

Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г

Ю.А. Иваненкова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, Е.А. Матвеева, Т.В. Чаша

ФГБУ «Ивановский Научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия

Predicting early anemia of premature infants with body weight less than 1500 g

Yu.A. Ivanenkova, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko, S.B. Nazarov, E.A. Matveeva, T.V. Chasha

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia

Ранняя анемия недоношенных — характерное для недоношенных детей заболевание, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Изучение новых механизмов ее формирования позволит своевременно проводить профилактические мероприятия и предотвратить формирование данной патологии в неонатальном периоде.

Цель исследования. Изучение инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, для прогнозирования ранней анемии у недоношенных и ее тяжелого варианта.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 65 новорожденных гестационного возраста до 32 нед с массой тела при рождении менее 1500 г. Содержание инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, определяли в венозной крови на 3–5-е сутки жизни.

Результаты. Выявлены новые предикторы формирования ранней анемии недоношенных: при содержании белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при содержании инсулиноподобного фактора роста 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоконедоношенных пациентов. Установлены предикторы формирования тяжелого варианта ранней анемии недоношенных, требующего гемотрансфузии: содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с учетом антропометрических показателей ребенка при рождении. Разработаны и внедрены способы прогнозирования формирования ранней анемии недоношенных и ее тяжелого варианта.

Заключение. Полученные результаты дают возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, чтобы предотвратить формирование заболевания и улучшить показатели здоровья и качества жизни глубоконедоношенных пациентов.

Ключевые слова: новорожденные, ранняя анемия недоношенных, инсулиноподобный фактор роста-1, белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста.

Для цитирования: Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Чаша Т.В. Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 52–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-52-57

Early anemia of premature children is a characteristic disease of preterm infants, especially those with extremely low and very low body weight at birth. The study of new formation mechanisms will help to carry out preventive measures in a timely manner and prevent this pathology in the neonatal period.

Objective. To study insulin-like growth factor-1 and protein-3, which binds insulin-like growth factor, to predict early anemia and its severe variant in premature infants.

Characteristics of the children and research methods. The authors carried out the clinical and laboratory examination of 65 newborns of gestational age up to 32 weeks with a birth weight of less than 1500 g. The authors determined the content of insulin-like growth factor-1 and protein-3, which binds insulin-like growth factor in venous blood on the 3-5th day of life.

Results. The authors revealed new predictors of early anemia of premature children: the content of protein-3, which binds insulin-like growth factor, on the 3-5th day of life of 0.766 µg/ml or less, and the content of insulin-like growth factor of 25.9 ng/ml or less predict the formation of early anemia in premature and very preterm patients. The authors established the predictors of the severe variant of early anemia of premature children, requiring blood transfusion, namely: the content of protein-3, which binds insulin-like growth factor, taking into account the anthropometric parameters of the child at birth. They developed and implemented the methods for predicting early anemia and its severe variant in premature patients.

Conclusion. The results make it possible to timely carry out preventive measures in order to prevent the disease and improve the indicators of health and life quality in very premature patients.

Key words: newborns, early anemia of premature children, insulin-like growth factor-1, protein-3, binding insulin-like growth factor.

For citation: Ivanenkova Yu.A., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Nazarov S.B., Matveeva E.A., Chasha T.V. Predicting early anemia of premature infants with body weight less than 1500 g. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 52–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-52-57

Ранняя анемия недоношенных — заболевание, характерное для недоношенных детей, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, и встречается по данным разных авторов до 91,5% [1, 2]. Развитие у ребенка данной патологии приводит к снижению качества жизни, что обусловлено ухудшением показателей

физического и интеллектуального развития в старшем возрасте [1, 2]. Известно, что у недоношенных новорожденных с ранней анемией выше частота развития апноэ недоношенных, тяжелее протекают такие заболевания, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, инфекционные заболевания [3].

Имеются немногочисленные исследования по вопросам прогнозирования и профилактики ранней анемии недоношенных. При этом все механизмы формирования этой патологии до конца не исследованы. Изучение новых механизмов формирования ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся раньше срока, позволит своевременно проводить профилактические мероприятия и предотвратить формирование данной патологии в неонатальном периоде у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, что улучшит показатели их здоровья и качества жизни.

В последние годы активно изучается вопрос о влиянии инсулиноподобных белков на состояние здоровья недоношенных новорожденных, в том числе состояние эритропоэза. Получены *in vitro* и *in vivo* доказательство наличия рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) как в предшественниках, так и в зрелых эритроцитах, что указывает на независимый эритропоэтический эффект IGF-1 [4]. Доказано, что IGF-1 участвует в регуляции гемопоэза посредством его специфического связывания с рецепторами инсулиноподобного фактора роста-1. В частности, IGF-1 непосредственно стимулирует пролиферацию и дифференцировку поздней стадии примитивных или ранних эритроидных клеток-предшественников *in vitro* [5].

Кроме того, имеются исследования, свидетельствующие, что уровень белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), снижается при нарушении питания, при гипотиреозе, сахарном диабете и нарушении функции печени и повышается при хронической почечной недостаточности [6]. Низкий уровень сывороточного IGFBP-3 у недоношенных детей связан с повышенным риском развития тяжелых форм ретинопатии недоношенных [7].

Информации о роли IGFBP-3 в механизмах развития ранней анемии недоношенных в доступных литературных источниках не найдено.

Ранее проведенные исследования доказывают, что инсулиноподобные белки, связывающие фактор роста (IGFBP), модулируют биологические действия инсулиноподобного фактора роста, такие как клеточная пролиферация, дифференцировка, увеличение метаболической активности и выживаемость клеток [8]. Наиболее распространенный среди всех видов инсулиноподобных белков в сыворотке крови и наиболее изученный — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 [5]. Установлены следующие классические основные функции IGFBP-3: транспортировка инсулиноподобного фактора роста, защита его от быстрого разрушения, а также модулирование инсулиноподобного фактора роста и обеспечение его связи с рецепторами к инсулиноподобному фактору роста на поверхности клеток [5]. Кроме того, известно, что у рецептора к IGFBP-3 трансмембранный домен содержит семикратное повторение аминокислоты лейцина (трансмембранная «лейциновая молния»), которое аналогично рецепторам эритропоэтина [9]. По-видимому, при определенных условиях IGFBP-3 может связываться не только со своим рецептором, но и с рецептором эритропоэтина, что приводит к его блокировке и невозможности связывания эритропоэтина со своим рецептором. Мы предполагаем, что снижение концентрации циркулирующего IGFBP-3 в сыворотке крови недоношенных новорожденных обусловлено тем, что он связывается с рецепторами эритропоэтина, и это приводит к развитию у данных детей ранней анемии.

Цель исследования: выявить значение инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, для прогнозирования ранней анемии недоношенных и ее тяжести.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 65 новорожденных, в том числе 28 с экстремально низкой и 37 — с очень низкой массой тела при рождении, получавших обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в дальнейшем в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России. Из исследования исключались дети с острой кровопотерей (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, желудочные, легочные кровотечения и др.), гемолитической и геморрагической болезнью новорожденных.

Диагностика ранней анемии недоношенных проводилась на основании клинической картины и данных периферического анализа крови в возрасте 1 мес жизни. Обследование новорожденных, включенных

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Иваненкова Юлия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-6504-2664

e-mail: uliaivanenkova70987@gmail.com

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

Кузьменко Галина Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-5772-9271

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655

Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., ученый секретарь Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3266-610X

Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., проф. Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3074-2094.

153045 Иваново, ул. Победы, 20

в исследование, осуществляли в соответствии со стандартами и протоколами обследования недоношенных новорожденных. Антропометрическое исследование проводили сразу после рождения: определяли массу тела ребенка в граммах путем взвешивания на электронных весах и рост ребенка в сантиметрах с помощью ростомера.

Содержание инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) определяли из венозной крови, взятой для планового биохимического исследования на 3–5-е сутки жизни в количестве 60 мкл, методом твердофазного ферментативно усиленного хемилюминесцентного иммунометрического анализа на приборе IMMULITE 1000.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики. Результаты представлены в формате медиана (*Me*), интерквартильный размах [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При построении прогностических моделей использовали многофакторный дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение

Все обследованные дети были рождены до 32-й недели гестационного возраста: менее 28 нед — 37,9% детей, от 28 до 30 нед — 42,7%, остальные 19,4% — от 31 до 32 нед. Синдром задержки внутриутробного развития был диагностирован у 9,2% новорожденных в виде вариантов малый или маловесный к сроку гестации.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имелся у 93,9% матерей, родивших детей, вошедших в исследование. Так, медицинские аборт в анамнезе были у 15,8% женщин, самопроизвольное прерывание предыдущей беременности — у 6,7%, бесплодие — у 9,6%. У 5,9% матерей беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Среди осложнений беременности с наибольшей частотой выявлялись плацентарная недостаточность — 15,8%, преэклампсия — 5,9%, анемия — 8,6%, кольпит — 6,6%. От многоплодной беременности родились 10,6% пациентов. Достоверных различий между матерями детей с ранней анемией недоношенных и без нее не получено.

Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома была проведена у 72,4% недоношенных, из них в полном объеме — у 70,4%. В тяжелой асфиксии родились 27,9% детей, в умеренной асфиксии — 72,1%. Все дети в раннем неонатальном периоде получали ту или иную респираторную поддержку. Неинвазивным методом СРАР респираторную поддержку получили 76,4% детей, традиционная искусственная вентиляция легких проводилась у 23,6%, при этом в 16,7% случаев данный метод респираторной поддержки применялся с рождения.

Концентрация кислорода $>40\%$ потребовалось 10,5% недоношенных, 44,7% детей получали воздушную смесь с концентрацией кислорода 25–40%. Препараты сурфактанта применяли у 42,9% детей, из них малоинвазивным методом (LISA) — 57,1% детей. Методом INSURE препарат получили 6,1% новорожденных, остальным детям препарат вводили стандартным способом.

При анализе заболеваемости в раннем неонатальном периоде выявлено, что ишемия мозга диагностирована у всех новорожденных (II степени — у 90,4%, III степени — у 9,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния — у 91,3% (I степени — у 71,3%, II степени — у 20%), врожденная пневмония — у 58,5%, неонатальная желтуха — у 25,4%. Ранняя анемия недоношенных к месячному возрасту диагностирована у 80,3% детей, при этом в 62,2% случаев анемия была тяжелой, что потребовало переливание эритроцитарной массы.

Исследование инсулиноподобных белков показало, что в группе детей, у которых развилась ранняя анемия недоношенных, содержание IGF-1 было достоверно ниже (24,4 [22,6; 27,7] нг/мл), чем в группе детей без анемии (28,3 [25,0; 31,5] нг/мл; $p=0,04$). Низкие уровни IGFBP-3 также были в группе детей с ранней анемией недоношенных (0,558 [0,500; 0,696] мкг/мл) по сравнению с группой детей без анемии (0,796 [0,676; 0,920] мкг/мл; $p=0,0001$; см. рисунок).

Следовательно, уровни инсулиноподобного белка-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный белок, имеют значение в формировании ранней анемии недоношенных. По-видимому, при определенных условиях IGFBP-3 связывается не только со своим рецептором, но и с рецептором эритропоэтина, что приводит к его блокировке и невозможности связывания с эритропоэтином. При этом IGF-1 регулирует гемопоэз за счет его специфического связывания с рецепторами на эритроидных клетках, вследствие чего происходит стимуляция пролиферации и дифференцировки поздней стадии примитивных или ранних эритроидных клеток-предшественников.

Рассчитаны пороговые уровни инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, для формирования ранней анемии недоношенных. Установлено, что при содержании IGFBP-3 на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при IGF-1 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоко недоношенных пациентов. Выявлена достоверная корреляция между содержанием инсулиноподобных белков и показателями гемограммы у обследованных новорожденных.

Так, уровень IGFBP-3 в венозной крови прямо коррелировал с концентрацией гемоглобина в ретикулоците ($r=0,28$; $p=0,02$) и обратно — с распределением эритроцитов по объему ($r=-0,28$; $p=0,02$) в венозной крови в месяц; уровень IGF-1 прямо

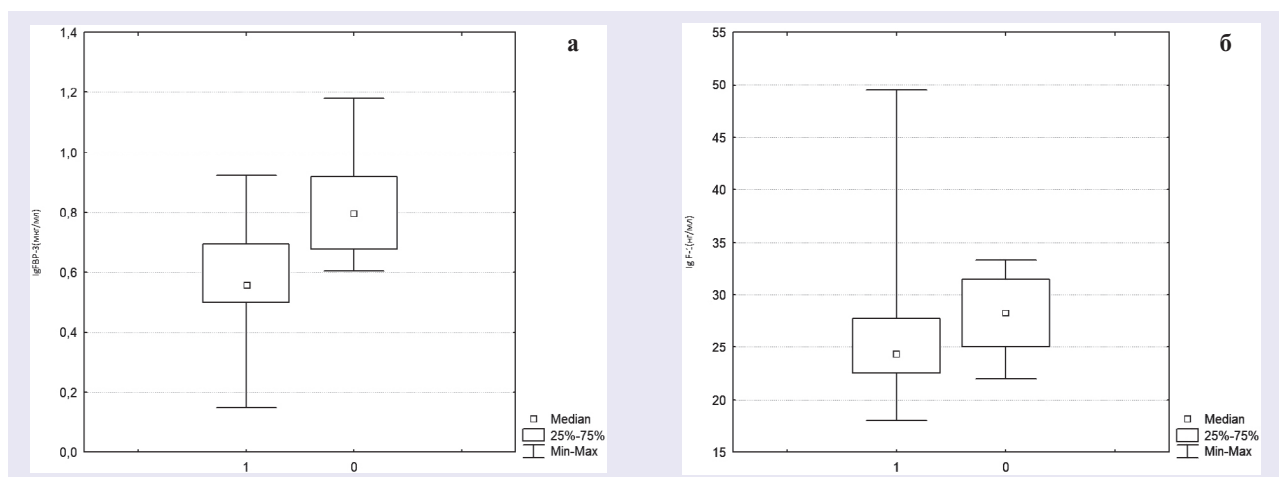


Рисунок. Содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, (а) и инсулиноподобного фактора роста-1 (б) в венозной крови на 3–5-е сутки жизни у недоношенных новорожденных.

1 – группа детей, развивших анемию к месяцу; 0 – группа детей, не развивших анемию к 1 мес.

Figure. The content of protein-3, binding insulin-like growth factor, (а) and insulin-like growth factor-1 (б) in venous blood for 3–5 days of life in premature infants.

1 – group of children who developed anemia by the month; 0 – group of children who did not develop anemia by the month.

коррелировал с относительным содержанием ретикулоцитов в крови в возрасте 1 мес ($r=0,31$; $p=0,01$). Эти данные подтверждают роль инсулиноподобных белков в гемопоэзе у обследованных новорожденных.

Разработан и запатентован способ прогнозирования ранней анемии недоношенных, основанный на исследовании IGFBP-3 в венозной крови на 3–5 сутки жизни, при значении которого равно или менее 0,766мкг/мл прогнозируется ранняя анемия недоношенных с точностью 83,6%, чувствительностью 90,4%, специфичностью 60,0% (патент №2699657. Способ прогнозирования риска развития ранней анемии недоношенных. Е.А. Матвеева, Ю.А. Иваненкова, А.И. Малышкина, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, О.М. Филькина, С.Б. Назаров, Т.В. Чаша).

С целью установления дополнительных предикторов ранней анемии недоношенных проведена обработка данных с использованием дискриминантного анализа. В результате исследования получен прогноз по развитию ранней анемии недоношенных к концу 1-го месяца жизни с учетом массы тела и длины тела при рождении, гестационного возраста и содержания в крови IGFBP-3 и IGF-1 в первые дни жизни.

Получен прогностический индекс D, вычисляемый по формуле $D = 12,93314 - A1 \cdot 0,00191 - A2 \cdot 0,11452 - A3 \cdot 0,02092 + A4 \cdot 0,086812 - A5 \cdot 9,57287$, где 12,93314 – константа; A1 – масса тела новорожденного, г; A2 – длина тела новорожденного, см; A3 – срок гестации в акушерских неделях; A4 – содержание инсулиноподобного фактора роста-1, нг/мл; A5 – содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, мкг/мл. При D более 0 прогнозируют раннюю анемию недоношенных в 1-й месяц жизни, а при D менее 0 судят об отсутствии ранней анемии недоношенных. Точность заявляемого способа составила

90,8%, чувствительность 91,1%, специфичность 88,9% (патент №2719657 Способ прогнозирования риска развития ранней анемии недоношенных. Ю.А. Иваненкова, А.И. Малышкина, Е.А. Матвеева, Г.Н. Кузьменко, Н.В. Харламова, О.М. Филькина, С.Б. Назаров, Т.В. Чаша).

Поясним расчет оценки вероятности развития ранней анемии недоношенных на клиническом примере.

Клинический пример 1. Ребенок Д., мужского пола от второй беременности, первых родов в срок 30 нед. Роды оперативные, проведено извлечение плода в целом плодном пузыре. При рождении: масса 1400 г, рост 40 см, окружность головы 31 см, окружность груди 24 см. Оценка по шкале Апгар 4/6 баллов, по шкале Сильвермана 5 баллов. Состояние с рождения было тяжелым по дыхательной недостаточности, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, получал респираторную терапию методом СРАР – 43 ч 30 мин. На 3-и сутки жизни взята венозная кровь: содержание IGFBP-3 составило 0,696 мкг/мл, IGF-1 – 26,9 нг/мл.

В результате расчета прогностический индекс D составил: $D = 12,93314 - 1400 \cdot 0,00191 - 40 \cdot 0,11452 - 30 \cdot 0,02092 + 26,9 \cdot 0,086812 - 0,696 \cdot 9,57287 = 0,72$. D больше 0, что указывает на вероятность возникновения ранней анемии недоношенных к концу 1-го месяца жизни. При наблюдении за ребенком установлено, что к концу 1-го месяца жизни содержание гемоглобина было 98 г/л, содержание эритроцитов – $3,7 \cdot 10^9$ /л. Таким образом, прогноз подтвердился.

Анализ работы отделения патологии новорожденных и недоношенных детей показывает, и это согласуется с данными проведенных научных исследований, что у недоношенных новорожденных, особенно родившихся до 33-й недели гестации, риск развития

тяжелой анемии, требующей переливания препаратов крови, возрастает [2]. Мы проанализировали уровень белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста, ассоциирующийся с формированием ранней анемии недоношенных тяжелой степени.

Для построения прогностической модели развития ранней анемии недоношенных тяжелой степени проведена обработка полученных данных с использованием массы тела при рождении и показателя IGFBP-3 с помощью дискриминантного анализа. Разработан способ прогнозирования ранней анемии недоношенных тяжелой степени, требующей гемотрансфузии. Получен прогностический индекс D вычисляемый по формуле $D = 7,497 - A1 \cdot 1,6573 - A2 \cdot 0,0056$, где $A1$ — содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), мкг/мл; $A2$ — масса тела новорожденного, г; 7,497 — константа. При D более 0 прогнозируют раннюю анемию недоношенных тяжелой степени, требующую проведения гемотрансфузии в 1-й месяц жизни, а при D менее 0, судят об отсутствии ранней анемии недоношенных тяжелой степени. Точность заявляемого способа составила 79,2%, чувствительность 82,4%, специфичность 73,7%.

Поясним расчет оценки вероятности развития ранней анемии недоношенных на клиническом примере.

Клинический пример 2. Ребенок М., мужского пола от первой беременности, первых родов в срок 28 нед 6 дней. Второй ребенок из биамниотической бихориальной двойни. Продолжительность родов 8 ч 25 мин, безводный промежуток — 30 мин, потуги — 3 мин. При рождении: масса тела 990 г, рост 35 см, окружность головы 26 см, окружность груди 22 см. Оценка по шкале Апгар 4/5 баллов, по шкале Сильвермана 6 баллов. Состояние с рождения тяжелое, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Получал респираторную терапию методом CPAP — 3 сут 8 ч. На 4-е сутки жизни взята венозная кровь и определен уровень IGFBP-3, который составил 0,567 мкг/мл. В отделение патологии новорожденных и недоношенных детей переведен в возрасте 16 дней в тяжелом состоянии.

Прогностический индекс D составил: $D = 7,4697 - 0,567 \cdot 1,6573 - 990 \cdot 0,0056 = 0,9860$, т.е. $D > 0$,

что указывает на вероятное наличие ранней анемии недоношенных тяжелой степени к концу 1-го месяца жизни.

К концу 1-го месяца жизни содержание гемоглобина у этого ребенка было 79 г/л, содержание эритроцитов — $2,4 \cdot 10^9$ /л. Согласно клиническим рекомендациям ребенку проведена трансфузия одноклассной эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. Прогноз подтвердился [2].

Внедрение этих способов позволяет прогнозировать повышенный риск развития ранней анемии недоношенных и анемии тяжелой степени, требующей проведения гемотрансфузии, что дает возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, чтобы предотвратить формирование заболевания и улучшить показатели их здоровья и качества жизни.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что ранняя анемия недоношенных развивается более чем у 80% детей, родившихся на сроке гестации до 32 нед и с массой тела менее 1500 г, при этом в 62,2% случаев анемия носит тяжелый характер, требующий переливания препаратов крови.

Выявлены новые предикторы формирования ранней анемии недоношенных: при содержании белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при содержании инсулиноподобного фактора роста 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоко недоношенных пациентов. Установлены предикторы формирования тяжелого варианта ранней анемии недоношенных, требующего гемотрансфузии: содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с учетом антропометрических показателей ребенка при рождении. Разработаны и внедрены способы прогнозирования формирования ранней анемии недоношенных и ее тяжелого варианта, что дает возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, чтобы предотвратить формирование заболевания и улучшить показатели здоровья и качества жизни глубоко недоношенных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Матвеева Е.А., Чаша Т.В. Факторы риска развития ранней анемии недоношенных. Материалы VI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами». 2018; 55–56. [Ivanenkova J.A., Kharlamova N.V., Matveeva E.A., Chasha T.V. Risk factors for development of early anemia of prematurity. Proceedings of the VI interregional scientific and practical conference with international participation "Actual problems of prevention, early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-infectious diseases and injuries". 2018; 55–56. (in Russ.)]
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. Москва: 2014; 19. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia of premature infants. Moscow: 2014; 19. (in Russ.)]
3. Сахарова Е.С., Кешисиян Е.С., Алямовская Г.А. Анемия недоношенных детей: патогенез, диагностика, лечение,

- профилактика. Медицинский совет 2015; 6: 10–16. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alamovskaya G.A. Anemia in premature infants: pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention. Meditsinskiy sovet 2015; 6: 10–16. (in Russ.)]
4. Ciresi A., Piazza G., Radellini S., Guarnotta V., Mineo M.G., Giordano C. Growth hormone and hematopoiesis: A retrospective analysis on a large cohort of children with growth hormone deficiency. Growth Hormone and IGF Research 2018; 42–43; 8–13. DOI: 10.1016/j.ghir.2018.07.005
 5. Bach L.A. 40 years of IGF1: IGF-binding proteins. Journal of Molecular Endocrinology 2018; 61: (1): 11–28. DOI: 10.1530/JME-17-0254
 6. Kim M.S., Lee D.Y. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 level correlated with glycemic control and lipid profiles in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27(9–10): 857–861. DOI: 10.1515/jpem-2013-0358
 7. Dorum B.A., Köksal N., Özkan H., Çakır S.Ç., Yılmaz C., Özgür T., Budak F. Insulin-like growth factor-1 and morbidities of prematurity: Bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis. Guncel Pediatri 2019; 17(2): 189–199. DOI: 10.32941/pediatri.600317
 8. Kraemer W.J., Ratamess N.A., Hymer W.C., Nindl B.C., Fragala M.S. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. Frontiers Endocrinol 2020; 11: 33. DOI: 10.3389/fendo.2020.00033
 9. Noordeen N.A., Carafoli F., Hohenester E., Horton M.A., Leitingner B. A transmembrane leucine zipper is required for activation of the dimeric receptor tyrosine kinase DDR1. J Biol Chem 2006; 281(32): 22744–22751. DOI: 10.1074/jbc.M603233200
 10. Ruan W., Becker V., Klingmüller U., Langosch D. The Interface between Self-assembling Erythropoietin Receptor Transmembrane Segments Corresponds to a Membrane-spanning Leucine Zipper. J Biol Chem 2004; 279(5): 3273–3279. DOI: 10.1074/jbc.M309311200

Поступила: 14.05.21

Received on: 2021.05.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.