional tissue oxygenation saturation and desaturations after red blood cell transfusion in preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33:282–7.
48. Luban N.L. Neonatal red blood cell transfusions. *Vox Sang.* 2004;87(suppl 2):184–8.
49. Wardle S.P., Weindling A.M. Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2001;25:60–4.
50. Blau J., Calo J.M., Dozor D. et al. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011;158:403–9.
51. Harijith A.K., Bhandari V. Hyperoxia in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. In: Bhandari V, editors. *Bronchopulmonary dysplasia. Respiratory medicine.* Cham: Humana Press; 2016. p. 3–26.
52. Collard K.J. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses.* 2006;66(2):355–64.
53. Patel R.M., Knezevic A., Yang J. et al. Enteral iron supplementation, red blood cell transfusion, and risk of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Transfusion.* 2019;59(5):1675–82.
54. Zhang Z.Q., Huang X.M., Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep.* 2014;4:4340. doi: 10.1038/srep04340.
55. Keir A.K., McPhee A.J., Andersen C.C., Stark M.J. Plasma cytokines and markers of endothelial activation increase after packed red blood cell transfusion in the preterm infant. *Pediatr Res.* 2013;73(1):75–9.
56. Gao S., Xiao T., Ju R. et al. The application value of lung ultrasound findings in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Transl Pediatr.* 2020;9:93–100.
57. Duan J., Kong X.Y., Li Q.P. et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep.* 2016;6:22717. doi: 10.1038/srep22717.
58. Tang L., Zhu T., Zhao J. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1095889. doi: 10.3389/fped.2023.1095889.
59. Belkin A., Ustsinovich Yu., Boidak M. et al. Peculiarities of Hemodynamic Status Assessment in Premature Infants. *Reproductive Health Eastern Europe.* 2023;13(2):190–202.
60. Belkin A., Kizatova S., Ustsinovich Y. Clinical Aspects of Newborn's Haemodynamics in the Neonatal Period. *Reproductive Health Eastern Europe.* 2024;14(1):80–97.
61. Reynolds J.D., Hess D.T., Stamler J.S. The transfusion problem: role of aberrant S-nitrosylation. *Transfusion.* 2011;51:852–8.
62. Reynolds J.D., Ahearn G.S., Angelo M. et al. S-nitrosohemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:17058–62.
63. Baer V.L., Lambert D.K., Henry E. et al. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion.* 2011;51:1170–8.
64. Chen-Roetling J., Chen L., Regan R.F. Apotransferrin protects cortical neurons from hemoglobin toxicity. *Neuropharmacology.* 2011;60:423–31.
65. Caliaiperumal J., Ma Y., Colbourne F. Intra-parenchymal ferrous iron infusion causes neuronal atrophy, cell death and progressive tissue loss: implications for intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* 2012;237:363–9.
66. Smith L.E., Hard A.L., Hellstrom A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol.* 2013;40(2):201–14.
67. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev.* 2009;85:579–582.
68. Akkoyun I., Oto S., Yilmaz G. et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006;10:449–53.
69. Yasmeen B.H., Chowdhury M.A., Hoque M.M. et al. Effect of short-term recombinant human erythropoietin therapy in the prevention of anemia of prematurity in very low birth weight neonates. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2012;38:119–23.
70. El-Lahony D.M., Saleh N.Y., Habib M.S. et al. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2020;13(3):147–51.
71. Logan J.W., Allred E.N., Fichorova R.N. et al. Endogenous erythropoietin varies significantly with inflammation-related proteins in extremely premature newborns. *Cytokine.* 2014;69:22–8.
72. Natalucc G., Latal B., Koller B. et al. Swiss EPO Neuroprotection Trial Group: effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2079–85.

73. Schefels J., Merz U., Hornchen H. Prevention of neonatal anemia with recombinant human erythropoietin: a cost-benefit analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1999;203(Suppl 2):1–5. (in German)
74. Franz A.R., Mihatsch W.A., Sander S. et al. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics.* 2000;106(4):700–6.
75. German K., Vu P.T., Grelli K.N. et al. Zinc protoporphyrin-to-heme ratio and ferritin as measures of iron sufficiency in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2018;194:47–53.
76. 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 of Syst Rev.* 2020: CD004865. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004865.pub4>.
77. Kandasamy Y., Kumar P., Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2014;28(7):814–8.
78. Halpérin D.S., Wacker P., Lacourt G. et al. Effect of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr.* 1990; 116(5):779–86.
79. Emmerson A.J., Coles H.J., Stern C.M., Pearson T.C. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993;68(3 spec no.):291–6.
80. Christensen R.D., Hunter D.D., Ohls R.K. Pilot study comparing recombinant erythropoietin alone with erythropoietin plus recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of the anemia of prematurity. *J Perinatol.* 1994;14(2):110–3.
81. Zhu C., Kang W., Xu F. et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009;124(2):e218–e26.
82. Jaquet K., Krause K., Tawakol-Khodai M. et al. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res.* 2002;64(2):326–33.
83. Neubauer A.P., Voss W., Wachtendorf M., Jungmann T. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. *Ann Neurol.* 2010;67(5):657–66.
84. Brines M., Cerami A. The receptor that tames the innate immune response. *Mol Med.* 2012;18:486–96.
85. Fischer H.S., Reibel N.J., Bührer C., Dame C. Prophylactic erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants: a meta-analysis update. *Front Pediatr.* 2021;9:657228. doi:10.3389/fped.2021.657228.
86. Wellmann S., Hagmann C.F., von Felten S. et al. Safety and Short-term Outcomes of High-Dose Erythropoietin in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. The EpoRepair Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2244744. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44744.
87. Song J., Sun H., Xu F. et al. Recombinant human erythropoietin improves neurological outcomes in very preterm infants. *Ann Neurol.* 2016;80(1):24–34.
88. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R. et al; PENUT Trial Consortium. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;382(3):233–43.
89. Rao R., Ennis K., Lubach G.R. et al. Metabolomic analysis of CSF indicates brain metabolic impairment precedes hematological indices of anemia in the iron-deficient infant monkey. *Nutr Neurosci.* 2018;21(1):40–8.
90. Geng F., Mai X., Zhan J. et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr.* 2015;167(6):1226–32.
91. Amin S.B., Orlando M., Eddins A. et al. In utero iron status and auditory neural maturation in premature infants as evaluated by auditory brainstem response. *J Pediatr.* 2010;156(3):377–81.
92. Armony-Sivan R., Zhu B., Clark K.M. et al. Iron deficiency (ID) at both birth and 9 months predicts right frontal EEG asymmetry in infancy. *Dev Psychobiol.* 2016;58(4):462–70.
93. Armony-Sivan R., Eidelman A.I., Lanir A. et al. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol.* 2004;24(12):757–62.
94. Congdon E.L., Westerlund A., Algarin C.R. et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr.* 2012;160(6):1027–33.
95. Radlowski E.C., Johnson R.W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:585. doi:10.3389/fnhum.2013.00585.
96. Lukowski A.F., Koss M., Burden M.J. et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010;13(2):54–70.