

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

И. В. Петрова¹, М. А. Моргунова¹, Т. Е. Заячникова², Е. М. Никифорова¹, Е. С. Акельева¹

¹Кафедра детских болезней педиатрического факультета

²Кафедра детских болезней

Проблема профилактики и лечения ранней анемии недоношенных (РАН) детей остается актуальной темой в неонатологии. В результате совершенствования первичной реанимации и интенсивного ухода за недоношенными новорожденными значительно повысился процент выживаемости детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г). Дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах. Это обусловлено чувствительностью таких детей к родовому стрессу, особенностями процессов постнатальной адаптации. Большую часть осложнений можно предотвратить или купировать. Одним из таких осложнений является РАН.

Гемопоз у недоношенных детей ничем не отличается от гемопоза у детей доношенных. Главным регулятором эритропоза на всех стадиях эмбрионального и фетального развития является эритропоэтин (ЭПО). Продукция ЭПО контролируется состоянием оксигенации тканей, то есть физиологическим стимулом продукции ЭПО является гипоксия. Эмбрион и плод способны компенсировать гипоксемию посредством повышенной выработки ЭПО. Эритропоэтин вырабатывается в гепатоцитах и перитубулярных фибробластах в почечной коре. Материнский эритропоэтин через плаценту не проникает. Главным местом фетального синтеза эритропоэтина является печень. Переход синтеза ЭПО от печени к почкам начинается постепенно в конце гестации (120–140 дней) и полностью завершается примерно к 40-м суткам после рождения. У нормальных новорожденных детей концентрация ЭПО значительно варьируется и зависит от насыщения кислородом артериальной крови в легких.

Умеренное снижение гемоглобина (Hb) и числа эритроцитов у здоровых новорожденных физиологично и обусловлено улучшением оксигенации после рождения, переключением

синтеза фетального гемоглобина на HbA взрослых. У преждевременно родившихся детей адаптивные механизмы к внеутробной жизни менее совершенны. У них отмечается более низкое содержание Hb и эритроцитов как в пуповинной (156 г/л), так и в периферической крови, уменьшение количества железа как транспортного, так и в органах депо. Значительное уменьшение количества железа у недоношенного ребенка при рождении объясняется тем, что железо начинает накапливаться в организме лишь в последние 3 месяца внутриутробной жизни. Поэтому недоношенность может привести к сокращению запасов железа в 1,5–2 раза и более по сравнению с нормой. Минимальный уровень варьируется в зависимости от степени недоношенности. Концентрация ЭПО у недоношенных новорожденных с анемией остается значительно ниже, чем у доношенных с такой же степенью анемии. Кроме того, у недоношенных отмечается задержка смены анатомического места продукции ЭПО печени на ЭПО перитубулярных клеток в почках. Почечные O₂- рецепторы менее чувствительны к гипоксии и реагируют на уровень PO₂, равный 30 мм Hg (кислородное насыщение крови при этом составляет 50–60 %), что защищает плод в условиях относительной гипоксии от избыточной полицитемии. Кислородные рецепторы почек высоко чувствительны к понижению O₂ и начинают реагировать на уровень PO₂, равный 95 мм Hg, продуцируя эритропоэтин и поддерживая тем самым эритроцитарное равновесие.

В настоящее время анемию недоношенных подразделяют на раннюю, развивающуюся на 1–10-й неделе постнатальной жизни, и позднюю, которая развивается после 3–4 месяцев жизни и носит железодефицитный характер. В первые 2 месяца постнатальной жизни эритропоз недоношенных имеет незначительную активность, и запасов железа достаточно для синтеза гемоглобина. В основе ранней анемии недоношенных лежит не-

достаточный синтез ЭПО, а также укорочение продолжительности жизни эритроцитов и их гемодилуция при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК). У недоношенного ребенка чрезвычайно выражен гемолиз эритроцитов вследствие особенностей биохимического состава мембраны клетки (увеличено содержание сфингомиэлина и других жирных кислот, уменьшено содержание олеиновой и линолевой кислот), снижена активность ряда ферментов, витамина Е, интрацеллюлярного АТФ, карнитина, повышена перекисидация липидов и чувствительность клеточных мембран к фрагментации. Все эти факторы способствуют нарушению проницаемости мембраны и быстрому лизису эритроцитов. Усугубляют РАН дефицит фолатов и витамина В12.

При выраженном дефиците витамина Е развивается повышенный гемолиз. Появляется желтуха, отечный синдром, гепатоспленомегалия, повышается ретикулоцитоз, непрямо́й билирубин. При дополнительном дефиците фолиевой кислоты меняется морфология эритроцитов (макроцитоз, гиперсегментация нейтрофилов, эритроциты с шиповидными отростками), содержание сывороточного ферритина менее 10 нг/мл, общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) менее 50 мкг/л.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАН

У недоношенных новорожденных снижение Нв и эритроцитов зависит от степени их зрелости (см. табл. 1).

У детей, родившихся до 32-й недели гестации с массой тела менее 1500 г, анемия выявляется в 65–100 % случаев.

Степень тяжести РАН оценивается по общепринятой классификации (А. И. Хазанов):

I степень – колебания Нв в пределах 100–85 г/л;

II степень – 84–70 г/л;

III степень – ниже 70 г/л.

Основными клиническими симптомами РАН являются: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, сниженная двигательная активность и мышечный тонус, тахикардия, тахипноэ в покое. Эти симптомы отражают компенсаторную фазу анемии недоношенных. При нарушениях компенсации появляется диспноэ при напряжении, приступы апноэ, брадикардия, снижается аппетит, замедляется прибавка массы тела, прогрессирует гипоксия и гипоксемия. Нарастание кардиореспираторных симптомов является угрожающим состоянием для жизни. РАН характеризуется снижением уровня ретикулоцитов и гематокрита в крови. Анемия нормо- или гиперхромная, нормоцитарная.

Дифференциальный диагноз анемии недоношенных проводится с анемией вследствие гемолитической болезни новорожденного, перинатальных кровопотерь, наследственных гемолитических анемий, приобретенных гемолитических анемий на фоне внутриутробных инфекций, анемий вследствие нарушения кроветворения (остеопетроз, недостаточность фолатов, синдром Даймонда-Блекфана, врожденная дизэритропоэтическая анемия, синдром Аазе, синдром Пирсона, анемия Фанкони).

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РАН

В настоящее время у детей с «физиологической анемией» в фазе компенсации трансфузии эритроцитной массы (ЭМ) не назначаются. Трансфузии эритроцитов могут приводить к развитию осложнений: перенос трансмиссивных инфекций, иммуносупрессия, угнетение собственного эритропоэза, волемическая перегрузка, метаболические нарушения (гиперкалиемия и гипокальциемия), вторичная перегрузка железом и другие нежелательные эффекты. Кроме того, переливание эритроцитов оказывает временный эффект, возможны рецидивы анемии.

Таблица 1

Показатели гемоглобина у новорожденных в зависимости от массы при рождении

Масса при рождении, г	Показатели Нв на 2-й неделе жизни, г/л	Показатели Нв на 3–4-й неделе жизни, г/л
1501–2000	< 140	< 100
1001–1500	< 130	< 80 – 90
< 1000	< 130	< 70 – 80

Показания к гемотрансфузиям ограничиваются критическими состояниями недоношенных (см. табл. 2).

Альтернативным методом донорской крови для лечения РАН является рекомбинантный человеческий эритропоэтин (Эпрекс, Рекормон, Эпокрин, Эпоэтин бета и др.), полученный с помощью методов генной инженерии и внедренный в клиническую практику. ЭПО для РАН является физиологическим методом лечения, так как происходит активация эритропоэза, повышается утилизация железа клетками костного мозга из железосодержащих

препаратов. Терапия рекомбинантным ЭПО показана при гестационном возрасте ребенка < 34 недель, массе < 1500 г, уровне эндогенного ЭПО < 4 МЕ/мл. Введение ЭПО эффективно у недоношенных и хорошо переносится. ЭПО вводится подкожно в дозе 200–250 МЕ/кг 3 раза в неделю, средний курс – 5–6 недель. Одновременно с введением ЭПО назначаются препараты железа (2–4 мг/кг элементарного железа в сутки), фолиевой кислоты (0,001 г в день) и витамина Е (токоферола) 25 мг/сут в течение 2–3 месяцев. При наличии у этих больных дефицита железа назначается терапия

Таблица 2

Трансфузионные рекомендации для недоношенных новорожденных

Гематокрит/ Гемоглобин	Потребность в искусственной вентиляции и/или симптомы	Объем трансфузий
Ht ≤ 35/Hb ≤ 100	Новорожденные нуждаются в умеренной или значительной искусственной вентиляции (СДД > 8 см, H ₂ O FIO ₂ > 40 %)	15 мл/кг ЭМ за 2–4 часа
Ht ≤ 30/Hb ≤ 100	Новорожденные нуждаются в минимальной искусственной вентиляции (любая искусственная вентиляция или ПДД > 6 см, H ₂ O и FiO ₂ ≤ 40 %)	15 мл/кг ЭМ за 2–4 часа
Ht ≤ 25/Hb ≤ 80	Новорожденные на дополнительном кислороде, не требующие искусственной вентиляции и имеющие одно или более из следующего: - тахикардия ≤ 24 часов (ЧСС > 180) или тахипноэ (ЧД > 80); - повышение потребности в кислороде с предыдущих 48 часов, определяемое как 24-кратное повышение тока в носовой канюле (то есть 1/4 л/мин) или увеличение носового ПДД ≤ 20 с предшествующих 48 часов (то есть с 10 см до 12 см H ₂ O); - повышение концентрации лактата (≤ 2,5 мэкв/л); - набор веса < 10 г/кг/сут за предшествующие 4 дня при получении ≤ 100 ккал/сут; - учащение эпизодов апноэ и брадикардии (> 9 эпизодов за 24 часа или ≤ 2 эпизодов за 24 часа, требующих вентиляции мешком) при получении терапевтических доз метилксантинов; - проведение операции	20 мл/кг ЭМ за 2–4 часа (разделить на 2 объема по 10 мл/кг, если есть чувствительность к жидкости)
Ht ≤ 20/Hb ≤ 70	Новорожденные без каких-либо симптомов и с абсолютным количеством ретикулоцитов < 100000 кл/мкл (эритроциты x % некорректированных ретикулоцитов)	20 мл/кг ЭМ за 2–4 часа (разделить на 2 объема по 10 мл/кг, если есть чувствительность к жидкости)

Обозначения: ПДД – непрерывное положительное давление в дыхательных путях; FiO₂ – фракционированный вдыхаемый кислород; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания; СДД – среднее давление в дыхательных путях; ЭМ – консервированная эритроцитарная масса; Ht – уровень гематокрита (%); Hb – уровень гемоглобина (г/л).

препаратами железа (4–5 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев под контролем параметров обмена железа каждые 2 месяца.

Другие анемии недоношенных, чувствительные к ЭПО:

- анемия при бронхолегочной дисплазии (БЛД) – нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная, с увеличением сидеробластов в костном мозге;

- поздняя анемия при резус-несовместимости, которая развивается в возрасте 1–3 месяцев из-за снижения продукции эритроцитов;

- анемия у новорожденных с врожденными пороками сердца при подготовке к оперативному лечению;

- анемия у новорожденных при терминальной стадии почечной недостаточности.

Нами было проведено исследование эффективности применения препарата рекомбинантного ЭПО эритростима на клинических исследованиях. Под наблюдением находились 50 недоношенных новорожденных с диагнозом РАН (на базе отделения по выхаживанию недоношенных детей МУЗ КБ № 5) в возрасте от 7 до 21 дня, из них 28 мальчиков и 22 девочки. Все больные были разделены на 2 группы: I – контрольная группа из 25 детей, которые получали препарат «Эритроestim», II – группа сравнения состояла из 25 детей, не получавших препарата.

Группы выделенных детей по сроку гестации, особенностям течения беременности, массе тела при рождении, состоянию при рождении существенно не различались. Анализ материнского анамнеза показал, что большинство женщин имели хронические соматические и инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной системы, неблагоприятные исходы в предыдущих беременностях. Течение данной беременности и родов было отягощено наличием неблагоприятных факторов: высокой частотой угрозы прерывания, начиная с ранних сроков, инфекцией, анемией, вегето-сосудистой дисфункцией, токсикозами беременности, кровотечениями в родах и длительным безводным периодом.

11 (44 %) детей в I группе и 10 (40 %) во II родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью (асфиксия, синдром дыхательных расстройств, внутриутробная пневмония). Средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте

$5,5 \pm 0,32$ в I группе и $5,2 \pm 0,36$ – во II, на 5-й минуте – $6,71 \pm 0,22$ и $6,72 \pm 0,35$ соответственно. У 17 (в I группе) и 21 (во II группе) новорожденных ведущим симптомом в клинике была церебральная ишемия. Желтуха наблюдалась у 8 детей из I группы и 12 – из II.

Появление клинических (тахикардия, тахипноэ, бледность кожных покровов) и лабораторных симптомов РАН отмечалось на первой неделе жизни у 35 (75 %) детей, у 10 (20 %) – на второй и 5 (10 %) – на третьей.

Новорожденным обеспечивался оптимальный охранительный режим, калораж в питании, назначалась антибактериальная, адекватная инфузионная, симптоматическая терапия, проводилась коррекция гомеостаза. Все больные основной группы завершили полный курс лечения препаратом «Эритроestim», который назначался в средней дозе 200 ед/кг массы тела п/к 3 раза в неделю в течение 4–6 недель. Четверо больных получили эритроestim со 2-й недели жизни, 14 детей – с 3-й недели, 5 – с возраста 4-й недели и 2 ребенка – с 5-й недели жизни. Все новорожденные (основной и группы сравнения) получали витамин E (25 мг/сут), фолиевую кислоту (0,001 г/сут), а с 4–6-й недели – препараты элементарного железа в профилактической дозировке 2 мг/кг/сут. До назначения препарата каждые 1–2 недели в период его применения и после окончания курса проводили исследование показателей красной крови.

Анализ полученных данных показал, что в группе детей, получавших эритроestim, отмечалась тенденция к более высоким показателям содержания эритроцитов и гемоглобина в периферической крови в возрасте 1–2 месяцев. На фоне приема препарата количество эритроцитов увеличилось с $3,0 \pm 0,2 \times 10^{12}$ до $3,45 \pm 0,13 \times 10^{12}$ (против $3,0 \pm 0,14 \times 10^{12}$ у детей, не получавших эритроestim) и гемоглобина с $97,6 \pm 0,12$ г/л до $104,8 \pm 0,58$ г/л (против $96,7 \pm 0,15$ г/л), что указывает на более активный эритропоэз у этих детей. Во время применения эритроestim не наблюдалось осложнений ни местного, ни общего характера. Анемия недоношенных тяжелой степени тяжести, требующая переливания ЭМ, наблюдалась у 2 из 25 детей, получавших эритроestim, в то время как у детей, не получавших его, – у 5 из 25, то есть в 2,5 раза чаще.

Таким образом, применение эритроestim позволяет снизить частоту тяжелых форм РАН, требующих переливания ЭМ.

Литература

1. Гематология детского возраста / Под ред. А. Г. Румянцева, Е. В. Самочатовой. – М.: ИД Медпрактика, 2004. – С. 234–276.
2. Румянцев А. Г., Аграненко В. А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. – М.: МАКС Пресс, 2002. – 644 с.
3. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М., 2003. – 448 с.
4. Лекции по педиатрии: Том 8: Гематология / Под редакцией В. Ф. Демина, С. О. Ключникова, А. Г. Румянцева, С. А. Румянцева. – М.: ИД Медпрактика, 2008. – С. 107–109.
5. Шабалов Н. П. Неонатология. – М.: Медпресс-информ, 2006.

