

Эффективность эритропоэтина в сочетании с препаратами железа для внутривенного введения в лечении постгеморрагической анемии у родильниц. Систематический обзор и метаанализ РКИ

© Н.А. БАРКОВСКАЯ^{1, 2}, Е.М. ШИФМАН^{3, 4}, Н.Ю. КАТКОВА¹

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Об эффективности применения эритропоэтина в сочетании с внутривенной ферротерапией для коррекции железодефицитной анемии в послеродовом периоде имеются ограниченные и противоречивые данные.

Цель обзора. Оценить эффективность терапии и потребность в гемотрансфузии при использовании эритропоэтина в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения по сравнению с монотерапией препаратами железа для внутривенного введения при коррекции железодефицитной анемии у родильниц, перенесших послеродовое кровотечение.

Материал и методы. Проведен поиск в MEDLINE, Scopus, EBSCOhost и других базах данных для выявления рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучено применение эритропоэтина в комбинации с внутривенной ферротерапией по сравнению с лечением только препаратами железа для внутривенного введения при коррекции железодефицитной анемии в послеродовом периоде. Первичные конечные точки: гематологический ответ (изменение концентрации гемоглобина, уровень гемоглобина, ферритин крови), число гемотрансфузий; вторичные конечные точки: уровень эндогенного эритропоэтина, содержание растворимых рецепторов трансферрина, С-реактивного белка, число побочных реакций на изучаемые препараты. Обобщение данных выполнено в соответствии с Кокрановским руководством (PRISMA 2020).

Результаты. В обзор включены два РКИ с участием 90 женщин. Одно РКИ выполнено с несколькими группами и двумя режимами дозирования эритропоэтина. При использовании эритропоэтина в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения накопленное значение разности концентраций гемоглобина между исходной точкой измерения и через 2 нед от начала терапии оказалось статистически значимо выше по сравнению с показателями контрольной группы ($MD=3,49$ (95% ДИ 0,55—6,43) г/л; $p=0,02$) — доказательства низкого качества (GRADE) из-за риска смешения выбытия и несогласованности. Через 1 нед от начала терапии — без статистически значимых различий между группами ($MD=2,71$ (95% ДИ –0,52—5,95) г/л; $p=0,10$) — доказательства среднего качества из-за риска смешения. Не получены статистически значимые различия накопленных средних значений концентрации гемоглобина и вторичных конечных исходов между группами через 2 нед от начала терапии.

Заключение. Результаты метаанализа показали статистически значимое положительное влияние применения эритропоэтина на прирост гемоглобина через 2 нед от начала терапии при коррекции постгеморрагической анемии у родильниц. Влияние эритропоэтина на потребность в гемотрансфузии оценить не удалось вследствие крайне ограниченных данных. Требуется дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с достаточными объемами выборок.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, послеродовый период, препараты железа, стимулирующие эритропоэз препараты, систематический обзор, метаанализ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барковская Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2360-0805>

Шифман Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Каткова Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6188-9769>

Автор, ответственный за переписку: Шифман Е.М. — e-mail: eshifman@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302115>

Efficacy of erythropoietin combined with intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

© N.A. BARKOVSKAYA^{1,2}, E.M. SHIFMAN^{3,4}, N.YU. KATKOVA¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Dzerzhinsk Perinatal Center, Dzerzhinsk, Russia;

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

There are few and contradictory data on effectiveness of erythropoietin combined with intravenous iron therapy for postpartum anemia.

Objective. To assess the effectiveness of therapy and the need for blood transfusion when using erythropoietin and intravenous iron therapy compared to intravenous iron monotherapy in correction of iron deficiency postpartum anemia.

Material and methods. We analyzed the MEDLINE, Scopus, EBSCOhost and other databases regarding randomized controlled trials (RCTs) investigating erythropoietin combined with intravenous iron therapy vs. intravenous iron therapy alone for postpartum anemia. Primary endpoints: hematological response (changes in hemoglobin concentration, hemoglobin level, ferritin), number of blood transfusions. Secondary endpoints: level of endogenous erythropoietin, soluble transferrin receptors, C-reactive protein, number of adverse reactions. The data were summarized in accordance with the Cochrane guidelines (PRISMA 2020).

Results. The review included two RCTs involving 90 women. One RCT enrolled multiple groups and two erythropoietin dosing regimens. Erythropoietin combined with intravenous iron therapy resulted significant difference in hemoglobin concentration at baseline and 2 weeks later compared to the control group ($MD=3.49$ (95% CI 0.55-6.43) g/l; $p=0.02$) (low-quality evidence (GRADE) due to risk of bias and inconsistency). After 1 week, there was no significant between-group difference ($MD=2.71$ (95% CI -0.52-5.95 g/l; $p=0.10$) (moderate-quality evidence due to risk of bias). We found no significant differences between cumulative means of hemoglobin concentration and secondary endpoints between groups after 2-week therapy.

Conclusion. We observed significant positive effect of erythropoietin on hemoglobin level after 2-week therapy in women with postpartum anemia. The effect of erythropoietin on transfusion requirements could not be assessed due to few data. Further randomized controlled trials of larger samples are required.

Keywords: iron deficiency anemia, postpartum period, iron preparations, erythropoiesis-stimulating drugs, systematic review, meta-analysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Barkovskaya N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2360-0805>

Shifman E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Katkova N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6188-9769>

Corresponding author: Shifman E.M. — e-mail: eshifman@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Barkovskaya NA, Shifman EM, Katkova NYu. 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. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302115>

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) — глобальная проблема в акушерстве в связи с высокой частотой патологической и массивной кровопотери в послеродовом периоде. В то же время сама по себе анемия является независимым фактором риска атонических послеродовых кровотечений (ПРК) и массивной кровопотери при абдоминальном родоразрешении [1, 2].

Применение эритропоэтина (ЭПО) в комбинации с препаратами железа считается альтернативой гемотрансфузии и широко используется при лечении анемии, связанной с заболеваниями почек, химиотерапией при онкологических заболеваниях, а также с кардиохирургическими вмешательствами.

Последний систематический обзор с метаанализом относительной эффективности применения ЭПО при послеродовой анемии (V. Markova и соавт., 2015) [3] проведен 7 лет назад, получены ограниченные данные относительно эф-

фективности ЭПО, которые не позволили авторам сделать окончательный вывод из-за отсутствия доказательств. Нас, врачей-анестезиологов-реаниматологов, интересует анализ не только клинических симптомов анемии и показателей качества жизни, но и лабораторных критериев, которые использованы для коррекции ЖДА и оценки эффективности лечения у этой категории пациенток.

Клинический вопрос: можно ли повысить эффективность и безопасность лечения, снизить потребность в гемотрансфузиях путем адъювантной терапии с применением ЭПО при коррекции анемии препаратами железа для внутривенного введения у родильниц, перенесших патологическое/массивное ПРК?

Цель обзора — оценить эффективность терапии и потребность в гемотрансфузии при использовании ЭПО в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения по сравнению с монотерапией препаратами железа для внутривенного введения при коррекции ЖДА у родильниц.

1. Материал и методы

1.1. Источники данных и стратегия поиска

Данный обзор представлен в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализов PRISMA 2020 [4] и критериями AMSTAR [5, 6]. В получении этического одобрения исследования необходимости нет, поскольку систематический обзор подразумевает анализ ранее опубликованных данных.

Для включения исследований в обзор в них должны быть изучены следующие схемы коррекции ЖДА у родильниц: ЭПО (независимо от пути введения: подкожно или внутривенно) + инфузия препаратов железа для внутривенного введения. Приемлемым компаратором считалась инфузия препаратов железа для парентерального введения. Исследования исключались из обзора, если использовался какой-либо другой компаратор, в том числе внутривенная ферротерапия с переходом на препараты железа для перорального приема.

Типы исследований, включенных в обзор: опубликованные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сообщается о применении препаратов железа для внутривенного введения в комбинации с ЭПО или без него для коррекции ЖДА у родильниц в соответствии с критериями, приведенными ниже. Ограничения по языку и году публикации не предусмотрены.

Критерии включения исследований:

- исследования должны содержать сообщение по крайней мере об одном из следующих исходов: концентрация гемоглобина на принятых этапах исследования, гемотрансфузия и/или число пациенток, получивших гемотрансфузию, показатели обмена железа, побочные реакции на изучаемые препараты;
- временные рамки: до 42 дней после родов;
- РКИ, опубликованные только в виде резюме, считались приемлемыми в том случае, если можно было получить достаточную информацию;
- при повторной публикации — включение исследования с наиболее полными данными;
- если в исследовании выполнено сравнение более двух групп пациентов, включению в анализ подлежали только группы, соответствующие исследовательскому вопросу.

Критерии исключения исследований: дизайн исследований, не соответствующий РКИ.

Мы предположили, что сопутствующие вмешательства (применение витаминов и/или минералов) не оказали существенного влияния на результаты.

Участники / изучаемая популяция

Критерии включения: родильницы с ЖДА¹ средней или тяжелой степени, перенесшие раннее ПРК².

Критерии не включения: анемия, не связанная с дефицитом железа; гипертензивные расстройства во время беременности; применение реинфузии эритроцитов, сепсис, заболевания костного мозга, онкопатология, информированный отказ пациентки от гемотрансфузии.

¹Послеродовая анемия (определение ВОЗ) — концентрация гемоглобина <110 г/л через неделю после родов и <120 г/л в течение 1 года после родов.

²Раннее ПРК — 500 мл и более при естественных родах и 1000 мл и более при оперативном родоразрешении или любой клинически значимый объем кровопотери, приводящий к гемодинамической нестабильности в течение 24 ч после вагинальных родов или операции кесарева сечения.

Первичные конечные точки метаанализа:

- гематологический ответ — Δ гемоглобина, концентрация гемоглобина, сывороточного ферритина (СФ). Данные представлены как $M(SD)$ в группах через 7 дней и 14 дней от начала терапии;
- число гемотрансфузий (количество событий) (временные рамки: 14 дней).

Вторичные конечные точки метаанализа:

- уровень эндогенного эритропоэтина (еЕРО), содержание растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) и С-реактивного белка (СРБ) в виде $M(SD)$ через 7 дней и 14 дней от начала терапии;
- число, вид и исход побочных реакций препаратов железа и ЭПО.

Стратегия поиска

Для выявления релевантных исследований проведен поиск в MEDLINE, Scopus, EBSCOhost (Academic Search Premier), WOS collection, LILACS (www.birime.br), IBECs (с 1 января 1980 г. по 22 марта 2022 г.). Стратегия поиска адаптирована для каждой базы данных с использованием запросов, включающих слова на английском языке: «Anemia» OR Anaemia»; «Iron»; «IV iron» «Erythropoietin»; «Epoetin», «rHuEPO»; «rhuepo»; «postpartum OR postnatal OR puerperium anaemia». Текущие или завершённые исследования запрошены в регистре ClinicalTrials.gov. Не было ограничений по языку и году публикации.

Ключевые слова на русском языке (с 1 января 1980 г. по 22 марта 2022 г.) в базах eLIBRARY.RU и Google Scholar: «эритропоэтин», «ЭПО», «препараты железа», «послеродовая анемия», «акушерство».

Поиск обновлен 5 ноября 2022 г. Проведен поиск по спискам литературы соответствующих опубликованных статей. Предыдущие систематические обзоры, относящиеся к исследовательскому вопросу [3, 7, 8], проверены на выявление любых исследований, не найденных при поиске в электронных базах данных. Названия и аннотации исследований, выявленных в результате электронного и ручного поиска, оценены двумя авторами (Б.Н.А. и К.Н.Ю.) на предмет соответствия требованиям. На заключительном этапе два независимых рецензента (Ш.Е.М. и К.Н.Ю.) провели оценку соответствия полного текста статей критериям включения. В случае необходимости спорные вопросы разрешались путем достижения консенсуса.

1.2. Извлечение и управление данными

Подробная информация о вмешательствах, подлежащих извлечению, включала тип препарата, монотерапию препаратами железа для внутривенного введения и комбинированную терапию, путь введения, дозу, продолжительность лечения и наблюдения.

Показатели гемоглобина и СФ (и их отклонения), представленные в различных единицах, извлечены в единицах, указанных авторами, и переведены в г/л и мкг/л соответственно. При анализе показателей разности концентраций гемоглобина (Δ гемоглобина), концентрации гемоглобина, СФ, еЕРО, sTfR, СРБ нами выполнено преобразование ошибки среднего SE в стандартное отклонение SD с помощью калькулятора программы RevMan v. 5.4.1 [9]. Встроенный калькулятор использовался для исключения ошибок при вводе данных. Для дихотомических исходов извле-

чено количество событий и участников в каждой группе. Преобразование графических данных в цифровые выполнено с помощью программы WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/WebPlotDigitizer> 4.6) [10].

1.3. Оценка качества исследований и риска смещения

Двумя независимыми рецензентами (Ш.Е.М. и Б.Н.А.) проведена оценка методологического качества и риска предвзятости (Risk of bias — ROB) в каждом из включенных исследований с использованием Кокрановского инструмента оценки риска систематической ошибки для РКИ [11]. Рассмотрены следующие домены:

1. Генерация случайных последовательностей (смещение выбора).
2. Сокрытие распределения (смещение выбора).
3. Ослепление участников и персонала (предвзятость результатов).
4. Ослепление оценки результатов (смещение обнародования).
5. Неполные данные о результатах (смещение выбытия).
6. Выборочная отчетность (предвзятость отчетности).
7. Другие причины ошибок смещения.

Риск оценивался как низкий, неясный и высокий, приведено мнение авторов / поддержка суждения с графическим представлением данных. Любые разногласия разрешены путем консенсуса с третьим автором (К.Н.Ю.).

1.4. Статистическая обработка данных

Извлеченные данные проверены в попарном метаанализе (доступны два исследования для сопоставимых сравнений, в одном из которых анализируются попарно три группы пациентов). Для анализа и синтеза данных использовалось программное обеспечение Cochrane's Review Manager (RevMan v. 5.4.1) [9]. Результаты представлены в виде форе́ст-графиков с 95% доверительными интервалами (ДИ). Кумулятивная оценка эффекта представлена:

- накопленным средним значением Δ гемоглобина между исходной точкой измерения и через 7 дней и 14 дней от начала терапии;
- разностью накопленных средних значений концентрации гемоглобина через 14 дней от начала терапии;
- разностью накопленных средних значений концентрации СФ, sTfR, ePPO и СРБ через 14 дней от начала терапии.

Все накопленные оценки (разность средних MD или стандартизованная разность средних SMD) сопровождались указанием их 95% ДИ. Статистическая значимость гетерогенности аккумулированных выборок проверена с помощью Q -критерия Кохрена (W . Cochran's Q -test), для количественной оценки гетерогенности использован индекс I^2 . Анализ дихотомических исходов (применение гемотрансфузии) не проводился из-за крайне ограниченного объема данных.

2. Результаты

2.1. Выбор исследований

При поиске по базам данных найдено 864 записи. После удаления дубликатов просмотрено 738 записей, из ко-

торых на предмет приемлемости оценено 23 полнотекстовых документа. Из них 21 потенциально релевантное исследование [12—23 ([24] в этих исследованиях не учитывали), 25—33] исключено с указанием причины. Основными причинами исключения явились: дизайн, не отвечающий требованиям РКИ, несоответствие вмешательства и/или компаратора критериям включения, несоответствие конечных точек вопросу обзора, низкое методологическое качество и дублирующие данные.

При выборе исследований принято решение не учитывать различия в способах введения ЭПО (подкожно либо внутривенно), поскольку мы предположили, что путь введения не окажет существенного влияния на изучаемые эффекты.

Впоследствии проведен поиск документов, в которых упоминались какие-либо из первоначально включенных исследований, а также ссылки на включенные исследования. Однако в ходе этих поисковых запросов не найдены дополнительные исследования, удовлетворяющие критериям включения. В итоге два РКИ включены в систематический обзор и метаанализ (Е. Wågström и соавт., 2007 [34], А. Krafft и С. Breumann, 2010 [35]). Процесс отбора публикаций в соответствии с Кокрановским руководством PRISMA 2020 [36] представлен на **рис. 1**.

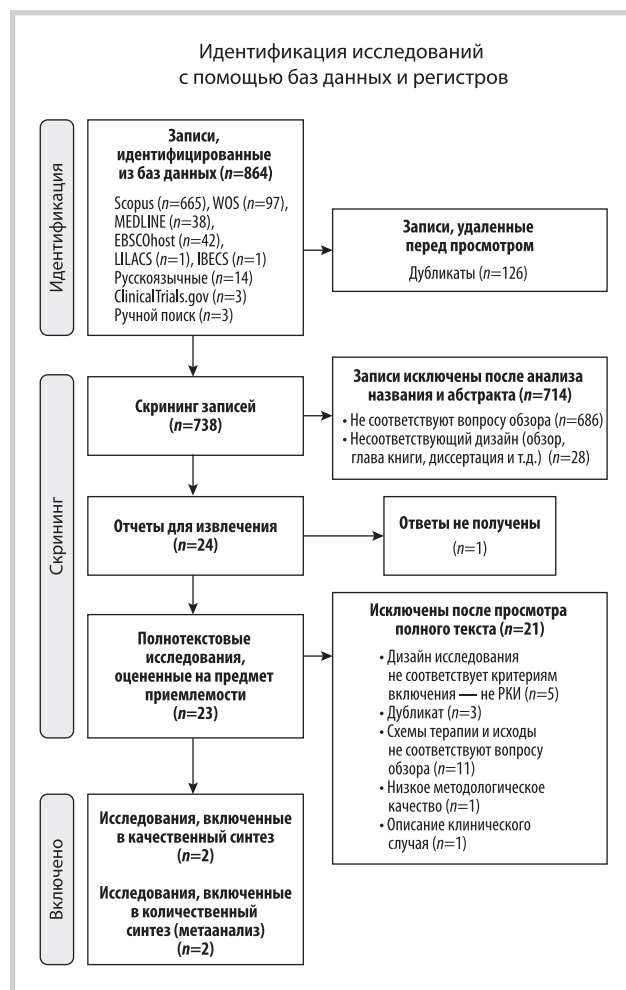


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований для систематического обзора в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020.

Fig. 1. PRISMA flow diagram.

2.2. Описание исследований, включенных в метаанализ

В систематический обзор включены два РКИ: Е. Wågström и соавт., 2007 (Швеция) [34] и А. Krafft и С. Breymann, 2010 (Швейцария) [35] (таблица). Из исследования Е. Wågström и соавт. в метаанализ нами включены два сравнения (РКИ) в соответствии с применяемой дозой ЭПО: 1-я группа (ЕРО 20) по сравнению с группой контроля и 2-я группа (ЕРО 10) по сравнению с группой контроля (см. таблицу). Оба режима применения эритропоэтина рекомендованы в акушерской практике и относятся к так называемым низким дозам ЭПО.

Оба исследования являются открытыми проспективными рандомизированными. Исследование Е. Wågström и соавт., 2007 [34] проведено на базе двух центров, исследование А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35] — одноцентровое.

Общее число рандомизированных участников составило 100. Из них проанализированы 90 пациенток: 54 получали ЭПО в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения, 36 получали монотерапию препаратами железа для внутривенного введения. В исследовании А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35] отсева не было, в исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] из анализа выбыли 10 женщин; причины отсева: эндометрит — 4 случая, арте-

Характеристика исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ

Characteristics of the studies included in systematic review and meta-analysis

	Автор, год, страна	
	Е. Wågström и соавт., 2007, Швеция [34]. Период наблюдения: 14 дней	А. Krafft и С. Breymann, 2010, Швейцария [35]. Период наблюдения: 15 дней
Рандомизированы (число)	60	40
Проанализированы (число)	50:15/19/16	40
Отсев*	10:5/1/4	0
Критерии включения	1. Hb <80 г/л в течение 72 ч после родов. 2. Возраст >18 лет. 3. Осложненное течение родов у всех пациенток (экстренное КС, вакуумная экстракция, ревизия матки, разрывы промежности и атония матки)	Женщины с тяжелой послеродовой анемией: антенатальный Hb >100 г/л, далее Hb <85 г/л через 24–48 ч после родов
Критерии невключения	1. Анемия, не связанная с дефицитом железа. 2. Судороги. 3. Инфекции. 4. Заболевания сердечно-сосудистой системы. 5. Тромбоземболия. 6. Злоупотребление алкоголем или наркотиками. 7. Переливание крови. 8. Нарушение функции почек или печени	1. Гематологические, воспалительные или злокачественные заболевания. 2. Сердечная или почечная дисфункция. 3. Гемосидероз. 4. Непереносимость железа в анамнезе. 5. Перипартальное переливание крови
Группа(ы) вмешательства, (n)	1-я группа (n=20): rhЕРО по 20 000 Ед п/к в 0-й и 3-й день + железосахароза в/в 250 мг и 200 мг в 0-й и 3-й день; *завершили исследование — 15, причины отсева: зуд — 2, отказ — 2, гемотрансфузия — 1. 2-я группа (n=20): rhЕРО по 10 000 Ед п/к в 0-й и 3-й день + железосахароза в/в 250 мг и 200 мг в 0-й и 3-й день; *завершили исследование — 19, причина отсева: гипотензия — 1	2-я группа (n=20): железосахароза в/в 200 мг + rhЕРО 10 000 МЕ в/в ежедневно в течение 4 последующих дней. Лечение начиналось в день родов
Контрольная группа(ы), (n)	3-я группа (n=20): железосахароза в/в 250 мг и 200 мг в 0-й и 3-й день; *завершили исследование — 16, причины отсева: эндометрит — 4	1-я группа (n=20): железосахароза 200 мг в/в ежедневно в течение 4 последующих дней
Первичные конечные точки	Показатели Hb, Ht, PLT, СФ, СЖ, sTfR, ОЖСС, eЕРО, СРБ (4 раза в течение 2-недельного периода)	Доля пациенток без анемии через 2 нед
Вторичные конечные точки	1. Инфекционные осложнения, маркеры воспаления. 2. Побочные эффекты и нежелательные явления препаратов. 3. Показатели артериального давления в динамике	1. Показатели Hb, Ht, MCV, MCH, Rt, % гипохромных эритроцитов, СФ, sTfR, eЕРО, B ₁₂ (исходно, на 4-е, 7-е и 14-е сутки от начала терапии). 2. Выделение подгрупп родильниц с максимальной пользой от добавки ЭПО. 3. Объем кровопотери, мл. 4. Инфекция, СРБ, IL-6. 5. Побочные эффекты исследуемых препаратов. 6. Потребность в гемотрансфузии в дополнение к терапии. 7. Грудное вскармливание

Примечание. КС — кесарево сечение; Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; PLT — тромбоциты; СФ — сывороточный ферритин; СЖ — сывороточное железо; sTfR — растворимые рецепторы трансферрина; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; rhЕРО — рекомбинантный эритропоэтин; eЕРО — эндогенный эритропоэтин; СРБ — С-реактивный белок; IL-6 — интерлейкин-6; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; Rt — ретикулоциты; в/в — внутривенно; п/к — подкожно.

риальная гипотензия — 1 случай, кожные аллергические реакции — 2 случая, отказ продолжать исследование — 2 случая, гемотрансфузия — 1 случай.

Число пациенток в исследуемых группах составляет от 15 до 20. В оба исследования включены женщины в возрасте старше 18 лет, как с вагинальными родами, так и с абдоминальным родоразрешением. Антропометрические данные и средний возраст между группами сопоставимы.

У пациенток, включенных А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35], уровень гемоглобина перед родами составлял 115 ± 11 (100—151) г/л, в исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] данные не указаны. Уровень гемоглобина после родов у пациенток в исследовании А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35] составил $73,0 \pm 9,0$ (50—84) г/л, в исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] данные являются сопоставимыми и представлены в виде $M(SD)$ по группам: $73,0 \pm 4,7$ г/л, $75,0 \pm 5,1$ г/л, $75,0 \pm 4,6$ г/л в 3-й, 2-й и 1-й группах соответственно. Таким образом, статистически значимых различий в исходных концентрациях гемоглобина после родов между исследованиями не выявлено.

Все участники были пациентками с послеродовой ЖДА (уровень гемоглобина менее 85 г/л и менее 80 г/л соответственно), у которых применялись следующие схемы коррекции анемии: ЭПО подкожно (0-й и 3-й день) + железосахароза внутривенно, ЭПО внутривенно ежедневно в течение 4 дней + железосахароза внутривенно, в группах контроля — железосахароза внутривенно (0-й и 3-й день либо в течение 4 последующих дней). Период наблюдения не различался между группами и составил 2 нед.

Таким образом, суточная доза ЭПО составляла в общей сложности от 150 Ед/кг/день до 300 Ед/кг/день, курсовая доза ЭПО варьировала от 20 000 Ед (Е. Wågström и соавт., 2007 [34]) до 40 000 Ед (Е. Wågström и соавт., 2007 [34], А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35]). Железосахароза применялась в разовой дозе 200 мг либо 250 мг, общая доза: 450 мг (Е. Wågström и соавт., 2007 [34]) и 800 мг (А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35]). В обоих исследованиях в качестве препарата железа использовался оригинальный железосахарозный комплекс Venofer (соответственно Vifor France SA и Vifor, St Gallen, Швейцария). Основные различия: более низкая общая доза железа у пациентов, включенных Е. Wågström и соавт., 2007 [34], разные препараты ЭПО (эпоэтин альфа и эпоэтин бета), разные интервалы между применениями ЭПО.

Нами получена крайне ограниченная информация относительно частоты гемотрансфузий в исследуемых группах. В исследовании А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35] ни одной из пациенток проведение гемотрансфузии не потребовалось. В исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] (ЭПО 10 000 Ед) необходимость в проведении гемотрансфузии возникла у 1 пациентки 1-й группы, что потребовало исключения данного участника из анализа (см. таблицу), пациенткам 2-й группы (ЭПО 20 000 Ед) гемотрансфузии не проводились.

Побочные эффекты ЭПО и железосахарозы у пациенток, включенных в исследование А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35], описаны без конкретизации по группам и препарату (металлический привкус — 12, прилив тепла — 3). В исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] в анализ нежелательных явлений и воспалительных реакций вошли выбывшие пациентки с указанием группы: 4 пациентки группы контроля (эндометрит), 1 — группы железо + 10 000 ЕРО (артериальная гипотензия) и 2 — группы железо + 20 000 ЕРО (кожные аллергические реакции).

Результаты этих двух исследований являются разнонаправленными: в исследовании А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35] доказано наличие эффекта, в исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] показано, что добавление ЭПО не приводит к дальнейшему повышению концентрации гемоглобина у женщин с послеродовой ЖДА. Таким образом, существует необходимость в обобщенном заключении и формулировании его по результатам метаанализа.

2.3. Методологическое качество и риск смещения исследований

Риск смещения оценен по 7 доменам с помощью Кокрановского инструмента оценки риска смещения для РКИ [37]. Во включенных исследованиях риск смещения по первым двум доменам (смещение выбора) оценен нами как низкий. Все исследования оказались подвержены высокому риску предвзятости по 3-му и 4-му доменам (смещение производительности, смещение при выявлении), так как ослепление участников, персонала и при оценке результатов не проводилось. В то же время риск недостоверных данных о результатах оценен как высокий в исследовании Е. Wågström и соавт., 2007 [34] (вследствие различий между группами в пропорциях недостающих данных о результатах) и низкий в исследовании А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35]. Все исследования отнесены к низкому риску смещения по домену выборочной отчетности.

Несмотря на тот факт, что в 3 из 7 и в 5 из 7 доменов (Е. Wågström и соавт., 2007 [34] и А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35] соответственно) наблюдается низкий риск ошибок смещения, общее суждение в исследовании соответствует высокому риску, так как по крайней мере в одной области определен высокий риск смещения (рис. 2, 3).

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

2.4. Количественный синтез результатов

Для синтеза результатов выбрана модель с фиксированными эффектами, поскольку:

- синтез данных проведен на основе малого количества исследований ($n=3$);
- методологически (дизайн, период наблюдения, регистрируемые меры эффекта) и клинически (харак-

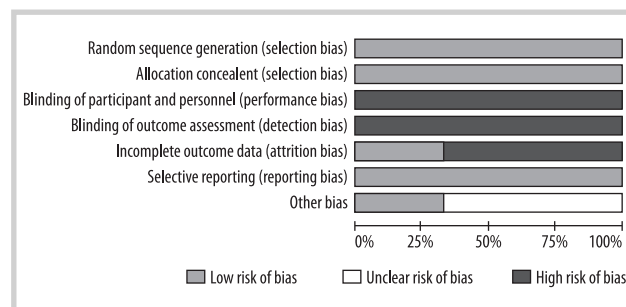


Рис. 2. Резюме риска смещения.

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

Fig. 2. Summary plot.

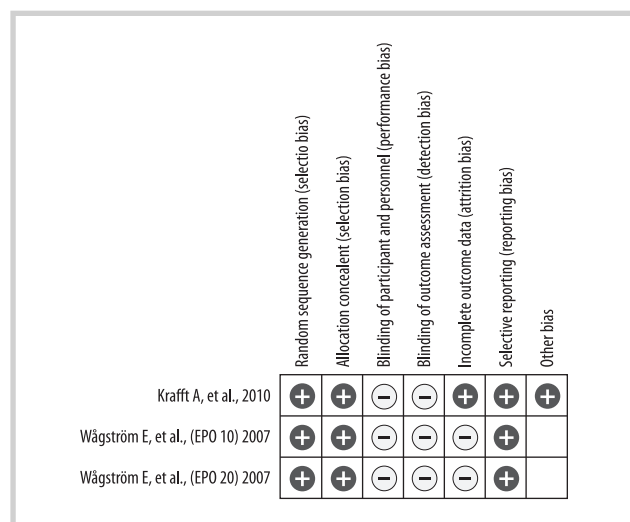


Рис. 3. График риска смещения.

Представлены суждения авторов по каждому домену риска смещения для включенных исследований; «+» — низкий риск смещения; пустой квадрат — неясный/сомнительный риск смещения; «-» — высокий риск смещения.

Fig. 3. Traffic light plot.

теристики пациенток, схемы назначения препаратов в группах исследования и контроля) не выявлены существенные различия между аккумулируемыми исследованиями, что в дальнейшем подтверждено рассчитанными статистиками для каждого исследуемого показателя.

2.4.1. Результаты метаанализа первичных конечных точек

Анализ 1.1. Разность концентраций гемоглобина (г/л) через 1 нед от начала лечения.

Накопленное среднее значение Δ гемоглобина через 1 нед от начала терапии (рис. 4) оказалось незначительно выше в группе, получавшей ЭПО ($MD=2,71$ (95% ДИ $-0,52-5,95$) г/л), без статистически значимого различия по сравнению с контролем ($p=0,10$).

Анализ 1.2. Разность концентраций гемоглобина (г/л) через 2 нед от начала лечения.

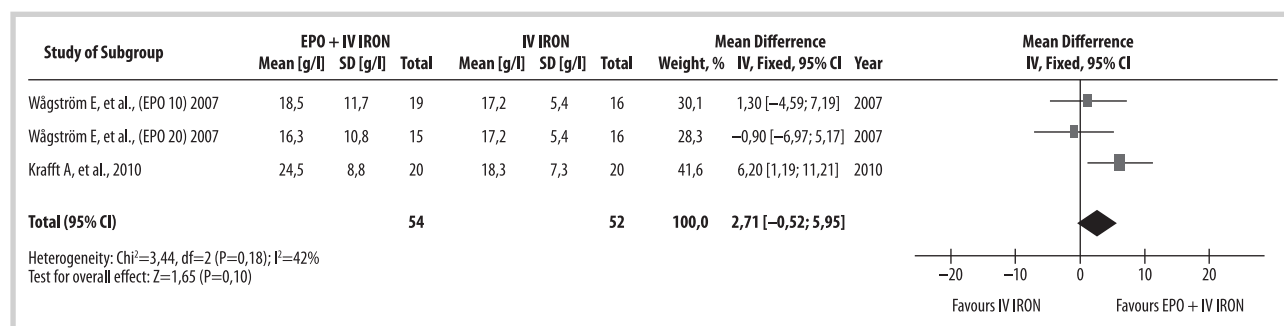
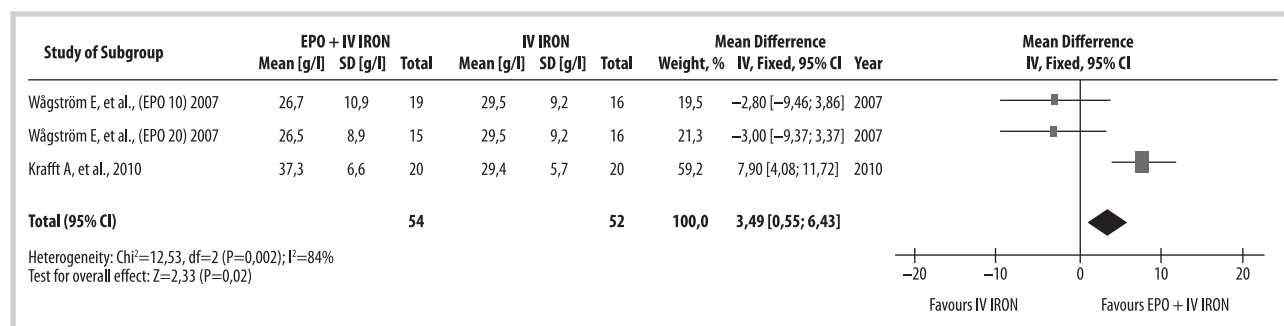
Результат метаанализа показал, что накопленное среднее значение Δ гемоглобина через 2 нед от начала лечения (рис. 5) выше в группе, получавшей ЭПО ($MD=3,49$ (95% ДИ $0,55-6,43$) г/л), что подтверждено статистически ($p=0,02$).

Анализ 1.3. Абсолютное значение гемоглобина (г/л) через 2 нед от начала лечения.

При использовании ЭПО в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения накопленное среднее значение концентрации гемоглобина через 2 нед от начала терапии (рис. 6) практически не различается по сравнению с контролем ($MD=0,53$ (95% ДИ $-3,14-4,21$) г/л; $p=0,78$). Все три исследования внесли практически равный вес в определение данной оценки.

Анализ 1.4. Концентрация сывороточного ферритина (мкг/л) через 2 нед от начала лечения.

При использовании ЭПО в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения накопленное среднее значение концентрации СФ через 2 нед от начала терапии (рис. 7) оказалось незначительно ниже в группе, получавшей ЭПО. Статистически значимые различия по сравнению с контролем не получены ($MD=-10,00$ (95%

Рис. 4. Анализ 1.1. Разность концентраций гемоглобина (Δ гемоглобина, г/л) через 1 нед от начала лечения.Fig. 4. Analysis 1.1. Hemoglobin increment (Δ Hemoglobin, g/l) after 1 week.Рис. 5. Анализ 1.2. Разность концентраций гемоглобина (Δ гемоглобина, г/л) через 2 нед от начала лечения.Fig. 5. Analysis 1.2. Hemoglobin increment (Δ Hemoglobin, g/l) after 2 weeks.

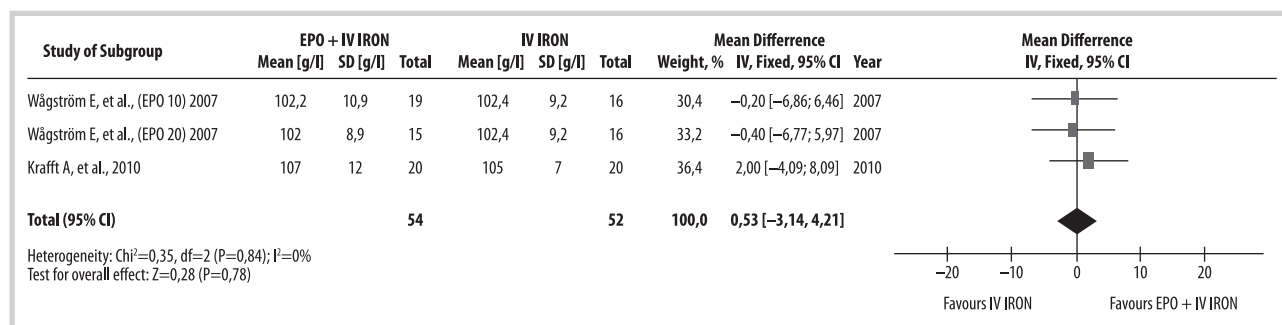


Рис. 6. Анализ 1.3. Абсолютное значение гемоглобина (г/л) через 2 нед от начала лечения.

Fig. 6. Analysis 1.3. Hemoglobin concentration (g/l) after 2 weeks.

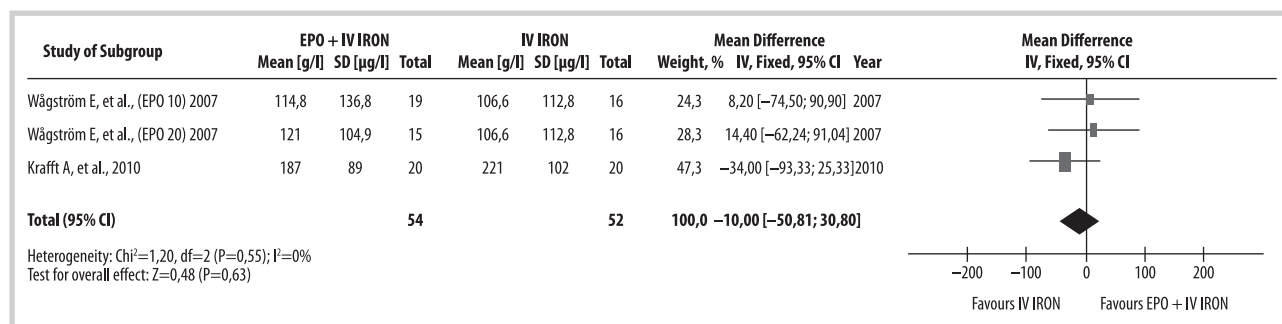


Рис. 7. Анализ 1.4. Концентрация сывороточного ферритина (СФ, мкг/л) через 2 нед от начала лечения.

Fig. 7. Analysis 1.4. Ferritin (µg/l) after 2 weeks.

ДИ $-50,81-30,80$) мкг/л; $p=0,63$). При этом значительный вес в определение данной оценки внесло исследование А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35].

2.4.2. Результаты метаанализа вторичных конечных точек

Анализ 1.5. Концентрация растворимых рецепторов трансферрина через 2 нед от начала лечения.

При определении концентрации sTfR выявлены различия в лабораторных методах, применяемых в исследованиях Е. Wågström и соавт., 2007 [34] и А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35]. При этом коэффициент детерминации, указанный Е. Wågström и соавт., 2007 [34], составил 72%. Нами принято решение в данном случае использовать стандартизованную разность средних (SMD), несмотря на одни и те же единицы измерения концентрации sTfR (мкг/мл).

При использовании ЭПО в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения накопленное среднее значение концентрации sTfR через 2 нед от начала терапии (рис. 8) оказалось несколько выше в группе, получавшей ЭПО, $SMD=0,17$ (95% ДИ $-0,21-0,55$). Однако полученное различие с контролем не достигло статистической значимости ($p=0,38$). В данном анализе вес исследований примерно одинаков, ДИ пересекаются, что означает согласованность включенных исследований.

Анализ 1.6. Концентрация эндогенного эритропоэтина (Ед/л) через 2 нед от начала лечения.

При использовании ЭПО в комбинации с препаратами железа для внутривенного введения накопленное среднее значение концентрации eEPO через 2 нед от начала терапии (рис. 9) оказалось выше в группе пациентов, получавших рекомбинантный ЭПО, $MD=7,39$ (95% ДИ $-0,63-15,42$).

Однако различие средних между группами не достигло статистической значимости ($p=0,07$).

Анализ 1.7. Концентрация С-реактивного белка (мг/л) через 2 нед от начала лечения.

Накопленное среднее значение концентрации СРБ через 2 нед от начала терапии (рис. 10) оказалось ниже в группе женщин, получавших ЭПО, но без статистически значимых различий между группами ($MD=-1,65$ (95% ДИ $-4,29-0,99$) мг/л; $p=0,22$). Наибольший вес (62,3%) в оценку кумулятивного эффекта внесло исследование А. Krafft и С. Breymann, 2010 [35].

Во всех сравнениях из-за недостаточного количества исследований оценка публикационной предвзятости и анализ чувствительности не проводились.

3. Обсуждение

По данной проблеме в литературе нами не найдены подобные метаанализы. Несмотря на более выраженный гематологический ответ при включении ЭПО в схему терапии, через 1 нед от начала лечения значимых различий между группами мы не выявили. В данном анализе просматривается тенденция в пользу ЭПО, однако клинически этот эффект не является существенным.

Результаты метаанализа показали статистически значимый прирост концентрации гемоглобина в группе ЭПО через 2 нед от начала лечения у пациенток с послеродовой анемией. Несмотря на полученный накопленный эффект в пользу ЭПО, подтвержденный статистически, его клиническая значимость вызывает сомнения. С другой стороны, трансфузия одной дозы эритроцитарной массы обеспечива-

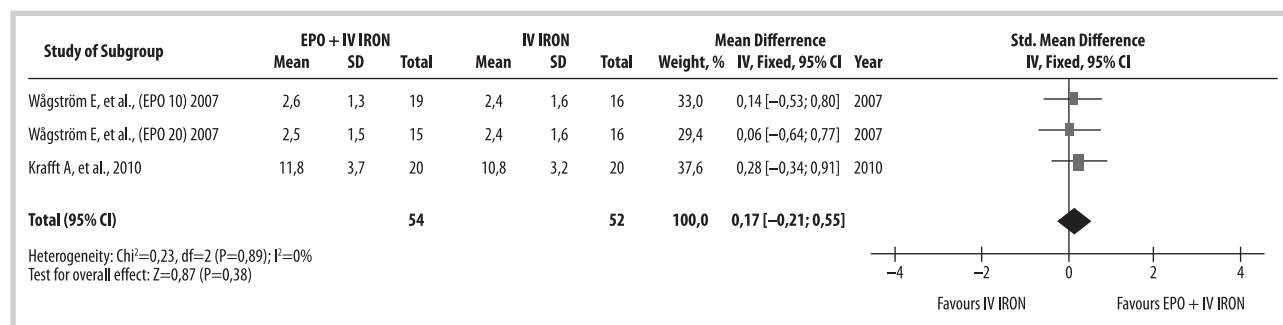


Рис. 8. Анализ 1.5. Концентрация растворимых рецепторов трансферрина через 2 нед от начала лечения.

Fig. 8. Analysis 1.5. Soluble transferrin-receptor concentration after 2 weeks.

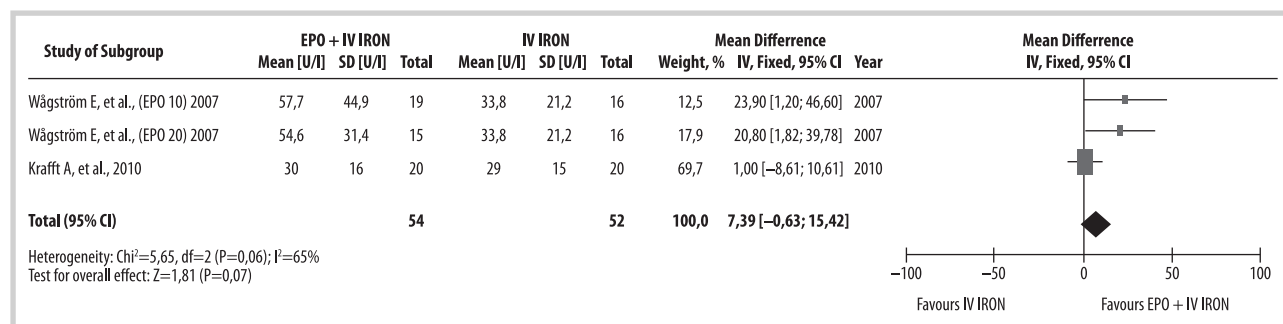


Рис. 9. Анализ 1.6. Концентрация эндогенного эритропоэтина (Ед/л) через 2 нед от начала лечения.

Fig. 9. Analysis 1.6. eEPO concentration (U/l) after 2 weeks.

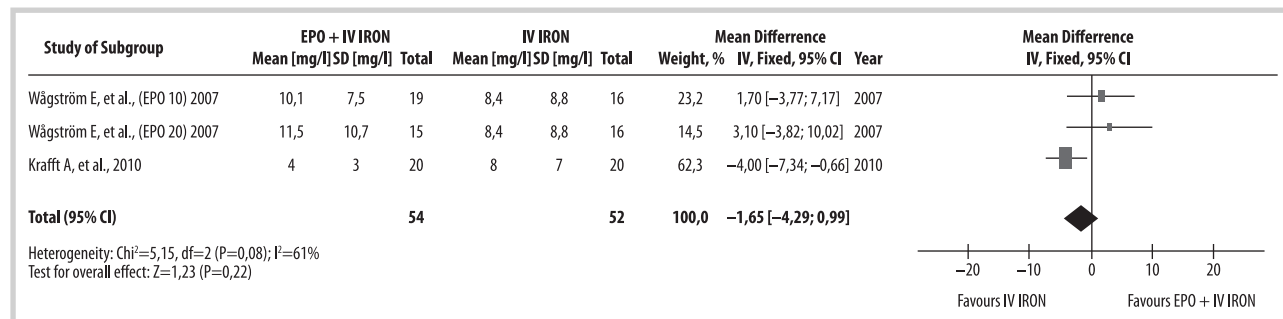


Рис. 10. Анализ 1.7. Концентрация С-реактивного белка (мг/л) через 2 нед от начала лечения.

Fig. 10. Analysis 1.7. C-reactive protein concentration (mg/l) after 2 weeks.

ет прирост гемоглобина в среднем на 10 г/л (при полном гематологическом ответе). Кроме того, к результатам данного анализа необходимо относиться с осторожностью из-за несогласованности и риска смещения, обусловленного отсевом 10 пациенток в исследовании E. Wågström и соавт., 2007 [34].

В целом наши данные согласуются с результатами других исследователей. Так, в работе А.С. Kotto-Kome и соавт., 2003 [7] оценивалась эффективность ЭПО при лечении послеродовой анемии, однако гетерогенность исследований не позволила авторам провести количественный синтез результатов.

Несмотря на тот факт, что тема нашей работы затрагивает только акушерскую популяцию, определенный интерес представляет применение ЭПО в сочетании с препаратами железа у пациентов общехирургического профиля. В недавнем систематическом обзоре L. Kaufner и соавт.,

2020 [39] представлены результаты сравнения сочетанного применения ЭПО и препаратов железа с контрольным лечением (плацебо или препараты железа) у взрослых пациентов с ЖДА перед оперативным лечением. Авторы пришли к выводу, что при введении рекомбинантного человеческого эритропоэтина (rHuEPO) в высоких дозах (500—600 Ед/кг) статистически значимо повышается концентрация гемоглобина перед операцией ($MD=18,7$ (95% ДИ 12,6—24,9) г/л; 852 участника; 3 исследования) и снижается потребность в гемотрансфузии ($RR=0,55$ (95% ДИ 0,38—0,80); 1880 участников, 12 исследований).

Исследования, включенные в наш систематический обзор, проводились примерно в одинаковый временной промежуток, в странах с близким уровнем жизни и развития медицины, что позволяет предположить в целом единые подходы к проведению трансфузионной терапии при

постгеморрагической анемии у родильниц. В то же время получена крайне ограниченная информация относительно частоты гемотрансфузий, данных для количественного синтеза результатов недостаточно.

Влияние ЭПО на частоту гемотрансфузий при послеродовой анемии ранее изучалось в метаанализе V. Markova и соавт., 2015 [3], но в анализ не вошла группа пациенток (группа ЕРО 10) из исследования E. Wägström и соавт., 2007 [34], в которой не зафиксированы пациентки, подвергшиеся гемотрансфузии.

В метаанализе J.M. Dodd и соавт., 2004 [8] также представлена очень ограниченная информация относительно влияния сочетанного применения ЭПО и добавок железа на потребность в гемотрансфузии у родильниц с ЖДА. Авторами не выявлено статистически значимого влияния добавок ЭПО на потребность в гемотрансфузии, $RR=0,20$ (95% ДИ 0,01—3,92).

В определении накопленного среднего значения концентрации ePO основной вес (69,6%) внесло исследование A. Krafft и C. Breumann, 2010 [35], в котором рекомбинантный ЭПО вводили внутривенно, что можно рассматривать как фактор, увеличивающий клиническую гетерогенность выборки по данному исходу.

Относительно безопасности изучаемых препаратов: несмотря на сообщения о побочных эффектах в испытаниях, включенных в качественный синтез, провести метаанализ нам не удалось, так как в исследовании A. Krafft и C. Breumann, 2010 [35] отсутствует их конкретизация по группам пациентов. В целом можно отметить, что перечисленные побочные реакции не являлись жизнеугрожающими. Таким образом, применение рассматриваемых схем коррекции ЖДА у родильниц, по-видимому, является безопасным.

Качество доказательств. Оценка достоверности результатов по GRADE [40] проведена не по всем необходимым критериям ввиду невозможности проведения анализа чувствительности и публикационного смещения. По основным результатам получены доказательства среднего и низкого качества, что означает необходимость проведения дальнейших исследований высокого методологического качества.

Сильные стороны нашего обзора заключаются в надежной методологии, используемой для поиска литературы в библиографических базах данных, оценки и анализа всех релевантных исследований, и непосредственно в проведении метаанализа в соответствии с Кокрановскими стандартами по систематическим обзорам вмешательств [37].

Ограничения метаанализа. Высокая гетерогенность объединенных в метаанализ исследований обусловлена рядом факторов, таких как:

- различие препаратов, стимулирующих эритропоэз, в сочетании с различием их доз (как суточных, так и курсовых), а также путей их введения; все эти различия по отдельности, возможно, не оказывают существенного влияния на результаты, но в комплексе могут обусловить гетерогенность выборки;
- относительно небольшой пул накопленной выборки для исследования такой многоплановой проблемы, как заявленная в данном метаанализе, в связи с чем каж-

дое измерение получает большой вес, в том числе возможные артефакты и выбросы;

- методологические особенности синтезируемых исследований, в том числе риски смещения по ряду доменов, которые указаны выше; они могут приводить к гетерогенности исследований, так как нарушаются чистота и строгость отбора пациенток и исполнения протоколов исследований;
- возможные различия в расовом и этническом составе выборки синтезируемых исследований.

Несмотря на указанные проблемы с гетерогенностью, проведенный систематический обзор и метаанализ позволяют представить не окончательную, но объективную и важную оценку эффективности использования препаратов, стимулирующих эритропоэз, в лечении послеродовой ЖДА. Наша работа позволяет выявить недостатки в методологии имеющихся исследований, которые обуславливают ограничение полученных выводов, что позволит внести коррективы в дизайн при планировании дальнейших исследований.

Полученные результаты метаанализа указывают на необходимость проведения большего числа РКИ с достаточными объемами выборки из различных популяций для более точного ответа на поставленный вопрос об эффективности препаратов, стимулирующих эритропоэз, в лечении ЖДА у пациенток акушерского профиля в послеродовом периоде.

4. Заключение

Результаты, полученные в ходе метаанализа, показали, что при сочетанном применении эритропоэтина и внутривенной ферротерапии из перечисленных в цели исследования исходов статистически значимым оказался только больший прирост концентрации гемоглобина через 2 нед от начала лечения у родильниц с железодефицитной анемией. Крайне ограниченная информация относительно частоты гемотрансфузий не позволила оценить влияние добавок эритропоэтина.

Для более точного ответа на поставленный клинический вопрос требуется проведение большего числа рандомизированных контролируемых исследований с достаточными объемами выборки из различных популяций пациенток.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Шифман Е.М., Барковская Н.А.

Сбор и обработка материала — Барковская Н.А., Шифман Е.М., Каткова Н.Ю.

Статистический анализ данных — Шифман Е.М., Барковская Н.А.

Написание текста — Барковская Н.А., Шифман Е.М.

Редактирование — Шифман Е.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ahmadzia HK, Phillips JM, James AH, Rice MM, Amdur RL. Predicting peripartum blood transfusion in women undergoing cesarean delivery: A risk prediction model. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208417>
- Lao TT, Wong LL, Hui SY, Sahota DS. Iron deficiency anaemia and atonic postpartum haemorrhage following labour. *Reproductive Sciences*. 2022;29(4):1102-1110. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00534-1>
- Markova V, Norgaard A, Jorgensen KJ, Langhoff-Roos J. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8):CD010861. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010861.pub2>
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. <https://doi.org/10.31222/osf.io/gwdhkh>
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(1):10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>
- Реброва О.Ю., Федяева В.К. Метаанализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016;1:10-16. Rebrova OYu, Fedyeva VK. Meta-analyses and Assessment of their Methodological Quality. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i izbor*. 2016;1:10-16. (In Russ.).
- Kotto-Kome AC, Calhoun DA, Montenegro R, Sosa R, Maldonado L, Christensen RD. Effect of administering recombinant erythropoietin to women with postpartum anemia: A meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2003;24(1):11-15. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211017>
- Dodd JM, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;4:CD004222. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004222.pub2>
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1. The Cochrane Collaboration, 2020. Accessed November 13, 2022. <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download/download-and-installation>
- WebPlotDigitizer. Accessed November 13, 2022. <https://apps.automeris.io/wpd/WebPlotDigitizer.4.6>
- Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (updated February 2022). Cochrane, 2022. Accessed November 13, 2022. www.training.cochrane.org/handbook
- Krafft A, Breymann C, Hüttner C, Huch R, Huch A. Erythropoietic quality of maternal milk. *The Lancet*. 1999;354(9180):778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)76022-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)76022-0)
- Zimmermann R, Breymann C, Richter C, Huch R, Huch A. Rhero treatment of postpartum anemia. *Journal of Perinatal Medicine*. 1995;23(1-2):111-118. <https://doi.org/10.1515/jpme.1995.23.1-2.111>
- Bisbe Vives E, Moltó L. Aproximación Terapéutica a la anemia postoperatoria. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2015;62:41-44. (In Spanish). [https://doi.org/10.1016/s0034-9356\(15\)30006-2](https://doi.org/10.1016/s0034-9356(15)30006-2)
- Belfort M, Kofford S, Varner M. Massive obstetric hemorrhage in a Jehovah's witness: Intraoperative strategies and high-dose erythropoietin use. *American Journal of Perinatology*. 2010;28(03):207-210. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1266158>
- Malinova M. [Human recombinant erythropoietin in the treatment of the severe anemia following labor (a preliminary report)]. *Akusherstvo i Ginekologiya (Sofia)*. 1999;38(4):13-15. (In Bulgarian).
- Vora M, Gruslin A. Erythropoietin in obstetrics. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1998;53(8):500-508. <https://doi.org/10.1097/00006254-199808000-00023>
- Danko J, Svirahva V, Visnovsky V. Treatment of postpartum anaemia using recombination human erythropoietin. *Gynekeologie*. 1992;1:4-7.
- Delzanno G, Falcone M, Gaudiano L, Bertinetti G, Demarchi A, Paoletti R. [Human recombinant erythropoietin in the treatment of anemia in obstetric-gynecologic patients. Evaluation of such treatment as an alternative to blood transfusion]. *Minerva Ginecologica*. 1996;48(3):115-118. (In Italian).
- Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Карапетян Т.Э. Лечение дефицита железа у родильниц рекомбинантным эритропоезином. *Акушерство и гинекология*. 2010;3:35-38. Konovodova EN, Burlev VA, Ordzhonikidze NV, Tyutyunnik VL, Karapetyan TE. Treatment of iron deficiency in puerperas with recombinant erythropoietin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;3:35-38. (In Russ.).
- Айламазян Э.К., Тарасова М.А., Зайцев А.А., Самарина А.В. Роль эритропоезина в патогенезе и лечении железодефицитной анемии при беременности и в послеродовом периоде. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003;52(4):17-22. Aylamazyan EK, Tarasova MA, Zaitsev AA, Samarina AV. The role of erythropoietin in the pathogenesis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and in the postpartum period. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2003;52(4):17-22. (In Russ.).
- Айламазян Э.К., Самарина А.В., Тарасова М.А. Рекомбинантный эритропоезин в лечении анемии беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология*. 2003;52(2):68-70. Aylamazyan EK, Samarina AV, Tarasova MA. Recombinant erythropoietin in the treatment of anemia of pregnant and maternity women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003;52(2):68-70. (In Russ.).
- Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Нерсисян Р.А., Торчинов А.М., Коробицын Л.П. Эритропоезин у родильниц с анемией. *Проблемы репродукции*. 2002;8(5):53-56. Burlev VA, Konovodova EN, Nersesyan RA, Torchinov AM, Korobitsyn LP. Erythropoietin in delivery women with anemia. *Problemy Reproduktsii*. 2002;8(5):53-56. (In Russ.).
- Gordon MS. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Yearbook of Oncology*. 2008;2008:364-365. [https://doi.org/10.1016/s1040-1741\(08\)79135-8](https://doi.org/10.1016/s1040-1741(08)79135-8)
- Breymann C, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia. *European Journal of Clinical Investigation*. 1996;26(2):123-130. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.109261.x>
- Breymann C, Richter C, Hüttner C, Huch R, Huch A. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000;30(2):154-161. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00605.x>
- Lebrecht A, Häberlin F, Eberhard J. [Anemia in puerperium; parenteral iron substitution renders erythropoietin therapy dispensable]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1995;55(3):167-170. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1022798>
- Makrydimas G, Lolis D, Lialios G, Tsiara S, Georgiou I, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin treatment of postpartum anemia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1998;81(1):27-31. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00158-4](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00158-4)
- Meyer JW, Eichhorn KH, Vetter K, Christen S, Schleusner E, Klos A, Huch A, Huch R. Does recombinant human erythropoietin not only treat anemia but reduce postpartum (emotional) distress as well? *Journal of Perinatal Medicine*. 1995;23(1-2):99-110. <https://doi.org/10.1515/jpme.1995.23.1-2.99>
- Zimmermann R, Breymann C, Huch R, Huch A. rHuEPO in the treatment of postpartum anemia: subcutaneous versus intravenous administration. *Clinical Investigation*. 1994;72:25-30.
- Hatzis T, Cardamakis E, Tsapanos V, Kourounis G, Linardos N, Mantouvalos H, Tzingounis V. The effects of recombinant human erythropoietin given immediately after delivery to women with anaemia. *Current Medical Research and Opinion*. 2003;19:346-349. <https://doi.org/10.1185/030079903125001802>
- Huch A, Eichhorn KH, Danko J, Lauener PA, Huch R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of postpartum anemia. *Obstetrics and Gynecology*. 1992;80(1):127-131.
- Danko J, Huch R, Huch A. Epoetin Alfa for treatment of postpartum anaemia. *The Lancet*. 1990;335(8691):737-738. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90860-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90860-8)
- Wägström E, Åkesson A, Van Rooijen M, Larson B, Bremme K. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(8):957-962. <https://doi.org/10.1080/00016340701446157>

35. Krafft A, Breymann C. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: A prospective, randomized, open-label study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010;37(2):119-124. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01328.x>
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine*. 2021; 18(3):e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
37. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons; 2019. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
38. Higgins J, Lasserson T, Chandler J, Tovey D, Thomas J, Fleming E, Churchill R. *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR). Version February 2022. Standards for the conduct and reporting of new Cochrane Intervention Reviews, reporting of protocols and the planning, conduct and reporting of updates*. Accessed January 20, 2021. <https://methods.cochrane.org/methodological-expectations-cochrane-intervention-reviews>
39. Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, Meerpohl JJ, Gill R. 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): CD012451. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012451.pub2>
40. Schünemann HJ. GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2009;103(6):391-400. (In German). <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2009.05.023>

Поступила 15.01.2023

Received 15.01.2023

Принята к печати 29.01.2023

Accepted 29.01.2023