

Клинические рекомендации

Ранняя анемия недоношенных

Кодирование по Международной Р61.2
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез	9
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования	11
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.	11
3.1. Консервативное лечение.....	11
3.2 Иное лечение.....	15
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	15
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	15
6. Организация оказания медицинской помощи	20
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	20

Критерии оценки качества медицинской помощи	21
Список литературы.....	22
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	30
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	34
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	35
Приложение В. Информация для пациента	36

Список сокращений

(A), или (B), (C), (D) – сила рекомендаций A (B, C, D – соответственно)

АД – артериальное давление

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

МО – медицинская организация

НСГ – нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПНиНД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРИТН – отделение реанимации, интенсивной терапии новорожденных

ОЦК - объем циркулирующей крови

РАН – ранняя анемия недоношенных

рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин

ПИТ – палата интенсивной терапии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭСК - эритроцитсодержащие компоненты

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭПО - эритропоэтин

Нб – гемоглобин

НбА – гемоглобин взрослого типа

НбF – фетальный гемоглобин

Нсt, Нt – гематокрит

MCV - средний объем эритроцитов

МСН - среднее содержание гемоглобина в эритроците

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RBC – эритроциты

RET-HE – гемоглобин в ретикулоцитах

SD – стандартное отклонение

Термины и определения

Анемия – гематологический синдром, характеризующийся снижением гемоглобина и/или гематокрита более, чем на 2 стандартных отклонения от средних значений гемоглобина и/или гематокрита для данного постнатального возраста.

Ранняя анемия недоношенных – анемия, развивающаяся у недоношенных детей на 3-10 неделе жизни.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ранняя анемия недоношенных – гематологический синдром, характеризующийся снижением гемоглобина и/или гематокрита более, чем на 2 стандартных отклонения от средних значений гемоглобина и/или гематокрита для данного постнатального возраста у недоношенных детей, развивающаяся на 3-10 неделе жизни [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ранняя анемия недоношенных (РАН) имеет полиэтиологический характер и связана с физиологическими факторами, обусловленными недоношенностью, и не физиологическими факторами, к которым относятся кардио-респираторное состояние после рождения, инфекционные заболевания и ятрогенные факторы [3].

К физиологическим факторам, связанными с недоношенностью, относятся:

1. Неадекватная продукция эритропоэтина (ЭПО) и низкий уровень эритропоэтина в плазме крови [4-7].

У недоношенных детей в послеродовом периоде уровень ЭПО значительно меньше, чем у доношенных и существенно не меняется в течение первых двух месяцев жизни [8]. Низкий ответ на тканевую гипоксию характерен для плодов и недоношенных детей, что является результатом переключения синтеза ЭПО из печени менее чувствительной к гипоксии, в почки, более чувствительных к гипоксии [3].

2. Меньшая продолжительность жизни эритроцитов (30-60 дней).
3. Сдвиг кривой диссоциации кислорода в результате переключения фетального гемоглобина (HbF), обладающего высоким сродством к кислороду на гемоглобин взрослого (HbA) с низким сродством к кислороду.
4. Постнатальное увеличение 2,3-фосфодиглицерата, облегчающий высвобождение кислорода из гемоглобина.
5. Адаптивные сердечно-сосудистые механизмы, компенсирующие сниженную пропускную способность кислорода при анемии
6. Гемодилюция, связанная с быстрым ростом ребенка и увеличением массы тела [3].

К постнатальным и ятрогенным факторам относятся:

1. Тяжелая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность
2. Инфекционные заболевания (ранний и поздний неонатальный сепсис)
3. Флеботомические потери.

Флеботомические потери крови в связи с большей необходимостью лабораторного контроля состояния недоношенных детей также могут способствовать развитию РАН. У недоношенных новорожденных, особенно у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), одной из основных причин развития анемии в первые недели жизни являются флеботомические потери при взятии крови на анализы. На первом месяце жизни у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов флеботомические потери составляют от 3,8 до 22 мл/кг/неделю [9,10].

4. Потери крови, вследствие кровоизлияний и кровотечений.
5. Неадекватное поступление нутриентов (белок, витамины, минералы, калории) [3,11].

Дефицит железа и витаминов в организме недоношенного ребенка усугубляет течение ранней анемии [12].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наибольшая частота клинически значимой анемии отмечается в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, достигая 62-68%.

Чаще всего анемия развивается у недоношенных детей (70% от общего количества новорожденных с анемией), особенно при гестационном возрасте 32 недели и меньше, а также у детей, прооперированных в связи с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, сердца, и у больных с генерализованной внутриутробной инфекцией, неонатальным сепсисом [1,9].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

P61.2 Анемия недоношенных

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Отдельной классификации ранней анемии недоношенных не существует.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы анемии неспецифичны: при осмотре обращают на себя внимание вялость, плохое сосание, «мраморность», бледность кожных покровов и слизистых в сочетании с различными нарушениями других органов и систем в зависимости от причины анемии; тахи-/брадикардия, апноэ, потребность в оксигенотерапии, снижение эффективности проводимой респираторной терапии, приводящее в том числе к усилению параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ); сонливость или изменения неврологического состояния; тахикардия > 180 уд/мин, при аускультации сердца может отмечаться приглушение тонов и систолический шум.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Критерии установления диагноза ранней анемии недоношенных

Диагноз ранняя анемия недоношенных может быть подтвержден, если выявлены лабораторные диагностические признаки анемии [13].

Основными критериями диагностики ранней анемии недоношенных:

Снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и/или гематокрита более, чем на 2 стандартных отклонения от средних значений эритроцитов, гемоглобина и/или гематокрита для данного постнатального возраста [1].

Уровни гемоглобина, гематокрита в зависимости от постнатального возраста ребенка представлены в таблице 1 [14].

Таблица 1. Уровни венозного гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у новорожденных и детей первых 6 месяцев жизни [14-16] (модифицирована из Dallman P.R. et.al, 1977, Girelli G.et al., 2015).

Возраст	Гемоглобин (Hb), г/дл		Гематокрит (Ht) %		Эритроциты(RBC) $10^{12}/л$	
	Среднее	-2 SD	Среднее	-2 SD	Среднее	-2 SD
Пуповина	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9
1-3 день	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0
1 неделя	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9
2 недели	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6
1 месяц	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0
2 месяца	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7
3-6 месяцев	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1

Вспомогательные диагностические критерии анемии новорожденных

Показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH, MCHC), ретикулоцитов (нормы ретикулоцитов у новорожденных 0,15 - 1,5 %) [14].

Таблица 2. Показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH, MCHC) у новорожденных и детей первых 6 месяцев жизни (венозная кровь) [14] (модифицирована из Dallman P.R. et.al, 1977, Girelli G.et al., 2015).

Возраст	MCV, fL		MCH, pg		MCHC, g/dl	
	Среднее	–2 SD	Среднее	–2 SD	Среднее	–2 SD
Пуповина	108	98	34	31	33	30
1–3 день	108	95	34	31	33	29
1 неделя	107	88	34	28	33	28
2 недели	105	86	34	28	33	28
1 месяц	104	85	34	28	33	29
2 месяца	96	77	30	26	33	29
3-6 месяцев	91	74	30	25	33	30

Ранняя анемия недоношенных является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной.

Для ранней анемии недоношенных характерно снижение концентрации сывороточного эритропоэтина при нормальном уровне ферритина, трансферрина, железа. Референсные значения данных показателей зависят от типа используемого анализатора, и могут несколько отличаться в различных МО.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** оценить состояние новорожденного и изучить анамнез матери для выявления факторов риска развития ранней анемии недоношенных [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2).

Комментарии: К материнским факторам риска развития ранней анемии недоношенных относятся:

- наличие у матери анемии различной степени тяжести перед и во время беременности;
- многоплодная монохориальная беременность;
- наличие острой инфекции у матери или обострение хронической;
- преэклампсия
- внутриматочные вмешательства во время беременности;

- *наличие острой инфекции у матери или обострение хронической.*

К неонатальным факторам относятся:

- *недоношенность;*
- *низкая масса тела при рождении;*
- *течение инфекционного процесса;*
- *флеботомические потери;*
- *геморрагический синдром.*

2.2 Физикальное обследование

См. раздел 1.6 «Клиническая картина»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Недоношенному ребенку с подозрением на анемию **рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови с исследованием уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита для определения дальнейшей тактики лечения [14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: *Для достоверного определения гемоглобина и гематокрита оптимально использовать венозные показатели, поскольку при отечном или полицитемическом синдроме показатели капиллярной крови могут быть искажены.*

- Для оценки нарушений газообмена, признаков тканевой гипоксии, метаболических нарушений и определения дальнейшей тактики симптоматической терапии у недоношенного новорожденного с признаками анемии, сопровождающиеся дыхательными и/или гемодинамическими нарушениями, **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, уровня лактата [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: *определение лактата крови зависит от возможностей лаборатории медицинской организации (МО).*

- При подозрении на развитие и нарастание анемии у недоношенных новорожденных для дифференциальной диагностики **рекомендуется** исследование уровня

ретикулоцитов, биохимического анализа крови с определением концентрации железа, ферритина, трансферрина [16,17].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Референсные значения данных показателей зависят от типа используемого анализатора, и могут несколько отличаться в различных МО. Следует помнить, что показатель сывороточного ферритина является острофазным белком, поэтому при наличии у ребенка инфекционно-воспалительного процесса данный показатель может иметь ложно положительный результат при существующем дефиците железа в организме. Напротив, показатель сывороточного трансферрина при наличии у ребенка инфекционно-воспалительного процесса может иметь ложно отрицательный результат.

Снижение уровня гемоглобина в ретикулоцитах свидетельствует о латентном железодефиците. Референсные значения гемоглобина в ретикулоцитах (RET-HE) у недоношенных 27-34 пг [18]. При возможности лабораторной диагностики в конкретной МО для диагностики ранней анемии недоношенных может использоваться определение концентрации сывороточного эритропоэтина.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Для исключения кровоизлияний во внутренние органы недоношенному новорожденному с признаками анемии **рекомендуется** проведение ультразвуковых исследований: нейросонографии (НСГ), ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости (комплексное), почек и надпочечников [19,20].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1) для нейросонографии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 1) для УЗИ брюшной полости, почек и надпочечников.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.

3.1. Консервативное лечение

Этиотропная и патогенетическая терапия

- Недоношенному новорожденному с симптомами анемии и/или снижением уровня гемоглобина до значений, требующих коррекции, для достижения целевого уровня гемоглобина **рекомендуется** гемотрансфузия эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) крови с учетом потребности в проведении респираторной терапии [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-2).

Комментарии: Показания для заместительной гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови у недоношенных новорожденных представлены в таблице 3 [22].

Таблица 3. Концентрации гемоглобина (г/л), при которых рекомендована трансфузия ЭСК крови у недоношенных детей, в зависимости от их респираторного статуса и постнатального возраста (модифицирована из Whyte R., Kirpalani H., 2011) [22]

Возраст (дни)	Тип пробы крови	Новорожденные, нуждающиеся в респираторной поддержке* Hb г/л (Ht%)	Новорожденные без респираторной поддержки Hb г/л (Ht%)
2-7	капиллярный венозный	≤ 115 (35%) ≤ 104	≤ 100 (30%) ≤ 90
8-14	капиллярный венозный	≤ 100 (30%) ≤ 90	≤ 85 (25%) ≤ 77
≥ 15	капиллярный венозный	≤ 85 (25%) ≤ 77	≤ 75 (23%) ≤ 68

*включает все виды респираторной терапии и поддержки адекватного самостоятельного дыхания, включая масочную или диффузную подачу кислорода

Рекомендованные уровни гемоглобина в качестве критериев проведения трансфузии не могут применяться в случае крупных хирургических вмешательств, сепсиса, шока, кровотечения или симптомов, присущих анемии (тахикардия, тахипноэ) [14]. Особую группу составляют новорожденные с тяжелыми кардиореспираторными заболеваниями (пороки сердца, бронхо-легочная дисплазия и т.п.) и дети на экстракорпоральной мембранной оксигенации. Для этой категории пациентов рекомендуется поддерживать гематокрит на уровне 40%, Hb на уровне 120 г/л [14, 22,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-2).

- Недоношенному новорожденному для коррекции анемии гемотрансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови **рекомендуется** в объеме 10-20 мл/кг [9,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: У недоношенного новорожденного без кровотечения объем трансфузируемого ЭСК в стандартных клинических ситуациях составляет 15 мл/кг [9, 14]. Расчет трансфузируемого ЭСК также можно проводить по формуле и в этом случае объем ЭСК может превышать 20 мл/кг [14]:

целевой $Ht - Ht$ больного

Объем крови (мл) = ————— × объем крови новорожденного

Ht эр.компонента

Объем крови недоношенного новорожденного - 100 мл/кг. Ht целевой > 0,35.

Во избежание осложнений массивной гемотрансфузии общий объем ЭСК не должен превышать 60% ОЦК.

Длительность трансфузии не должна превышать 4 часа [24-26]. Гемотрансфузия у недоношенных новорожденных с ЭНМТ может проводиться в 2 приема с интервалом 4 часа для уменьшения циркуляторной перегрузки и нарушений почечной функции.

- Во время гемотрансфузии и как минимум в течение 2 часов после недоношенному новорожденному **рекомендуется** проведение мониторинга ЧСС, АД, ЧД, степени насыщения гемоглобина кислородом, диуреза, цвета мочи, температура тела для возможности выявления трансфузионных реакций и осложнений гемотрансфузии [27,28].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств-4).

Комментарии: Трансфузию следует прекратить при появлении следующих побочных реакций [24]:

- тахикардия, брадикардия или аритмия;
- тахипноэ;
- увеличение систолического артериального давления (АД) более, чем на 15 мм.рт.ст., если только это не является желательным эффектом;

- повышение температуры выше 38°C и/или повышение температуры $\geq 1^\circ \text{C}$;
- цианоз;
- кожная сыпь, крапивница, гиперемия;
- гематурия/гемоглобинурия;

- При ухудшении состояния во время и после гемотрансфузии недоношенному новорожденному **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и уровней калия и кальция в крови для выявления трансфузионных реакций и осложнений гемотрансфузии [29,30].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств-4).

Комментарии: Гиперкалиемия является следствием гемолиза эритроцитов. При выявлении гиперкалиемии трансфузию следует прекратить. Гипокальциемия метаболический ацидоз или алкалоз, как правило, связаны с цитратной интоксикацией и требуют своевременной коррекции [30].

- После проведения гемотрансфузии у недоношенного новорожденного **рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови и мочи не ранее, чем через 2 часа и не позже 24 часов после гемотрансфузии для оценки эффективности и выявления осложнений [27,31].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств-4).

Комментарии: Критерием эффективности гемотрансфузии является достижение целевых значений гематокрита и/или гемоглобина в венозной крови.

- Для лечения ранней анемии недоношенных **не рекомендуется** рутинное назначение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) [32].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств-1).

Комментарии: Рекомбинантный человеческий эритропоэтин может быть использован у глубоко недоношенных новорожденных гестационного возраста менее 31 недели с целью повышения уровня гемоглобина на момент выписки из стационара, а также у детей с острым повреждением почек [32, 33]. Схемы терапии Эпоэтином альфа** (рекомбинантным человеческим эритропоэтином) в дозе 600 МЕ/кг/неделю трехкратно внутривенно или подкожно до достижения

целевых значений уровня гемоглобина и гематокрита, но не более 6 недель. Схема терапии #Эпоэтином бета** в дозе 750 МЕ/кг/неделю трехкратно внутривенно или подкожно до достижения целевых значений уровня гемоглобина и гематокрита, но не более 6 недель. При назначении препаратов следует руководствоваться инструкцией к препарату. Режим дозирования и способ введения препаратов могут отличаться в инструкциях различных производителей.

При нормализации уровня гемоглобина и гематокрита препарат рчЭПО отменяется.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

3.2 Иное лечение

Лечебно-охранительный режим подразумевает создание оптимальных условий выхаживания недоношенных новорожденных.

Важной составляющей в лечении анемии недоношенных является достаточное поступление энтерального (материнское молоко, обогащенное фортификатором или смесь для недоношенных детей) или, в случаях intolerance к энтеральному питанию, парентерального белка не менее 3,5 г/кг/сут [34].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специальных требований нет.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика

- Для профилактики анемии у недоношенного новорожденного **рекомендуется** отсроченное пережатие и пересечение пуповины спустя 60-120 сек при отсутствии необходимости в немедленном оказании помощи матери или ребенку [21, 35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Альтернативой отсроченному пережатию может являться сцеживание пуповины. У глубоко недоношенных следует с осторожностью применять сцеживание пуповины в связи с отсутствием достаточных доказательств его безопасности [35].*

- Для профилактики анемии у недоношенного новорожденного **рекомендуется** минимизировать флеботомические потери и диагностические венепункции [36-38].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *следует придерживаться обоснованного подхода к проведению дополнительных лабораторных исследований крови, использовать микрометоды определения минимально необходимых параметров крови и использовать неинвазивный мониторинг газового состава крови и уровня билирубина при возможности в конкретной МО.*

- Для профилактики анемии недоношенных **не рекомендуется** рутинное назначение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) всем недоношенным новорожденным [25,32].
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарии: *Рекомбинантный человеческий эритропоэтин может быть использован у глубоконедоношенных новорожденных гестационного возраста менее 31 недели с целью повышения уровня гемоглобина на момент выписки из стационара, а также у детей с острым повреждением почек [32, 33]. Схемы терапии #Эпоэтином альфа** (рекомбинантным человеческим эритропоэтином): раннее назначение #Эпоэтина альфа** – с 3 суток жизни в дозе 600 МЕ/кг/неделю трехкратно внутривенно или подкожно до достижения целевых значений уровня гемоглобина и гематокрита, но не более 6 недель. Схема терапии Эпоэтином бета** – с 3 суток жизни в дозе 750 МЕ/кг/неделю трехкратно внутривенно или подкожно до достижения целевых значений уровня гемоглобина и гематокрита, но не более 6 недель. При назначении препаратов следует руководствоваться инструкцией к препарату. Режим дозирования и способ введения препаратов могут отличаться в инструкциях различных производителей.*
При нормализации уровня гемоглобина и гематокрита препараты рчЭПО отменяются.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Недоношенным новорожденным с ОНМТ и ЭНМТ для профилактики развития железодефицитного состояния рекомендуется назначение препаратов железа с двух недель жизни [39-44].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Рекомендуемая доза железа для недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ составляет 2-3 мг/кг/сут. Новорожденным массой тела 1500-2000 г может рекомендоваться дотация железа в дозе 2 мг/кг/сут, начиная с 2-4 недель жизни; новорожденным массой тела при рождении 2000-2500 г - в дозе 1-2 мг/кг/сут, начиная с 2-6 недель жизни. Лечение может продолжаться до 6-12 месяцев жизни в зависимости от индивидуальных показателей [45].

Терапия препаратами железа проводится под контролем содержания гемоглобина, эритроцитов и ферритина в крови [45].

Референтные значения ферритина у недоношенных от 35 до 300 мкг/л (таблица 4).

Таблица 4. Рекомендуемые значения для диагностики избытка железа и железодефицита у детей до 2 лет (модифицирована из Domellöf, 2017) [45].

Ферритин мкг/л	Новорожденные	2 месяца	4 месяца	6-24 месяца
Избыток железа	>300	>300	>250	>200
Дефицит железа	<35	<40	<20	<10-12

В случае снижения ферритина менее 35 мкг/л следует увеличить дозу железа до 3-4 (максимум до 6) мг/кг/сут на ограниченный период. Длительной терапии препаратами железа в дозе > 3 мг/кг/сут следует избегать в связи с возможными неблагоприятными побочными эффектами. Повышение уровня ферритина более 300 мкг/л может встречаться, в том числе, и при перегрузке железом вследствие многократных гемотрансфузий. В этом случае терапию препаратами железа следует прекратить до снижения уровня ферритина ниже 300 мкг/л [45].

При проведении гемотрансфузий добавки железа недоношенным детям рекомендуется продолжить, исключая случаи наличия сопутствующих гемолитических состояний. Если у ребенка имеются гемолитические нарушения, то при переливании крови рекомендуется отказаться от применения препаратов железа на 2 недели [44].

Во время терапии эритропоэтином повышается потребность в железе, поэтому при назначении эритропоэтина рекомендуемая доза препаратов железа составляет до 6 мг/кг/сут [45,46].

Дефицит железа в критические периоды раннего постнатального развития мозга может иметь неблагоприятные последствия для нервно-психического развития недоношенного ребенка. Однако при назначении добавок железа не следует забывать о побочных эффектах и опасности перегрузки железом. К побочным эффектам энтерально вводимых добавок железа относятся рвота, диарея, запор и другие заболевания желудочно-кишечного тракта. Избыток железа может оказывать негативное влияние на нервно-психическое развитие, кроме того, свободное сывороточное железо является потенциальным сильным окислителем, способствующим окислительному повреждению легких и сетчатки глаза недоношенных новорожденных [39,43,44].

- Недоношенному ребенку с целью профилактики ранней анемии недоношенных **не** рекомендуется рутинное назначение витамина Е [47,48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Недоношенные дети, особенно с ОНМТ и ЭНМТ имеют дефицит витамина Е при рождении. Однако адекватное вскармливание ребенка (парентеральное/энтеральное) позволяет уже в течение первых 6 недель жизни достигнуть пороговых значений витамина Е в сыворотке крови [47]. Данные литературы также свидетельствуют о влиянии дополнительного применения витамина Е на снижение гемолиза, повышения количества эритроцитов, показателя гемоглобина у недоношенных детей. [48] При использовании высоких доз препаратов железа (6 мг/кг/сутки), как правило при применении рчЭПО, развивается высокий риск перекисного окисления свободных радикалов железа, наряду со сниженными запасами витамина Е в первые 2 недели жизни, запуская таким образом каскад отрицательного влияния железо-индуцированного окислительного стресса и гемолиза. Таким образом, оправдано дополнительное применение витамина Е в дозе 15-25 МЕ/сутки в течение периода использования высоких доз желез в течение 6 недель. [43, 46].

Фолиевая кислота.

Физиологическая потребность у недоношенных детей в фолатах при энтеральном питании составляет 35-100 мкг/кг. [49]

В настоящее время установлено, что недоношенные дети имеют достаточную обеспеченность фолатами, если их матери получали добавки фолиевой кислоты во время беременности, а дети - оптимальное парентеральное и энтеральное питание [50- 53]. При применении современных схем вскармливания нет риска развития дефицита фолатов у недоношенных детей, а бесконтрольное дополнительное назначение фолиевой кислоты может приводить к ее избыточному поступлению и чрезмерным концентрациям в крови недоношенных детей [49].

В отдельных случаях (например, неоптимальное питание беременной, неоптимальное вскармливание недоношенного ребенка) может рекомендоваться дополнительное назначение фолиевой кислоты в дозах до 100-250 мкг/сут [48, 49].

Диспансерное наблюдение

Все недоношенные дети после выписки в течение первого года жизни должны наблюдаться у педиатра как группа риска по развитию анемии. При наличии рефрактерного гематологического симптомокомплекса анемии или клинико-гематологического симптомокомплекса прогрессирующей анемии должны консультироваться гематологом. Кратность обследования зависит от степени выраженности анемии (Таблица 5).

Таблица 5. Кратность гематологического обследования в зависимости от концентрации гемоглобина на амбулаторном этапе.

Лабораторные показатели	Hb от нижней границы возрастной нормы до 90 г/л	Hb 70-89г/л	Hb менее 70г/л
Hb, Ht, Эритроциты, MCV, MCH, MCHC, RET-HE, ретикулоциты (%)	1 раз в 3-4 недели	1 раз в 10-14 дней	1 раз в 5-7 дней При снижении гемоглобина менее 70 г/л и наличии сопутствующей патологии показана госпитализация При снижении гемоглобина менее 65 г/л и отсутствии сопутствующей патологии показана госпитализация
Сывороточный ферритин, трансферрин (или ОЖСС), сывороточное железо	1 раз в 3 месяца для оценки содержания запасов железа в организме с целью прекращения/продолжения применения препарата железа в лечебной/профилактической дозе	1 раз в 2 месяца с целью коррекции дозы препарата железа.	1 раз в месяц с целью коррекции дозы препарата железа.

Следует помнить, что важной составляющей диспансерного наблюдения недоношенных детей с анемией является адекватное вскармливание, в соответствии с современными принципами вскармливания недоношенных детей [54].

- Глубоко недоношенным новорожденным с целью профилактики железодефицита на амбулаторном этапе **рекомендуется** назначение препаратов железа [41,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: *Доза железа для глубоко недоношенных детей на амбулаторном этапе, как правило, составляет 2-3 мг/кг/сут. Детям, находящимся на грудном вскармливании и, не получающим обогачитель грудного молока (ОГМ) дотацию железа проводить до 6 скорректированных месяцев или до введения прикорма или смесей, обогащенных железом. Детям на искусственном вскармливании, не получающим обогащенные железом смеси, дотация проводится до введения прикорма. Более длительный прием железа показан детям с низким сывороточным уровнем железа и ферритина (таблица 4). Дети, получающие специализированную смесь для недоношенного ребенка или ОГМ, и, имеющие нормальный уровень железа и ферритина в крови, не нуждаются в дополнительной дотации железа с профилактической целью. В случае развития железодефицитной анемии ребенок должен получать железо в лечебной дозе 4-6 мг/кг/сутки в зависимости от степени тяжести анемии.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Гемотрансфузия новорожденным проводится в стационарных условиях.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Стабильное удовлетворительное состояние ребенка
2. Стабилизация лабораторных показателей и отсутствие показаний для гемотрансфузии
3. Отсутствие противопоказаний к выписке

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз заболевания при отсутствии сопутствующих заболеваний, как правило, благоприятный. В зависимости от тяжести анемии возможно тяжелое поражение

внутренних органов, в частности острое повреждение почек. Прогноз зависит от сопутствующих заболеваний.

Дифференциальную диагностику следует проводить со следующими заболеваниями и состояниями:

- Анемии другой этиологии: анемии, врожденные и приобретенные, возникающие в результате редукции эритропоэза; анемии, возникающие в результате повышенной деструкции клеток эритроидного ряда; анемии, возникающие в результате кровопотери.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови	A	1
2.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния, газов крови и глюкозы крови (при наличии показаний)	C	1
3.	Выполнена нейросонография	A	1
4.	Выполнено УЗИ брюшной полости (комплексное), почек и надпочечников	C	1
5.	Выполнено исследование уровня ретикулоцитов	B	2
6.	Выполнен биохимический анализ крови с определением уровня железа, ферритина, трансферрина	B	2
7.	Выполнена гемотрансфузия (при наличии показаний)	B	2
8.	Выполнен мониторинг ЧСС, АД, ЧД, степени насыщения гемоглобина кислородом, диуреза, цвета мочи, температура тела во время и в течение 2 часов после гемотрансфузии	D	4
9.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и уровней калия и кальция в крови во время и после гемотрансфузии (при наличии показаний)	D	4
10.	Выполнено исследование общего (клинического) анализа крови и мочи не ранее, чем через 2 часа и не позже 24 часов после гемотрансфузии	D	4
11.	Выполнено назначение препаратов железа	A	1

Список литературы

1. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):2–9.
2. Сахарова, Е. С. Анемия недоношенных детей. Патогенез, диагностика, лечение и профилактика / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 10-17.
3. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews.* 2008 Nov 1;9(11):e520. doi: 10.1542/neo.9-11-e520.
4. Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB. The blood and hematopoietic system. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine. Disorders of fetus and infant.* 7th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. p. 1182-254.
5. Widness J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia *Neo Reviews* 2000;1;61.
6. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. – СПб:Питер, 2001. – 38 с.
7. Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph A, editor. *Pediatrics.* 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. p. 1111
8. Brown M.S., Garcia J.F., Phibbs R.H., Dallman P.R. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to available oxygen in anemia of prematurity. // *J.Pediatr.* – 1984. – Vol. 105. – № 5. - P. 793-798.
9. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. 2016.
10. Von Lindern, J.S. Management and prevention of neonatal anemia:current evidence and guidelines / J.S. Von Lindern, E. Lopriore // *Expert RevHematol.* - 2014. - Vol. 7 № 2. - P. 195-202.
11. Brunnella Alcantara Chagas de Freitas, Luciana Moreira Lima, Maria Elisabeth Lopes Moreira, Silvia Eloiza Priore, Bruno David Henriques, Carla Fernanda Lisboa Valente Carlos, Juscely Souza Nogueira Sabino, Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Micronutrient supplementation adherence and influence on the prevalences of anemia and iron, zinc and vitamin A deficiencies in preemies with a corrected age of six months. *Clinics*/2016(08)06.
12. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug;13(4):239-47. doi: 10.1016/j.siny.2008.02.009. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18411074.
13. Dallman P.R. Anemia of prematurity. // *Annu. Rev. Med.* - 1981. - Vol. 32. - P. 143-160.

14. Girelli G, Antoncechi S, Casadei AM, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2015;13(3): 484–497
15. Takahashi, D. Effect of transfusion on the venous blood lactate level in very low-birthweight infants / D. Takahashi, M. Matsui, R. Shigematsu // *Pediatr Int.* – 2009. - Vol. 51 № 3. – P. 321-325.
16. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:1087-107.
17. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. *Am Fam Physician.* 2016 Feb 15;93(4):270-8.
18. Lorenz L, Peter A, Arand J, Springer F, Poets CF, Franz AR. Reference Ranges of Reticulocyte Haemoglobin Content in Preterm and Term Infants: A Retrospective Analysis. *Neonatology.* 2017;111(3):189-194. doi: 10.1159/000450674.
19. Mozzini C., Pesce G., Casadei A., Girelli D., Soresi M. Ultrasound as first line step in anaemia diagnostics. *Mediterr J Hematol. Infect Dis* 2019, 11(1): e2019066, DOI:<http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2019.066>.
20. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, Cortes RG, Lopez J, Sanchez-de-Toledo J, Brierley J, Colunga JM, Raffaj D, Da Cruz E, Durand P, Kenderessy P, Lang HJ, Nishisaki A, Kneyber MC, Tissieres P, Conlon TW, De Luca D. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* 2020; 24 (1): 65.
21. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361.
22. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD000512. doi: 10.1002/14651858
23. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *BloodRev* 2010;24:221e5
24. Gibson, B. et al for the British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. (Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology*, 2004, 124, 433–453.

25. National Comparative Audit of Blood Transfusion. (2010) National Comparative Audit of the use of Red Cells in Neonates and Children 2010. http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/NCA_red_cells_neonates_children.pdf.
26. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф.. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. //Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии, 2004. - т.3. - №1, с. 27-31.
27. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 N 183н "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.08.2013 N 29362).
28. 2020 surveillance of blood transfusion (NICE guideline NG24) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 5. PMID: 32813480.
29. Diab YA, Wong EC, Luban NL. Massive transfusion in children and neonates. *Br J Haematol*. 2013 Apr;161(1):15-26. doi: 10.1111/bjh.12247.
30. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010 Jan;137(1):209-20. doi: 10.1378/chest.09-0252.
31. MacDonald M. G., Ramasethu J., Rais-Bahrami K. Atlas of procedures in neonatology. – Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
32. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 11;2(2):CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub6. PMID: 32048730; PMCID: PMC7014351.
33. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Голубцова Ю.М., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Павлович С.В. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(2):75-82.
34. Rönnholm KA, Siimes MA. Haemoglobin concentration depends on protein intake in small preterm infants fed human milk. *Arch Dis Child*. 1985;60(2):99-104. doi:10.1136/adsc.60.2.99
35. Антонов А. Г. и др. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо/под ред. проф. ЕН Байбариной. М., 2020//Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – №. 1 (27).
36. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, 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(5):1299-306

37. Rosebraugh MR, Widness JA, Nalbant D, Veng-Pedersen P. A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia. *Transfusion*. 2013 Jun;53(6):1353-60. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03908.x.
38. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology*. 2014;106(3):245-53. doi: 10.1159/000365135.
39. Jin et al. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41:16.
40. Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, Zhu S. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2012 Jul 16;12:99. doi: 10.1186/1471-2431-12-99.
41. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019 Dec 1;77(12):865-877. doi: 10.1093/nutrit/nuz051.
42. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD005095. doi: 10.1002/14651858
43. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009;36:27
44. MacQueen B.C. et al. Iron Supplements for Infants at Risk for Iron Deficiency *Global Pediatric Health* (2017) Volume 4: 1–8. 2017.
45. Domellöf M. Meeting the Iron Needs of Low and Very Low Birth Weight Infants. *Ann Nutr Metab*. 2017;71 Suppl 3:16-23. doi: 10.1159/000480741.
46. Gomella T.L., Eyal F.G., Bany-Mohammed F. Gomella's Neonatology, Eight edition, McGraw-Hill Education, 2020 г. -1441.
47. Zipursky A, Brown EJ, Watts J, Milner R, Rand C, Blanchette VS, Bell EF, Paes B, Ling E. Oral vitamin E supplementation for the prevention of anemia in premature infants: a controlled trial. *Pediatrics*. 1987 Jan;79(1):61-8.
48. Fermanian J, Salmon D, Olive G, Zambrowski S, Rossier A, Caldera R. Comparaison en double aveugle de la vitamine e au placebo dans la prévention de l'anémie de l'enfant de faible poids de naissance a la 7e semaine de vie: essai thérapeutique [Double blind study of vitamin E compared to placebo in the prevention of anemia in the low birth weight infant during the 7th week of life: therapeutic study]. *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells*. 1976;16(2):245-54
49. Нароган М.В., Лазарева В.В., Рюмина И.И., Ведихина И.А. Значение фолатов для здоровья и развития ребенка. *Акушерство и гинекология*. 2019. №8 С. 46-52.

50. Revakova T, Revak O, Vasilenkova A, Behulova D, Brucknerova I. Amount of folic acid in different types of nutrition used in the neonatal period. Bratisl Lek Listy. 2015; 116(6): 349-53.
51. Jyothi S, Misra I, Morris G, et al. Red cell folate and plasma homocysteine in preterm infants. Neonatology 2007;92:264–8.
52. Oncel MY, Calisici E, Ozdemir R, Yurttutan S, Erdeve O, Karahan S, Dilmen U. Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Feb;58(2):188-92
53. Fatma Çakmak Çelik, Canan Aygün, Sedat Gülten, Abdülkerim Bedir, Erhan Çetinoğlu, Şükrü Küçüködük and Yüksel Bek. Assessment of different folic acid supplementation doses for low-birth-weight infants. Turk Pediatri Ars. 2016 Dec; 51(4): 210–216.
54. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. ФРАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, 2019, 110 стр.
55. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Glob Health. 2013 Aug;1(2):e77-e86. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70046-9.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Балашова Екатерина Николаевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии, член Совета Российского общества неонатологов
2. **Дегтярев Дмитрий Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
3. **Дегтярева Анна Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
4. **Зубков Виктор Васильевич** - доктор медицинских наук, директор института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
5. **Ионов Олег Вадимович** - кандидат медицинских наук, заведующий ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Председатель Российского общества неонатологов
6. **Карпова Анна Львовна** - кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по детству ГБУЗ Калужской области "Калужская областная клиническая

больница", главный внештатный неонатолог МЗ Калужской области, член Совета Российского общества неонатологов.

7. **Киртбая Анна Ревазиевна** - кандидат медицинских наук, заведующая по клинической работе ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Российского общества неонатологов
8. **Пучкова Анна Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая по клинической работе КДЦ института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского общества неонатологов
9. **Рындин Андрей Юрьевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
10. **Сапун Ольга Ильинична** - заведующая ОРИТН №2 ДККБ г. Краснодар, главный внештатный неонатолог МЗ Краснодарского края, член Совета Российского общества неонатологов
11. **Сенькевич Ольга Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины Института непрерывного профессионального образования и аккредитации ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, член Совета Российского общества неонатологов
12. **Нароган Марина Викторовна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №1 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов

13. **Шарафутдинова Дияна Рашидовна**– кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, ассистент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Российского общества неонатологов

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, clinicaltrial.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составляла 47 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) (Таблица П1) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) (Таблица П2) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН) www.neonatology.pro для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-неонатологи
2. врачи-анестезиологи-реаниматологи
3. врачи-педиатры
4. врачи-акушеры-гинекологи

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой

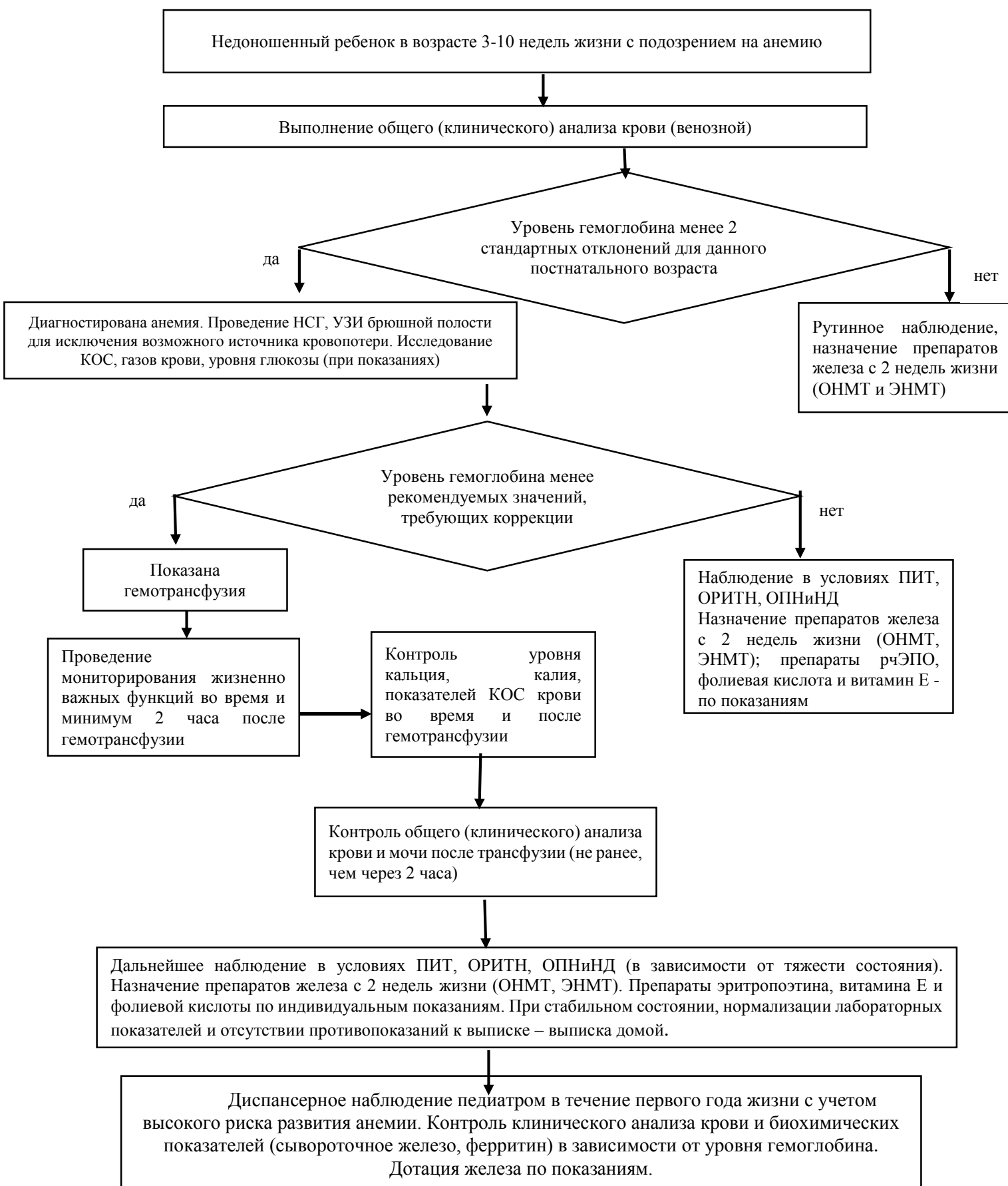
информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ.
2. МЗ РФ, Приказ от 10 мая 2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) версия 2019.
4. Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации) 2020.
5. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 N 183н "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.08.2013 N 29362).
6. Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 "Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации”
7. Методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». Под ред. Байбариной Е.Н. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020.
8. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н).
9. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 г. (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. N 2406-р).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Анемия часто встречается у недоношенных новорожденных. Анемия характеризуется значительным уменьшением количества гемоглобина в крови ребёнка, а также количества красных кровяных телец – эритроцитов. При этом страдает основная функция клеток красной крови – транспорт кислорода к тканям и органам. При анемии происходит кислородное голодание органов и систем малыша, что может привести к необратимым последствиям в его здоровье. Развитию анемии у ребёнка предшествует анемия у матери во время беременности, недостаток её питания, заболевания, поздний токсикоз, а также преждевременное рождение ребёнка, многоплодная беременность, рождение детей с малой массой тела. Частое развитие анемии можно объяснить низким запасом железа, меньшей продолжительностью жизни эритроцитов, незрелостью органов кроветворения у недоношенного ребёнка, которые очень чувствительны к внешним и внутренним патологическим факторам, и не могут за короткое время восстанавливать гемоглобин и эритроциты крови. В таких случаях у новорожденных развивается так называемая ранняя анемия недоношенных. Анемия может сопутствовать заболеваниям почек, печени, пищеварительного тракта, нарушениям иммунитета, кровопотере, инфекционным заболеваниям. Как видно, анемия может развиваться вследствие различных заболеваний или патологических состояний ребёнка. В результате анемии у ребёнка развивается общая гипоксия, т.е. недостаточное поступление кислорода к органам и тканям, в том числе к головному мозгу, что может привести к серьёзным последствиям для здоровья малыша. Анемия у детей имеет следующие признаки: бледные кожные покровы и слизистые оболочки, одышка, тахикардия, дети могут плохо прибавлять в весе. Новорожденные с тяжелой анемией могут потребовать лечения и наблюдения в условиях отделения реанимации новорожденных, проведения респираторной терапии, кардиотонической терапии. Для диагностики анемии у ребёнка и определения причин, её вызвавших, проводят развёрнутое исследование крови малыша, инструментальные методы обследования. Лечение анемии полностью зависит от формы заболевания и от вызвавших анемию причин. Препараты для лечения анемии рекомендует врач, в зависимости от степени анемии у ребёнка и её формы. Могут быть назначены препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина, а также препараты железа. При тяжелой анемии детям может потребоваться переливание эритроцитсодержащих компонентов крови. Пренатальной профилактикой анемии служит контроль за течением беременности и правильное питание матери. Поэтому будущая мама должна разнообразить свой рацион продуктами богатыми железом, витаминами и минералами. Со второй половины беременности стоит обсудить с врачом

возможность приема препаратов железа, особенно, если беременность не первая или многоплодная. Для профилактики анемии у новорожденного сразу после рождения проводят «сцеживание» или отсроченное пережатие пуповины. Также необходима организация правильного кормления новорожденных, налаживания режима дня. Наиболее легкоусвояемое железо содержится в грудном молоке. Недоношенные дети находятся в группе повышенного риска развития железодефицита. Поэтому им рекомендован прием препаратов железа на первом году жизни. После выписки ребенка необходимо контролировать уровень гемоглобина, железа, ферритина, трансферрина для подбора оптимальной дозы препаратов железа с учетом рекомендаций врача.

Недоношенным детям требуется много времени на лечение и восстановление. Очень важно сохранять позитивный настрой и поддерживать грудное вскармливание – эти два фактора являются залогом успеха.