

А. М. Козарезова¹, Н. Н. Климкович¹, И. С. Валентюкевич²

АНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск,¹

УЗ «Клинический родильный дом Минской области», г. Минск²

Согласно статистике, около 10 % детей во всем мире рождаются недоношенными. Частота анемии недоношенных составляет от 20 % при гестационном возрасте 32–34 недели до 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. Ранняя анемия недоношенных занимает особое место среди состояний постнатального периода у недоношенных новорожденных и отличается от всех видов анемий данного периода особенностями патофизиологических механизмов и взаимосвязи с клиническими проявлениями. Уточнение и расшифровка патофизиологических процессов, приводящих к развитию этой патологии, необходимы для решения вопросов оптимизации подходов к профилактике и лечению. Систематизация и анализ различных факторов формирования анемии у недоношенных детей, представленные в данном обзоре, позволят взглянуть на данную проблему целостно с учетом новых научных результатов, определить направление исследований в плане альтернативных возможностей терапии анемии недоношенных и разработке единой концепции для ведения детей с данной патологией.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, ранняя анемия недоношенных, эритропоэтин, терапия анемии недоношенных.

A. M. Kozarezova, N. N. Klimkovich, I. S. Valentukevich

ANEMIA OF PREMATURITY: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM AND SOLUTIONS

According to statistics, about 10 % of babies worldwide are born prematurely. The incidence of anemia in prematurity ranges from 20 % at a gestational age of 32–34 weeks to 100 % at a gestational age of 28 weeks or less. A low hemoglobin level at birth in premature infants up to 32 weeks' gestation is largely associated with a high mortality rate. Early anemia of prematurity occupies a special place among the conditions of the postnatal period in prematurity newborns and differs from all types of anemias of this period in the features of the pathophysiological mechanisms and the relationship with clinical manifestations. Clarification and deciphering of the pathophysiological processes leading to the development of this pathology are necessary to address the issues of optimizing approaches to prevention and treatment. The systematization and analysis of various factors in the formation of anemia in premature infants presented in this review will allow us to look at this problem holistically, taking into account new scientific results, to determine the direction of research in terms of alternative treatment options for anemia in premature infants and to develop a unified concept for the management of infants with this pathology.

Key words: premature newborn, early anemia of prematures, erythropoietin, therapy of anemia of prematures.

На сегодняшний день одним из актуальных направлений в неонатологии является выхаживание недоношенных детей. Согласно статистике, около 10 % детей во всем мире рождаются недоношенными. Появление и внедрение в практическое здравоохранение новых перинатальных технологий, методов диагностики и лечения позволило увеличить показатель выживаемости недоношенных новорожденных. Однако,

у данной категории пациентов наряду со снижением смертности отмечено повышение риска развития инвалидизирующих осложнений, среди которых анемия занимает одну из лидирующих позиций [29]. Частота анемии недоношенных (АН) составляет от 20 % при гестационном возрасте 32–34 недели до 100 % при гестационном возрасте 28 недель и менее. По мировым данным, выживаемость недоношенных детей увеличивает

ся с 25–30 % до 70 %, а инвалидность снижается с 75 % до 35 % при правильном уходе у детей гестационным сроком 28 недель и менее [29]. Кроме того, низкий уровень гемоглобина при рождении у недоношенных детей сроком гестации до 32 недель в значительной степени ассоциирован с высоким процентом летальности [32].

В связи с этим, 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. Однако, четкого определения временных периодов длительности ранней анемии недоношенных (РАН) в настоящее время нет. Имеющиеся данные в различных источниках разрознены и составляют от двух до двенадцати недель жизни [11, 18]. Поздняя анемия может протекать длительно и, как правило, развивается к 4–5 месяцам жизни. Несмотря на то, что начальные проявления анемического синдрома могут наблюдаться с 5 месяцев жизни ребенка, разгар клинических проявлений приходится на второе полугодие [8, 11, 18].

В настоящее время в литературе выделяют несколько групп анемий новорожденных по этиологическому фактору [12]. Во-первых, связанных с острой и хронической кровопотерей. Во-вторых, обусловленные внутриклеточным гемолизом. В-третьих, связанные с особенностями эритропоэза. В свою очередь, вопросы дефиниции понятия, классификации АН дискутабельны. В современной русскоязычной литературе, как правило, критериями АН служат: концентрация гемоглобина ниже 110 г/л, гематокрит менее 27 %, число ретикулоцитов менее 20 ‰, количество эритроцитов в периферической крови [8, 25, 35]. Зарубежные авторы ориентируются на показатель венозного гематокрита, учитывая другие показатели периферической крови как дополнительные [28].

В своем обзоре мы уделим большее внимание ранней анемии недоношенных (РАН), поскольку она занимает особое место среди состояний

постнатального периода у недоношенных новорожденных и отличается от всех видов анемий данного периода особенностями патофизиологических механизмов и взаимосвязи с клиническими проявлениями.

На сегодняшний день во всех доступных публикациях о РАН приведены этиологические факторы, способствующие развитию данного патологического состояния. К ним относят: неадекватно низкая продукция гормона эритропоэтина, вырабатываемого в основном в почке; удлинение времени перехода синтеза гемоглобина с фетального на взрослый; укорочение продолжительности жизни эритроцитов; увеличение ферментативной активности 2,3 дифосфоглицерата и другие неблагоприятные факторы анте- и постнатального периода [18]. При этом не всегда есть возможность установить главенствующий этиологический фактор, поскольку их значение в развитии АН может быть равновеликим. Однако определение патогенетического механизма всегда является важным этапом, поскольку служит основанием для выбора индивидуальной тактики ведения и лечения недоношенного. Именно поэтому уточнение и расшифровка патофизиологических процессов, приводящих к развитию РАН, необходимы для решения вопросов оптимизации подходов к профилактике и лечению.

Одним из основных регуляторов функционирования и состояния эритрона служит эритропоэтин (ЭПО). Известно, что недоношенные новорожденные не способны продуцировать адекватное количество этого гормона даже при критических значениях циркулирующих в крови эритроцитов. Концентрация гемоглобина, при которой начинает увеличиваться синтез ЭПО значительно ниже, чем у доношенных, и составляет 70–90 г/л. Толерантность к дефициту кислорода у недоношенных детей объясняется изменением места выработки ЭПО. Так, после рождения местом синтеза этого гормона становятся почки, а не печень. Печеночная продукция ЭПО менее чувствительна к гипоксии, что защищает относительно гипоксические ткани недоношенного от полицитемии. Также имеются данные, что ЭПО обеспечивает основные защитные функции тканей центральной нервной системы, сердца, почек, печени и сосудистой сети [25].

В современных публикациях все большее внимание уделяется попытке установления взаимосвязи уровня ЭПО с другими патологическими со-

стояниями, возникающими у недоношенных детей. Содержание ЭПО определяется в венозной и пуповинной крови. Так, в исследовании Pia Lundgren и др. (2019) была проанализирована связь между уровнем ЭПО (1, 7, 10, 28 дни и 32, 36, 40 недели постконцептуального возраста), гемоглобина, и развитием ретинопатии у детей сроком гестации менее 28 недель. Было показано, что у детей, у которых в последствие развилась ретинопатия, требующая лечения, уровень ЭПО в первые 7 суток после рождения был выше, чем у детей, которые не имели ретинопатии, или она была менее выражена и не требовала лечения. В этой же группе статистически значимо чаще ($p = 0,003$) развивается анемия [35]. В своей публикации Von Kohorn (2009) отмечает, что доношенные новорожденные имеют в пуповинной крови высокий уровень ЭПО, который постепенно снижается к 6–8 неделе жизни [40]. В то время, как у недоношенных новорожденных содержание этого гормона в пуповинной крови низкое, что может потребовать постнатальной коррекции препаратами рекомбинантного ЭПО (рЭПО). Однако, на сегодняшний день ученые не нашли объяснения низкого уровня ЭПО в плазме крови у недоношенных новорожденных. Вероятно, одна из причин может заключаться в том, что в первые недели жизни главным местом производства ЭПО является печень, а не почка. Кроме того, ЭПО имеет повышенную скорость выведения из плазмы крови и увеличенный объем распределения, что снижает его уровень в плазме. Также одним из патогенетических аспектов развития анемии у недоношенного ребенка является гемодилюция, связанная с быстрым увеличением его массы тела. Совокупность вышеперечисленных причин не позволяет недоношенным детям компенсировать низкий уровень ЭПО за счет увеличения его синтеза.

До настоящего времени для лечения манифестной АН используются заместительные гемотрансфузии. Среднее количество трансфузий эритроцитов при АН по данным крупнейших исследований варьирует от 3,3 до 5,7 [23]. Данный метод терапии сопряжен с высоким риском осложнений (заражение трансмиссивными инфекциями, гемолиз, иммуносупрессия, волевическая перегрузка, нарушение водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, угнетение продукции эндогенного ЭПО). Так, в исследованиях P. D. Reiter очередной раз подтверждается отри-

цательная корреляционная связь между количеством гемотрансфузий и количеством ретикулоцитов у недоношенных детей [39]. При сравнительном анализе влияния различных методов коррекции АН на параметры клеточного звена иммунитета обнаружена иммуносупрессия при переливании донорских эритроцитсодержащих сред. Лечение АН трансфузиями эритроцитсодержащих компонентов донорской крови сопровождалось значимым снижением концентрации гемоглобина в постнатальном периоде вследствие иммуномодуляции аллогенными эритроцитами в неонатальном периоде [14]. Активно обсуждается вопрос об отдаленных исходах, в том числе неврологических, у глубоко недоношенных новорожденных, которым проводили гемотрансфузии [34]. В ряде исследований отмечено, что гемотрансфузии могут приводить к развитию таких жизнеугрожающих осложнений у недоношенных новорожденных, как внутрижелудочковые кровоизлияния и некротизирующий энтероколит. Кроме того, анемия у глубоко недоношенных новорожденных, перенесших неоднократные гемотрансфузии, чаще ассоциирована с бронхолегочной дисплазией, ретинопатией и перивентрикулярной лейкомаляцией [31].

Результаты исследования последствий гемотрансфузий для недоношенных новорожденных явились фактором, предопределившим необходимость поиска альтернативных заместительным гемотрансфузиям методов лечения. Такой вопрос возник у клиницистов ещё в начале 90-х годов. И уже 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 [26].

На сегодняшний день продолжают исследования по применению рЭПО с целью коррекции анемии у недоношенных детей, а также попытке 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 [11, 37, 38]. По данным много-

центрового рандомизированного двойного слепого исследования, опубликованного в январе 2020 года, проведенного с участием детей сроком гестации 24–27 недель, получивших рекомбинантный ЭПО в высокой дозе (1000 МЕ/кг в неделю), не было выявлено значимых различий между группами по частоте ретинопатии недоношенных, внутричерепных кровоизлияний, сепсиса, некротического энтероколита, бронхолегочной дисплазии, смерти или по частоте серьезных нежелательных явлений. Авторами сделаны выводы, что лечение высокими дозами ЭПО, назначаемое крайне недоношенным детям с 24 часов после рождения до 32 недель постменструального возраста, не приводит к снижению риска тяжелого нарушения развития нервной системы или смерти в возрасте до 2 лет [33]. Проведенное в 2019 году исследование 27 недоношенных детей с низкой массой тела при рождении было проведено с целью определения наиболее фармакодинамически эффективной модели введения рЭПО внутривенно или подкожно путем использования двух схем (1-я – 1200 МЕ/кг на 2, 16 дни жизни, 2-я – 600 МЕ/кг с 4–7, 9, 14, 15, 28 дни жизни). Полученный популяционный фармакокинетический анализ, основанный на кратности и дозах введения рЭПО, позволил выявить количественное представление о кинетике ЭПО у новорожденных с очень низкой массой тела. Полученная информация поможет в разработке стратегии дозирования при неонатальной анемии и в изучении механизмов и эффективности нейрозащиты у недоношенных детей [30]. Исследование, проведенное P. D. Reiter с соавт. с участием 44 недоношенных детей по лечению анемии разными дозами ЭПО (300–749 МЕ/кг/нед и 750–1200 МЕ/кг/нед), показало, что стратегия дозирования рЭПО альфа, определенная в исследовании, не оказала значительного влияния на количество переливаний крови. Выявлена линейная регрессия, которая показывает, что послеродовой возраст в начале терапии является значимым фактором среднего гематокрита, а постконцептуальный возраст на момент прекращения терапии вносит значительный вклад в количество переливаний во время и после применения ЭПО. Была обнаружена значимая положительная корреляция между средней недельной дозой рЭПО альфа и средним количеством ретикулоцитов, средней дозировкой железа и средним количеством ретикулоцитов, а также количеством дней искус-

ственной вентиляции и общим количеством гемотрансфузий [39]. По данным Кокрейновского обзора в неонатологии (2020) необходимость трансфузий донорских эритроцитов снижается при применении терапии ЭПО, также клинический эффект от введения рекомбинантного ЭПО не связан с повышением дозы препарата свыше 750 МЕ/кг в неделю [22, 36].

В настоящее время оказание помощи при АН регламентируется стандартизированными протоколами клинической помощи в неонатологии Международного консорциума по развитию плода и новорожденного, в России разработаны федеральные клинические рекомендации по лечению ранней АН [18, 28]. В соответствии с этими рекомендациями, как один из патогенетических методов лечения, предложены схемы применения рекомбинантного ЭПО, а выбор тактики зависит от предпочтений клиники. Авторы рекомендаций считают более физиологичным введение рекомбинантного ЭПО в дозировке 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю, хотя разрешено применение препарата в дозе 500–1000 МЕ/кг/нед [18].

В Республике Беларусь проводится изучение АН и оценка применения рЭПО у недоношенных новорожденных с разным сроком гестации. Так, Потапова В. Е. с соавт. (2016) проводили лечение и анализ 26 недоношенных новорожденных со сроком гестации 26–30 недель с ранней АН. Эритропоэтин назначался в дозе 250 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю до достижения 37 недель постконцептуального возраста. Данное исследование показало более легкое течение ранней анемии у недоношенных, получавших препарат ЭПО по сравнению с группой контроля, получавшей 10 % витамин Е, фолиевую кислоту и пиридоксин [11]. Другое исследование с участием 43 недоношенных сроком гестации 27–31 неделя с анемией свидетельствует, что комплексная терапия, включающая рЭПО, вводимый подкожно в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю, препараты железа из расчета 5 мг/кг по элементарному железу и фолиевую кислоту 50 мкг/кг ежедневно per os, имеет эффект в виде стабилизации эритропоэза, улучшения показателей периферического анализа крови и минимизации числа гемотрансфузий [4].

Таким образом, полученные данные диктуют необходимость уточнения и регламентирования показаний к назначению, способу, кратности введения, дозировки, начала и длительности терапии

рекомбинантным человеческим ЭПО у недоношенных новорожденных в Республике Беларусь. Разработка такой программы будет способствовать рандомизации и оптимизации лечения и профилактики анемии у недоношенных детей, а, следовательно, повышать уровень и качество выхаживания.

Также одним из факторов развития анемии у недоношенных детей являются онтогенетические особенности гемопоэза, связанные с переключением синтеза гемоглобина с фетального на взрослый. Установлено, что гемоглобин F обладает большим сродством к кислороду, но медленнее отдает его тканям, чем гемоглобин А. Поэтому, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина у недоношенных детей идет более плавно и равномерно, чем у доношенных. Недоношенные дети часто рождаются на фоне явной или скрытой внутриутробной гипоксии, которая способствует задержке переключения синтеза с фетального на взрослый гемоглобин. Это, в свою очередь, приводит к ускорению постнатального падения гемоглобина у недоношенных новорожденных. Полная смена типов гемоглобина может длиться до года жизни ребенка.

РАН по своей морфологической характеристике является нормохромной нормоцитарной и гипорегенераторной [40]. Результатом несовершенной регенерации костного мозга у недоношенных детей служит снижение концентрации гемоглобина и количества ретикулоцитов к 2–4 дню жизни, а также увеличением фракции незрелых ретикулоцитов на фоне снижения уровня ЭПО [24]. Кроме того, у 27 % недоношенных новорожденных эритроциты имеют аномальную форму, что способствует уменьшению продолжительности жизни эритроцита недоношенного ребенка до 35–50 дней. Укорочение жизни эритроцитов также зависит от изменения структурно-функционального состояния их мембран. С 12–14 дня постнатальной жизни недоношенного ребенка отмечается снижение уровня липидных компонентов мембраны, а именно снижение фосолипидов и повышение холестерина. Изменение проницаемости мембран эритроцита в этот период усугубляется низким содержанием витамина Е. Отсутствие у недоношенных новорожденных в течение раннего неонатального периода дискоцитов свидетельствует о сниженной устойчивости мембран эритроцитов к действию неблагоприятных внутриутробных факторов. Последствия пренатального воздействия на мембрану эритроцитов сохраняет

ся в течение определенного времени и выходят за рамки раннего неонатального периода [10].

Патогенез ранней АН связан также с повышенным разрушением эритроцитов, дефицитом гемопоэтических факторов (железа, фолиевой кислоты, белка, эссенциальных микроэлементов). Эссенциальные микроэлементы, такие как железо, медь, цинк, марганец, селен, относятся к гемопоэтическим факторам, участвующим в регуляции системы гомеостаза. Вышеперечисленные микроэлементы играют значительную роль в процессах кроветворения, а их недостаток может привести к ослаблению ферментативной активности клеток эритрона. Эта активность требуется для поддержания геномной стабильности, что в свою очередь может привести к спонтанному и индуцированному мутированию ДНК [2]. Установлено, что микроэлементы в зависимости от их концентрации, а также от их физиологического равновесия между собой оказывают качественно различное влияние на процессы гемопоэза. Медь, марганец и селен необходимы для нормального функционирования кроветворения, поскольку являются составной частью ферментов и электропереносящих белков. Последние участвуют в реакциях окисления молекулярным кислородом, способствуют стабильности антиоксидантной защиты эритроцита, учитывая все фазы митотического клеточного цикла [2, 21].

Так, железо является структурной частью гемоглобина и его дефицит приводит к нарушениям гемоглобинообразования и развитию анемии. Метаболизм железа является сложным процессом, который включает формирование депо, перенос, использование, разрушение и реутилизацию его из эритроцитов. Основная потребность в этом микроэлементе осуществляется за счет его реутилизации из фагоцитированных эритроцитов, откуда железо освобождается под действием фермента макрофагов гемоксигеназы. Общеизвестно, что основное депо железа для недоношенного ребенка формируется в процессе закладки плаценты, которая обеспечивает дальнейшее хранение и транспорт его для плода. Причем, до 80 % железа переходит к плоду в третьем триместре беременности. Преждевременные роды нарушают физиологическое насыщение и создание депо у недоношенного, именно поэтому дети, родившиеся раньше срока, имеют абсолютно высокие цифры функционального пула железа. Однако эти запасы недостаточны для функционирования эри-

тропоэза из-за относительно высокой скорости роста и развития недоношенного ребенка [6].

Имеется достаточно работ, посвященных не только определению уровня железа в сыворотке крови у недоношенных детей, но и применению препаратов железа в практике неонатолога. В комплексной патогенетической терапии при использовании препаратов ЭПО обязательным также является назначение препаратов железа. Имеется ряд работ, которые свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности такого подхода в сравнении с монотерапией ЭПО или препаратами железа [27]. В последние годы отношение к состоянию микроэлементного статуса вызывает все больший интерес в связи с комплексной оценкой функционирования эритропоэза. Анемия недоношенного в настоящее время рассматривается как мультифакторное состояние, составляющими элементами которого являются дефекты белково-энергетического, микроэлементного и эндокринного (гормоны щитовидной железы, ЭПО и др.) обеспечения недоношенного [13].

Однако, 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 гемоглинообразования 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, карбокси-пептидаза поджелудочной железы, нуклеотидил-трансферазы (в том числе РНК- и ДНК-полимеразы) и многих других. Так же способствует нормальному течению физиологических процессов, экспрессии генов, обеспечивает стабильность ДНК, РНК и рибосом [1]. Кроме того, этот микроэлемент влияет на продолжительность жизни клеток эритрона, стабилизируя структуру клеточных мембран [3]. До 85 % цинка крови содержится именно в эритроцитах. О снижении уровня цинка в сыворотке крови у недоношенных детей свидетельствуют научные публикации [7, 20]. Аналогичные данные получены в исследованиях Сафронова В. В.

с соавт. (2015), где показано снижение содержания цинка не только в сыворотке крови, но и в эритроцитах недоношенных новорожденных разных гестационных сроков (26–37 недели гестации). По мнению авторов, полученные результаты исследования свидетельствуют о нарушении транспорта цинка через мембрану эритроцитов у недоношенных детей [16]. Результаты исследования Ереминой О. В. (2005) не только подтверждают снижение сывороточного цинка в крови у недоношенных, но с большой долей вероятности могут прогнозировать развитие неблагоприятного раннего неонатального периода у этих детей [7]. Имеются сведения о транспортной функции лактоферрина, белка грудного молока, которая заключается в переносе молекулы цинка в сыворотке крови у новорожденных [1]. Цинк, связанный с лактоферрином, характеризуется лучшим всасыванием, чем цинк, связанный с казеиновой фракцией адаптированной молочной смеси. Это может свидетельствовать о перспективах дальнейших исследований в отношении дефицита данного микроэлемента. К настоящему времени убедительных научных данных о роли цинка в формировании АН не найдено.

Гемопоэтическая роль меди заключается в активации созревания и стимуляции ретикулоцитов и других клеток крови за счет активации цитохромоксидазы. Это незаменимый микроэлемент, являющийся основным активатором гемоглобина. Снижение содержания меди в сыворотке крови ведет к снижению продолжительности жизни эритроцита. В организме новорожденного ребенка содержание меди в несколько раз выше, чем у взрослого. Предполагается, что действие меди на обмен железа реализуется через феррохелатазу, включая железо в состав гема, повышает его адсорбцию в кишечнике и обеспечивает соединение абсорбированного железа с транспортным белком трансферрином [5]. В исследованиях Ереминой О. В. (2005) у недоношенных детей не выявлено снижение меди в сыворотке крови, однако значения этого микроэлемента находятся на границе минимальных показателей нормы [7]. Медь через окислительные процессы может влиять на обмен железа и способствовать превращению железа в органически связанную форму, обеспечивая синтез гемоглобина и дифференцировку эритроцитов [2]. В то же время обнаружен дозозависимый биотический эффект снижения меди у новорожденных. Установленное отклонение в зна-

чениях микроэлементов расценивается исследователями как состояние, предшествующее развитию анемии [19].

По данным литературы недоношенные дети составляют группу риска по недостаточности селена, которая усугубляется проживанием на экологически неблагоприятной территории. Селен входит в состав глутатионпероксидазы – ключевого фермента антиоксидантной системы организма. Он обеспечивает окисление глутатиона, имеющего в своем составе сульфгидрильную группу, в реакциях с перекисями [1]. По результатам исследований Сенькевич О. А. (2009) уровень селена у недоношенных детей достоверно более низкий по сравнению с группой контроля здоровых доношенных новорожденных. Также выявлена прямая зависимость средней силы между степенью зрелости и содержанием селена в сыворотке крови недоношенных детей. Такие результаты подтверждает исследование не только сыворотки крови, но и волос детей, родившихся раньше срока. В данной ситуации имеет значение и вид вскармливания – дети, получавшие грудное молоко, имели достоверно более высокие уровни селена, чем дети, получавшие адаптированную молочную смесь [13].

Одним из незаменимых для гемопозза эссенциальных микроэлементов является марганец, который иногда в литературе называют микроэлемент-менеджер. Он является ко-фактором многих мультиферментных систем, участвует в регуляции гемопозза, а именно детерминирует синтез ДНК в молекуле гемоглобина. Только при наличии марганца, такие микроэлементы как медь и железо, могут всасываться и реализовывать свою гемопозэтическую функцию [17]. Анализ функциональных взаимосвязей между марганцем и железом показал, что марганец влияет на функцию двадцати двух белков, вовлеченных в гомеостаз железа [15]. На сегодняшний день мало что известно об уровне марганца в сыворотке крови у недоношенных новорожденных. В работе Одинаевой М. Д. показано снижение уровня всех эссенциальных микроэлементов в раннем неонатальном периоде в крови и в волосах недоношенных новорожденных. По мнению автора, определение микроэлементного состава в крови и волосах может служить диагностическим и прогностическим тестом развития анемии и других патологических состояний. Дальнейшее проведение исследований в направлении изучения микроэлементного

гомеостаза у новорожденных имеет перспективу с целью формирования групп повышенного риска по развитию микроэлементозов и анемии, а также проведения целенаправленной коррекции препаратами микроэлементов [9]. По-видимому, недоношенные новорожденные очень чувствительны к изменениям в микроэлементном статусе, поскольку у них имеет место высокий уровень метаболизма. На сегодня наиболее изученным микроэлементом является железо. Комплексный подход к изучению формирования АН позволит усовершенствовать современные технологии выхаживания недоношенных разного гестационного срока и определить подходы к терапии. Необходимо отметить, что в русскоязычной и зарубежной литературе мы не встретили материалов по изучению микроэлементного статуса как мультифакторной оценки вероятности развития АН новорожденных.

Систематизация и анализ различных факторов формирования анемии у недоношенных детей, представленные в данном обзоре, позволит взглянуть на данную проблему целостно с учетом новых научных результатов, определить направление исследований в плане альтернативных возможностей терапии АН и разработке единой концепции для ведения детей с данной патологией.

Литература

1. 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.
2. Биологический статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты / под ред. Н. А. Гресь, А. В. Скального. – Минск: Харвест, 2011. – С. 201–202.
3. Гармаза, Ю. М. Zn-дефицитные состояния в эритроцитах человека *in vitro* и свободнорадикальные процессы / Ю. М. Гармаза, А. В. Тамашевский // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 1. – С. 63–72.
4. Гнедько, Т. В. Эффективность комплексного лечения анемии у недоношенных детей [Электронный ресурс] / Т. В. Гнедько, Е. А. Янушик, Ю. В. Рожко // Современное состояние здоровья детей: сборник материалов IV региональной научно-практической конференции с международным участием, 14–15 апреля 2016 г. / Гродненский государственный медицинский университет; под ред. Н. С. – Гродно, 2016. – С. 58–61. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).
5. Громова, О. А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. К. Хаджидек // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2010. – № 1. – С. 51–54.

6. *Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков / Пособие для врачей; под ред. академika РАН А. Г. Румянцевa, И. Н. Захаровой.* – М., 2015. – С. 36.

7. *Еремина, О. В.* Нарушение адаптации и содержание некоторых микроэлементов в сыворотке у маловесных новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / О. В. Еремина. – Саратов, 2005. – 117 с.

8. *Зернова, Н. И.* Анемии у недоношенных / Н. И. Зернова, Е. М. Плешкова // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – С. 143–148.

9. *Одинаева, Н. Д.* Состояние гомеостаза недоношенных детей в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. / Н. Д. Одинаева. – М., 2002. – 45 с.

10. *Перепелица, С. А.* Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных при многоплодной беременности / С. А. Перепелица [и др.] // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 12–24.

11. *Потапова, В. Е.* Клиническая оценка особенностей течения ранней анемии недоношенных и эффективность ее терапии у новорожденных низких гестационных сроков / В. Е. Потапова [и др.] // Охрана материнства и детства. – Витебск, 2016. – № 2(28). – С. 16–19.

12. *Потапова, Е. В., Лысенко И. М.* Современное представление о профилактике и лечении анемий у недоношенных детей / Е. В. Потапова, И. М. Лысенко // Охрана материнства и детства. Актуальные проблемы. – Витебск, 2018. – № 1. – С. 63–67.

13. *Сенькевич, О. А.* Микроэлементный дисбаланс в формировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.09 / О. А. Сенькевич. – Хабаровск, 2009. – 287 с.

14. *Сенькевич, О. А.* Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты ретроспективного исследования / О. А. Сенькевич [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 13 (1). – С. 33–37.

15. *Сокур, Т. Н.* Железодефицитная анемия и беременность. Роль меди и марганца в метаболизме железа / Т. Н. Сокур [и др.] // Поликлиника. – 2013. – № 1(1). – С. 57–60.

16. *Софронов, В. В.* Содержание микроэлементов (цинк, хром, стронций) в эритроцитах и плазме крови недоношенных новорожденных и их матерей / В. В. Софронов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Vol. 60, № 5. – С. 206–209.

17. *Тменова, А. О., Кубалова Л. М.* Биологическая роль марганца и его соединений / А. О. Тменова, Л. М. Кубалова // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 7–2. – С. 92–92.

18. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей [Электронный ресурс].* – Режим доступа: www.fnkc.ru. – Дата доступа: 19.10.2020.

19. *Чумбадзе, Т. Р.* Влияние рациона питания кормящих женщин на микроэлементный состав грудного молока и метаболизм микроэлементов у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т. Р. Чумбадзе. – М., 2009. – 27 с.

20. *Ших, Е. В.* Взаимодействие цинка и железа при проведении фармакотерапии в период беременности / Е. В. Ших // Эффективная фармакотерапия. Акушерство

и Гинекология. – 2007. – № 1. – Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vzaimodeystvie_tsinka_i_zheleza_pri_provedenii_farmakoterapii_v_period_beremennosti.html. – Дата доступа: 21.10.2020.

21. *Эмсли, Дж.* Микроэлементы в медицине / Дж. Эмсли. – М.: Медицина, 2003. – 422 с.

22. *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.

23. *Alan, S., Arsan, S.* Prevention of the anaemia of prematurity / S. Alan, S. Arsan // International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2015. – Vol. 2. – P. 99e106.

24. *Al-Ghananim, R. T.* Reticulocyte Hemoglobin Content During the First Month of Life in Critically Ill Very Low Birth Weight Neonates Differs From Term Infants, Children, and Adults / R. T. Al-Ghananim // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2016. – Vol. 30 (4). – P. 326–334.

25. *Arcasoy, M. O.* The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin / M. O. Arcasoy // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 141. – P. 14–31.

26. *Bechensteen, A. G.* Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity / A. G. Bechensteen [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 1993. – Vol. 69. – P. 19–23.

27. *Berglund, S. K.* Effects of iron supplementation on auditory brainstem response in marginally LBW infants / S. K. Berglund [et al.] // Pediatric Research. – 2011. – Vol. 70. – P. 601–606.

28. *Bhutta, Z.* Standardisation of neonatal clinical practice / Z. Bhutta [et al.] // BJOG. – 2013. – Vol. 120 (Suppl. 2). – P. 56–63.

29. *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. 541e56.

30. *D’Cunha, R.* Target-mediated disposition population pharmacokinetics model of erythropoietin in premature neonates following multiple intravenous and subcutaneous dosing regimens / R. D’Cunha [et al.] // European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 138: 105013.

31. *Duan, J.* Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J. Duan [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 22717.

32. *Hasanbegovic, E.* Evaluation and Treatment of Anemia in Premature Infants / E. Hasanbegovic // Medical Archives. – 2016. – Vol. 70(6). – P. 408–412.

33. *Juul, S. E.* A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants / S. E. Juul [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382(3). – P. 233–243.

34. *Keir, A.* Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis / A. Keir [et al.] // Transfusion. – 2016. – Vol. 56 (11). – P. 2773–2780.

35. *Lundgren, P.* Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity / P. Lundgren [et al.] // Pediatric research. – 2019. – Vol. 86 (2). – P. 276–282.

36. *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.

37. Ohlsson, A. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants / A. Ohlsson, S. M. Aher // Cochrane Database System Review. – 2017. – Vol. 11(11).

38. Oorschot, D. E. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research / D. E. Oorschot, R. J. Sizemore, A. R. Amer // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21(4). – P. 1487.

39. Reiter, P. D. Factors associated with successful epoetin alfa therapy in premature infants / P. D. Reiter, A. A. Rosenberg, R. J. Valuck // The Annals of Pharmacotherapy. – 2000. – Vol. 34(4). – P. 433–439.

40. Von Kohorn, I. Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion--it's not that simple / I. Von Kohorn, R. A. Ehrenkranz // Clinical Perinatology. – 2009. – Vol. 36(1). – P. 111–123.

References

1. Bel'mer, S. V. Trace elements and trace elements and their importance in childhood / S. V. Bel'mer, T. V. Gasilina // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2008. – T. 7, № 6. – S. 91–96.

2. Bioelement status of the population of Belarus: ecological, physiological and pathological aspects / pod red. N. A. Gres', A. V. Skal'nogo. – Minsk: Harvest, 2011g. – S. 201–202.

3. Garmaza, Ju. M. Zn-deficiency state in human erythrocytes in vitro and free radical processes / Ju. M. Garmaza, A. V. Tamashevskij // Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Jekologija. – 2017. – № 1. – S. 63–72.

4. Gned'ko, T. V. The effectiveness of complex treatment of anemia in premature babies [Electronic resource] / T. V. Gned'ko, E. A. Janushhik, Ju. V. Rozhko // Sovremennoe sostojanie zdorov'ja detej: sbornik materialov IV regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 14–15 aprelja 2016 g. / Grodnenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; pod red. N. S. – Grodno, 2016. – S. 58–61. – 1 jel. opt. disk (CD-ROM).

5. Gromova, O. A. Analysis of the molecular mechanisms of the effect of iron, copper, manganese in the pathogenesis of iron deficiency anemia / O. A. Gromova, I. Ju. Torshin, A. K. Hadzhidek // Klinicheskaja farmakologija i farmakojekonomija. – 2010. – № 1. – S. 51–54.

6. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children and adolescents / Posobie dlja vrachej. Pod red. Akademika RAN. prof. A. G. Rumjanceva, prof. I. N. Zaharovoj. – M., 2015. – S. 36.

7. Eremina, O. V. Adaptation disorders and the content of certain trace elements in serum in low birth weight infants: avtoref. kand. med. nauk: 14.00.09 / O. V. Eremina. – Saratov, 2005. – 117 s.

8. Zernova, N. I. Anemia in premature babies / N. I. Zernova, E. M. Pleshkova // Smolenskij medicinskij al'monah. – 2016. – № 4. – S. 143–148.

9. Odinaeva, N. D. Homeostasis of premature infants in the early neonatal period: avtoreferat dissertacii kand. med. nauk; 14.00.09 / N. D. Odinaeva. – M., 2002. – 45 s.

10. Perepelica, S. A. Features of erythrocyte membranes in premature newborns in multiple pregnancies / S. A. Perepelica [et al.] // Obshhaja reanimatologija. – 2014. – T. 10, № 1. – S. 12–24.

11. Potapova, V. Eclinical assessment of the features of the course of early anemia of prematurity and the effectiveness of its therapy in newborns with low gestational periods / Potapova V. E. [et al.] // Ohrana materinstva i detstva. – Vitebsk, 2016. – № 2(28). – S. 16–19.

12. Potapova, E. V., Lysenko I. M. Modern understanding of the prevention and treatment of anemia in premature babies / E. V. Potapova, I. M. Lysenko // Ohrana materinstva i detstva. Aktual'nye problemy. – Vitebsk, 2018. – № 1. – S. 63–67.

13. Sen'kevich, O. A. Microelement imbalance in the formation of the pathology of low birth weight infants in the Far East: avtoref. dok. med. nauk: 14.00.09 / O. A. Sen'kevich. – Habarovsk, 2009. – 287 s.

14. Sen'kevich, O. A. The choice of therapeutic tactics for early anemia of prematurity in infants with very low and extremely low birth weight: results of a retrospective study / O. A. Sen'kevich [et al.] // Pediatricheskaja farmakologija. – 2016. – № 13 (1). – S. 33–37.

15. Sokur, T. N. Iron deficiency anemia and pregnancy. Role of copper and manganese in iron metabolism / T. N. Sokur [et al.] // Poliklinika. – 2013. – № 1(1). – S. 57–60.

16. Sofronov, V. V. The content of trace elements (zinc, chromium, strontium) in erythrocytes and blood plasma of premature newborns and their mothers / V. V. Safronov [et al.] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2015. – Vol. 60, № 5. – S. 206–209.

17. Tmenova, A. O., Kubalova L. M. Biological role of manganese and its compounds / A. O. Tmenova, L. M. Kubalova // Sovremennye naukoemkie tehnologii. – 2014. – № 7-2. – S. 92–92.

18. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia in premature infants [Electronic resource]. – Access of mode: www.fnkc.ru. – Date of access: 19.10.2020.

19. Chumbadze, T. R. Influence of the diet of lactating women on the micronutrient composition of breast milk and metabolism of trace elements in premature infants: avtoref. kand. med. nauk: 14.00.09 / T. R. Chumbadze. – M., 2009. – 27 s.

20. Shih, E. V. The interaction of zinc and iron during pharmacotherapy during pregnancy / E. V. Shih // Jeftektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i Ginekologija. – 2007. – № 1. – Access of mode: https://umedp.ru/articles/vzaimodeystvie_tsinka_i_zheleza_pri_provedenii_farmakoterapii_v_period_beremennosti.html. – Date of access: 21.10.2020.

21. Jemslj, Dzh. Trace elements in medicine / Dzh. Jemcli. – M.: Medicina, 2003. – 422 s.

22. 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.

23. Alan, S., Arsan, S. Prevention of the anaemia of prematurity / S. Alan, S. Arsan // International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2015. – Vol. 2. – P. 99e106.

24. Al-Ghananim, R. T. Reticulocyte Hemoglobin Content During the First Month of Life in Critically Ill Very Low Birth Weight Neonates Differs From Term Infants, Children and Adults / R. T. Al-Ghananim // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2016. – Vol. 30 (4). – P. 326–334.

25. Arcasoy, M. O. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin / M. O. Arcasoy // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 141. – P. 14–31.

26. *Bechensteen, A. G.* Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity / A. G. Bechensteen [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 1993. – Vol. 69. – P. 19–23.
27. *Berglund, S. K.* Effects of iron supplementation on auditory brainstem response in marginally LBW infants / S. K. Berglund [et al.] // *Pediatric Research*. – 2011. – Vol. 70. – P. 601–606.
28. *Bhutta, Z.* Standardisation of neonatal clinical practice / Z. Bhutta [et al.] // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120 (Suppl. 2). – P. 56–63.
29. *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. 541e56.
30. *D’Cunha, R.* Target-mediated disposition population pharmacokinetics model of erythropoietin in premature neonates following multiple intravenous and subcutaneous dosing regimens / R. D’Cunha [et al.] // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 138. – P. 105013.
31. *Duan, J.* Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J. Duan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 22717.
32. *Hasanbegovic, E.* Evaluation and Treatment of Anemia in Premature Infants / E. Hasanbegovic // *Medical Archives*. – 2016. – Vol. 70(6). – P. 408–412.
33. *Juul, S. E.* A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants / S. E. Juul [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382(3). – P. 233–243.
34. *Keir, A.* Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis / A. Keir [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56 (11). – P. 2773–2780.
35. *Lundgren, P.* Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity / P. Lundgren [et al.] // *Pediatric research*. – 2019. – Vol. 86(2). – P. 276–282.
36. *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.
37. *Ohlsson, A.* Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants / A. Ohlsson, S. M. Aher // *Cochrane Database System Review*. – 2017. – Vol. 11(11).
38. *Oorschot, D. E.* Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research / D. E. Oorschot, R. J. Sizemore, A. R. Amer // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(4). – P. 1487.
39. *Reiter, P. D.* Factors associated with successful epoetin alfa therapy in premature infants / P. D. Reiter, A. A. Rosenberg, R. J. Valuck // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2000. – Vol. 34(4). – P. 433–439.
40. *Von Kohorn, I.* Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion- it’s not that simple / I. Von Kohorn, R. A. Ehrenkranz // *Clinical Perinatology*. – 2009. – Vol. 36(1). – P. 111–123.

Поступила 10.11.2020 г.