

DOI: 10.15690/pf.v12i6.1493

Г.З. Суфианова¹, Н.Е. Иванова², А.А. Суфианов², С.С.-Х. Гаибов¹¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация² Федеральный центр нейрохирургии, Тюмень, Российская Федерация

Предоперационное применение эритропоэтина как способ кровосбережения у детей с несиндромальными краниосиностозами

Контактная информация:

Иванова Наталья Евгеньевна, аспирант кафедры фармакологии ТюмГМУ, врач анестезиолог-реаниматолог Федерального центра нейрохирургии

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: +7 (4352) 69-36-98, e-mail: natalyai2014@yandex.ru

Статья поступила: 18.11.2014 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Известно, что операции в нейрохирургии отличаются кровопотерей, требующей гемотрансфузии. Вместе с тем в мировой практике наметилась стойкая тенденция к ограничению использования компонентов донорской крови с этой целью, что стало возможно благодаря применению различных методов кровосбережения, в т. ч. лекарственных препаратов на основе эритропоэтина. Настоящий обзор посвящен анализу современных научных данных по предоперационному применению препаратов эритропоэтина вместе с препаратом железа у больных с несиндромальными краниосиностозами, требующими хирургической коррекции. Показано, что предоперационное (в течение 2–3 нед) введение эритропоэтина позволяет сократить использование гемотрансфузии, а также уменьшить объем переливаемой донорской крови во время операции. На основании этих данных высказано предположение, что эритропоэтин является эффективной и безопасной альтернативой «стандартным» способам кровосбережения, таким как нормоволемическая гемодилюция, управляемая артериальная гипотония, аутозабор крови и реинфузия собственных эритроцитов.

Ключевые слова: дети, краниосиностоз, гемотрансфузия, эритропоэтин, кровосбережение.

(Для цитирования): Суфианова Г.З., Иванова Н.Е., Суфианов А.А., Гаибов С.С.-Х. Предоперационное применение эритропоэтина как способ кровосбережения у детей с несиндромальными краниосиностожами. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 686–691. doi: 10.15690/pf.v12i6.1493

АКТУАЛЬНОСТЬ

Краниосиностоз — это заболевание, которое характеризуется более ранним зарращением одного или нескольких черепных швов, ограничением объема черепа, который приобретает неправильную форму. Из-за

недостаточного объема полости черепа в период наиболее активного роста происходит неспецифическое повреждение головного мозга, развиваются внутричерепная гипертензия и вторичные неврологические нарушения. Различают синдромальные и несиндромаль-

G.Z. Sufiyanova¹, N.E. Ivanova², A.A. Sufiyanov², S.S.-K. Gayibov¹¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation² Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russian Federation

Preoperative Use of Erythropoietin as a Mean of Blood Saving in Children with Nonsyndromic Craniosynostosis

It is known that neurosurgical operations are characterized by blood loss requiring hemotransfusion. At the same time, world practice oversees a tendency towards restricted use of donor blood components for this purpose. This has become possible through the use of various blood saving methods, including use of erythropoietin-based drugs. This review is dedicated to analysis of the modern research data on preoperative use of erythropoietin-based drugs in combination with iron preparations in patients with nonsyndromic craniosynostosis requiring surgical correction. It has been demonstrated that preoperative (2–3-week-long) administration of erythropoietin allows limiting hemotransfusion and reducing the amount of intraoperatively transfused donor blood. Based on these data, we assume that erythropoietin is an effective and safe alternative to the “standard” means of blood saving, such as normovolemic hemodilution, controlled hypotension, automatic blood sampling and reinfusion of the patient’s erythrocytes.

Key words: children, craniosynostosis, hemotransfusion, erythropoietin, blood saving.

(For citation): Sufiyanova G. Z., Ivanova N. E., Sufiyanov A. A., Gayibov S. S.-K. Preoperative Use of Erythropoietin as a Mean of Blood Saving in Children with Nonsyndromic Craniosynostosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 686–691. doi: 10.15690/pf.v12i6.1493

ные (НеКС) формы краниосиностозов. Причем последние составляют 80–85% всех случаев [1]. Популяционная частота НеКС составляет, по разным данным, от 0,3 до 1,4 случаев на 1000 новорожденных [2].

Лечение данной патологии только хирургическое, поэтому важно использовать малотравматичные хирургические методы [3]. Именно к таким способам относится эндоскопическая краниозктомия. Особенности хирургического лечения различных форм НеКС и проведение анестезиологического пособия уже были описаны в отечественной литературе [4, 5].

Ранее считалось, что при любых хирургических операциях интраоперационная кровопотеря возмещается как по объему, так и по качественным характеристикам крови. С этой целью применяют препараты донорской крови, при помощи которых удается восстановить транспортную функцию крови путем поддержания в ней адекватного уровня гемоглобина [6, 7]. Ранее предполагали, что чем больше объем кровотока, тем интенсивнее следует проводить гемотрансфузию [8, 9]. Однако в связи с постоянной угрозой развития постгемотрансфузионных осложнений (инфекционных, неинфекционных), высокой стоимостью гемотрансфузионных сред, резким уменьшением числа доноров, отношение к переливанию препаратов донорской крови изменилось коренным образом [10]. Следует помнить, что у детей гемотрансфузионные осложнения развиваются быстрее и чаще, чем у взрослых [7].

По некоторым данным, проведение до 40–66% аллогемотрансфузий не оправдано. Это связано с тем, что при длительной консервации препаратов донорской крови эритроциты, теряя свою эластичность и осмотическую резистентность, преждевременно разрушаются в микроциркуляторном русле (сладж-синдром), усугубляя развитие ишемии. Именно поэтому в большинстве случаев риск возникновения ишемии органов и тканей, связанной с использованием гемотрансфузии, превышает возможный положительный эффект [11].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ КРОВСОБЕРЕЖЕНИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ГЕМОТРАНСФУЗИИ

В настоящее время в мировой практике отмечается тенденция к резкому ограничению использования гемотрансфузии, и поэтому любое переливание донорских компонентов требует наличия серьезных показаний [7, 12, 13].

В России и за рубежом применяют методы кровосбережения, альтернативные переливанию компонентов донорской крови — нормоволемическую гемодилюцию, управляемую гипотонию, аутозабор крови и аутогемотрансфузию, реинфузию собственных отмытых эритроцитов [14].

Использование медикаментозной управляемой гипотензии в качестве метода кровосбережения во время проведения операций у детей не исключает развития осложнений вследствие снижения перфузионного давления в сосудах головного мозга, сердца, почек.

Аутозабор крови сопровождается резкими колебаниями объема циркулирующей крови с развитием метаболического ответа организма на стресс (активация

адреналовой системы, развитие вазоконстрикции, прямая потеря белка, увеличение катаболизма, повышение потребления кислорода). Кроме того, взятие крови сопровождается болевым и эмоциональным негативным воздействием [15].

В педиатрии широко применяют 2 основных метода — острую нормоволемическую гемодилюцию и реинфузию собственных отмытых эритроцитов. Использование гемодилюции, когда расчетное количество донорской крови заменяется препаратами гидроксипропилкрахмала (рефортаном, волювеном), приводит к развитию острой или подострой анемии, снижению вязкости крови, при этом сохраняется тканевая перфузия. Применение у детей раннего возраста (до 1 года) не рекомендовано, но тем не менее процедура проводится и дает положительный результат в виде уменьшения объема гемотрансфузии, особенно при реконструктивных операциях для коррекции краниосиностозов [16]. Отрицательным моментом является развитие и прогрессирование гипокоагуляции, требующей динамического контроля для профилактики и коррекции нарушений коагуляционного гемостаза [17].

В нейрохирургии детского возраста при прогнозируемой массивной кровопотере (> 50% объема циркулирующей крови) во время операции и для уменьшения числа гемотрансфузий в раннем послеоперационном периоде в качестве способа кровосбережения используют реинфузию собственных эритроцитов, отмытых аппаратом Cell Sever Fresenius (CATS). При применении этого метода происходит потеря факторов свертывания крови, и могут развиваться нарушения в системе гемокоагуляции [17, 18].

Некоторые авторы считают, что объем допустимой кровопотери можно увеличить путем дооперационного повышения содержания эритроцитов, гемоглобина, а также гематокрита за счет медикаментозной стимуляции эритропоэза препаратами на основе эритропоэтина, способствуя, таким образом, уменьшению частоты использования гемотрансфузионной терапии [19, 20].

ЭРИТРОПОЭТИН И ПРОЦЕСС СТИМУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА

В 1906 г. французскими учеными P. Carnot и C. De Flandre впервые было высказано предположение о возможном существовании в организме человека гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и названного ими гемопоэтином (эритропоэтином) [21]. В чистом виде гормон был выделен в 1977 г. [22]. F. K. Lin и K. Jacobs с соавт. в 1985 г. клонировали ген эритропоэтина [23], а первые клинические испытания рекомбинантного эритропоэтина были проведены в 1986–1987 гг., и появилась новая возможность эффективно и безопасно регулировать эритропоэз [24, 25].

Эритропоэтин (греч. *erythros* — красный, *poietikos* — образующий) — это гликопротеид, состоящий из 165 аминокислот и карбоангидратной части [26, 27]. Последняя образована одной O- и тремя N-связанными цепочками олигосахаридов, на концах которых находятся сиаловые группы, обеспечивающие биологическую активность всей молекулы. Эритропоэтин имеет молекулярную массу 30,4 кД. Время биологического полураспада молекулы

составляет 6–8 ч. У здоровых людей уровень эритропоэтина в крови варьирует в пределах 0,01–0,03 МЕ/мл [28].

Эритропоэтин — основной гормон кроветворения, который синтезируется почками (до 90%) и печенью. Он регулирует различные звенья эритропоэза: воздействует на стволовые гемопоэтические клетки костного мозга, способствуя их дифференцировке в узнаваемые предшественники, стимулирует созревание эритроидных клеток-предшественников, стимулирует пролиферацию созревающих клеток, тормозит апоптоз, ускоряет синтез гемоглобина в эритроидных клетках и ретикулоцитах, участвует в формировании гемоглобина, цитоскелета эритроцитов, увеличивает кровоток в эритропоэтической ткани костного мозга и выход в кровь ретикулоцитов [29].

Главным фактором, регулирующим продукцию эритропоэтина, является гипоксия, которая приводит к снижению оксигенации в перитубулярных клетках почек, вырабатывающих гемосодержащий белок (цитохром), связывающий молекулу кислорода. При дефиците оксигенации цитохром активизирует выработку HIF-1 (индуцируемый гипоксией фактор), который является регулятором синтеза эритропоэтина и вызывает активизацию его продукции.

В условиях гипоксии в почечных канальцах активируются чувствительные к гипоксии ферменты, а именно фосфолипазы A_2 , что приводит к возрастанию уровня арахидонатов, которые при участии циклооксигеназы превращаются в эндопероксиды в клетках-предшественниках. Кроме того, фосфолипаза A_2 ответственна за продукцию простагландинов (E_1 и E_2) в клубочковых клетках почек, активирующих в свою очередь аденилатциклазу и вызывающих повышение концентрации цАМФ в перитубулярных клетках почек, синтезирующих эритропоэтин. Важную роль в этих биохимических реакциях играют ионы кальция, которые стимулируют активность фосфолипазы A_2 и образование простагландина. Эритропоэтин имеет прямое влияние на метаболизм арахидоновой кислоты, осуществляемый в нормальных эритроидных клетках-предшественниках, стимулируя поглощение ионов кальция на более дифференцированных стадиях, вызывая при этом значительное увеличение концентрации свободного кальция. Таким образом, взаимодействие

эритропоэтина с мембраной клетки — кальцийзависимый процесс [30] (рис.).

В условиях гипоксии количество циркулирующего в крови эритропоэтина возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5–30 Ед/мл [27, 28]. Происходит это при участии HIF-1 α [31]. Следует отметить, что большинство клеток претерпевают эритроидную дифференцировку при концентрации эритропоэтина 0,06 нМ, при которой с мембраной одной клетки может связаться в среднем до 8 его молекул [32].

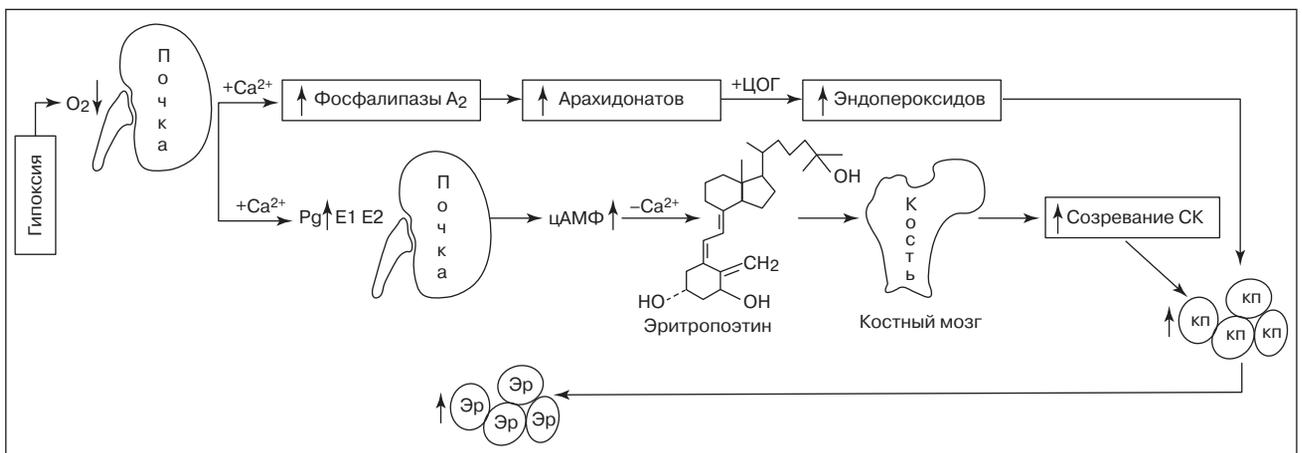
Считается, что рецепторы к эритропоэтину относятся к семейству цитокиновых рецепторов. Связывание эритропоэтина с его рецептором приводит к запуску различных внутриклеточных путей, обеспечивающих функцию клеток эритроидного ряда [33]. Рецепторы обнаружены не только на клетках гемопоэтических линий, но также и в других тканях, например в эпи-, пери- и миокарде, мезангиальных клетках, в фибробластах мышечной ткани и нейронах [22, 32]. Данные о широком распространении рецепторов эритропоэтина в тканях позволяют обоснованно предполагать, что недостаток в системе рецепторы–эритропоэтин может приводить к различным клиническим проявлениям [34].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ КАК СПОСОБ КРОВΟΣБЕРЕЖЕНИЯ

В хирургической практике эритропоэтин применяют в основном как компонент комплексной терапии перед проведением аутозабора крови [35–37]. Его применение позволяет избежать переливания крови и снижает риск инфицирования больных [38]. Проведено множество зарубежных (США, Швейцария, Австралия, Италия) ретроспективных исследований, посвященных изучению эффективности (например, снижению частоты гемотрансфузий во время операции) и безопасности предоперационного применения препаратов эритропоэтина у детей разных возрастов (от 1 мес до 12 лет), которым планировалось выполнение хирургической коррекции НКЖС.

В ряде исследований перед планируемыми операциями было предложено применять препараты эритропоэтина в дозе 300–600 Ед/кг массы тела 1–3 раза/нед в течение 2–3 нед совместно с препаратами железа

Рис. Процесс стимуляции эритропоэза



в дозе 2–10 мг/кг массы тела 2–3 раза/сут в течение всего указанного периода времени [35–38]. Лечение сопровождалось еженедельным контролем клинического анализа крови, включая динамический контроль гематокрита. В качестве методов кровосбережения использовали стандартные процедуры: острую нормоволемическую гемодилюцию (Ht = 25%), контролируруемую умеренную артериальную гипотонию и заготовку аутокрови. Эти методы были применены по отдельности или в комбинации в зависимости от конкретных показаний и противопоказаний для каждого из них. Для сохранения стабильной интраоперационной гемодинамики осуществляли инвазивный мониторинг. Дети, участвовавшие в исследованиях, были разделены на 2 группы. У всех детей применяли стандартные методы кровосбережения, у детей группы вмешательства проводили предоперационную подготовку препаратами эритропоэтина с препаратами железа. Никаких неблагоприятных эффектов и хирургических осложнений среди детей группы вмешательства в результате отмечено не было.

J. A. Ferron и J. Weinthal в ходе исследования, выполненного на базе нескольких ведущих клиник США, отметили, что при проведении операции с НеКС гемотрансфузия была необходима 93% детей контрольной группы и 57% пациентов, получавших эритропоэтин и препарат железа. Кроме этого, у последних было зафиксировано увеличение средней концентрации гемоглобина (с 121 до 131 г/л), тогда как в контрольной группе изменения содержания гемоглобина не наблюдали [39].

Работа M. A. Helfaer и соавт., проведенная на кафедре анестезиологии медицинского университета Джона Хопкинса (Балтимор, Мэриленд, США), показала, что в группе детей, получавших эритропоэтин, гематокрит повысился с 34 до 43% в течение 3 нед терапии, в контрольной группе этот показатель остался неизменным (34%). Кроме того, в ходе хирургической коррекции НеКС гемотрансфузия была проведена у 64% детей в группе с эритропоэтином/препаратом железа и у всех детей в контрольной группе. Авторы этого исследования предположили, что уменьшение частоты гемотрансфузий связано с более высоким гематокритом и, следовательно, с более высокой вязкостью крови [40].

В исследовании J. G. Meaga и соавт., выполненном на базе детской больницы (Мельбурн, Австралия), было установлено, что гемотрансфузия у детей, перенесших эндоскопическую коррекцию НеКС, потребовалась 50% пациентов, получавших эритропоэтин и препарат железа, и всем детям контрольной группы [41].

L. Meneghini и соавт. провели исследование на базе института гематологии, иммунологии и детской нейрохирургии (Падуа, Италия), в результате которого было показано, что оперативное лечение НеКС потребовало проведения гемотрансфузии у 50% детей, получавших эритропоэтин и препарат железа, и у 70% детей контрольной группы [42].

В исследовании R. G. Rohling и соавт., которое проходило на базе отделения челюстно-лицевой хирургии (Университетская клиника Цюриха, Швейцария), детям, получавшим эритропоэтин и препарат железа на фоне кровосберегающих методов, в ходе операций гемотранс-

фузия потребовалась в 13% случаев; в контрольной группе гемотрансфузия была проведена у всех детей [43].

В 2014 г. R. A. Vega и соавт. на базе детской больницы (Ричмонд, США) разработали протокол для уменьшения числа гемотрансфузий у детей, перенесших хирургическое лечение НеКС. Протокол включал 3 основных компонента:

- предоперационное использование эритропоэтина и препарата железа;
- использование аппарата Cell Sever во время операции;
- принятие более низкой концентрации гемоглобина (< 70 г/л) в качестве показателя для гемотрансфузии.

В результате реализации протокола у пациентов в предоперационном периоде было отмечено повышение концентрации гемоглобина. Сравнение результатов оперативного лечения до и после внедрения в практику протокола показало, что в 2012 г. по сравнению с 2008 г. гемотрансфузия проводилась у значительно меньшего числа пациентов (у 56% в 2012 против 96% в 2008 г.). Происходило это на фоне снижения хирургической кровопотери (212 мл в 2008 против 114,5 мл в 2012 г.) и продолжительности операции (4 против 2,8 ч, соответственно). Среднее время пребывания в стационаре уменьшилось (3,4 и 2,6 сут, соответственно) [44].

В ряде других исследований авторы пришли к аналогичным выводам, сводящимся к тому, что предоперационное применение эритропоэтина с препаратами железа в сочетании с нормоволемической гемодилюцией у детей, перенесших хирургическую коррекцию НеКС, повышает концентрацию гемоглобина и тем самым снижает потребность в гемотрансфузиях вдвое [39–41]. Наряду с этим также отмечено снижение продолжительности пребывания пациента в стационаре, хотя это и не являлось основной целью исследований [42–44].

В России изучение эффективности человеческого рекомбинантного эритропоэтина как метода кровосбережения проведено в исследовании В. В. Громовой и соавт. в 2010 г. на базе НИИ им. Н. Н. Бурденко. Эритропоэтин отечественного производства использовали у нейрохирургических больных с сопутствующей предоперационной анемией различного генеза, у которых прогнозировалось, что оперативное вмешательство может сопровождаться массивной кровопотерей. Для стимуляции эритропоэза и коррекции анемического синдрома в течение 14 сут до нейрохирургического вмешательства парентерально вводили эритропоэтин в дозе 40 000 МЕ (через день) в комплексе с препаратами железа и витаминами. В результате было показано, что терапия эритропоэтином повышает предоперационный уровень гемоглобина и гематокрит, что позволяет во время операции использовать другие способы кровосбережения (нормоволемическую гемодилюцию, аппаратную реинфузию отмытых эритроцитов), а также снизить объем используемых донорских препаратов крови [45].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА У ДЕТЕЙ

A. Killian в 2002 г., проанализировав научные данные по применению препаратов эритропоэтина у взрослых

с целью коррекции анемического синдрома, возникающего при хронической почечной недостаточности, упомянул о возникновении таких нежелательных явлений, как артериальная гипертензия (у 24% больных), головная боль (16%), боль в суставах (11%), тошнота (11%), отек (9%), усталость (9%) и диарея (9%). Профиль нежелательных эффектов у детей был похож на таковой у взрослых. Дополнительно отмечались единичные случаи возникновения боли в животе, лихорадки, инфекции верхних дыхательных путей, кашля, фарингита, запора [46].

Группой ученых в 2012 г. было опубликовано ретроспективное исследование, целью которого стало изучение безопасного предоперационного применения эритропоэтина, используемого при хирургической коррекции краниосиностозов. В ходе этого исследования установили, что применение эритропоэтина у детей, перенесших хирургическую коррекцию свода черепа с 2000 по 2008 г., не вызвало никаких осложнений. В работе проанализированы данные 369 детей (средний возраст $0,86 \pm 1,1$ года). Из всей группы участников исследования только у 31 (8,4%) зарегистрированы 1 или более послеоперационных хирургических осложнений, не связанных с действием эритропоэтина. Критериями включения были постгемотрансфузионные реакции, пневмонии, инфекционные осложнения, тромбоз глубоких вен, инсульт, эмболия легочной артерии, тромбоз сагиттального синуса, аплазия красного костного мозга и инфаркт миокарда. Авторы оценили риск развития послеоперационных тромботических осложнений у детей менее чем 1%. Эти данные позволяют предположить, что предоперационное применение эритропоэтина у детей, перенесших хирургическую коррекцию краниосиностозов, не приводит к каким-либо существенным негативным реакциям и не увеличивает риск тромбообразования [47].

J. R. Brandt и соавт. в 1999 г. провели исследование на базе детской больницы г. Нью-Мексико (США) по безопасному и эффективному применению эритропоэтина у больных с хронической почечной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельченко ВА, Притыко АГ, Мамедов ЭВ. Выбор метода устранения орбитального гипертелоризма в зависимости от степени его проявления. Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии и нейропатологии. Сб. научных материалов IV Международного симпозиума. М. 2002. С. 33–34.
2. Лопатин АВ, Ясонов СА. Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. В кн.: Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. Методические рекомендации для врачей. М.: ПроМедиа. 2005. Ч. 1. С. 50.
3. Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ, Ferguson SW. Diagnostic practice and the estimated prevalence of craniosynostosis in Colorado. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:159–164.
4. Суфианов АА, Якимов ЮА, Гаилов СС-Х, Суфианов РА. Первый опыт эндоскопического лечения несиндромальных форм краниосиностозов у детей. *Нейрохирургия.* 2013;3:53–57. URL: <http://therjn.com/ru-ru/Files/Pdf/2013/3/53.pdf> (дата обращения к источнику: 18.03.2014).
5. Суфианова ГЗ, Суфианов АА, Иванова НЕ, Гаилов СС-Х. Выполнение эндоскопической краниозотомии у детей с несиндромальными краниосиностозами. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2014;6:21–26. URL: <http://rus.vair-journal.com/vy-polnenie-e-ndoskopicheskoy-kranioe-ktomii-u-detej-s-nesindromal-ny-mi-kraniosinostozami/> (дата обращения к источнику: 18.03.2014).

В исследовании приняли участие 44 пациента в возрасте от 4 мес до 21 года. В 30% случаев было зарегистрировано возникновение артериальной гипертензии и дефицита железа. В результате авторы высказали утверждение о безопасном и эффективном применении эритропоэтина у детей [48].

В отечественных источниках, особенно в последнее время, неоднократно упоминается о безопасном применении эритропоэтина у детей [49, 50]. Так, в 2009 г. было опубликовано исследование Ю. В. Пилипенко, посвященное использованию рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В исследование был включен 61 ребенок, получавший эритропоэтин. В результате показано, что использование препарата не вызывало побочных реакций и осложнений и ни в одном случае не сопровождалось развитием местных и аллергических реакций [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоперационное применение препаратов эритропоэтина с препаратами железа в сочетании с интраоперационной нормоволемической гемодилюцией является эффективным и безопасным способом кровосбережения. Предоперационное введение эритропоэтина вместе с препаратом железа способствует уменьшению частоты использования препаратов донорской крови во время проведения эндоскопически ассистированной хирургической коррекции НКС у детей. Кроме того, в ряде исследований подтверждена безопасность применения препаратов эритропоэтина у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

6. Саввина ИА. Система анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и диагностических процедур у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2000. 39 с.
7. Herman JH, Manno SC. Pediatric transfusion therapy. *Bethesda: AABV Press.* 2002. P. 13.
8. Виньон Д. Риск, связанный с переливанием крови. Альтернативы переливанию крови в хирургии. *Анестезиология и реаниматология.* 1999;27–44. URL: <https://religiophobia.appspot.com/jw/apkvhms.html> (дата обращения к источнику: 28.02.2014).
9. Жибурт ЕБ. Учебник трансфузиологии. М. 2002. 733 с.
10. Жибурт ЕБ. Внедрение правил назначения компонентов крови в практическую практику. *Трансфузиология.* 2007;8:47. URL: <http://www.transfusion.ru/tematic/transf/2007-3.html> (дата обращения к источнику: 05.02.2013).

11. Таричко ЮВ. Проблемы развития и внедрения методов бескровной хирургии в мировой практике. В сб.: Бескровная хирургия. М. 2003. С. 3–5. URL: <http://hepatoassociation.ru/ASH/Volumes/Pdf91/ZhchaoChug91.pdf> (дата обращения к источнику: 03.12.2014).
12. Бутров АВ. Стандарт восполнения операционной кровопотери. Курс инфузионно-трансфузионной терапии. Сб. материалов научно-практической конференции. М. 2006. С. 9–15.
13. Шандер А. Бескровные методы лечения. Альтернативы переливанию крови. Проблемы бескровной хирургии. Сб. научных докладов. М. 2001. С. 30–44.
14. Зыятдинов КШ, Белоухов ВМ, Ахметшина АН, Шигапов БГ, Гарипов РЗ. Коррекция кровопотери в хирургии. *Практическая медицина*. 2012;8:26. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-krovopoteri-v-hirurgii> (дата обращения к источнику: 05.02.2015).
15. Лебедева МН, Овчаренко АИ, Шайдурова НВ, Семенычева ТВ. Патент № 2328315 РФ. Способ предоперационной заготовки аутокрови. Заявка от 02.10.06. Опубл. 10.07.08. Бюл. № 23. 3 с. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/232/2328315.html> (дата обращения к источнику: 05.02.2015).
16. Velardi F, Di Chirico A, Di Rocco C, Fundaro C, Serafini R, Piastra M, Viola L, Pietrini D, Pusateri A, Stoppa F. No allogeneic blood transfusion protocol for the surgical correction of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 1998;14:722–739.
17. Леменева НВ. Терапия и профилактика массивной операционной кровопотери при нейрохирургических операциях у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. 22 с. URL: <http://www.dissercat.com/content/terapiya-i-profilaktika-massivnoi-krovopoteri-pri-neirokhirurgicheskikh-vmeshatelstvakh> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
18. Лубнин АЮ, Громова ВВ. Применение аппаратной реинфузии эритроцитарной массы в комплексе трансфузионной терапии массивной кровопотери при нейрохирургических вмешательствах. *Вестник службы крови России*. 2001;2:42–43.
19. Петрова МВ. Современные принципы бескровной хирургии при плановых операциях в онкологии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи*. 2010;10:1–18. URL: http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v10/papers/petrova_v10.htm (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
20. Savarese D, Waitkus H, Stewart FM, Gallery M. Bloodless medicine and surgery. *J Intensive Care Med*. 1999;12:10.
21. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion a meta-analysis. The international study of perioperative transfusion. *Anesth Analg*. 1998; 86:9–15.
22. Wu H, Lee SH, Gao J, Liu X, Iruela-Arispe ML. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. *Development*. 1999;126:3597–3605.
23. Lin FK, Suggs S, Lin CH. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;92:7850–7884.
24. Eschbach JW, Egrie JG, Downing MR et al. Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Eng J Med*. 1987;316:73–78.
25. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986;2:1175–1178.
26. Ермоленко ВМ, Николаев АЮ. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике. *Терапевтический архив*. 1990;11:141–145.
27. Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J Perinat Med*. 1995;23:13–17.
28. Bauer C. Erythropoietin from gene structure to therapeutic applications. *J Perinat Med*. 1995;23:77–81.
29. Lombardero M, Kovacs K, Bernd W. Erythropoietin: a hormone with multiple functions. *New Eng J Med*. 2011;6:13.
30. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы). *Клиническая медицина*. 2007;4:43. URL: <http://www.medlit.ru/j/km/klm070930.htm> (дата обращения к источнику: 05.03.2014).
31. Fantacci M, Bianciardi P, Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:17531–17536.
32. Krantz SB, Goldwasser E. Specific binding of erythropoietin to spleen cells infected with anemia strain of Friend virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81:7574–7578.
33. Budarf M, Huebner K, Emanuel B et al. Assignment of the erythropoietin receptor (EPOR) gene to mouse chromosome 9 and human chromosome 19. *Genomics*. 1990;8:575–578.
34. Buemi M, Nostro L, Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006;4:299–311.
35. Бурибаев РР. Периперационная аутодотация с применением препаратов эритропоэтина и железа в сердечно-сосудистой хирургии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. 12 с.
36. Кораблева НП. Возмещение операционной кровопотери в плановой хирургии с использованием кровесберегающих технологий. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2008. 29 с. URL: <http://www.dissercat.com/content/vozmeshchenie-operatsionnoi-krovopoteri-v-planovoi-khirurgii-s-ispolzovaniem-krovesberegayus> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
37. Саморуков ВЮ. Использование эритропоэтина у больных с тяжелой сочетанной травмой и кровопотерей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2012. 24 с. URL: <http://medical-diss.com/medicina/ispolzovanie-eritropoetina-u-bolnyh-s-tyazhelyo-sochetannoy-travmoy-i-ostroy-krovopoterey> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
38. Oster HS, Hoffman M, Prutchi-Sagiv S et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:703–706.
39. Ferron JA, Weinthal J. Use of recombinant erythropoietin in the reduction of the rates of blood transfusion in craniostomosis repair in infants and children. *Pediatrics*. 2009;3:12.
40. Helfaer MA, Carson BS, James CS, Gates J, Della-Lana D, Vander Kolk C. Increased hematocrit and decreased transfusion requirements in children given erythropoietin before surgery. *J Neurosurg*. 1998;88:704.
41. Meara JG, Smith EM, Harshbarger RJ, Farlo JN, Matar MM, Levy ML. Blood conservation techniques in craniofacial surgery. *Ann Plast Surg*. 2005;54:525–529.
42. Meneghini L, Zadra N, Aneloni V, Metrangolo S, Faggin R, Giusti F. Erythropoietin therapy and acute preoperative normovolaemic haemodilution in infants undergoing craniostomosis surgery. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(5):392–396.
43. Rohling RG, Haers PE, Zimmerman AP. Multimodal strategy for reducing homoologous transfusions in craniomaxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28:137–142.
44. Vega RA, Lyon C, Kierce JF, Tye GW, Ritter AM, Rhodes JL. Minimizing transfusion requirements for children undergoing craniostomosis repair: the CHoR protocol. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;1:6.
45. Громова ВВ, Имаев АА, Лубнин АЮ. Применение препаратов человеческого рекомбинантного эритропоэтина как метод кровосбережения в нейрохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;4:19–23. URL: <http://www.medlit.ru/journal/207> (дата обращения к источнику: 05.03.2015).
46. Killian A. Children using recombinant human erythropoietin. *Pediatr Pharm*. 2002;8:11.
47. Naran S, Cladis F, Fearon J, Bradley J, Michelotti B, Cooper G, Cray J et al. The safety of preoperative erythropoietin in surgical reconstruction of the cranial vault: 8 year retrospective review and analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(2):305–310.
48. Brandt RJ, Avner DE, Hickman OR, Watkins SL. The safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Nephrology*. 1999;13(2):143–147.
49. Батман ЮА, Головкин ОК, Стрюковская ЕА, Егорова УА, Павлюченко ВВ. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобиокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2011; 154.
50. Пилипенко ЮН. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009. 19 с.