

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Нозологическая группа. Ранняя анемия недоношенных детей, ЭПО-дефицитная анемия
МКБ-10. Р 61.2

Определение

Ранняя анемия недоношенных детей – состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у недоношенных детей в первые 3 месяца жизни. Анемия является нормоцитарной, нормохромной с низким уровнем ретикулоцитов и эритропоэтина.

Основная информация

Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии. Наиболее частый её вариант - ранняя анемия недоношенных, развивающаяся в возрасте 4-6 недель у большинства детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Частота ранней анемии недоношенных, по данным разных авторов, колеблется от 16,5% до 91,3% и имеет обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении.

Этиология

Ранняя анемия недоношенных имеет полиэтиологический характер.

Основные причины развития ранней анемии недоношенных:

- неадекватно низкая продукция эритропоэтина,
- быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с доношенными,
- укороченное время жизни эритроцитов,
- замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А,
- увеличение 2,3-дифосфоглицерата,
- быстрый зажим пуповины,
- потери крови при лабораторных исследованиях,
- неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода, перинатальные кровопотери.

Особенно тяжелое течение ранняя анемия недоношенных принимает у детей с низкой и экстремально низкой массой тела с отягощенным течением перинатального периода. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.

Патогенез ранней анемии недоношенных

Основные механизмы развития анемии недоношенных:

- Укороченный период жизни эритроцитов (от 35 до 50 дней у недоношенных новорожденных детей, по сравнению с 60-70 днями у доношенных)

- Гемодилуция, связанная с быстрым увеличением массы тела
- “Переключение” синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А
- Низкая продукция ЭПО, низкий эритропоэз
- Неблагоприятные факторы анте- и постнатального периода (например инфекционные агенты, в частности грамотрицательная флора, для жизнедеятельности которой необходимо активное потребление железа)
- Потери крови при лабораторных заборах (диагностические цели) и перинатальные кровопотери

Показана зависимость между концентрацией гемоглобина и уровнем тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). В условиях относительного дефицита Т3 и Т4, характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, которые требуют интенсивного синтеза специфических белков – ферментов, участвующих в образовании гемоглобина. В нарушении проницаемости мембран эритроцитов у недоношенных детей также играет роль низкий уровень витамина Е, который локализуется в мембранах и активно участвует в перекисном фосфорилировании. Дефицит витамина Е наблюдается у 86% недоношенных детей.

В генезе анемии недоношенных немаловажную роль играют и дефициты многих других необходимых для кроветворения веществ, откладывающихся в депо только в последние 2 месяца беременности: белка, витаминов С, группы В, меди, кобальта, обеспечивающих всасывание, транспорт, обмен и фиксацию железа в молекуле гема, а также стабильность оболочек и мембран эритроцитов.

Клинические проявления ранней анемии недоношенных

Ответной реакцией организма на снижение оксигенации тканей является появление клинических симптомов, наблюдающихся более чем у 50% детей с гестационным возрастом менее 34 недель, таких как:

- тахикардия, связанная с гиперфункцией сердечной деятельности
- бледность кожных покровов, объясняющаяся периферическим «шунтированием» с последующей централизацией кровообращения;
- тахипноэ, как проявление повышенного газообмена в легких;
- снижение мышечного тонуса и двигательной активности;
- задержка роста и плоская весовая кривая.

У детей с низкой и экстремально низкой массой тела, с отягощенным течением перинатального периода ранняя анемия недоношенных принимает особенно тяжелое течение и может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия,

метаболический ацидоз, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование артериального протока, развитие гастроинтестинальных нарушений (некротический энтероколит, задержка эвакуации желудочного содержимого), брыжеечная гипоперфузия, бронхо-легочная дисплазия.

Лабораторная диагностика

Концентрации гемоглобина в пупочной крови недоношенных не отличаются значительно от таковых у доношенных. Но дальнейшее снижение концентрации гемоглобина у недоношенных детей является более ранним, быстрым и значительным по величине и находится в обратной зависимости от гестационного возраста (рис. 1).

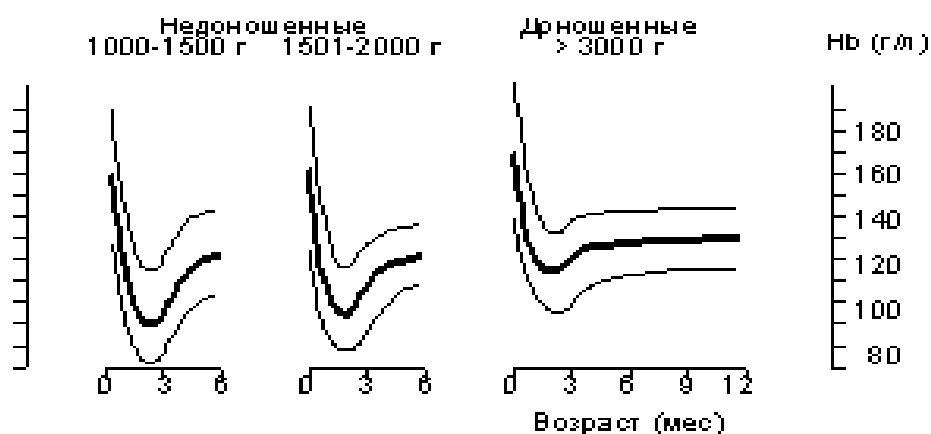


Рисунок 1. Концентрация гемоглобина у недоношенных и доношенных детей.

Критерии ранней анемии недоношенных:

- Концентрация гемоглобина менее 110 г/л
- Гематокрит составляет менее 27%
- Низкое число ретикулоцитов менее 20‰
- Нормохромная, нормоцитарная
- Низкая концентрация ЭПО в сыворотке, при этом содержание других гемопоэтических факторов роста нормальные (ИЛ-3 и ГМ-КСФ)
- Эритроидные предшественники высокочувствительны к ЭПО.

Постнатальные изменения показателей красной крови у доношенных детей

Показатели	Возраст ребенка								
	Сутки жизни			Недели			Месяцы		
	1	3	7	2	4	2	3	4	6
Hb, г/дл	19,4	18,6	18,7	17,6	13,9	11,2	11,4	12,0	12,1
MCV, фл	114 (101 -	110 (104 -	108 (102 -	106 (88 - 125)	101 (90 - 112)	95 (83 - 107)	88 (78 - 98)	84 (74 - 95)	77 (67 - 87)

	128)	116)	114)						
МСН, пг	36,6	36,7	36,2	33,6	32,5	30,4	30,4	28,1	26,4
МСНС, %	33,0	33,1	33,9	31,7	32,1	32,0	34,6	33,	34,2

**Динамика содержания эритропоэтина и основные показатели красной крови у
недоношенных детей**

Показатели	Постнатальный возраст детей (день жизни)				
	Пуповинная кровь	2 – 5	10 – 17	23 – 35	37 – 55
Нб, г/л	188,0+5,0	185,8+3,6	149,7+4,5	112,0+2,9	89,3+3,7
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,3+0,13	5,25+0,1	4,32+0,08	3,4+0,18	2,7+0,15
Нт, %	65,0+0,7	52,5+0,9	42,3+0,89	31,07+1,2	26,25+1,2
ЭПО, мМЕ/мл	34,4+3,2	12,4+3,7	3,16+0,44	22,4+3,4	21,4+2,9
Ретикулоциты, ‰	21,0+4,2	12,7+1,4	5,6+0,4	11,8+2,78	14,3+2,7

Тактика лечения ранней анемии недоношенных.

1. Гемотрансфузии.

Концентрация гемоглобина, при которой необходимо выполнить переливание крови, варьируется в различных странах. Было проведено небольшое число рандомизированных контролируемых исследований с целью определения оптимальных режимов переливания у новорожденных, и эти исследования часто трудно сравнить из-за различных подходов в методологии.

Заместительные гемотрансфузии, применяемые в качестве стандартного метода коррекции тяжёлых форм анемии, сопряжены с высоким риском различных трансфузионных осложнений. Кроме этого переливание донорских эритроцитов потенцирует угнетение продукции эндогенного эритропоэтина, что часто приводит к рецидивам анемии. Гемотрансфузии проводят при концентрации гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрита менее 0,3 л/л или сопутствующих заболеваниях. Переливают 15 мл/кг на скорости 5 мл/кг/час. Чтобы сократить количество доноров, эритроциты необходимо заготавливать от одного донора в нескольких дозах, обычно 4 по 50 мл. При необходимости повторное переливание возможно проводить из той же донорской дозы,

запечатанной в асептических условиях до 35-42 суток хранения. Объем гемотрансфузии должен обеспечить подъем гемоглобина до 90 г/л. Более массивные гемотрансфузии могут затянуть процесс спонтанного выздоровления за счет угнетения эритропоэза. При наличии у ребенка с анемией тахикардии более 170 в минуту, тахипноэ более 60 в минуту или кардиомегалии на рентгенограмме (при отсутствии других причин), гемотрансфузии показаны и при более высоких (чем 70 г/л) уровнях гемоглобина (но не выше, чем 90 г/л). Из-за ограниченного количества качественных исследований, невозможно сделать надежные рекомендации относительно оптимальных показаний к переливанию у новорожденных. Необходимы дальнейшие исследования с определением ограниченной политики трансфузий у недоношенных.

2. Эритропоэтин.

Патогенетически обоснованным современным методом лечения и профилактики ранней анемии недоношенных является применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина в сочетании с препаратами железа. Используют позднюю (позже 8 дня жизни) стратегию введения рч-ЭПО. Раннее введение рчЭПО не показано в связи с имеющимися данными об увеличении ретинопатии недоношенных при ранней тактике введения рчЭПО, по сравнению с поздней.

В обзоре Кохрейновской базы данных приведены результаты МЕТА-исследования, включающего испытания эритропоэтина с целью стимуляции эритропоэза у недоношенных детей после 8 дня жизни. Отмечено существенное повышение уровня Ht и ретикулоцитов в лечебных группах и достигнуто значительное снижение количества трансфузий (<1 переливания на ребёнка) и сокращение объёма перелитых эритроцитов (<7 мл/кг). На фоне лечения препаратами рч-ЭПО не выявлено осложнений (таких как, например, ретинопатия, нейтропения, гипертония), либо отягощения течения перинатального периода. Никакие исследования не сообщают об ЭПО-ассоциированных опухолях новорожденных. Нет никаких категорических данных, что ретинопатия недоношенных может быть усилена применением рчЭПО.

Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина подкожно 500-1000 МЕ/кг однократно в неделю статистически значимо снижает частоту развития тяжёлых форм ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Более физиологично введение рчЭПО 150-200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Использование препарата в дозе 500 МЕ/кг/нед снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях на 75 %, в дозе 1000 МЕ/кг/нед – позволяет полностью их исключить. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина не сопровождается местными и системными побочными эффектами. Лечение рчЭПО проводится в условиях

специализированного стационара или дневного стационара, если позволяет общее состояние ребенка.

Большинство современных мировых исследований направлены на изучение и разработку таких критериев, как время начала проведения ЭПО-терапии, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также изучение роли рчЭПО в снижении количества и объема трансфузии эритроцитарной массы. Применение высоких доз рчЭПО 1500 МЕ/кг/нед не уменьшает потребность в заместительных гемотрансфузиях по сравнению с низкими дозами 750 МЕ/кг/нед у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Выбор метода лечения РАН (рчЭПО или трансфузии) зависит от предпочтений и тактики клиники. Самой трудной является оценка психосоциологического бремени, наложенного на семью, связанного с потенциальным риском трансфузионной инфекции.

3. Ферротерапия.

Препараты железа, применяемые с профилактической целью, не предотвращают развитие анемии у недоношенных детей. Назначение препаратов железа недоношенным новорожденным в течение первого месяца жизни не обосновано, за исключением случаев, когда назначается эритропоэтин. У младенцев, получающих рч-ЭПО отмечаются низкая концентрация ферритина и гипохромия эритроцитов, поэтому препараты железа должны назначаться в лечебных дозах (5-6 мг/кг массы тела в сутки). И внутривенное, и пероральное железо одинаково восполняют дефицит ферритина и поддерживают эритропоэз. Поскольку всасывание железа в кишечнике снижено у новорожденных детей (доношенных и не доношенных), и незрелость пищеварительного тракта у недоношенных детей делает невозможным лечение пероральными препаратами железа до 10-15 дня жизни, возможно введение железа (III)-гидроксид сахарозного комплекса внутривенно медленно в дозе 2 мг/кг/день или 6 мг/кг в неделю

4. Субстратное обеспечение.

У младенцев, получающих рчЭПО, увеличивается потребность в белке и витамине Е. В связи с участием в синтезе эритроцитов фолиевой кислоты ее дефицит также играет определенную роль в патогенезе ранней анемии недоношенных.

Рекомендации по терапии у детей с РАН.

Уровень 1 ++	Недоношенные дети менее 1000 граммов фактически всегда получают несколько переливаний эритроцитарной массы. Использование рчЭПО у детей с РАН приводит к достоверному повышению концентрации гемоглобина и уменьшению потребности в гемотрансфузиях эритроцитной массы; нет фактически никакого эффекта на раннюю анемию у тяжелобольных детей на ИВЛ. Ранняя тактика введения рчЭПО не рекомендована, так как повышает риск
--------------	--

	развития ретинопатии. Сила рекомендаций А
Уровень 1+	Поздний зажим пуповины приводит к сокращению анемии и переливаний крови – без дальнейших отрицательных последствий – и у недоношенных, и у новорожденных полного срока. Сила рекомендаций А
Уровень 2	Ограничение ятрогенной потери крови приводит к сокращению анемии и переливаний крови у недоношенных младенцев. Сила рекомендаций А, В, С
Уровень 2	Не четких данных, лучше ли ограниченная политика переливания у недоношенных новорожденных или свободная политика переливания. Сила рекомендаций А, В

Течение и прогноз ранней анемии у большинства детей благоприятные.

Профилактика

Поздний зажим пуповины (по крайней мере через 30 секунд максимум ко 2 или 3 минуте после рождения) важен в уменьшении частоты анемии, как у недоношенных так и у новорожденных полного срока гестации. В дополнение к сокращению анемии и потребности в переливаниях крови, поздний зажим также приводит к уменьшению внутричерепных кровоизлияний (RR: 1.74; 95% - CI 1.08 – 2.81) без увеличения полицитемии или гипербилирубинемии, которые потребовали бы лечения.

Потеря крови у недоношенных младенцев из-за лабораторных потерь крови изменяется от 1.1 до 3.5 мл/кг/день. Для сокращения потерь крови важны микрометоды для лабораторного исследования крови. Сокращение потерь крови приводит к сокращению числа переливаний крови.

Профилактические мероприятия включают своевременную санацию очагов инфекции и лечение гестозов беременных, соблюдение режима и правильности питания беременной.

Важны естественное вскармливание и профилактика сидеропении у матери, оптимальные условия выхаживания недоношенного ребенка и предупреждение охлаждения и заболеваний, рациональное энтеральное и парентеральное питание, коррекция респираторных нарушений, минимизация ятрогенных потерь крови.

С целью профилактики гиповитаминоза Е рекомендуют всем детям с массой тела менее 2000 г в первые 3 месяца жизни давать внутрь витамин Е в дозе 5-10 мг/сут. Для профилактики дефицита фолатов в последнем триместре беременности и недоношенным детям рекомендуют назначать фолиевую кислоту в дозе 1 мг в сутки курсами по 14 дней.

Все недоношенные дети, начиная с 28-го дня жизни до 12 месячного возраста, нуждаются в назначении препаратов железа с целью профилактики поздней анемии

недоношенных (но не для лечения ранней анемии!) в дозе 2-4 мг/кг в сутки в расчете на элементарное железо:

- при массе менее 1000 г – 4 мг/кг/сут;
- при массе 1000–1500 г – 3 мг/кг/сут;
- при массе 1500–3000 г – 2 мг/кг/сут.

При развитии поздней анемии недоношенных препараты железа должны назначаться в лечебных дозах (5-8 мг/кг массы тела в сутки) с соблюдением всех принципов лечения железодефицитных состояний.

Диспансерное наблюдение

Недоношенные дети с анемией в период выраженности клинико-гематологических изменений должны наблюдаться врачом не реже 1 раза в неделю с контролем клинического анализа крови каждые 10-14 дней на фоне лечения препаратами железа. При неэффективности терапии в случаях тяжелой анемии показана госпитализация.

Протокол применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения ранней анемии недоношенных

Показания к применению:

- гестационный возраст менее 34 недель
- $Hb < 90$ г/л у детей с массой тела при рождении менее 1500 г
- $Hb < 100$ г/л у детей с массой тела при рождении менее 2500 г

Противопоказания к применению:

- применение препаратов с возможным токсическим действием на костный мозг;
- гематокрит выше 0,6;
- лейкоцитоз выше $40 \cdot 10^9$ /л;
- тромбоцитоз выше $700 \cdot 10^9$ /л.

Сроки лечения:

- начало после 8 дня от рождения;
- длительность до 6 недель.

Режимы дозирования:

- 500-1000 МЕ/кг однократно в неделю подкожно
- 150-200 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно

Терапевтический режим:

- на фоне лечения рчЭПО необходимо дополнительно назначать внутрь или внутривенно препараты железа в суточной дозе 5 мг/кг (предпочтительны жидкие лекарственные формы для приема внутрь) для профилактики функционального дефицита железа.

Лабораторный контроль:

- общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов, тромбоцитов перед началом терапии и на фоне лечения каждые 7-10 дней.

Требования к результатам лечения:

- конечная цель - поддержание в периферической крови уровня гемоглобина более 80 г/л, гематокрита более 0,27, отказ от гемотрансфузий;
- при недостаточной эффективности рч-ЭПО: наличие клинических признаков анемии в виде бледности кожных покровов, плоской весовой кривой, тахикардии, тахипноэ в сочетании с лабораторными показателями - концентрация гемоглобина в капиллярной крови менее 80 г/л, гематокрита менее 0,27 или концентрация гемоглобина менее 76 г/л и гематокрита менее 0,24 при отсутствии выраженных клинических проявлений анемии - переливание эритроцитарной массы.

Критерии отмены рчЭПО терапии:

достижение концентрации гемоглобина более 100 г/л; далее контроль Hb через 10-14 дней, при снижении концентрации гемоглобина менее 90 г/л до достижения возраста 4 месяцев - решение вопроса о возобновлении рчЭПО терапии.

Все больные подлежат диспансерному наблюдению с оценкой гематологических показателей периферической крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, ретикулоциты) 1 раз в месяц в первом полугодии жизни и 1 раз в 3 месяца во втором полугодии. До 12 месяцев для профилактики дефицита железа показан пероральный прием препаратов железа в дозе 2-4 мг элементарного железа в сутки в зависимости от массы тела при рождении (при массе менее 1000 г – 4 мг/кг/сут, при массе 1000–1500 г – 3 мг/кг/сут, при массе 1500–3000 г – 2 мг/кг/сут) или кормление обогащенными железом смесями при искусственном вскармливании.