



УДК 615.38 : 616.155.194:616.017.1 - 053.32(042.3)

О.А. Сенькевич¹, Е.А. Сметанина^{1,2}, Е.Е. Дорофеев²

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПРЕПАРАТАМИ АЛЛОГЕННОЙ КРОВИ НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
Перинатальный центр², ул. Истомина, 85, г. Хабаровск

В период новорожденности принять решение о трансфузии представляет такие трудности, каких нет ни в каком другом периоде жизни человека
А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко, 2002

Достижения современной медицины и появление высокотехнологичных видов помощи позволяют выхаживать недоношенных новорожденных, имеющих различную патологию. Недоношенные дети, и прежде всего дети с массой тела 1500 г и менее (очень низкая масса тела при рождении — ОНМТ) и дети с массой тела менее 1000 г (крайне низкая масса тела при рождении — КНМТ), составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности.

Даже у доношенных новорожденных иммунная система структурно организована, но функционально не состоятельна, и фенотип иммунокомпетентных клеток пуповинной крови отличается от такового у взрослых наличием выраженных супрессорных характеристик и признаками незрелости лимфоцитов. К признакам фенотипической незрелости лимфоцитов пуповинной крови относится достоверно сниженное количество Т-лимфоцитов с маркером CD3+ (59,6±2,3% против 69,0±1,2% у взрослых) и увеличение содержания В-лимфоцитов (CD19) (13,9±0,9% против 11,7±0,6% у взрослых), характерное для недоношенных детей.

Крайняя незрелость органов и систем недоношенных новорожденных определяет их уникальную физиологию. Ранняя анемия недоношенных (РАН) — состояние, которое встречается у недоношенных детей, родившихся с массой

тела менее 1500 г, в 75-100% случаев [6]. При этом именно эти пациенты наиболее часто нуждаются в трансфузиях донорских компонентов крови. Европейское общество трансфузиологов сформулировало основные показания для трансфузий эритроцитной массы у новорожденных, которые подтверждены современными протоколами [5, 7, 10]. Долгое время развитие трансфузионной медицины шло под влиянием клинического опыта, накопленного при лечении взрослых больных, однако Европейским советом по трансфузиологии (2003) выявлен повсеместно растущий интерес к педиатрической трансфузиологии. Сегодня в гравитационной хирургии происходит обоснование целесообразности различных методов коррекции анемии у новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных, для которых стандартная гемотрансфузиологическая процедура переливания компонентов крови может стать причиной негативных функциональных изменений. Единых протоколов показаний к гемотрансфузии у глубоко недоношенных новорожденных до настоящего времени не существует. Современная неонатальная трансфузиология направлена на сужение показаний к гемотрансфузии, которая зависит от причины и продолжительности потери крови. Однако, независимо от причины, при проведении трансфузии обязателен учет не только концентрации гемоглобина в крови, но и факторов риска (потребность в кислороде, неврологический и метаболический статус) для определения немедленной необходимости в эритроцитах.

Цель исследования — определение влияния коррекции ранней анемии недоношенных препаратами алло-

генной крови на иммунный статус детей с очень низкой массой тела при рождении для обоснования патогенетической терапии.

Материалы и методы

Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, включающее 90 новорожденных детей, из них 60 новорожденных, чья масса тела при рождении не превышала 1500 г (ОНМТ), составили основную группу. При рождении состояние большинства новорожденных (85%), составивших основную группу, было крайне тяжелым, что обусловило их перевод в реанимационное отделение. Важно отметить, что не потребовали реанимационных мероприятий дети, чья масса тела при рождении приближалась к 1500 г. При этом 80% новорожденных основной группы (48 детей) получали респираторную поддержку ИВЛ, но, несмотря на интенсивную терапию, 3 детей погибли в раннем, 8 — в позднем неонатальном периоде. Заболеваемость детей основной группы сложилась следующим образом: первое ранговое место занимал СДР, определивший необходимость в респираторной поддержке (97%). На втором месте — РАН (96% новорожденных), реже встречался НЭК (65% новорожденных), ВПР (9% новорожденных).

В основной группе у 33 детей с ОНМТ диагностирована РАН и проводилась ее коррекция гемотрансфузией (1 группа), и у 27 недоношенных новорожденных с ОНМТ наблюдались признаки РАН, но при проведении исследования по различным причинам коррекция анемии при помощи трансфузии переносчиков газов крови не проводилась (2 группа). Группу сравнения составили 30 условно здоровых доношенных новорожденных детей с нормальными показателями физического развития, родившихся при физиологическом течении беременности и родов у здоровых молодых матерей. Ранний период адаптации протекал физиологически, и все дети были выписаны из родильного дома в удовлетворительном состоянии на 5-7 сут жизни.

Критериями исключения было наличие у детей клинических проявлений инфекционной патологии, а также наличие у матери признаков инфекционного процесса (хориоамнионит, длительный безводный период, признаки ОРВИ и т.д.). По характеристикам гестационного, постнатального возраста, данным физического развития обследуемые дети основной группы были рандомизированы, что давало возможность для проведения объективных сравнительных исследований.

Методом фенотипирования субпопуляций лимфоцитов пуповинной и периферической крови путем их выделения на градиенте плотности с последующей окраской клеток флюоресцентно-мечеными антителами и подсчетом количества клеток изучались показатели клеточного

Таблица 1

Антропометрическая характеристика новорожденных в зависимости от срока гестации (M±m)

Гестационный возраст, нед.	n	Масса тела, г	Длина тела, см
28-30	26	960±290	38,1±1,7
30-32	34	1140±270	40,2±1,4
38-41	30	3620±490	50,6±2,3

Резюме

В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста важным является сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка. Изложены результаты проведенного анализа особенностей клеточного иммунитета новорожденных детей с различными сроками гестации, дана характеристика иммунного ответа новорожденных на родовой стресс, а также отображены особенности реакции иммунитета детей с очень низкой массой тела на трансфузию донорских компонентов крови. Представлены основные современные методы коррекции ранней анемии недоношенных (РАН), в том числе патогенетические подходы к оптимальной терапии с использованием кровесберегающих технологий и аутодонорства пуповинной крови. Особое внимание уделено особенностям трансфузионной тактики у новорожденных. При проведении исследования использованы современные методики, определены количественные значения компонентов клеточного иммунитета. Установлено снижение основных показателей клеточного иммунитета при гемотрансфузиологических операциях.

Ключевые слова: новорожденный, дети с очень низкой массой тела, клеточный иммунитет, гемотрансфузия, ранняя анемия недоношенных.

O.A. Senkevich, E.A. Smetanina, E.E. Dorofeev

EFFECT OF CORRECTION OF EARLY ANEMIA BY ALLOGENIC BLOOD PRODUCTS ON THE IMMUNE STATUS OF PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW BIRTH WEIGHT

Far East state medical university;
Perinatal Center, Khabarovsk

Summary

In the situation of demography deterioration as well as health worsening of reproductive age women, life and health of every newborn child are important. Results of the cellular immunity analysis of newborn children with various terms of gestation, characteristics of the immune response of newborns to delivery/birth stress as well as of reaction of immunity of children with very low birth weight to transfusion of donor blood components are presented. The basic methods of early anemia correction of prematurely born (Russian Academies of Sciences), including pathogenesis approaches to optimum therapy with «save up blood» technologies and auto donor of umbilical blood are described. Special attention focuses on transfusion tactics. The advanced techniques are used during the study. Quantitative values of components of cellular immunity are defined. Decrease in the basic indicators of cellular immunity seem to be apparent after blood transfusion.

Key words: newborn, very low body weight, cellular immunity, hemotransfusion, early anemia prematurity.

звена иммунитета новорожденных. Также проводилась общеклиническая оценка состояния здоровья новорожденных (физическая и морфофункциональная зрелость при рождении, оценка неонатальной адаптации, анализ спектра патологических состояний и др.).

Таблица 2

**Показатели клеточного иммунитета
пуповинной крови новорожденных (M±m)**

Показатели	Новорожденные с ОНМТ (n=60)	Группа сравнения (n=30)
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	10,9±0,5*	12,6±0,7
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,7±0,6	2,6±0,3
Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л)	4,1±0,6*	6,1±0,8
Лимфоциты ($\times 10^9$ /л)	4,9±0,6	4,0±0,3
CD3+ лимфоциты (%)	60,3±3,3*	72,2±2,3
CD4+ лимфоциты (%)	39,5±7,9*	56,3±4,8
CD8+ лимфоциты (%)	19,7±3,5	21,2±1,9
CD4+/CD8+	1,3±0,4*	2,7±0,4
CD16+ (%)	17,5±3,4*	9,2±1,9

Примечание. * — достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что показатели физического развития новорожденных (табл. 1) зависели от степени их зрелости, и очень низкая масса тела при рождении (ОНМТ) диагностирована у детей, родившихся на сроке гестации 28 ± 0 — 31 ± 6 нед.

При анализе показателей физического развития установлено, что детей с крайне низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) было 46%, остальные дети имели массу при рождении 1200 ± 290 г. В пуповинной крови новорожденных основных групп и группы сравнения проведено определение важнейших параметров клеточного звена иммунитета, включающих исследование Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и В-лимфоцитов (табл. 2). Достоверно установлено, что при рождении у глубоко недоношенных детей существует исходное снижение всех показателей клеточного иммунитета по сравнению с новорожденными, родившимися в срок.

На втором этапе исследований проведен отбор недоношенных, родившихся с ОНМТ, у которых в неонатальном периоде была диагностирована РАН. Дети были разделены на две группы в зависимости от способа коррекции анемии (переливание переносчиков газов крови или консервативная терапия с применением препаратов железа и метаболического комплекса). Клинико-лабораторные признаки РАН появлялись у глубоко недоношенных новорожденных в период острой неонатальной адаптации в возрасте от 10 до 16 сут постнатальной жизни ($M_e = 13$ сут) с максимальным снижением показателей гемоглобина до 65-75 г/л, максимальным снижением гематокрита до 18-23, что соответствует определению РАН по данным руководства «Неонатология. Национальный проект» (2010). Эти данные лабораторных исследований в совокупности с наличием клиники гемической гипоксии явились показаниями для гемотрансфузии.

Определены показатели гемограммы детей, составивших объект исследования, в динамике постнатальной жизни. Установлено, что имеются существенные отличия в гемограмме новорожденных основных групп и группы сравнения, а именно исходно более низкие показатели красной крови по сравнению с детьми, родившимися в срок. При этом в группе недоношенных с ОНМТ, которым проводилась гемотрансфузия, отмечается более

Таблица 3

**Показатели фенотипа лимфоцитов недоношенных
новорожденных с ОНМТ и анемией (M±m)**

Показатели	До гемотрансфузии (n=30)	После гемотрансфузии (n=30)
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	9,4±0,5*	11,3±0,7
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,5±0,4	4,8±0,6
Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л)	6,5±0,9*	4,3±0,6
Лимфоциты ($\times 10^9$ /л)	3,5±0,5	4,3±0,6
CD3+ лимфоциты (%)	66,1±3,8*	49,1±3,1
CD4+ лимфоциты (%)	49,2±3,2	37,6±7,3
CD8+ лимфоциты (%)	29,4 ± 2,9 *	19,1±3,4
CD4+/CD8+	1,67±0,5	1,9±0,9
CD16+ (%)	21,8±1,9*	13,5±3,1

Примечание. * — достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

существенное снижение показателей (лейкоциты, нейтрофилы, CD3, CD8) и более длительное восстановление уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов (к концу 3 мес. жизни, у новорожденных без гемотрансфузии к 1-2 мес. жизни), различия достигали статистической значимости ($p < 0,05$).

Выбор тактики лечения РАН — заместительная терапия — переливание компонентов крови или консервативное лечение фармацевтическими препаратами — проводился по комплексу клинико-лабораторных данных с учетом тяжести общего состояния ребенка, наличия или отсутствия тканевой гипоксии, острой кровопотери или хронической анемии и других показаний. Части новорожденных с ОНМТ (30 детей) на момент проведения исследования коррекция анемии посредством гемотрансфузии не проводилась в связи с наличием противопоказаний к гемотрансфузии, или она была отложена в силу различных клинических причин. При проведении исследования показанием для гемотрансфузии считали уровень гематокрита ниже 0,4 при наличии у ребенка клинических проявлений анемии. Определение объема и кратности гемотрансфузии (10-15 мл на кг массы тела, кратность от 1 до 3 переливаний) проводилось по показаниям в дозе, рассчитанной с учетом тяжести и веса ребенка.

Однако коррекция анемии при помощи переливания переносчиков газов крови (эритроцитная масса, эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) проявилась дальнейшим достоверным снижением показателей клеточного звена иммунитета у недоношенных детей в возрасте 2-4 нед. жизни (табл. 3).

Установленные отличия показателей клеточного иммунитета позволяют предположить неблагоприятное влияние донорских компонентов крови на состояние клеточного иммунитета преждевременно рожденных детей. Возможно, угнетающее действие компонентов крови взрослых доноров грузом возрастных, экологических, гормональных и других факторов, присущих взрослым людям, обусловлено развитием транзиторного угнетения незрелой иммунной системы новорожденных с ОНМТ.

Учитывая вышеизложенное, необходимо обоснование применения кровесберегающих технологий (в том числе аутодонорство пуповинной крови), при отсутствии

возможности коррекции анемии другими методами требуются очень четкие и узкие показания для гемотрансфузии.

Динамическое наблюдение в постнатальном периоде показало, что у недоношенных детей после перенесенной гемотрансфузии отмечался более длительный период восстановления показателей клеточного иммунитета (до 28-36 сут, Ме = 32), в отличие от детей, не получавших гемотрансфузию (16-21 сут, Ме=18 сут). Нами установлено, что после переливания переносчиков газов крови у детей достоверно чаще ($p>0,037$), чем без гемотрансфузии, наблюдалось развитие вторичной инфекционной патологии (пневмония, сепсис), что может быть связано с комплексом причин и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, нами установлено негативное влияние трансфузии препаратов крови взрослых доноров на показатели клеточного иммунитета новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. С целью снижения риска транзиторного иммунодефицита, возникающего после рождения недоношенных детей и усугубляющегося гемотрансфузией, для выхаживания недоношенных детей необходимо минимизировать применение аллогенных препаратов крови, использовать альтернативные методы коррекции анемии. Кровесберегающие технологии в неонатологии, позволяющие применять трансфузии аутологичных компонентов крови — эритроцитной массы, плазмы и концентрата тромбоцитов, — будут способствовать получению большей лечебной эффективности и, главное, обеспечению безопасности гемотерапии и значительно меньшему ее риску для детей.

Л и т е р а т у р а

1. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода // Педиатрия. - 2007. - Т. 86, №1. - С. 4-15.

2. Бисярина В.П., Казакова Л.Н. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. - М.: Медицина, 1979. - С. 179

3. Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н., Володин Н.Н. Недоношенные дети и иммунитет // Педиатрия. - 1996. - №1. - С. 93-97.

4. Павлинова Е.Б., Олекейчук Г.В. Особенности клеточного состава пуповинной крови при различных вариантах острой и хронической гипоксии плода // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Т. 5, №3. - С. 12-16.

5. Румянцев А.Г. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. - М., 2002. - С. 587.

6. Тимошенко В.Н. Недоношенные новорожденные дети. - Ростов-н/Д: Феникс, 2007. - 192 с.

7. Федорова Т.А., Аппалуп М. В., Байбарина Е.Н. и др. Опыт применения аутологичной эритроцитной массы, полученной из пуповинной крови для терапии анемии у новорожденных // Вестник службы крови России. - 2007. - №1. - С. 24-26.

8. Hosono S., Mugishima H., Nakano Y. Autologous cord blood transfusion in an infant with a huge sacrococcygeal teratoma // J. Perinat. Med. - 2004. - №32. - P. 187-189.

9. Robin K. Ohls, Effects of Early Erythropoietin Therapy on the Transfusion Requirements of Preterm Infants Below 1250 Grams Birth Weight: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial, Pediatrics. Oct. - 2001.

Координаты для связи с авторами: Сенькевич Ольга Александровна — доктор мед. наук кафедры педиатрии с курсом неонатологии ДВГМУ, e-mail: senkevicholga@yandex.ru, тел.: 8-914-154-01-70; Сметанина Елена Алексеевна — заочный аспирант кафедры педиатрии с курсом неонатологии ДВГМУ, врач отделения гравитационной хирургии крови и трансфузиологии ГУЗ «Перинатальный центр», e-mail: lusendrik@mail.ru; Дорофеев Евгений Евгеньевич — зав. отделением гравитационной хирургии крови и трансфузиологии ГУЗ «Перинатальный центр», e-mail: dorofeev1954@mail.ru.



УДК 616 - 053.3 : 617 - 089

В.А. Саввина¹, А.Р. Варфоломеев¹, М.Е. Охлопков², В.Н. Николаев¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Мединститут Северо-Восточного федерального университета¹,
677980, ул. Белинского, 58, тел.: 8(4112) 35-20-90, e-mail: rector@ysu.ru;
Педиатрический центр РБ №1 НЦМ², г. Якутск

Увеличение рождаемости, сохранение и укрепление здоровья детей, особенно перинатального возраста, являются приоритетными государственными задачами. В структуре младенческой смертности в течение ряда лет

врожденные пороки развития стоят на втором месте после заболеваний перинатального периода, составляя 31,1%. Основной контингент в данной группе причин младенческой смертности — новорожденные с хирургической