

Сочетанное применение эритропоэтина и препаратов железа для коррекции постгеморрагической анемии у родильниц: систематический обзор и метаанализ

The combined use of erythropoietin and iron preparations for the management of postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis

Н.А. Барковская^{1,2,*}, Е.М. Шифман^{3,4}, Д.Н. Проценко^{4,5}

N.A. Barkovskaya^{1,2,*}, E.M. Shifman^{3,4}, D.N. Protsenko^{4,5}

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», Дзержинск, Россия

² Dzerzhinsk Perinatal Center, Dzerzhinsk, Russia

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

⁵ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁵ Moscow's Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

Реферат

Abstract

АКТУАЛЬНОСТЬ: Относительно эффективности эритропоэтина в сочетании с пероральной ферротерапией для коррекции послеродовой анемии имеются ограниченные данные. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить эффективность эритропоэтина в сочетании с пероральными добавками железа по сравнению с пероральной ферротерапией у родильниц, перенесших послеродовое кровотечение. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В MEDLINE, Scopus, EBSCOhost и 5 других баз (с января 1980 г. по февраль 2023 г.) проведен поиск статей о применении пероральных препаратов железа в комбинации с эритропоэтином и без него для лечения постгеморрагической анемии у родильниц. Первичные конечные точки: уровень гемоглобина, прирост гемоглобина, гематокрит, число гемотранфузий, вторичные: уровень ферритина, сывороточного железа, способность к лактации. Анализ выполнен в соответствии с руководством PRISMA, 2020. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Проанализировано 4 исследования, 198 женщин. При использовании эритропоэтина в сочетании с пероральной ферротерапией накопленное значение прироста концентрации гемоглобина через 5 дней, 2 нед. от начала лечения значимо выше по сравнению с контролем

INTRODUCTION: There are limited data on the effectiveness of erythropoietin in combination with oral ferrotherapy for the management of postpartum anemia. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of erythropoietin in combination with oral iron compared with oral ferrotherapy in puerperas with postpartum haemorrhage. **MATERIALS AND METHODS:** MEDLINE, Scopus, EBSCOhost and 5 other databases (January 1980 to February 2023) were searched for articles on the use of oral iron in combination with and without erythropoietin for the treatment of post-hemorrhagic anemia in puerperas. Primary outcomes: hemoglobin level, hemoglobin increase, hematocrit, number of blood transfusions, secondary outcomes: ferritin level, serum iron, lactation capacity. The analysis was carried out in accordance with the PRISMA guidelines, 2020. **RESULTS:** 4 studies were analyzed, 198 women were included. When using erythropoietin in combination with oral ferrotherapy, the cumulative value of the increase in hemoglobin concentration after 5 days, 2 weeks of treatment was significantly higher compared with the control group (mean difference [MD]: 11.83 g/L, 95% CI 4.43–19.23; $p = 0.002$, MD 10.13 g/L, 95% CI 4.97–15.29; $p = 0.0001$), respectively.



(разность средних, mean difference [MD] 11,83 г/л, 95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 4,43–19,23; $p = 0,002$; MD 10,13 г/л; 95% ДИ 4,97–15,29; $p = 0,0001$) соответственно. Накопленное среднее значение концентрации гемоглобина через 40 дней значимо выше в группе эритропоэтина (MD 11,00 г/л, 95% ДИ 1,70–20,30; $p = 0,02$). Накопленное среднее значение гематокрита через 2 нед. значимо выше в группе эритропоэтина (MD 3,35%, 95% ДИ 0,31–6,39; $p = 0,03$). Применение эритропоэтина в комбинации с пероральной ферротерапией снижает вероятность гемотрансфузии (относительный риск 0,12, 95% ДИ 0,02–0,95; $p = 0,04$). **ВЫВОДЫ:** Показан более быстрый гематологический ответ при сочетанном применении эритропоэтина с пероральной ферротерапией по сравнению с монотерапией препаратами железа при коррекции постгеморрагической анемии у родильниц. Требуется дальнейшие исследования с достаточными объемами выборок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: послеродовой период, железодефицитная анемия, препараты железа, эритропоэтин, гемотрансфузия, систематический обзор, метаанализ

* *Для корреспонденции:* Барковская Наталья Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород; ОАР ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», Дзержинск, Россия; e-mail: bar-natalya@mail.ru; teh@arfpoint.ru

✉ *Для цитирования:* Барковская Н.А., Шифман Е.М., Проценко Д.Н. Сочетанное применение эритропоэтина и препаратов железа для коррекции постгеморрагической анемии у родильниц: систематический обзор и метаанализ. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;4:72–89. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-72-89>

📅 *Поступила:* 18.06.2023

📅 *Принята к печати:* 04.09.2023

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.10.2023

The cumulative mean hemoglobin concentration after 40 days of treatment was significantly higher in the erythropoietin group (MD 11.00 g/L, 95 % CI 1.70–20.30; $p = 0.02$). The cumulative mean hematocrit after 2 weeks of treatment was significantly higher in the erythropoietin group (MD 3.35 %, 95 % CI 0.31–6.39; $p = 0.03$). The use of erythropoietin in combination with oral iron reduces the likelihood of blood transfusion (relative risk 0.12, 95 % CI 0.02–0.95; $p = 0.04$). **CONCLUSIONS:** A faster hematological response was shown with the combined use of erythropoietin with oral ferrotherapy compared with monotherapy with iron preparations in the management of postpartum anemia. Further studies with sufficient sample sizes are required.

KEYWORDS: postpartum period, iron deficiency anemia, iron preparations, erythropoietin, blood transfusion, systematic review, meta-analysis

* *For correspondence:* Natalya A. Barkovskaya — PhD in medicine, Teaching Assistant, Department of Anaesthesiology, reanimatology and transfusiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Head of the department of Anaesthesiology and Intensive care, Dzerzhinsk Perinatal Center, Dzerzhinsk, Russia; e-mail: bar-natalya@mail.ru; teh@arfpoint.ru

✉ *For citation:* Barkovskaya N.A., Shifman E.M., Protsenko D.N. The combined use of erythropoietin and iron preparations for the management of postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. Annals of Critical Care. 2023;4:72–89. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-72-89>

📅 *Received:* 18.06.2023

📅 *Accepted:* 04.09.2023

📅 *Published online:* 31.10.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-72-89

Введение

Послеродовая анемия, определяемая как концентрация гемоглобина менее 100 г/л, является распространенной проблемой в акушерстве. Несмотря на упреждающую активизацию эритропоэза в конце III триместра, в послеродовом периоде не всегда наблюдается адекватный ответ на ферротерапию. Во многих случаях послеродовая анемия представлена постгеморрагической

анемией на фоне предсуществующей железодефицитной анемии (ЖДА).

Еще в 1992 г. в исследовании A. Nuch et al. [1] было показано, что рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО) в сочетании с пероральной ферротерапией при послеродовой ЖДА усиливал эндогенный эритропоэз сверх физиологической скорости восстановления. Теми же авторами высказано мнение, что у родильниц на грани средней и тяжелой анемии (Hb 70–85 г/л)

существует возможность избежать переливания крови путем применения ЭПО в составе комплексной терапии. Таким образом, ЭПО в сочетании с препаратами железа можно рассматривать в качестве кровесберегающих методов. В современной акушерской популяции частота послеродовых кровотечений, требующих гемотрансфузий, увеличивается. Однако большей части женщин требуется только одна доза эритрокомпонента [2], и во многих случаях гемотрансфузий (с их потенциальными рисками и осложнениями) можно избежать путем внедрения альтернативных методов, в том числе использованием ЭПО в комплексной терапии постгеморрагической анемии у рожениц.

В метаанализе V. Markova et al. [3] проведена оценка эффективности/вреда доступных методов лечения послеродовой ЖДА: пероральных и парентеральных препаратов железа, применения ЭПО и гемотрансфузии. Однако в полной мере оценить эффективность препаратов ЭПО авторам не удалось из-за отсутствия доказательств.

Результаты нашего предыдущего метаанализа [4] показали значимый положительный эффект применения ЭПО в сочетании с внутривенной ферротерапией на прирост гемоглобина (ΔHb) через 2 нед. у данной категории пациенток. Влияние ЭПО на потребность в гемотрансфузии оценить не удалось из-за крайне ограниченных данных.

Клинический вопрос: позволяет ли сочетанное применение ЭПО с пероральными препаратами железа повысить эффективность лечения и сократить число гемотрансфузий у рожениц, перенесших патологическое/массивное послеродовое кровотечение?

Цель исследования

Целью обзора является оценка эффективности применения эритропоэстимулирующих препаратов в сочетании с пероральными добавками железа по сравнению с пероральной ферротерапией у рожениц, перенесших послеродовое кровотечение.

Материалы и методы

Источники данных и стратегия поиска

Обзор представлен в соответствии с руководством Preferred Reporting Items for Systematic reviews

and Meta-Analyses (PRISMA), 2020 [5], и обновленными критериями оценки качества систематических обзоров Assessment of Multiple Systematic Reviews-2 (AMSTAR-2) [6]. Протокол обзора не зарегистрирован. Этическое одобрение не требуется, поскольку проводится анализ ранее опубликованных данных.

Для включения исследований в обзор в них должны быть изучены следующие схемы коррекции ЖДА у рожениц: ЭПО (независимо от пути введения) + пероральный препарат железа. Приемлемый компаратор — пероральная ферротерапия. При использовании другого компаратора (в том числе внутривенной ферротерапии с дальнейшим переходом на пероральный препарат) исследования исключались. Сочетанное применение витаминов и/или минералов не рассматривалось как вмешивающийся фактор, способный оказать значимое влияние на результаты лечения.

Типы исследований, включенных в обзор: опубликованные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и интервенционные исследования с сопоставимыми группами сравнения, в которых сообщается о применении пероральных препаратов железа в комбинации с ЭПО или без него для коррекции послеродовой ЖДА. Языковых ограничений не предусмотрено.

Критерии включения исследований:

- исследования должны сообщать по крайней мере об одном из следующих исходов: гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht) на принятых этапах наблюдения, число гемотрансфузий, показатели обмена железа, клинические признаки анемии, способность к лактации, побочные реакции изучаемых препаратов;
- временные рамки: до 42 дней после родов;
- РКИ, опубликованные в виде резюме, считались приемлемыми при достаточном объеме информации.

Критерии исключения исследований: наблюдательное исследование, отсутствие группы контроля, описание клинических случаев, низкое методологическое качество.

Участники/изучаемая популяция:

- Критерии включения: роженицы с ЖДА¹ средней или тяжелой степени, перенесшие ранее послеродовое кровотечение².
- Критерии исключения: анемия, не связанная с дефицитом железа; гипертензивные расстройства во время беременности; реинфузия эритроцитов, сепсис, заболевания костного мозга, онкопатология, информированный отказ от гемотрансфузии.

¹ Послеродовая анемия (определение ВОЗ) — $\text{Hb} < 110 \text{ г/л}$ через неделю после родов и $\text{Hb} < 120 \text{ г/л}$ в течение 1 года после родов.

² Раннее послеродовое кровотечение $\geq 500 \text{ мл}$ при естественных родах и $\geq 1000 \text{ мл}$ при оперативном родоразрешении, или любой клинически значимый объем кровопотери, приводящий к гемодинамической нестабильности в течение 24 ч после вагинальных родов или кесарева сечения.

Первичные конечные точки метаанализа:

- гематологический ответ (концентрация Hb в группах через 5, 14 и 40 дней от начала терапии; Δ Hb и концентрация Ht через 5 и 14 дней от начала терапии). Формат представления данных — средние значения и стандартные отклонения (M [SD]);
- число гемотрансфузий/количество событий (временные рамки: 14 дней).

Вторичные конечные точки метаанализа:

- концентрация сывороточного ферритина (СФ), сывороточного железа (СЖ) через 5 дней от начала терапии;
- число пациенток с лактацией/количество событий (временные рамки: 40 дней);
- число, вид и исход побочных реакций и нежелательных явлений препаратов железа и ЭПО.

Стратегия поиска. Проведен поиск в MEDLINE, Scopus, EBSCOhost (Academic Search Premier), WoS Core collection, LILACS (www.bireme.br), IBECs (с 1 января 1980 г. по февраль 2023 г.). Стратегия поиска адаптирована для каждой базы данных, использованы запросы на английском языке: «anemia» OR Anaemia»; «erythropoietin»; «epoetin», «rHuEPO»; «rhupo»; «iron», «oral iron» «postpartum OR postnatal OR puerperium anaemia». Выполнен запрос в регистре ClinicalTrials.gov. Ограничений по языку и году публикации не предусмотрено. Проведен поиск в русскоязычных базах данных: eLIBRARY.RU и Google Scholar (с 1 января 1980 г. по февраль 2023 г.). Использованы запросы на русском языке: «эритропозтин», «ЭПО», «препараты железа», «послеродовая анемия».

Проверены предыдущие систематические обзоры, относящиеся к исследовательскому вопросу [3, 7], проведен поиск по спискам литературы.

Выявленные в результате поиска названия и резюме исследований проверены двумя рецензентами на предмет соответствия требованиям. На 3-м этапе два независимых рецензента провели оценку соответствия полных текстов критериям включения. Спорные вопросы решались консенсусом с привлечением 3-го рецензента.

Извлечение данных и управление данными

Информация о вмешательствах, подлежащих извлечению, включала: тип препарата, комбинированную терапию (ЭПО + пероральный препарат железа), монотерапию пероральными препаратами железа, дозу, путь введения, продолжительность лечения и наблюдения. Оцифровка графических данных выполнена с помощью программы WebPlotDigitizer [8]. Показатели Hb, СФ, СЖ (и их отклонения) извлечены в единицах, указанных авторами и переведены в г/л, мкг/л и мкмоль/л соответственно. Результаты, представленные авторами в виде медианы и интерквартильного размаха (концентрации Hb, Ht [1, 9] СФ, СЖ на 5-й день терапии [9]), преоб-

разованы нами в M (SD), что обеспечило возможность проведения метаанализа. Аргументы, на которых была основана процедура преобразования недостающих данных для метаанализа:

1. Выборка значений Hb и Ht имеет приблизительно нормальное распределение (проанализированы многочисленные архивные базы данных предыдущих исследований).
2. У нормально распределенной случайной величины среднее значение (математическое ожидание) и значение медианы совпадают. Выборочное значение медианы в этом случае можно использовать как несмещенную оценку среднего значения переменной.
3. Выборочный коэффициент вариации Hb и Ht в рамках одной выборки практически одинаков.
4. Путем анализа баз данных пациенток акушерского профиля удалось приблизительно связать диапазон значений коэффициента вариации и «гематологическую» характеристику выборки. Если исследование касается проблем, не имеющих отношения к кровопотере, коэффициент вариации составляет 7–9%. Если исследуются до- и послеродовые кровотечения, среди которых *nearmiss* составляет малую долю или полностью отсутствует, коэффициент вариации равен 12–14%. При тяжелых массивных кровотечениях коэффициент вариации Hb и Ht составляет более 20% (22–24%).
5. В соответствии с одной из теорем о свойствах нормального распределения сумма (или разность) двух нормально распределенных случайных величин также имеет нормальное распределение.
6. В соответствии с одной из теорем о свойствах статистических параметров нормально распределенных случайных величин, выборочное математическое ожидание (среднее значение) суммы (разности) двух нормально распределенных случайных величин равно сумме (разности) математического ожидания этих величин.

Опираясь на 6 аргументов, изложенных выше, данные для метаанализа дополнялись следующим образом:

- если известно исходное среднее значение и среднее значение дельты к 5-м суткам или через 2 нед., то, суммируя эти две величины, можно получить абсолютное значение Hb и Ht в этих же точках времени;
- коэффициент вариации для данной категории пациенток был принят равным 14% (кровотечения есть, но не *nearmiss*);
- если известно (или оценено) среднее значение Hb или Ht, но не указано его стандартное отклонение, данный параметр оценивался как 14% от известного среднего значения.

Для дихотомических исходов извлечено количество событий и участников в каждой группе.

Оценка качества исследований и риска смещения

Оценка методологического качества и риска смещения в каждом из включенных исследований проводилась двумя независимыми экспертами с использованием обновленного Кокрановского инструмента оценки риска систематической ошибки для РКИ (Risk-Of-Bias 2 [ROB-2]) [10, 11]. Риск смещения оценивался как «низкий», «некоторые опасения» или «высокий риск» по 5 доменам (D1–5): D1 — риск смещения в процессе рандомизации; D2 — риск смещения из-за отклонений от намеченных вмешательств; D3 — риск смещения из-за неполных данных о результатах; D4 — риск смещения при измерении результата; D5 — выборочная отчетность.

По каждому исследованию выносилось общее суждение о риске смещения с графическим представлением данных с помощью онлайн инструмента статистической среды R (Risk-of-bias VISualization (robvis)) [12]. Ответы на сигнальные вопросы, алгоритмы оценки и пояснения экспертов доступны в дополнительном файле S1: <https://data.mendeley.com/datasets/gx2pdpts36/1>

Статистический анализ

Проведен классический попарный метаанализ результатов, полученных из 4 доступных исследований. Анализ и синтез извлеченных данных проводился с применением программы RevMan v5.4.1 [13]. Формат представления результатов — форест-графики с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Кумулятивная оценка эффекта представлена:

- разностью накопленных средних значений концентрации Hb в исходной точке измерения и через 5, 14 и 40 дней от начала терапии;
- накопленным средним значением Δ Hb между исходной точкой измерения и через 5 и 14 дней от начала терапии;
- разностью накопленных средних значений Ht в исходной точке измерения и через 5 и 14 дней от начала терапии;
- разностью накопленных средних значений концентрации СФ, СЖ через 5 дней от начала терапии.

Накопленные оценки (разность средних, mean difference [MD]) сопровождалась указанием их 95% ДИ. Статистическая значимость гетерогенности аккумулярованных выборок проверена с помощью Q-критерия Кокрейна. Для количественной оценки гетерогенности использован индекс I^2 . Для анализа дихотомических исходов (применение гемотрансфузии, способность к лактации) рассчитывались показатели относительного риска (ОР) с 95% ДИ.

Результаты исследования

Выбор исследований

При поиске по базам данных найдено 865 записей. После удаления дубликатов проведен скрининг 739 записей (715 исключены после анализа названия и реферата). Из 24 потенциально приемлемых исследований в итоге оценено 23 полнотекстовых документа, из них 19 исключены с указанием причины [14–32] (файл S2: <https://data.mendeley.com/datasets/gx2pdpts36/1>). Причины исключения: несоответствующий дизайн, дублирующие данные, несоответствие схем лечения вопросу обзора, низкое методологическое качество. Один полнотекстовый отчет не получен [33].

При выборе исследований не учитывались различия в способах введения ЭПО (подкожно/внутривенно), поскольку мы предположили, что это не окажет значимого влияния на изучаемые эффекты. Отбор публикаций проведен в соответствии с руководством PRISMA, 2020 [5] (рис. 1), в итоге 4 исследования включены в качественный и количественный анализ.

Описание исследований, включенных в метаанализ

В обзор включены 4 исследования: A. Huch et al., 1992 [1], G. Makrydimas et al., 1998 [9], J. Danko et al., 1990 [34], T. Hatzis et al., 2003 [35], два исследования проведены в Швейцарии [1, 34] и два — в Греции [9, 35] (табл. 1). Исследование T. Hatzis et al., 2003 [35], поддержано компанией Janssen-Cilag, в остальных трех работах источники финансирования не указаны.

Дизайн исследований: 2 РКИ (A. Huch et al., 1992 [1], G. Makrydimas et al., 1998 [9]), 1 пилотное исследование (J. Danko et al., 1990 [34]). В одном исследовании (T. Hatzis et al., 2003 [35]) использован метод подбора пар: каждая пациентка основной группы сопоставлена с контрольной, родившей в тот же день (интервенционное исследование с сопоставимыми группами сравнения). Контроль подбирался в соответствии с возрастом, уровнем Hb до родов и сроком гестации.

Все исследования являлись открытыми, проспективными, одноцентровыми. Число пациенток в группах — от 5 до 37. Средний возраст, паритет и срок гестации сопоставимы между группами. На 5-й день наблюдения проанализировано 198 родильниц с ЖДА, из них 99 получали ЭПО с пероральными препаратами железа, у 99 проводилась монотерапия пероральными препаратами железа.

Отсев зафиксирован в исследовании A. Huch et al., 1992 [1] на 14-й и 42-й дни (см. табл. 1), причина отсева — не обеспечена явка для лабораторного контроля. В двух исследованиях (A. Huch et al., 1992 [1] и T. Hatzis et al., 2003 [35]) сообщается об одинаковом соотношении вагинальных родов и кесарева сечения, в работах [9, 34] данные не указаны.

Идентификация исследований с помощью баз данных и регистров

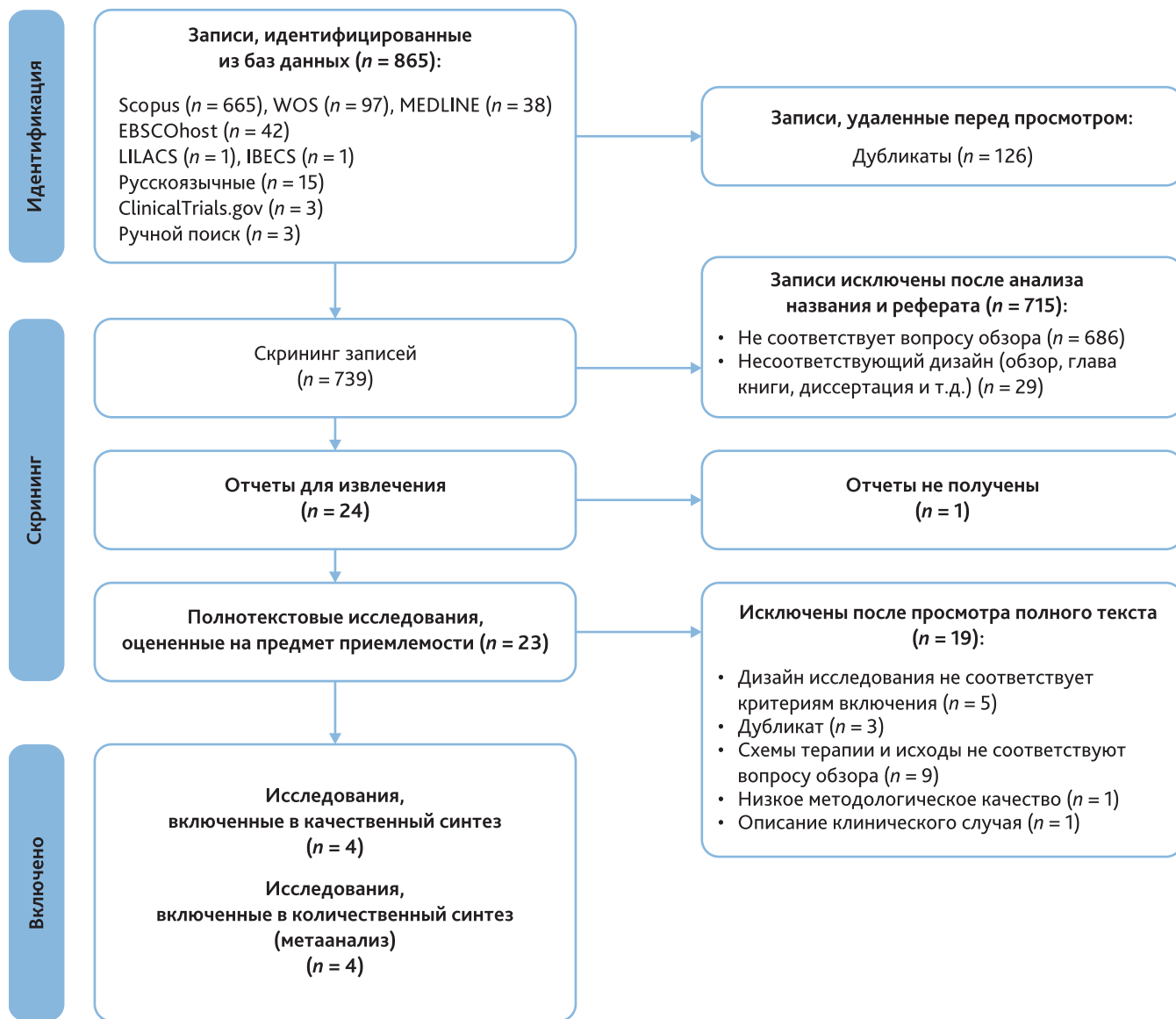


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований. (PRISMA, 2020)

Fig. 1. Study flow diagram. (PRISMA, 2020)

Концентрация Hb на момент начала исследования значимо не различалась между группами. В работе J. Danko et al., 1990 [34] исходный уровень Hb в основной и контрольной группах составил 67,8 (2,9) г/л против 74,8 (4,7) г/л. В исследовании A. Huch et al., 1992 [1] — 81,0 (10,0) г/л против 88,0 (8,0) г/л; T. Hatzis et al., 2003 [35] — 84,2 (1,7) г/л против 81,0 (14,0) г/л. Данные, представленные G. Makrydimas et al., 1998 [9] как медиана и интерквартильный размах, преобразованы нами в M (SD): 71,6 (10,0) г/л против 70,3 (9,8) г/л.

Схемы коррекции послеродовой ЖДА, использованные во включенных исследованиях, приведены в табл. 1. Режим введения первой дозы ЭПО: в работе T. Hatzis et al., 2003 [35] — сразу после родоразрешения, G. Makrydimas et al., 1998 [9] — в течение первых суток после родов, A. Huch et al., 1992 [1] и J. Danko et al., 1990 [34] — на 2-е сутки после родов. Из препаратов ЭПО в трех исследованиях [1, 34, 35] применялся Epoietin alfa, Eprex®. G. Makrydimas et al., 1998 [9] не указали ни коммерческое название, ни международное непатентованное наименование препарата. Однако

Таблица 1. Характеристики исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ

Table 1. Characteristics of included studies

Автор, год, страна	Дизайн	Рандомизировано (число)	Проанализировано (число)	Время между родами и 1-й дозой ЭПО	Критерии включения	Критерии не включения
J. Danko et al., 1990, Швейцария [34]	Пилотное	10	10:5/5	Со 2-го дня после родов	Пациентки с послеродовой ЖДА	Не указаны
A. Huch et al., 1992, Швейцария [1]	РКИ	74	74:37/37 (на 5-й день) 39:23/16 (на 14-й день) 15:10/5 (на 42-й день)	Со 2-го дня после родов	1. Hb < 100 г/л (на 1, 2 или 3-й дни после родов). 2. Возраст 20–32 года. 3. Отсутствие серьезных заболеваний, включая преэклампсию	Не указаны
G. Makrydimas et al., 1998, Греция [9]	РКИ	40	40:20/20	В 1-й день после родов	1. Hb < 100 г/л на 1-й день после родов. 2. Возраст 19–44 года. 3. Отсутствие серьезных заболеваний, включая преэклампсию	Не указаны
T. Hatzis et al., 2003, Греция [35]	Интервенционное с сопоставимыми группами сравнения	74	74:37/37	Сразу после родов	1. Hb < 110 г/л на момент родов. 2. Не отягощенный акушерский и соматический анамнез. 3. Одинаковое число КС в группах	Не указаны

eEPO — эндогенный эритропоэтин; Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; PLT — тромбоциты; rHuEPO — рекомбинантный человеческий эритропоэтин; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; п/к — подкожно; п/о — перорально; ПРК — послеродовые

данное исследование проведено в 1998 г., что означает в любом случае использование препарата 1-го поколения со сходными терапевтическими возможностями.

Можно отметить различия в курсовой дозе ЭПО, которая составила 210 000 МЕ в исследовании G. Makrydimas et al., 1998 [9] против 20 000 МЕ в трех остальных работах [1, 34, 35]. В аккумулируемых исследованиях использованы варианты подкожного [9], внутривенного [35] и сочетанного применения ЭПО [1, 34] (см. табл. 1). В группах контроля применялись препараты перорального железа в моноварианте (файл S3: <https://data.mendeley.com/datasets/gx2pdpts36/1>).

Отмечены различия в типах препарата и курсовой дозе (800–8000 мг). В двух исследованиях [1, 34] применялся сульфат железа (II), Gyno-Tardyferon (Robapharm), в исследовании T. Hatzis et al., 2003 [35] — железа протеин сукциниллат (Legofer: Elpen). В работе G. Makrydimas et al., 1998 [9] указан «препарат перорального железа с фолиевой кислотой», применялась высокая курсовая доза (8000 мг).

Информации относительно приверженности к терапии в исследованиях не представлено. Период наблюдения в двух исследованиях составил 40 дней [9, 35], в одном — 42 дня [1], в пилотном исследовании J. Danko

Группа вмешательства, <i>n</i>	Контрольная группа, <i>n</i>	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Срок наблюдения
Группа 1 (<i>n</i> = 5) epoietin alfa Eprex, Cilag, Schaf-fhausen 60 МЕ/кг в течение 5 дней (в/в в 1-й день, далее п/к) + п/о железо (Супо-Tardyferon) 160 мг/день	Группа 2 (<i>n</i> = 5) п/о железо (Супо-Tardyferon) 160 мг/день	Hb, Rt (на 1, 2, 5 и 14-й дни)	1. Уровень АД в динамике. 2. Побочные эффекты ЭПО	14 дней
Группа 1 (<i>n</i> = 37) epoietin alfa Eprex, Cilag, Schaf-fhausen 4000 МЕ ежедневно N5 (1-я доза в/в, остальные 4 — п/к) + п/о железо (Супо-Tardyferon) 160 мг/сут 5 дней после родов	Группа 2 (<i>n</i> = 37) п/о железо (Супо-Tardyferon) 160 мг/сут 5 дней после родов	Rt, Hb, Ht, PLT, СФ на 5,14 и 42-й дни после родов	1. Клинические признаки анемии (5, 14 и 42-й дни). 2. Побочные эффекты ЭПО, п/о железа. 3. Способность к лактации. 4. Потребность в гемотрансфузии	42 дня
Группа А (<i>n</i> = 20) rHuEPO п/к 200 МЕ/кг/сут в течение 15 дней + п/о железо 200 мг/сут в течение 40 дней	Группа В (<i>n</i> = 20) п/о железо 200 мг/сут в течение 40 дней	1. АД, t ^o C, ЭКГ (1, 15 и 40-й дни). 2. Hb, Ht, PLT, СЖ, СФ, ОЖСС, B ¹² , eEPO, креатинин (на 1, 3, 5, 10, 15 и 40-й дни после родов). 3. Потребность в гемотрансфузии	1. Симптомы анемии, способность к лактации. 2. Побочные эффекты ЭПО. 3. Психологическое благополучие. 4. Длительность пребывания в больнице. 5. Материнская смертность	40 дней
Группа ЭПО (<i>n</i> = 37) Epoietin alfa (Eprex) 300 МЕ/кг/сут в/в однократно!) + Legofer: Eprex (80 mg Fe+++)/сут перорально в течение 40 дней после родов	Группа контроля (<i>n</i> = 37) Legofer: Eprex (80 mg Fe+++)/сут перорально в течение 40 дней после родов	1. Hb через 4 и 40 дней после родов. 2. Частота гемотрансфузий после родов	1. Клинические признаки анемии. 2. Частота ПРК. 3. Проблемы с лактацией. 3. АД (через 2 ч после родов, на 4, 40-й день). 3. Побочные эффекты и НЯ ЭПО и п/о железа	40 дней

ский эритропозтин; в/в — внутривенно; ЖДА — железодефицитная анемия; КС — кесарево сечение; МЕ — международные единицы; НЯ — довое кровотечение; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СЖ — сывороточное железо; СФ — сывороточный ферритин.

et al., 1990 [34] — 14 дней. Побочных эффектов и нежелательных явлений при терапии препаратами ЭПО и перорального железа авторы не указали.

В отношении гематологического ответа: результаты всех 4 исследований являются однонаправленными. A. Nuch et al., 1992 [1] показали более значимый ΔHb в группе ЭПО по сравнению с контролем на 5, 14 и 42-й дни (9,4 г/л против 5,0 г/л; 28,6 г/л против 21,0 г/л; 47,0 г/л против 31,6 г/л соответственно). По данным G. Makrydimas et al., 1998 [9], ΔHb на 5-й день составил 22,0 г/л в группе, получавшей ЭПО, против 7,0 г/л в контрольной группе. T. Hatzis et al., 2003 [35]

показали, что однократная внутривенная доза 20 000 МЕ ЭПО сразу после родов значительно увеличивает уровень Hb и эффект сохраняется не менее 40 дней. J. Danko et al., 1990 [34] также выявили более резкое повышение Hb у женщин, получавших ЭПО.

Относительно потребности в гемотрансфузии: в исследовании T. Hatzis et al., 2003 [35] 6 женщин (16%) в группе контроля получили гемотрансфузию, при этом в группе ЭПО переливание крови не потребовалось. G. Makrydimas et al., 1998 [9] сообщили о двух гемотрансфузиях у родильниц контрольной группы. В исследованиях [1, 34] гемотрансфузии не потребовались.

В исследовании G. Makrydimas et al., 1998 [9] в группе ЭПО 19/20 женщин были способны к лактации по сравнению только с 10/20 в группе контроля. Та же тенденция прослеживается в работе T. Hatzis et al., 2003 [35] — проблемы с лактацией возникли у 4/37 родильниц в группе ЭПО против 18/37 в группе контроля. A. Huch et al., 1992 [1] не выявили нарушений лактации ни у одной пациентки. В исследовании J. Danko et al., 1990 [34] данные не представлены.

Таким образом, в отношении гематологического ответа на терапию ЭПО во всех включенных исследованиях результаты оказались однонаправленными. Относительно потребности в гемотрансфузии и способности к лактации результаты рассматриваемых испытаний не согласуются.

Учитывая малую статистическую мощность включенных исследований, неизбежные различия в величине выявленного эффекта, а также несогласованность по ряду конечных точек, существует необходимость в получении обобщенной оценки величины эффекта путем проведения метаанализа.

Методологическое качество и риск смещения исследований

Риск смещения оценен по пяти доменам с помощью обновленного Кокрановского инструмента ROB-2 [11] (рис. 2, 3), файл S4: <https://data.mendeley.com/datasets/gx2pdpts36/1>

При оценке отклонений в процессе рандомизации (домен 1) в двух исследованиях (пилотное исследование J. Danko et al., 1990 [34] и исследование T. Hatzis et al., 2003 [35] с сопоставимыми группами сравнения) выявлен «высокий» риск смещения, в остальных двух испытаниях отмечены «некоторые опасения».

Высокий риск смещения из-за отклонений от намеченных вмешательств выявлен в исследовании J. Danko et al., 1990 [34], в остальных трех испытаниях градация по указанному домену представлена как «некоторые опасения». Во всех четырех исследованиях по 3, 4 и 5-му доменам (учитывающим полноту данных о результатах, предвзятость при измерении результатов и выборочную отчетность) риск смещения оценен нами как «низкий».

Общее суждение о риске смещения для каждого включенного исследования выносилось соответствии с алгоритмом ROB-2 [36]. Исследования J. Danko et al., 1990, [34] и T. Hatzis et al., 2003 [35] определены как подверженные «высокому риску смещения», поскольку хотя бы в одной области был выявлен «высокий риск». Смещение в двух других исследованиях: A. Huch et al., 1992 [1], G. Makrydimas et al., 1998 [9] вызывает «некоторые опасения», учитывая аналогичную интерпретацию риска в них по первым двум доменам.

Таким образом, нами обоснована клиническая и методологическая приемлемость статистического объединения результатов всех четырех включенных в систематический обзор исследований.

Количественный синтез результатов

Для синтеза результатов нами выбрана модель со случайными эффектами, несмотря на малое число исследований ($n = 4$), а также идентичные характеристики участников. При этом мы опирались на следующие аргументы:

- методологические: в отношении дизайна — выявлены существенные различия между аккумулируемыми исследованиями, 1 из них не являлось РКИ (парный контроль) и 1 — пилотное, с крайне малой численностью выборок;
- клинические: во включенных исследованиях применялся разный путь введения ЭПО (варианты подкожного, внутривенного и сочетанного применения), кроме того, выявлены различия в продолжительности лечения и дозировках ЭПО и препаратов перорального железа (см. табл. 1), файл S3: <https://data.mendeley.com/datasets/gx2pdpts36/1>

В дальнейшем выбор модели был подтвержден рассчитанными статистиками для каждого исследуемого показателя ($p < 0,05$ в тесте χ^2 , $I^2 > 40\%$).

Метаанализ первичных конечных точек

Анализ 1.1. Исходные показатели гемоглобина до начала терапии (г/л)

Накопленное среднее значение концентрации Hb перед началом терапии (рис. 4) оказалось незначительно выше в группе контроля, без статистически значимых различий с группой ЭПО (MD $-2,51$ г/л, 95% ДИ $-7,96-2,95$; $p = 0,37$). Включенные исследования согласуются, вес у всех исследований примерно одинаковый.

Анализ 1.2. Разность концентраций гемоглобина (Δ Hb) через 5 дней от начала лечения (г/л)

Результат метаанализа показал, что накопленное среднее значение Δ Hb через 5 дней от начала лечения (рис. 5) выше в группе, получавшей ЭПО (MD $11,83$ г/л, 95% ДИ $4,43-19,23$), что подтверждено статистически ($p = 0,002$).

Анализ 1.3. Абсолютные значения гемоглобина через 5 дней от начала лечения (г/л)

При использовании ЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа накопленное среднее значение концентрации Hb через 5 дней от начала терапии (рис. 6) оказалось выше в группе, получавшей ЭПО (MD $6,89$ г/л, 95% ДИ $-3,07-16,85$), однако без статистически значимого различия по сравнению с контролем ($p = 0,18$). Исследования хорошо согласуются, ДИ перекрываются.

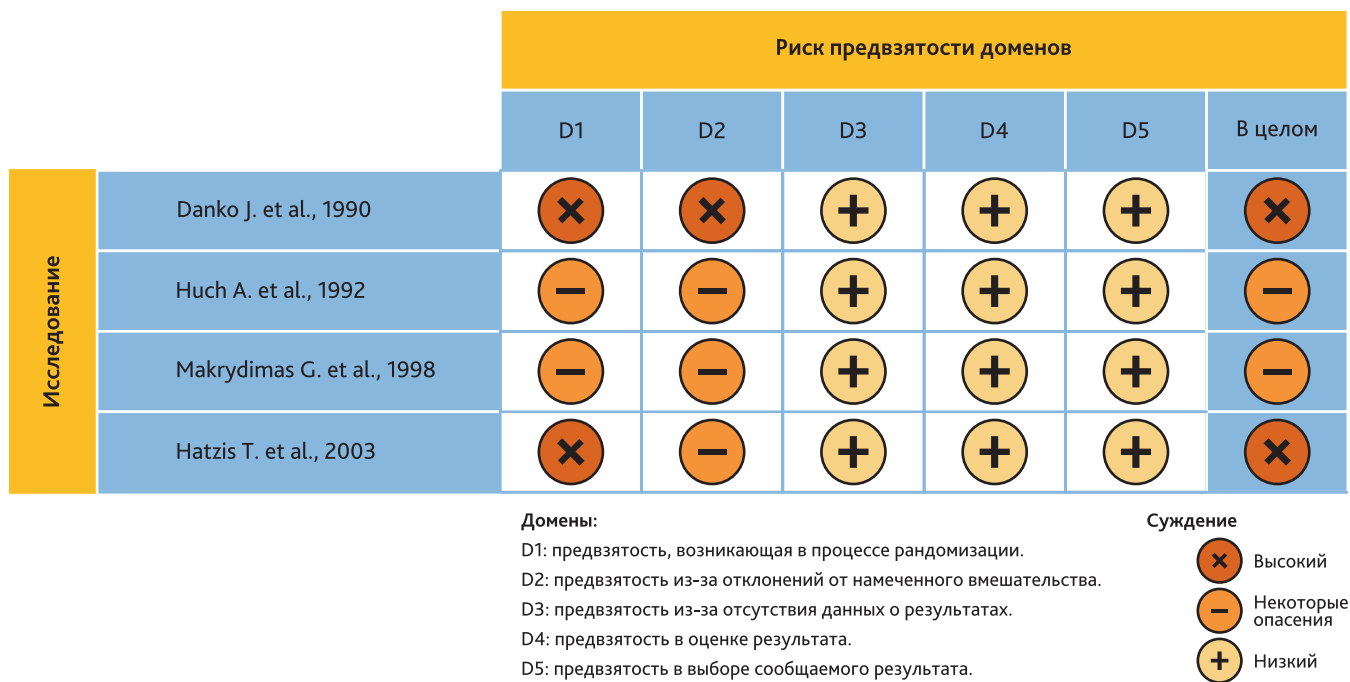


Рис. 2. График риска смещения (ROB-2)

Представлены суждения авторов по каждому домену риска смещения для всех включенных исследований.

Fig. 2. Traffic light plot (ROB-2)

This plot displays the authors' judgments on each domain of bias risk for all included studies.

Анализ 1.4. Разность концентраций гемоглобина через 2 недели от начала лечения (г/л)

Результат метаанализа показал, что накопленное среднее значение ΔНб через 2 нед. от начала лечения (рис. 7) выше в группе, получавшей ЭПО (MD 10,13 г/л, 95% ДИ 4,97–15,29), что подтверждено статистически ($p = 0,0001$).

Учитывая всего 2 исследования, вошедшие в данный анализ, проверена модель с фиксированным эффектом, которая показала аналогичный результат.

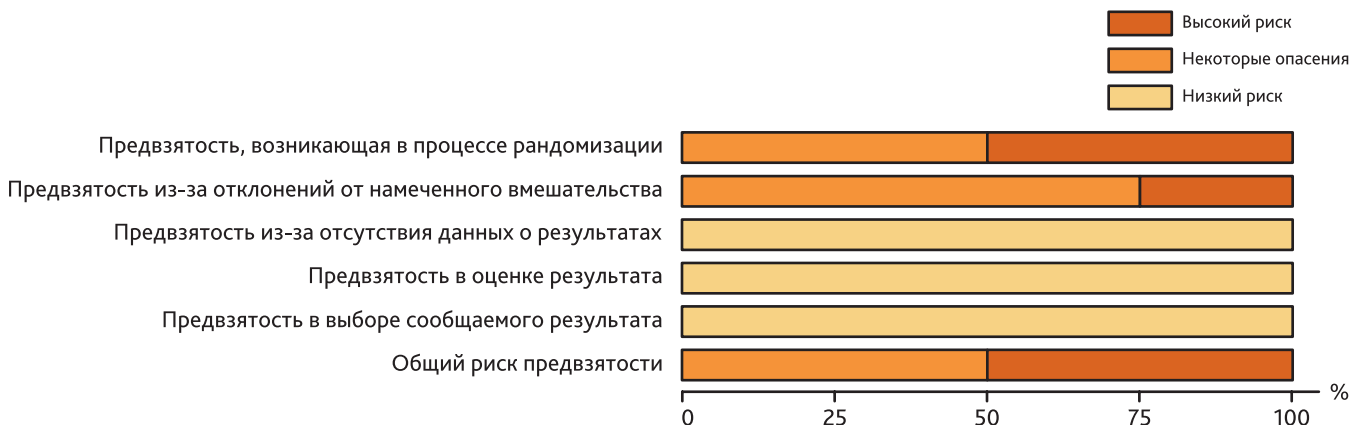


Рис. 3. Резюме риска смещения (ROB-2)

Риск смещения основан на суждении авторов по каждому домену и выражен в % от всех включенных исследований.

Fig. 3. Summary plot (ROB-2)

Risk of bias is based on the authors' judgments for each domain and is expressed as a percentage of all included studies.

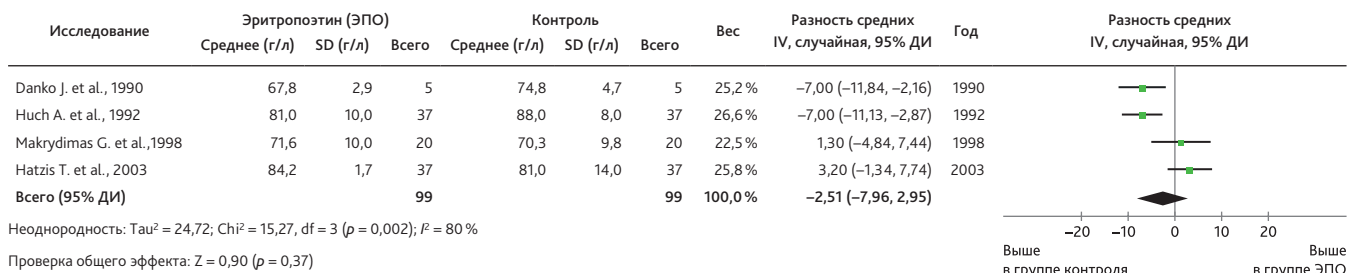


Рис. 4. Анализ 1.1. Исходные показатели гемоглобина до начала лечения (г/л). Модель со случайными эффектами
 Fig. 4. Analysis 1.1. Baseline hemoglobin levels before treatment (g/L). Random effects model

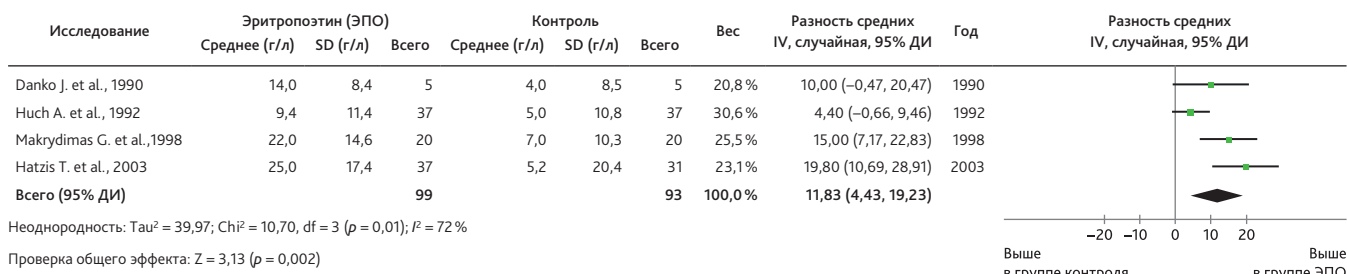


Рис. 5. Анализ 1.2. Разность концентраций гемоглобина (ΔHb, г/л) через 5 дней от начала лечения. Модель со случайными эффектами
 Fig. 5. Analysis 1.2. Hemoglobin increment (ΔHb, g/L) after 5 days. Random effects model

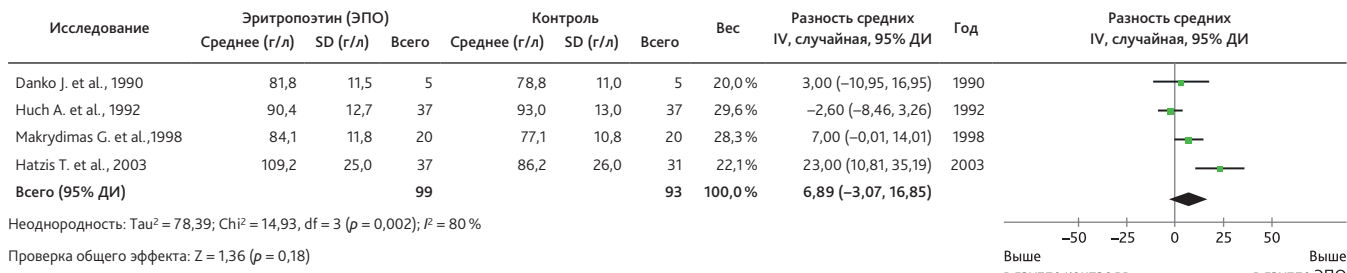


Рис. 6. Анализ 1.3. Абсолютное значение гемоглобина (г/л) через 5 дней от начала лечения. Модель со случайными эффектами
 Fig. 6. Analysis 1.3. Absolute hemoglobin concentration (g/L) after 5 days of treatment. Random effects model.

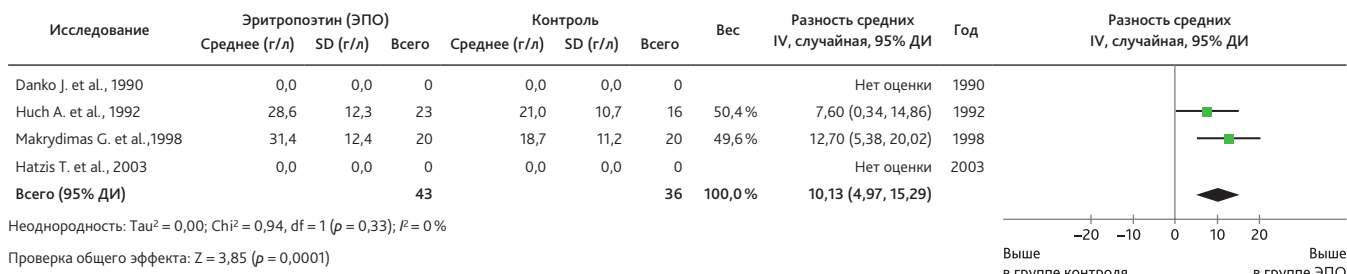


Рис. 7. Анализ 1.4. Разность концентраций гемоглобина (ΔHb, г/л) через 2 нед. от начала лечения. Модель со случайными эффектами
 Fig. 7. Analysis 1.4. Difference in hemoglobin concentration (ΔHb, g/L) after 2 weeks of treatment. Random effects model

Анализ 1.5. Абсолютные значения гемоглобина через 2 недели от начала лечения (г/л)

При использовании ЭПО в комбинации с препаратами перорального железа накопленное среднее значение концентрации Hb через 2 нед. от начала терапии (рис. 8) оказалось выше в группе, получавшей ЭПО (MD 7,55 г/л, 95% ДИ -5,58-20,67), но без статистически значимого различия по сравнению с контролем ($p = 0,26$). В данном случае целесообразность использования модели со случайными эффектами подтверждается рассчитанными статистиками ($p < 0,05$ в тесте χ^2 , $I^2 = 76\%$).

Анализ 1.6. Абсолютные значения гемоглобина через 40 дней от начала лечения (г/л)

При использовании ЭПО в комбинации с препаратами перорального железа накопленное среднее значение концентрации Hb через 40 дней от начала терапии (рис. 9) оказалось статистически значимо выше в группе, получавшей ЭПО (MD 11,00 г/л, 95% ДИ 1,70-20,30; $p = 0,02$).

Анализ 1.7. Исходные показатели гематокрита до начала терапии (%)

Накопленное среднее значение Ht перед началом терапии (рис. 10) оказалось незначительно выше в группе контроля, без статистически значимых различий с группой ЭПО (MD -0,88%, 95% ДИ -3,62-1,86; $p = 0,53$). Вес у обоих исследований примерно одинаковый. В данный анализ вошли только 2 исследования, однако корреляция с исходным накопленным значением гемоглобина прослеживается.

Анализ 1.8. Показатели гематокрита через 5 дней от начала лечения (%)

При использовании ЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа накопленное среднее значение Ht через 5 дней от начала лечения (рис. 11) практически не различалось по сравнению с контролем (MD 1,02%, 95% ДИ -2,51-4,54; $p = 0,57$).

Анализ 1.9. Показатели гематокрита через 2 недели от начала лечения (%)

Результат метаанализа показал, что накопленное среднее значение Ht через 2 нед. от начала лечения (рис. 12) выше в группе, получавшей ЭПО (MD 3,35%, 95% ДИ 0,31-6,39), что подтверждено статистически ($p = 0,03$).

Анализ 1.10. Потребность в гемотрансфузии

Нами получена очень ограниченная информация относительно частоты гемотрансфузий в группах пациентов, когда ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа сравнивали с лечением только пероральным железом при коррекции ЖДА у родильниц. В анализ вошли 4 исследования, 198 участников. В двух

исследованиях из четырех гемотрансфузии не проводились. В метаанализе данного события (рис. 13) значение эффекта OR = 0,12; 95% ДИ 0,02-0,95; $p = 0,04$. ДИ не включает единицу, что свидетельствует о статистической значимости полученного результата. Значение OR меньше единицы показывает, что применение ЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа у пациенток основной группы уменьшило вероятность проведения гемотрансфузии по сравнению с контролем.

Метаанализ вторичных конечных точек

Анализ 2.1. Концентрация сывороточного ферритина через 5 дней от начала лечения (мкг/л)

При использовании ЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа накопленное среднее значение концентрации СФ через 5 дней от начала терапии (рис. 14) оказалось статистически значимо ниже в группе, получавшей ЭПО (MD -14,83 мкг/л, 95% ДИ -20,61 ... -9,06; $p < 0,00001$).

Анализ 2.2. Концентрация сывороточного железа через 5 дней от начала лечения (мкмоль/л)

Накопленное среднее значение концентрации СЖ через 5 дней от начала терапии (рис. 15) оказалось выше в группе ЭПО, однако без статистически значимых различий с контрольной группой (MD 1,30 мкмоль/л, 95% ДИ 0,01-2,58; $p = 0,05$).

Анализ 2.3. Способность к лактации

В анализ вошли 3 исследования, 3 сравнения, 188 участников. В метаанализе данного события (рис. 16) значение эффекта OR = 1,48; 95% ДИ 0,42-5,27; $p = 0,54$. Отмечен очень широкий 95% ДИ, включающий единицу, что свидетельствует об отсутствии статистической значимости полученного результата.

Оценка публикационного смещения включенных исследований и анализ чувствительности не проводились ввиду недостаточного количества исследований ($n = 4$). Принято считать, что для относительно надежной оценки публикационного смещения с помощью воронкообразного графика метаанализ должен включать не менее 5-10 исходных исследований [37].

Обсуждение

Результаты нашего метаанализа показали, что применение ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа для коррекции анемии у родильниц позволяет добиться более выраженного гематологического ответа и снизить вероятность гемотрансфузий по сравнению с контрольной группой.

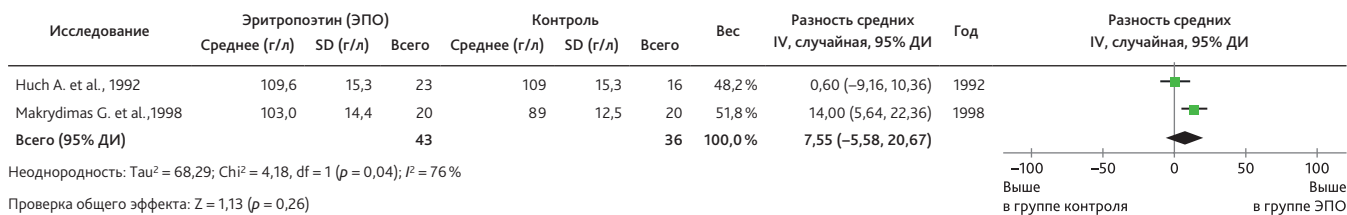


Рис. 8. Анализ 1.5. Абсолютные значения гемоглобина через 2 нед. от начала лечения (г/л). Модель со случайными эффектами
 Fig. 8. Analysis 1.5. Absolute hemoglobin concentration after 2 weeks of the therapy (g/L). Random effects model

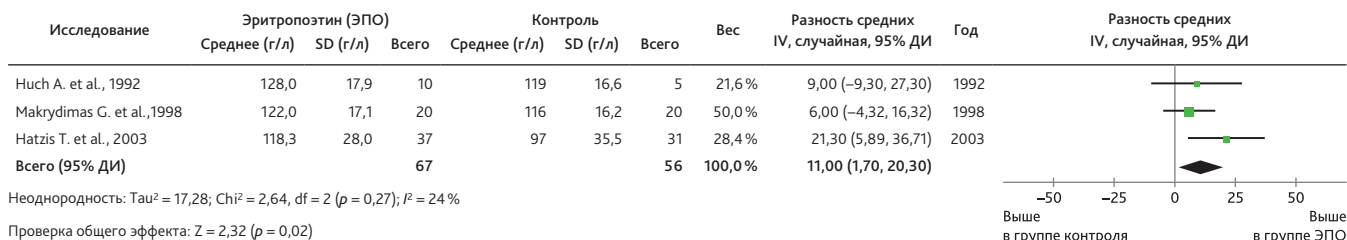


Рис. 9. Анализ 1.6. Абсолютные значения гемоглобина (г/л) через 40 дней от начала лечения (г/л). Модель со случайными эффектами
 Fig. 9. Analysis 1.6. Absolute hemoglobin concentration (g/L) after 40 days of the therapy. Random effects model

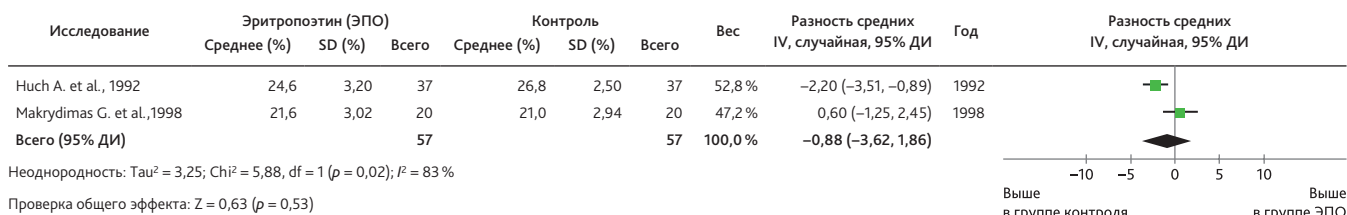


Рис. 10. Анализ 1.7. Исходные показатели гематокрита до начала лечения (%). Модель со случайными эффектами
 Fig. 10. Analysis 1.7. Baseline hematocrit before treatment (%). Random effects model

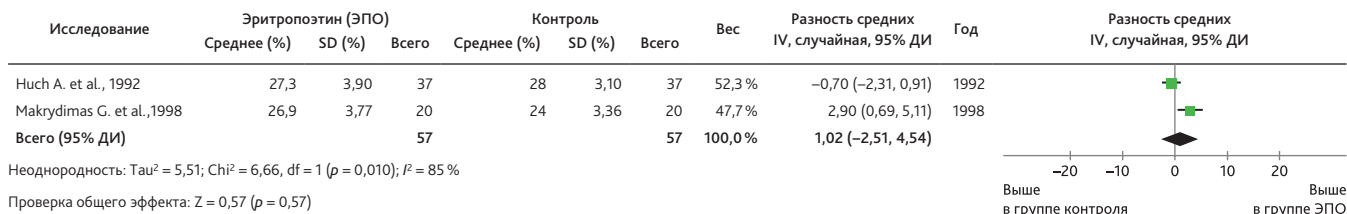


Рис. 11. Анализ 1.8. Показатели гематокрита через 5 дней от начала лечения (%). Модель со случайными эффектами
 Fig. 11. Analysis 1.8. Hematocrit levels after 5 Days of Treatment (%). Random effects model

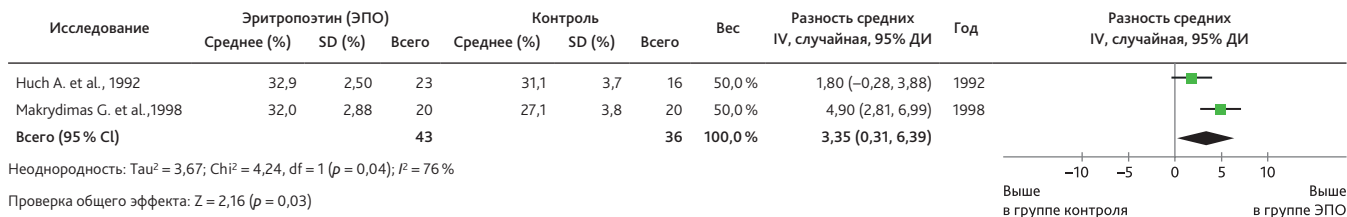


Рис. 12. Анализ 1.9. Показатели гематокрита через 2 нед. от начала лечения (%). Модель со случайными эффектами
 Fig. 12. Analysis 1.9. Hematocrit levels after 2 weeks of treatment (%). Random effects model

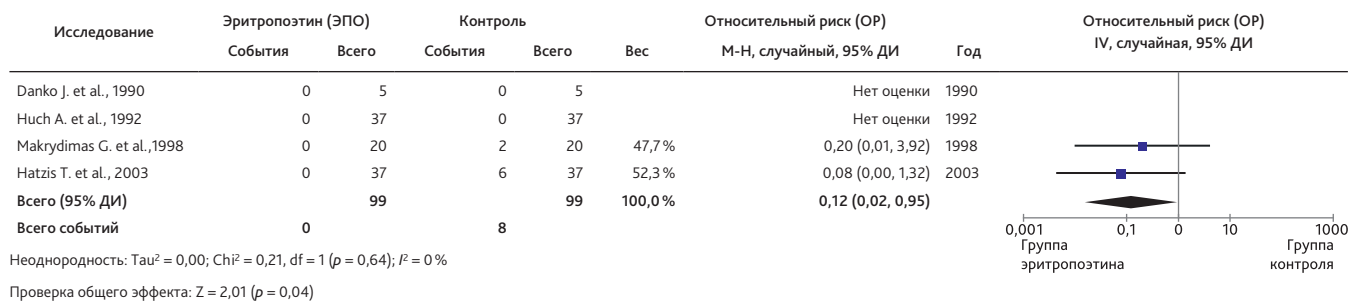


Рис. 13. Анализ 1.10. Потребность в гемотрансфузии. Модель со случайными эффектами
 Fig. 13. Analysis 1.10. Red blood cell transfusion. Random-effect model

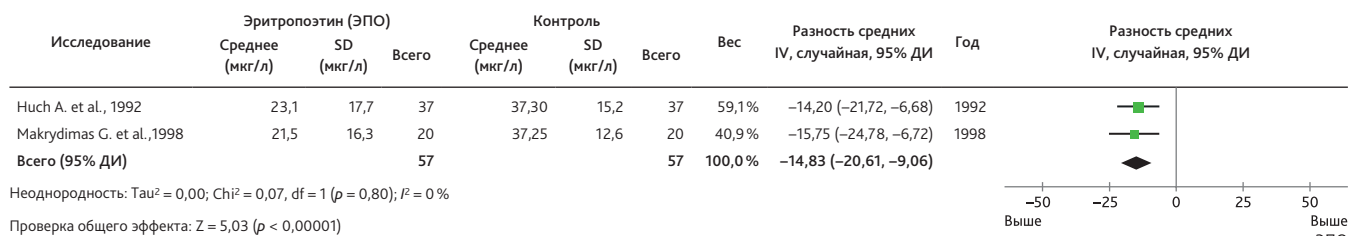


Рис. 14. Анализ 2.1. Концентрация сывороточного ферритина (мкг/л) через 5 дней от начала лечения. Модель со случайными эффектами
 Fig. 14. Analysis 2.1. Serum ferritin levels (µg/L) after 5 days of treatment. Random effects model

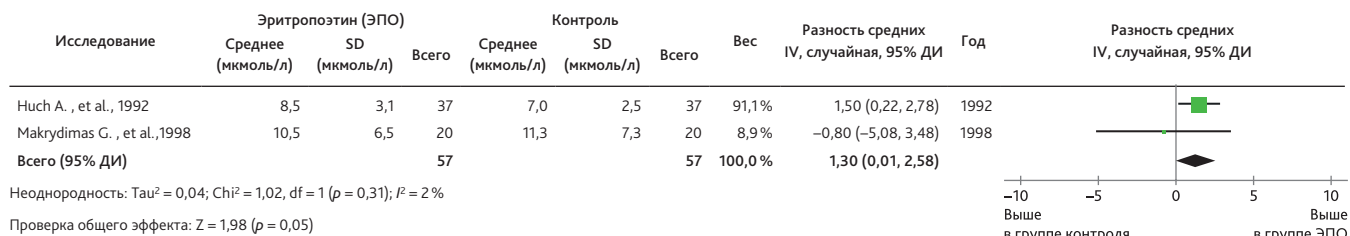


Рис. 15. Анализ 2.2. Концентрация сывороточного железа (мкмоль/л) через 5 дней от начала лечения. Модель со случайными эффектами
 Fig. 15. Analysis 2.2. Serum iron concentration (µmol/L) after 5 days of treatment. Random effects model

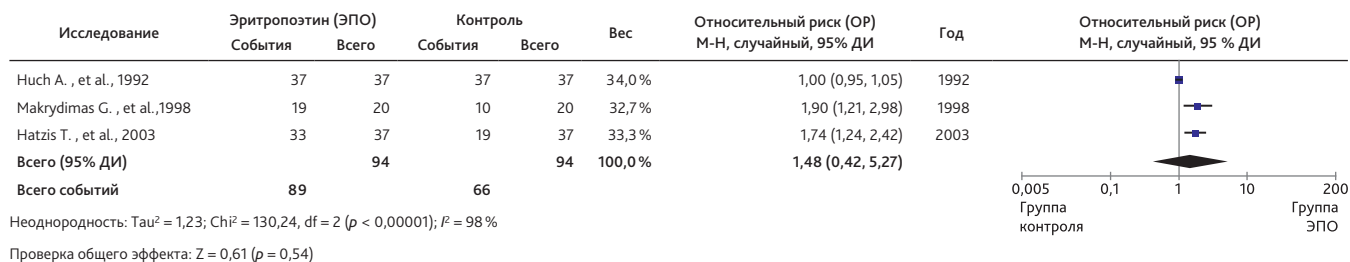


Рис. 16. Анализ 2.3. Способность к лактации. Модель со случайными эффектами
 Fig. 16. Analysis 2.3. Lactation capability. Random effects model

Гематологический ответ:

1. Количественный синтез данных показал статистически значимый прирост концентрации Hb в группе ЭПО через 5 дней, а также через 2 нед. от начала лечения.
2. Накопленное среднее значение абсолютной концентрации Hb в те же временные отрезки оказалось выше в группе, получавшей ЭПО, однако без статистически значимого различия по сравнению с контролем, достигая к 40-му дню терапии статистически значимого различия в пользу ЭПО. Несмотря на значительный отсев пациенток в исследовании A. Huch et al., 1992 [1] (на 40-й день наблюдения проанализировано 10 и 5 участников в группах ЭПО и контроля соответственно), было принято решение включить полученные авторами результаты в метаанализ.
3. Вероятно, присутствует долгосрочный эффект при использовании ЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа у рожениц. Наибольший вес в объединенную оценку эффекта (50%) внесло исследование G. Makrydimas et al., 1998 [9], где ЭПО применяли подкожно в течение 15 дней, а общая доза препарата составила 210 000 МЕ. При этом была обеспечена адекватная дотация перорального железа (200 мг/сутки в течение 40 дней). Учитывая повышенные потребности в железе в период лактации, данная схема лечения, вероятно, является наиболее целесообразной.
4. Необходимо отметить исходно более высокие показатели уровня Hb на старте терапии в контрольной группе, в связи с чем более достоверным следует считать ΔHb в группах за указанные временные промежутки.
5. Аналогичная тенденция прослеживается в отношении показателей гематокрита: через 2 нед. от начала лечения показатель был значимо выше в группе, получавшей ЭПО.

По сходной проблематике ранее было проведено 2 попарных метаанализа по работам [3, 38]. В исследовании J.M. Dodd et al., 2004 [38] проанализировано 6 РКИ (411 женщин) и показан больший прирост Hb в группах ЭПО. Таким образом, авторами была выявлена аналогичная тенденция, а отсутствие статистической значимости может быть связано с меньшим числом участников анализа.

В работе V. Markova et al., 2015 [3] проводилась оценка клинических признаков ЖДА у рожениц. Наш метаанализ больше сосредоточен на оценке лабораторных показателей. Хотя последние принято относить к так называемым суррогатным исходам, важно отметить, что порог переливания (гемотранфузионный триггер), определение показаний к гемотранфузии в обязательном порядке учитывает лабораторные критерии. Одной

из конечных точек нами была определена частота гемотрансфузий в сравниваемых группах родильниц.

В исследовании A.C. Kotto-Kome et al., 2003 [7], направленном именно на оценку эффективности ЭПО при коррекции послеродовой анемии, показана тенденция к более быстрому гематологическому ответу у рожениц в группах ЭПО. Однако очень высокая гетерогенность включенных испытаний не позволила авторам провести количественный синтез результатов.

Если рассматривать не только акушерскую популяцию пациентов, в систематическом обзоре L. Kaufner et al., 2020 [39] приведены результаты, свидетельствующие об эффективности применения ЭПО в высоких дозах (500–600 МЕ/кг) в комбинации с препаратами железа у взрослых пациентов перед некардиальными операциями. Авторами показано значимое повышение концентрации Hb (MD 18,7 г/л, 95% ДИ 12,6–24,9; $p < 0,00001$), а также снижение потребности в аллогенных переливаниях эритроцитов (ОР 0,55; 95% ДИ 0,38–0,80). Для оценки гематологического ответа проводился анализ подгрупп с применением различных доз ЭПО (низкая доза 150–300 МЕ/кг, высокая 500–600 МЕ/кг) подкожно или парентерально.

Важным является тот факт, что в указанной работе в анализ включались исследования независимо от доз и путей введения добавок железа. Вероятно, последнее связано с малым числом прямых сравнений в случае градации по добавкам железа, что не позволило авторам провести количественный синтез, а орфаные сравнения по понятным причинам не представляют ценности в рамках метаанализа. Экстраполируя данную ситуацию на акушерскую популяцию, есть все основания попытаться использовать для дальнейших анализов и ранжирования как прямые, так и косвенные сравнения, касающиеся сочетанного применения ЭПО и различных препаратов железа (включая тип препарата, дозу и путь введения).

В метаанализе J.M. Dodd et al., 2004 [38] не выявлено значимого влияния на потребность в переливании крови, когда ЭПО в сочетании с препаратами железа у рожениц с анемией сравнивали с лечением только препаратами железа (2 РКИ, $n = 100$; ОР 0,20; 95% ДИ 0,01–3,92). Авторы предположили, что включенные РКИ были недостаточного размера для исключения важных клинических различий. В метаанализе V. Markova et al., 2015 [3] относительно указанной конечной точки приводится единственное исследование G. Makrydimas et al., 1998 [9], которое также было включено в проведенный нами метаанализ.

Результат нашего метаанализа по данной конечной точке показал, что сочетанное применение ЭПО с пероральными препаратами железа у рожениц с ЖДА в основной группе уменьшало вероятность проведения гемотрансфузии по сравнению с контролем. Однако к полученным результатам нужно относиться с большой осторожностью, поскольку:

- величина полученного эффекта невелика, ОР = 0,12; 95% ДИ 0,02–0,95; $p = 0,04$;
- информация относительно частоты гемотрансфузий ограничена: в двух исследованиях (из четырех, включенных в обзор), гемотрансфузии не проводились/не потребовались.

Относительно вторичных конечных точек метаанализа: при использовании ЭПО накопленное среднее значение концентрации СФ через 5 дней от начала терапии оказалось статистически значимо ниже в группе, получавшей ЭПО, что свидетельствует о стимуляции эритропоэза и повышенных потребностях в добавках железа (вторичный дефицит железа из-за стимуляции эритропоэза). Лечение препаратами ЭПО рекомендуется, когда дефицит железа либо исключен, либо скорректирован [40].

С другой стороны, уровень СФ в послеродовом периоде (в течение первых 6 нед. после родов) в отличие от показателей у беременных женщин, имеет ограниченное значение — может быть завышенным и/или недостоверным. Поэтому к результатам данного анализа необходимо относиться с осторожностью, и данный показатель был включен нами во вторичные конечные точки метаанализа.

Накопленное среднее значение концентрации СЖ через 5 дней от начала терапии оказалось выше в группе женщин, получавших ЭПО, но без статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Необходимо отметить, что СЖ — нестабильный показатель, который может меняться в зависимости от приема пищи и/или железосодержащих препаратов.

Результат нашего метаанализа не выявил улучшения способности к лактации при сочетанном применении ЭПО и пероральных препаратов железа. В работе J.M. Dodd et al., 2004 [38] было показано, что применение ЭПО по сравнению с монотерапией препаратами железа увеличивает вероятность лактации при выписке из стационара (1 РКИ, $n = 40$; ОР 1,90; 95% ДИ 1,21–2,98). Однако в данном случае авторы опираются на результаты только одного РКИ — G. Makrydimas et al., 1998 [9], которое также было включено в проведенный нами анализ. В метаанализе V. Markova et al., 2015 [3], несмотря на заявленную (как в протоколе, так и в обзоре) конечную точку — «грудное вскармливание», результаты не представлены ввиду отсутствия данных.

Оценка определенности совокупности доказательств (GRADE)

- Совокупность фактических данных — уровень качества понижен ввиду отсутствия ослепления во включенных исследованиях, все исследования являются открытыми.
- Несоответствие — уровень качества понижен (высокая гетерогенность: клиническая, методологическая и статистическая).
- Косвенность — особых проблем не выявлено.

- Неточность — уровень качества понижен (небольшие размеры выборок и соответственно, широкие ДИ, что снижает нашу уверенность в результатах).

- Выборочная отчетность — уровень качества понижен (протоколы исследований отсутствуют).

Таким образом, качество доказательств по GRADE можно определить как низкое.

Сильные стороны нашего обзора заключаются в методологическом качестве поиска, отбора и анализа данных, выполненных в соответствии с Кокрановскими стандартами по систематическим обзорам вмешательств [41], файлы S5, S6: <https://data.mendeley.com/datasets/gx2pdpts36/1>

Ограничения исследования

У проведенного метаанализа существует ряд методологических ограничений.

- Малое число включенных исследований ($n = 4$), учитывая крайне ограниченную информацию по данному клиническому вопросу.
- Дизайн двух включенных исследований не является РКИ.
- Сравнимые группы различались по этническому составу (исследования проводились в Швейцарии и Греции) и социально-экономическому статусу.

Таким образом, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Для более точного ответа на поставленный клинический вопрос необходимо проведение дальнейших тщательно спланированных РКИ с достаточными объемами выборок и охватом различных популяций пациентов.

Заключение

Результаты проведенного метаанализа показали более быстрый гематологический ответ при сочетанном применении эритропозтина с пероральной ферротерапией по сравнению с монотерапией пероральными препаратами железа с целью коррекции постгеморрагической анемии у родильниц. Применение ЭПО позволяет снизить вероятность проведения гемотрансфузии у данной категории пациенток.

Побочных эффектов и нежелательных явлений препаратов ЭПО и перорального железа во включенных в обзор исследованиях авторами не указано. По данной проблематике требуется проведение дальнейших тщательно спланированных РКИ с достаточными объемами выборок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Не требуется.

Ethics approval. Not required.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Mendeley Data по адресу: <https://doi.org/10.17632/gx2pdpts36.1>

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are openly available in repository Mendeley Data at <https://doi.org/10.17632/gx2pdpts36.1>

ORCID авторов:

Барковская Н.А. — 0000-0002-2360-0805

Шифман Е.М. — 0000-0002-6113-8498

Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280

Литература/References

- [1] Huch A., Eichhorn K.H., Danko J., et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of postpartum anemia. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(1): 127–31.
- [2] Vander Meulen H., Strauss R., Lin Y., et al. The contribution of iron deficiency to the risk of peripartum transfusion: A retrospective case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1). DOI: 10.1186/s12884-020-02886-z
- [3] Markova V., Norgaard A., Jørgensen K.J., Langhoff-Roos J. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 2015(8). DOI: 10.1002/14651858.cd010861.pub2
- [4] Барковская Н.А., Шифман Е.М., Каткова Н.Ю. Эффективность эритропоэтина в сочетании с препаратами железа для внутривенного введения в лечении постгеморрагической анемии у родильниц. Систематический обзор и метаанализ РКИ. *Анестезиология и реаниматология.* 2023; 2: 15–26. DOI: 10.17116/anaesthesiology202302115 [Barkovskaya N.A., Shifman E.M., Katkova N. Yu. Efficacy of erythropoietin combined with intravenous iron therapy for postpartum anemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya I Reanimatologiya.* 2023; 2: 15–26. DOI: 10.17116/anaesthesiology202302115 (In Russ)]
- [5] Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
- [6] Квашнина Д.В., Полибин Р.В., Саперкин Н.В. и др. AMSTAR 2 — инструмент оценки качества систематических обзоров. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022; 21(3): 80–9. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89 [Kvashnina D.V., Polibin R.V., Saperkin N.V. et al. A Russian version of AMSTAR 2: Validation and guidance. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022; 21(3): 80–9. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89 (In Russ)]
- [7] Kotto-Kome A.C., Calhoun D.A., Montenegro R., et al. Effect of administering recombinant erythropoietin to women with postpartum anemia: A meta-analysis. *J Perinatol.* 2003; 24(1): 11–5. DOI: 10.1038/sj.jp.7211017
- [8] Rohatgi A. WebPlotDigitizer — copyright 2010–2022 Ankit Rohatgi. Accessed July 24, 2023. https://apps.automeris.io/wpd/index.de_DE.html
- [9] Makrydimas G., Lolis D., Lialios G., et al. Recombinant human erythropoietin treatment of postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 81(1): 27–31. DOI: 10.1016/s0301-2115(98)00158-4
- [10] Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., et al. (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
- [11] Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., et al. Rob 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* Published online 2019:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
- [12] McGuinness L.A., Higgins J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2020; 12(1): 55–61. DOI: 10.1002/jrsm.1411
- [13] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020. Accessed: Apr. 23, 2023. [Online]. Available: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download/download-and-installation>

- [14] *Krafft A., Breyman C., Hüttner C., et al.* Erythropoietic quality of maternal milk. *The Lancet*. 1999; 354(9180): 778. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)76022-0
- [15] *Zimmermann R., Breyman C., Richter C., et al.* rhEPO treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med*. 1995; 23(1–2): 111–8. DOI: 10.1515/jpme.1995.23.1-2.111
- [16] *Bisbe Vives E., Moltó L.* Aproximación Terapéutica a la anemia postoperatoria. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2015; 62: 41–4. DOI: 10.1016/S0034-9356(15)30006-2
- [17] *Belfort M., Kofford S., Varner M.* Massive obstetric hemorrhage in a Jehovah's witness: Intraoperative strategies and high-dose erythropoietin use. *Am J Perinatol*. 2010; 28(03): 207–10. DOI: 10.1055/s-0030-1266158
- [18] *Malinova M.* Human recombinant erythropoietin in the treatment of the severe anemia following labor (a preliminary report). *Akush Ginekol. (Soffia)*. 1999; 38: 13–5.
- [19] *Vora M., Gruslin A.* Erythropoietin in obstetrics. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1998; 53(8): 500–8. DOI: 10.1097/00006254-199808000-00023
- [20] *Danko J., Svirihva V., Visnovsky V.* Treatment of postpartum anaemia using recombination human erythropoietin. *Gynekológ (Czech Rep)*. 1992; 1: 4–7.
- [21] *Delzanno G., Falcone M., Gaudio L., et al.* Impiego dell'eritropoietina umana ricombinante in stati anemici di interesse ostetrico-ginecologico. Valutazione dell'utilità di tale trattamento in alternativa all'emotrasfusione [Human recombinant erythropoietin in the treatment of anemia in obstetric-gynecologic patients. Evaluation of such treatment as an alternative to blood transfusion]. *Minerva Ginecol*. 1996; 48(3): 115–8. (In Italian)]
- [22] *Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Орджоникидзе Н.В. и др.* Лечение дефицита железа у родильниц рекомбинантным эритропоэтином. *Акушерство и гинекология*. 2010; 3: 35–8. [Konovodova E.N., Burlev V.A., Ordzhonikidze N.V., et al. Treatment of iron deficiency in puerperas with recombinant erythropoietin. *Akusherstvo i Ginekologiya*. Obstetrics and Gynecology. 2010; 3: 35–8. (In Russ)]
- [23] *Айламазян Э.К., Тарасова М.А., Зайцев А.А., Самарина А.В.* Роль эритропоэтина в патогенезе и лечении железодефицитной анемии при беременности и в послеродовом периоде. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003; 4(52): 17–22. [Ailamazyan E.K., Tarasova M.A., Zaitsev A.A., Samarina A.V. Rol' eritropoietina v patogeneze i lechenii zhelezodefitsitnoi anemii pri beremennosti i v poslerodovom periode. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2003; 4(52): 17–22. (In Russ)]
- [24] *Айламазян Э.К., Самарина А.В., Тарасова М.А.* Рекомбинантный эритропоэтин в лечении анемии беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология*. 2003; 2: 68–70. [Ailamazyan E.K., Samarina A.V., Tarasova M.A. Rekombinantnyi eritropoetin v lechenii anemii beremennykh i rodil'nits. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and Gynecology. 2003; 2: 68–70. (In Russ)]
- [25] *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Нерсисян Р.А. и др.* Эритропоэтин у родильниц с анемией. *Проблемы репродукции*. 2002; 5(8): 53–6. [Burlev V.A., Konovodova E.N., Nersisyan R.A. et al. Eritropoetin u rodil'nits s anemiei. *Problemy reproduksii*. 2002; 5(8): 53–6. (In Russ)]
- [26] *Breyman C., Zimmermann R., Huch R., Huch A.* Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26(2): 123–30. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1996.109261.x
- [27] *Breyman C., Richter C., Hüttner C., et al.* Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30(2): 154–61. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00605.x
- [28] *Lebrecht A., Häberlin F., Eberhard J.* Anämie im WOHENBETT; Parenterale Eisensubstitution Macht erythropoetin-Therapie Entbehrlich. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1995; 55(03): 167–70. DOI: 10.1055/s-2007-1022798 [Lebrecht A, Häberlin F, Eberhard J. Anemia in puerperium; parenteral iron substitution renders erythropoietin therapy dispensable. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 167–70. DOI: 10.1055/s-2007-1022798 (In Deu)]
- [29] *Meyer J.W., Eichhorn K.-H., Vetter K., et al.* Does recombinant human erythropoietin not only treat anemia but reduce postpartum (emotional) distress as well? *J Perinat Med*. 1995; 23(1–2): 99–110. DOI: 10.1515/jpme.1995.23.1-2.99
- [30] *Zimmermann R., Breyman C., Huch R., Huch A.* rHuEPO in the treatment of postpartum anemia: subcutaneous versus intravenous administration. *Clin Investig*. 1994; 72: 25–30.
- [31] *Wågström E., Åkesson A., Van Rooijen M., et al.* Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(8): 957–62. DOI: 10.1080/00016340701446157
- [32] *Krafft A., Breyman C.* Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: A prospective, randomized, open-label study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 37(2): 119–24. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01328.x
- [33] *Gordon M.S.* Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Yearbook of Oncology*. 2008; 2008: 364–5. DOI: 10.1016/S1040-1741(08)79135-8
- [34] *Danko J., Huch R., Huch A.* Epoetin Alfa for treatment of postpartum anaemia. *The Lancet*. 1990; 335(8691): 737–8. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90860-8
- [35] *Hatzis T., Cardamakis E., Tsapanos V., et al.* The effects of recombinant human erythropoietin given immediately after delivery to women with anaemia. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(4): 346–9. DOI: 10.1185/030079903125001802
- [36] A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Accessed July 23, 2023. URL: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
- [37] Principles and practice of systematic reviews and meta-analysis. SpringerLink. Accessed July 24, 2023. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-71921-0>
- [38] *Dodd J.M., Dare M.R., Middleton P.* Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; 2015(9). DOI: 10.1002/14651858.cd004222.pub2
- [39] *Kaufner L., von Heymann C., Henkelmann A., et al.* Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 2020(8). DOI: 10.1002/14651858.cd012451.pub2
- [40] *Goodnough L.T., Maniatis A., Earnshaw P., et al.* Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic Surgical Patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth*. 2011; 106(1): 13–22. DOI: 10.1093/bja/aeq361
- [41] MECIR manual. MECIR Manual Cochrane Community. Accessed July 24, 2023. <https://community.cochrane.org/mecir-manual>