

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

Delores G.Cordle
Ronald G.Strauss

Введение.

Принципы трансфузионной терапии у взрослых достаточно четко определены. В то же время в педиатрии, особенно в неонатологии, существуют различные точки зрения. Поэтому в данном руководстве изложены принципы подхода к трансфузионной терапии у новорожденных, принятые в ГКУА.

В неонатологии трансфузионная терапия имеет свои особенности:

а) объемы переливаемых продуктов крови очень малы, и значительные количества крови могут теряться;

б) функция органов поддержания гомеостаза - печени, почек, легких может быть нарушена и при трансфузиях требуется особая осторожность, чтобы избежать осложнений, связанных с жидкостным и электролитным дисбалансом, ацидозом и присутствием цитрата;

в) некоторые виды продуктов крови представляют потенциальную опасность для новорожденных (особенно недоношенных) из-за возможности переноса цитомегаловирусной инфекции, а также реакции несовместимости.

г) стандарты и руководства для переливания продуктов крови недостаточно определены и нередко в большей степени диктуются клиническим опытом, чем научным подтверждением эффективности и учитывают вероятность как пользы, так и риска.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПЕРЕЛИВАНИЮ ПРОДУКТОВ КРОВИ.

ЭРИТРОЦИТЫ

I. Показания.

Принципиальным показанием для переливания эр массы является поддержание значений гематокрита и гемоглобина на уровне, приемлемом для данного больного.

Концентрация гемоглобина у большинства новорожденных составляет 160-200 г/л. У маловесных новорожденных (<800 г) эти значения намного ниже. Среднее значение концентрации гемоглобина у доношенных новорожденных падает до 110 г/л к 8 неделе жизни, иногда вплоть до 90 г/л у здоровых детей. Снижение концентрации гемоглобина у здоровых недоношенных детей неодинаково и зависит от массы тела при рождении. Наиболее выражено падение уровня гемоглобина в ранние сроки (4-6 недель) у новорожденных с наименьшим весом при рождении. Обычным значением гемоглобина у недоношенных является 90 г/л, но может падать даже до 70 г/л у недоношенных младенцев в удовлетворительном состоянии. Таким образом, возраст, степень недоношенности и общее состояние принимаются во внимание при оценке состояния и назначении лечения ребенку с предполагаемой анемией.

Иногда концентрация гемоглобина крови может падать ниже физиологического уровня у больных новорожденных вследствие необходимости частого забора крови для анализов, наличия гемолитической болезни, кровотечения и пр. Для предотвращения выраженного падения гемоглобина неонатологи зачастую возмещают потерю крови, взятой для анализов. У младенцев с поражением легких, особенно нуждающихся в кислородной поддержке или респираторной

терапии, принято поддерживать концентрацию гемоглобина в определенных пределах (обычно выше 130 г/л или 40% гематокрит) трансфузиями эритроцитарной массы или цельной крови. Считается, что такая концентрация эритроцитов, содержащих гемоглобин взрослого типа, представляет оптимальную возможность переноса кислорода в период выраженных респираторных расстройств. Несмотря на то, что подобный подход рекомендуется в учебниках по перинатологии и педиатрии, отсутствуют публикации, подтверждающие его эффективность и определяющие оптимальное применение и возможный риск.

Младенцы в сравнительно стабильном состоянии могут получать повторные "стимулирующие" трансфузии. Сторонники такого подхода считают, что низкий уровень гемоглобина усиливает тахикардию, тахипноэ, апноэ, проблемы вскармливания, плохую прибавку веса и застойную сердечную недостаточность, связанную с ОАП, и что эти нарушения устраняются гемотрансфузиями. На этот счет нет единого мнения.

II. Терапия

Нет строгих догматических рекомендаций и правил гемотрансфузии у новорожденных. Тяжелобольные недоношенные дети чрезвычайно сложны и показания к гемотрансфузии должны оцениваться индивидуально. Эритроцитарная масса с гематокритным числом 80-90% является средством выбора для обычных трансфузий. У цельной крови нет преимуществ, кроме как для заменного переливания.

У новорожденных с исключительно низким (для своего возраста) уровнем гемоглобина, обуславливающим повторные апноэ, плохую прибавку веса, или симптомы тахикардии, тахипноэ, диспноэ или неувоением питания, показаны трансфузии эритроцитарной массы в объеме 15 мл/кг. Наилучший результат вероятен в группе детей с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л.

Гемотрансфузии не следует проводить лишь для поддержания нормальных значений показателей красной крови у стабильных детей, прибавляющих в весе вне зависимости от уровня его собственного гемоглобина. Польза гемотрансфузии при анемии без клинических ее проявлений не превышает сопутствующего риска.

ПЛАЗМА И ФРАКЦИИ ПЛАЗМЕННОГО БЕЛКА

I. Показания

А. Гипотония или дефицит ОЦК несмотря на нормальное АД. Если растворы кристаллоидов неэффективны или не могут применяться по каким-то причинам, предпочтительно использовать белковые фракции (свободные от инфекции) как плазманат

или альбумин, но не свежзамороженную плазму.

Б. ДВС, документированный клинически и лабораторно. Замещение факторов свертывания осуществляется трансфузией свежзамороженной плазмы, криопреципитата или тромбомассы.

В. Документированный, клинически значимый дефицит факторов свертывания крови у ребенка с кровоточивостью, вне зависимости от первопричины. Уровень активности свертывающей системы значительно отличается даже у здоровых доношенных новорожденных от уровня активности у взрослых вследствие дефицита многих факторов. Это особенно характерно для недоношенных, и желательна консультация опытного гематолога при решении возникающих проблем.

II. Терапия.

А. **При гипотонии:** Фракция плазменного белка (Плазманат), 5% раствор альбумина или физиологический раствор NaCl являются средствами начальной терапии. Свежезамороженная плазма (10 мл/кг) используется в неонатологии при наличии и гипотензии, и нарушений свертывания.

Б. **ДВС:** успех лечения новорожденных с ДВС зависит от эффективности воздействия на причины, приводящие к нарушению свертывания. Если срочно требуется замещение факторов свертывания, следует провести трансфузию тромбоцитов и/или свежезамороженной плазмы в объеме 10 мл/кг за 30-60 минут. Криопреципитат (5мл/кг) является источником фибриногена и VIII фактора и тоже может понадобиться при ДВС. Положительный клинический эффект носит временный характер, и понадобятся повторные трансфузии плазмы в течение нескольких дней (1-2 раза в сутки) .

ТРОМБОЦИТЫ.

I. Показания

А. **Изолированная тромбоцитопения.** Тромбоцитопения обычна у больных новорожденных и может происходить от снижения выработки тромбоцитов, повышенного их разрушения или после заменного переливания консервированной крови. У старших детей и взрослых редко возникает спонтанное кровотечение вследствие тромбоцитопении (если число тромбоцитов остается выше 20000/мкл). Неопровержимые количественные данные для новорожденных отсутствуют и истинный риск кровоточивости, связанной со снижением числа тромбоцитов у новорожденных неизвестен. Однако, тромбоцитопения ниже 50000/мкл опасна у больных и недоношенных младенцев. У тяжелобольных недоношенных младенцев рекомендуется поддерживать число тромбоцитов не ниже 100.000 в 1,0 мкл.

Переливания тромбомассы наиболее эффективны при сниженной продукции тромбоцитов. Несмотря на то, что переливание тромбомассы не столь эффективно при повышенном разрушении тромбоцитов, оно назначается при серьезных кровотечениях. Тромбомасса никогда не переливается при числе тромбоцитов более 100000/мкл, за исключением подтвержденного значительного качественного (функционального) дефекта. Переливание тромбомассы проводится новорожденным с числом тромбоцитов 50000-100000/мкл в основном если имеется серьезное кровотечение или при необходимости операции. Больные новорожденные с числом тромбоцитов менее 50000/мкл, вероятно, нуждаются в трансфузии тромбомассы вне зависимости от наличия кровотечения и при условии исследования причины тромбоцитопении, которая представляется временной.

Лечение персистирующей тромбоцитопении или необычных случаев, как, например, аутоиммунная или изоиммунная тромбоцитопения должно проводиться после консультации детского гематолога. При изоиммунной (аллоиммунной) тромбоцитопении могут быть полезны тромбоциты матери.

Б. **Тромбоцитопения при ДВС.** При специфическом лечении нарушений коагуляции при ДВС синдроме применяются тромбомасса вместе со свежезамороженной плазмой или криопреципитатом.

II.Терапия.

Тромбомасса наиболее эффективна в количествах, приводящих к возрастанию числа тромбоцитов, и назначается в дозе 5-10 мл/кг в течение 30 минут. Если предполагается введение тромбомассы, ее нужно заказать заранее и провести процедуру аферезиса. Трансфузия 5 мл/кг предположительно поднимет число тромбоцитов на 50000/мкл, трансфузия 10 мл/кг, соответственно, на 100000/мкл. Если есть опасность гиперволемии, дается 5 мл/кг и затем проводится повторная трансфузия в зависимости от числа тромбоцитов.

ГРАНУЛОЦИТЫ.

I.Показания

У новорожденных может быть показана трансфузия гранулоцитарной массы на первой неделе жизни при абсолютном числе лейкоцитов менее 3000/мкл, и если бактериальная инфекция доказана посевами или иммунологическими методами, или если имеется явная клиническая картина. У новорожденных старше 1 недели может потребоваться трансфузия гранулоцитов при подтвержденном наличии инфекции и абсолютном числе нейтрофилов менее 1000/мкл.

Среднее число нейтрофилов у здоровых новорожденных быстро меняется в первые дни жизни; недоношенные имеют более низкие значения. В этот период транзиторная нейтрофилия наблюдается у здоровых доношенных младенцев, и крайне нехарактерна нейтропения менее 3000/мкл вне зависимости от гестационного возраста. Таким образом, нейтропения - ценный и просто определяемый симптом сепсиса. Абсолютное число нейтрофилов <3000/мкл на первой неделе жизни подозрительно на наличие сепсиса.

В Центре Крови Айовы концентраты гранулоцитов для новорожденных готовят методом механического лейкофереза. Имеется большой список доноров и достаточно просто выбрать недавно обследованного на инфекции донора с совместимой кровью. Из-за срочности процедуры как правило нет времени ждать донорского дня забора крови. Обследование крови проводят всегда, но заказывающий лейкофрезез неонатолог должен указать отказ от необходимости наличия результатов обследования перед проведением трансфузии. Гранулоциты собираются по сокращенной технологии с применением гидроксипропилового крахмала. Концентрирование проводится при центрифугировании (200 x G x 7 мин), удалении большей части плазмы и ресуспендировании клеток до конечного объема 70-100 мл.

II.Лечение.

Заявка на трансфузию гранулоцитов передается педиатром резидентом ответственному за Центр крови резиденту Отделения клинической патологии. Как отмечено ниже, неонатолог должен подписать согласие на переливание клеток, забранных от недавно (но не в день забора крови) обследованного донора. Отсроченные заявки должны согласовываться со штатными неонатологом и врачом центра крови.

Точная роль трансфузий гранулоцитов при лечении сепсиса новорожденных не вполне очевидна. Несмотря на значительную летальность от сепсиса, многие новорожденные реагируют на антибиотики и, естественно,

ГЕМАТОЛОГИЯ

трансфузии гранулоцитов не показаны всем пациентам. В настоящее время рекомендации по трансфузии гранулоцитов следующие:

1. Трансфузия гранулоцитов должна рассматриваться у новорожденных с бактериальной септициемией. Так как нет времени на получение результатов посевов, диагноз может основываться на клинических данных, серологических и бактериоскопических находках. Для обоснованности трансфузии гранулоцитов должна быть зарегистрирована значительная нейтропения с абсолютным числом нейтрофилов менее 3000/мл на первой неделе и менее 1000/мл в более поздние сроки.

2. Септические новорожденные, у которых имеется только нейтропения, или нет снижения костномозгового пула нейтрофилов, скорее всего отреагируют на антибиотикотерапию и не требуют переливания лейкоцвеси. Необходимость трансфузии гранулоцитов для этих младенцев следует тщательно обдумать, осознавая, что эффективность трансфузий в этих случаях не установлена.

3. При решении проводить трансфузию гранулоцитов, в ожидании лейкоцвеси следует назначить в/в IgG в дозе 1г/кг.

4. В настоящее время концентрат гранулоцитов выбора готовится механическим лейковерезом и должен содержать по крайней мере 1×10^9 нейтрофилов на 1 кг массы тела младенца в объеме дозы 15 мл. Доза лейкоцвеси 15 мл/кг вводится в течение 30-60 мин через фильтр для криопреципитата и повторяется через 2-4 часа (если новорожденный может перенести этот объем). Всегда разумно повторить трансфузию.

ЗАМЕННОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

I. Показания.

А. Анемия или гипербилирубинемия при гемолитической болезни новорожденного.

Б. Гипербилирубинемия без овидного гемолиза, но представляющая опасность развития ядерной желтухи.

В. Сепсис.

Г. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Д. Электролитные нарушения (преимущественно гиперкалиемия).

II. Терапия

А. Если ожидается рождение ребенка с отечной формой ГБН по Rh фактору, необходимо подготовить кровь до его рождения. За 48 часов до ожидаемого рождения ребенка проба крови матери посылается в банк крови с требованием желаемого продукта крови. Также определяется материнский (и непрямой способом, ребенка) серологический статус на ЦМВ инфекцию. Запрашивается эритроцитарная масса O(I) Rh отрицательная в необходимом объеме (не следует заказывать излишек). Эта кровь может быть использована следующим образом:

1. Если необходима волевическая нагрузка, она может быть введена вместе с плазманатом (5 мл/кг каждого).

2. Она может быть использована для частичного заменного переливания с целью повышения гематокрита без замены объема крови у ребенка с тяжелой анемией.

ГЕМАТОЛОГИЯ

3. Она может быть использована для обычной трансфузии в период достижения стабилизации состояния ребенка.

При необходимости срочного полного ЗПК, следует заказать цельную кровь O(I)Rh(-) или эритроцитарную массу O(I)Rh(-), ресуспендированную в свежемороженой плазме.

Б. Для ЗПК двойным объемом при ГБН или гипербилирубинемии без гемолиза, используется эритроцитарная масса в свежемороженой плазме. Объем замещения будет около 400 мл вне зависимости от массы тела новорожденного. Кровь должна быть ЦМВ негативна или состоять из профильтрованных эритроцитов, распределенных в свежемороженой плазме. Вся кровь для ЗПК должна быть облучена и профильтрована через микрофильтр (Pall Ultipore).

В. ЗПК (одним объемом) при сепсисе или ДВС. При этих состояниях ЗПК применяется как для удаления продуктов расщепления фибрина, поврежденных циркулирующих клеток и других токсических продуктов, так и для замещения дефицита факторов свертывания, тромбоцитов, гранулоцитов и введения эритроцитов взрослого типа с лучшими возможностями транспорта кислорода. Эритроциты должны быть отмыты и ресуспендированы в свежемороженой плазме, чтобы была уверенность в присутствии функционально активных факторов свертывания.

Применение ЗПК при сепсисе свежей цельной кровью, содержащей гранулоциты, изучается. В настоящее время концентрат гранулоцитов логично использовать только для лечения сепсиса новорожденных, имеющих нейтропению и сниженный пул нейтрофилов костного мозга. Возможно, будущие исследования покажут преимущество ЗПК свежей цельной кровью (менее 12 часов хранения) для лечения осложненного сепсиса новорожденных с нейтропенией и шоком, ацидозом и коагулопатией.

Г. ЗПК при электролитных нарушениях. При гиперкалиемии используется эр масса, отмытая и ресуспендированная в совместимой свежемороженой плазме. Гипернатриемия не лечится ЗПК, так как концентрация натрия в антикоагулянте-цитрате составляет около 170 мэкв/л. В безвыходном положении отмытые эритроциты могут быть суспендированы в белковой фракции плазмы (плазманате) или физиологическом растворе для достижения концентрации натрия около 155 мэкв/л. Некоторые важные плазменные белки заметно снижены в таких смесях и заказ подобных смесей должен быть хорошо обдуман и согласован со штатным неонатологом.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

(до 4х месячного возраста)

НЕОБХОДИМЫЕ ТЕСТЫ НА СОВМЕСТИМОСТЬ КРОВИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ-РЕЦИПИЕНТОВ

1. Начальное определение группы крови, Rh фактора и скрининг на антитела (непрямой тест Кумбса) должно быть выполнено всем младенцам перед заказом крови для первой трансфузии. При начальном тестировании младенцы будут разделены на несенсибилизированных и сенсибилизированных.

2. Несенсибилизированные младенцы

А. У несенсибилизированных младенцев начальный скрининг антител (непрямой тест Кумбса для выявления неожиданных алло-антител) и

ГЕМАТОЛОГИЯ

соответствующие тесты на совместимость **нет** необходимости выполнять. Никаких дополнительных анализов крови не нужно делать в первые 4 месяца жизни. Исключением являются тесты на совместимость перед **каждой** трансфузией, даже у несенсибилизированных младенцев.

Б. Все продукты крови, содержащие эритроциты, будут получены у доноров с группой крови O(I) и с аналогичным младенцу Rh фактором или же они могут быть Rh негативны. Альтернативно могут применяться, специфические по ABO системе продукты крови. Когда должны переливаться эритроциты A(II), B(III), или AB(IV), должна быть выполнена проба на перекрестную совместимость (антиглобулиновая фаза) с сывороткой или плазмой младенца. Если анти-A или анти-B не обнаружены, нет необходимости выполнять впоследствии перекрестные пробы до достижения 4 месяцев.

3. Сенсибилизированные младенцы

А. У сенсибилизированных младенцев начальный скрининг антител (непрямой тест Кумбса на неожиданные антитела) **положителен, тип и перекрестная проба на совместимость** должны делаться перед **всеми** трансфузиями продуктов крови, содержащих эритроциты.

Б. При заказе крови для ЗПК желательны тесты на совместимость с материнской кровью (если можно получить пробу), помимо пробы младенца. После проведенного ЗПК тип крови и перекрестная совместимость должны определяться перед каждой последующей трансфузией.

4. Хирургические больные

Хирургические новорожденные лечатся как несенсибилизированные или сенсибилизированные младенцы в зависимости от результатов начальных тестов совместимости.

5. Пробы крови

Необходимы минимум три капилляра, заполненные кровью из прокола пятки младенца (или пробы венозной крови). Пробы без должной маркировки **не подлежат** обследованию. По возможности проба 5-10 мл материнской крови должна сопровождать пробы младенца на совместимость при подготовке к ЗПК.

6. Тесты на совместимость

Проводятся тесты на совместимость по ABO и Rh системам. Скрининг на антитела (непрямой тест Кумбса) выполняется для обнаружения наиболее клинически значимых сывороточных антител, которые могут присутствовать. Сыворотка больного исследуется с использованием метода с низко ионным солевым раствором при 37 С и антиглобулиновой фазой. Основным перекрестный тест включает исследование сыворотки больного со специфическими донорскими эритроцитами, и его проведение требуется перед каждым ЗПК и перед каждой трансфузией сенсибилизированному ребенку. Это лучшее доступное средство обнаружения антител в сыворотке больного, которое может повреждать донорские эритроциты и вызывать гемолитическую трансфузионную реакцию.

Тест Кумбса (против человеческого глобулина)

Эти тесты выполняются в Банке крови (Отделение переливание крови) для определения гемолитической болезни новорожденного вследствие материнской сенсибилизации к эритроцитарным антигенам ребенка (и отцовским).

А. Прямой антиглобулиновый тест (Прямой тест Кумбса)

Этот тест регистрирует гамма глобулины (антитела) и/или компоненты

ГЕМАТОЛОГИЯ

комплемента, связанные с эритроцитами больного, присутствующими в значительных количествах.

Б.Скрининг антител (непрямой тест Кумбса). Эритроциты 0(I) группы обычно используются для обнаружения антител в плазме больного.

ОСОБЫЕ СЛУЧАИ.

А.Цитомегаловирус. Продукты крови от серопозитивных доноров, содержащие лейкоциты, потенциально инфицированы ЦМВ. Серонегативная кровь достаточно редка и в большей степени предназначена для ряда иммунодефицитных случаев (в основном реципиентам при трансплантации костного мозга). В США является правилом трансфузия серонегативной крови серонегативным новорожденным с массой тела менее 1250 г при рождении в регионах, где распространена ЦМВ инфекция. Тем не менее, почти все пациенты НОИТ получают серонегативные продукты крови, в зависимости от наших возможностей. Политика по отношению к новорожденным следующая:

1.ЦМВ негативные продукты крови предоставляются новорожденным массой при рождении менее 1500 г, чувствительных к инфицированию. Подверженность к инфицированию ЦМВ выявляется при серологическом обследовании. Проба крови на титр антител к ЦМВ должна быть направлена в лабораторию Иммунологии при поступлении новорожденного в НОИТ. Новорожденные с титром IgG антител к ЦМВ равным и более 0,25 (1:4) считаются защищенными и не подверженными первичной серьезной инфекции. Поэтому они могут получать кровь без проведения серологических тестов на ЦМВ. Все младенцы с меньшим содержанием антител считаются чувствительными к первичной ЦМВ инфекции и получают серонегативную кровь (серонегативная кровь заказывается неонатальной службой до достижения ребенком возраста 4 месяца).

2.Новорожденные массой при рождении менее 1500 г, серологический статус которых не определен, при первичной трансфузии получают ЦМВ серонегативную кровь без специальной заявки или просьбы врача. В то же время, проба должна быть послана в Иммунологическую лабораторию на антитела к ЦМВ до, или непосредственно при первом заказе продуктов крови. Это исследование выполняется из малого количества крови на основе заранее поданной заявки; оно должно быть выполнено даже у самых маловесных младенцев, так как им может потребоваться гемотрансфузия. Тест на антитела к ЦМВ **должен быть** проведен потому, что серонегативные продукты крови обычно поставляются только для первой трансфузии. Тип продуктов крови для последующих трансфузий будет определен на основании титра ЦМВ антител в соответствии с данными компьютера.

3.Новорожденные массой менее 1500 г, требующие повторных трансфузий, должны обследоваться на ЦМВ серологический статус ежемесячно. Если ЦМВ антитела исчезают, потребуется серонегативная кровь. Наоборот, новорожденные при контакте с ЦМВ инфекцией и конверсией от серонегативной к сероположительной реакции, получают кровь, не прошедшую ЦМВ скрининг.

4.Для серонегативных новорожденных будет поставлена серонегативная кровь (если она имеется). Однако, серопозитивная или нетестированная кровь, очищенная от лейкоцитов фильтрацией, как продукт крови "малого риска", также может использоваться для этих новорожденных. Если ее

нет, может быть использована обедненная лейкоцитами эритроцитарная масса, совмещенная со свежезамороженной плазмой. Все концентраты гранулоцитов должны быть ЦМВ серонегативны из-за высокой дозы вводимой лейкоцитарной массы.

Б. Облученные продукты крови. Риск трансплантационной реакции на трансфузию свежих продуктов крови новорожденным неизвестен. Очевидно он незначителен для доношенных младенцев без первичного иммунодефицита. Риск также мал для большинства недоношенных; тем не менее его трудно предсказать для крайне недоношенных младенцев, которые больны или истощены. Продукты крови, значительно обедненные живыми лейкоцитами (замороженные эритроциты, замороженная плазма) не представляют риска в то время, как эритроцитарная масса, цельная кровь, тромбомасса или лейкоцвесь потенциально опасны. Вследствие этой неуверенности, при запросе крови неонатальной службой, в Центре крови облучаются дозой 3000 рад все продукты крови, заказываемые новорожденным массой тела при рождении менее 1500 г до достижения ими возраста 4 месяца.

ПРАВИЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ ПРОДУКТОВ КРОВИ.

А. Обращение с продуктами крови в палате.

1. Заказывайте продукты крови только для одной данной трансфузии, чтобы младенец получил свежие, профильтрованные и должным образом подготовленные продукты крови. Хранение крови в отделении новорожденных для многократных использований запрещено. Продукты крови для новорожденных объемом 40 мл и менее отпускаются в шприцах и должны быть использованы незамедлительно. Для уверенности в стерильности кровь не следует использовать через 6 часов после получения из Центра крови. Время и дата годности указаны на этикетке контейнера.

2. Если кровь поставлена в пакете, ее нужно переливать через систему с фильтром в течение 6 часов. Эритроцитарная масса и тромбоциты, доставленные из банка в шприцах, уже профильтрованы и не нуждаются в дополнительной фильтрации.

Концентраты гранулоцитов являются исключением и должны вводиться через системы для криопреципитата. Все другие продукты крови (поставляемые в пакетах) должны переливаться через PALL Ultipore фильтр.

КОНСУЛЬТАЦИИ С ЦЕНТРОМ КРОВИ

Врач резидент клинической патологии всегда доступен для консультации посредством биппера или телефона Банка крови. Консультации необходимы при возникновении необычных проблем совместимости или при заказе специальных продуктов крови. Во многих случаях специалисты Банка крови организуют встречу с врачами неонатологами для выработки долгосрочного плана трансфузий для новорожденного. Очень часто Банк крови предоставляет эффективное обслуживание, и помощь новорожденному может быть улучшена при контакте отделения новорожденных с персоналом Банка крови.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТОВ КРОВИ

Клинически важные гематологические и биохимические свойства продуктов крови приведены ниже.

А. Продукты крови, собранные в CPDA-1 и хранимые при +4 градусах С

Характеристика масса	Цельная кровь			Эритроцитарная		
	сутки 0	сутки 2	сутки 35	сутки 0	сутки 2	сутки 35
Гематокрит	45	45	45	75	----	75
Натрий мэкв/л	170	166	156	170	----	111
Калий мэкв/л	5	9,4	27	5,1	10	78*
Глюкоза мг%	440	---	229	450	---	93
pH	7,6	7,0	7,0	7,6	---	6,7
Hb плазмы мг%	8	---	46	8		658

*- **Помните**, что трансфузия 10 мл этого продукта (Hct=80%) содержит только 2 мл плазмы с 0,16 мэкв калия, что обычно не имеет значения для младенца (несмотря на угрожающе высокую концентрацию К). Поэтому измерения калия или запрос отмытой крови для обычной трансфузии представляет трудоемкую задачу с малой пользой.

Б. Свежезамороженная плазма в CDPA-1

1. Ожидаемое содержание электролитов такое же, как и в сутки 0 для цельной крови (см выше).

2. Факторы коагуляции, компоненты комплемента и иммуноглобулины должны быть стабильны с аналогичной активностью, ожидаемой в нормальной крови.

В. Проконсультируйтесь в Центре Крови о составе специальных продуктов, таких как тромбоцитарный концентрат, лейкомаасса и криопреципитат. Обычные значения таковы:

1. Тромбомасса содержит около $7 \cdot 10^{10}$ тромбоцитов в 50 мл и доза 10 мл/кг должна повысить число тромбоцитов крови до 50000-150000/мкл.

2. Лейкомаасса содержит около $1 \cdot 10^9$ /15 мл и обычная доза составляет 15 мл/кг. По возможности, введите несколько доз в течение 6-8 часов после приготовления лейкомаассы.

3. Криопреципитат содержит приблизительно 80-100 антигемофильных Ед в каждом пакете. Из-за различия выхода в каждом пакете криопреципитата, Банк Крови размораживает и соединяет **два пакета** криопреципитата каждый раз при запросе для новорожденного, требующего трансфузии криопреципитата.

а. Криопреципитат для новорожденных, для замещения фактора VIII или фибриногена, правильно заказывается при указании требуемого **объема**. Обычная доза составляет 5 мл/кг.

б. При заказе криопреципитата, неонатолог должен написать "неонатальный крио" в графе диагноза бланка заказа для Банка крови и указать необходимый объем. Последующая трансфузия этому же больному может быть выполнена из данного пула криопреципитата в течение 6 часов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГЕМОТРАНСФУЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

I. Диагностика анемии

В настоящее время не разработаны четкие научные критерии диагноза анемии у новорожденных. Это связано, с одной стороны с трудностями изучения больных, которые не могут активно сообщать о своих жалобах, и с тем, что объективные клинические симптомы анемии новорожденных неспецифичны и часто связаны с различной другой патологией (сепсис, апноэ, судороги, задержка роста и проч.). Диагностика клинической анемии находится в стадии активного научного исследования.

Детям не следует восполнять потери крови, взятой на анализы. Принимается во внимание сочетание клинического состояния больного (в основном респираторного статуса) со значением гематокритного числа периферической крови в зависимости от тяжести заболевания.

II. Лечение и профилактика анемии.

а) **Снижение потерь на анализы:** Назначайте действительно необходимые лабораторные тесты. Это особенно важно в первые недели жизни, когда у младенцев, вследствие их тяжелого состояния, производят забор большого количества крови для анализа.

б) **Трансфузия эритроцитарной массы:** Клиническая практика диктует необходимость фиксировать в протоколе трансфузии ее цель. Трансфузия проводится с целью достигнуть расчетного гематокрита порядка 45% или дать максимальный объем 15 мл/кг. Как основное правило, помните, что переливание каждого 1 мл эритроцитарной массы (Hct около 85%) на 1 кг веса младенца приводит к возрастанию гематокрита на 1%. Таким образом, при переливании эритроцитарной массы ребенку с исходным гематокритом 32% в объеме 15 мл/кг, мы ожидаем подъем гематокрита через несколько часов после трансфузии до 47%.

Объем для переливания (мл) = $\frac{\text{вес (кг)} * \text{объем крови/кг} * \text{желаемый подъем Hct(\%)}}{\text{Hct переливаемой крови (\%)}}$

$$= [(кг)] * [(80мл/кг)] * [(Hct истинный - Hct желаемый)] : [(85\%)].$$

в) Эритропоэтин:

Результаты межгоспитальных исследований в США и Европе у младенцев с очень низкой массой тела показали, что применение эритропоэтина имеет небольшую ценность при обычном применении в настоящее время. Поэтому рассмотрение показаний к терапии эритропоэтином следует обсудить с неонатологом (штатным и лечащим). Эритропоэтин назначается п/к в дозе 200-300 Ед/кг/день через день. Энтеральная доза железа должна быть повышена до 6 мг/кг/день во время лечения эритропоэтином.

ПОКАЗАНИЯ К ПЕРЕЛИВАНИЮ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МАССЫ 15 мл/кг
 НОВОРОЖДЕННЫМ В НОИТ ГКУА

"БЛАГОПОЛУЧНЫЕ" <-----ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ-----> "БОЛЬНЫЕ"

КАТЕГОРИЯ		КАТЕГОРИЯ II		КАТЕГОРИЯ III		КАТЕГОРИЯ IV	
Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа В					
(бессимптомные)	(симптомная)	(прехирургическая)	(легкая форма респир. б-ни)	(среднетяжелая респир.болезнь)	(тяжелая форма респир. б-ни)		

А) Гематокрит: <20% <25% <30% <30% <35% <40%
 (ретикулоциты <2%)

Б) Респираторное <-----Минимальные проявления -----> Легкое Средней тяжести Тяжелое заболевание

заболевание:

ИВЛ	Нет	Нет	Нет	МАР < 6 см вод.	Да
ВЧ ИВЛ	Нет	Нет	Нет	МАР < 8 см вод.	Да
СРАР	Нет	Нет	Нет	МАР < 6 см вод.	Не применяется
FiO2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	> 0,25 но ≤ 0,35	> 0,35
Носовые канюли	< 1/16 л/мин	< 1/16 л/мин	< 1/16 л/мин	1/8-1/4 л/мин	Не применяется
100% O2	< 1/16 л/мин	< 1/16 л/мин	< 1/16 л/мин	> 1/4 л/мин	Не применяется

В) Клинические симптомы: Отсутствуют Один из 4х перечисленных ниже* Серьезное хирургическое вмешательство Часто имеются Часто имеются Часто имеются Сепсис, некротический энтероколит, кровопотеря, и др.

- *1) продолжающаяся более 48 часов тахикардия (в среднем > 180/мин)
 2) продолжающееся более 24 часов тахипноэ (> 80/мин)
 3) ≥ 10 эпизодов апноэ или брадикардии за 8 часов или ≥ 2 эпизодов апноэ или брадикардии за 24 часа, потребовавших вентилиации с маски или 4) прибавка веса < 10г/день в течение 4х дней получения ≥ 100 ккал/кг.

Основное правило: На каждый переливаемый 1 мл эритроцитарной массы (Hct=85%)/кг ожидается прирост Hct на 1% . Таким образом, для рекомендуемого объема переливания 15 мл/кг ожидается, что исходный Hct 32% должен повыситься до 47% при проверке через несколько часов после трансфузии.

Литература:

Oski FA, Naiman JL, Stockman III JA, & Pearson HA. (1982). Polycythemia and Hyperviscosity in the Neonatal Period. In: M. Markowitz, ed. Hematologic Problems in the Newborn: Volume IV. Major Problems in Clinical Pediatrics (3rd ed.). Philadelphia: PA: Saunders, 1982:56-83.

Stockman JA III. Anemia of prematurity: Current concepts in the issue of when to transfuse. Pediatric Clinics of North America 1986; 33:111-128.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ (ГБН) ВСЛЕДСТВИЕ АЛЛОИМУНИЗАЦИИ МАТЕРИ

I. Обзор:

ГБН становится все более редким состоянием новорожденных вследствие улучшающихся превентивных мер, таких, как применение Rh иммуноглобулина в начале третьего триместра беременности и ближайший послеродовой период. Вряд ли в настоящее время, за редким исключением, возможно до родов выявить всех пораженных (не по системе ABO) плодов, исследуя антитела в материнской крови.

Недавно, со все возрастающим успехом, начал использоваться кордоцентез плода для диагностики и лечения анемии плода, например, путем внутрисосудистой трансфузии. что привело к значительному улучшению показателей перинатальной летальности и заболеваемости. Наблюдение за новорожденными высокого риска, обычно рожденными в сроки, близкие к нормальным, показало отсутствие или умеренную тяжесть анемии и отсутствие желтухи в первые сутки жизни. Наиболее характерной проблемой сегодня является анемия, развивающаяся после выписки.

II. Диагноз:

А. Несовместимость по ABO системе:
Поскольку тип крови рутинно не исследуется при рождении, диагноз почти всегда ставится после появления у ребенка желтухи. Для этих новорожденных нетипична тяжелая анемия и крайне редко у них встречается водянка при рождении. Диагноз ставится, когда у ребенка A(II), B(III) или AB(IV) группа крови, положителен прямой тест Кумбса* и положителен непрямой тест Кумбса на антитела к А или -В антигену.

Б. Rh и другие типы несовместимости крови:
Благодаря скринингу матери на эти состояния, эти младенцы обычно выявляются до рождения. Положительный прямой тест Кумбса с кровью новорожденного и идентификацией специфических антител сыворотки матери, обуславливающих гемолитическую болезнь, определяет диагноз.

III. Ведение:

А. ABO несовместимость крови:
Несмотря на то, что нужно обследовать ребенка на предмет анемии, гипербилирубинемия является основной причиной тяжести состояния при ABO несовместимости. Лечение этого состояния описано в разных главах данного руководства (см главу "Лечение гипербилирубинемии в период новорожденности"). Вероятность развития данного состояния при последующих беременностях непредсказуема.

*- Тест Кумбса выявляет наличие антигенов, связанных с эритроцитами. В прямом тесте Кумбса специфическая сыворотка против человеческого гамма-глобулина (сыворотка Кумбса) вызывает агглютинацию эритроцитов пораженного младенца. Термин "непрямой тест Кумбса" относится к технике определения антител в сыворотке или плазме. Нормальные эритроциты сначала подвергаются действию исследуемой сыворотки и

ГЕМАТОЛОГИЯ

затем сыворотке Кумбса. При этом агглютинация наблюдается, если антитела, присутствующие в исследуемой сыворотке, прикрепляются к эритроцитам.

Б. Rh и другие формы несовместимости:

1. До рождения:

а. получите данные о настоящей и предыдущих беременностях, включая:
-исход предыдущих беременностей: гибель плода и новорожденного, недоношенность и проч.;
-данные прошлых и настоящей беременности о внутриутробной трансфузии плоду;
-данные о водянке в прошлом и при настоящей беременности;
-предыдущие ЗПК при гипербилирубинемии.

б. В случаях, когда ожидается тяжело пораженный, анемичный ребенок, (редкость в последние годы) должна быть приготовлена эр масса O Rh отр, перекрестно обследованная с материнской сывороткой, для немедленной трансфузии.

2. При рождении:

а. Тяжелое состояние ребенка:

Сразу же после рождения у тяжело пораженного ребенка могут развиваться симптомы недостаточности кровообращения и дыхания вследствие угнетения в родах и анемии, но не билирубиновой интоксикации. К счастью, это редкое явление при современном акушерском лечении. Если есть асцит, он может вызвать затруднение дыхания и следует предположить парацентез. Могут быть нарушения дыхания, подобные встречающимся при угнетении новорожденных и/или СДР. После первичной стабилизации состояния ребенок переводится в НОИТ. В редких случаях, когда выраженная анемия считается основной причиной тяжести состояния ребенка, частичное заменное переливание эритроцитарной массы (20-40мл/кг) можно произвести в родильном зале.

б. Состояние ребенка ближе к среднетяжелому:

Если в родильном зале состояние не оценивается как тяжелое, но имеются некоторые соответствующие симптомы, ребенка следует перевести в НОИТ (или отделение новорожденных промежуточного этапа)

в. Младенцы без клинических признаков заболевания и желтухи могут быть переведены в общее отделение новорожденных.

г. Лабораторные анализы из крови пуповины:

Следует сразу же сделать толстой иглой и шприцем забор крови из плацентарной части пуповины в пробирку с антикоагулянтом. Эти образцы надо послать на определение группы крови и прямой тест Кумбса.

3. В отделении новорожденных:

а. Дети в тяжелом состоянии:

После перевода в НОИТ большинство тяжело пораженных младенцев требуют постановки пупочного или периферического артериального катетера для контроля давления крови, рН и газов крови. Как отмечено выше, если имеется тяжелая анемия, может быть назначена частичная заменная трансфузия (20-40 мл/кг). Инфузия 10% декстрозы с электролитами проводится через артериальную линию или периферическую вену. Полное ЗПК двойным объемом для лечения гипербилирубинемии откладывается на несколько часов до стабилизации состояния ребенка. Если нет необходимости срочной коррекции анемии, давление поддерживать плазматомом.

б. При среднетяжелом состоянии младенцев:

Лечение детей в нетяжелом состоянии начинается с коррекции анемии и ацидоза. Питание через рот должно быть начато в первые 4 часа после рождения, если позволяет состояние младенца и его гестационный возраст.

в. Все больные младенцы с положительным тестом Кумбса:

1) Лабораторные показатели:

Билирубин: частота лабораторных анализов будет зависеть от тяжести гемолитической болезни, данных предыдущих анализов и терапии. Данные анализа пуповинной крови также помогут определить эту необходимость. В первые 12-24 часа, тяжело пораженным желтухой и/или анемичным младенцам следует начать фототерапию и каждые 2-4 часа контролировать билирубин сыворотки для определения скорости его нарастания. Дети в менее тяжелом состоянии могут лечиться без фототерапии, и билирубин крови проверяется каждые 4-6 часов в первый день жизни. Измерение прямого билирубина можно делать однократно, желательнее в первый день. У детей с повышенным уровнем прямого билирубина следует определить печеночные ферменты и повторять их проверку раз в неделю.

Гемоглобин и гематокрит определяются в возрасте 8-12 часов жизни, перед и после каждого ЗПК и ежедневно до стабилизации состояния. Так как у тяжело больного младенца может быть гиперплазия в-клеток, наблюдение и лечение должно быть подобным лечению детей от матерей с сахарным диабетом. Кроме того, уровень сахара крови должен контролироваться через 1-2 часа после каждого ЗПК.

2) Фототерапия:

Фототерапия должна начаться в первые 4 часа жизни на основании уровня билирубина пуповины и нарастания его концентрации. Это может предотвратить необходимость ЗПК. Важно продолжать контролировать значения сывороточного билирубина у ребенка, получающего фототерапию.

3) Заменные переливания:

Необходимость и выбор времени для ЗПК определяются лечащим врачом. Критерии для ЗПК не изменяются при проведении фототерапии. После ЗПК уровень сывороточного билирубина должен быть измерен лабораторно через 2-4 часа и затем каждые 4-6 часов.

4) Внутривенная терапия иммуноглобулинами:

Несмотря на то, что при ЗПК летальность меньше 1%, следует применять столь же эффективные, но менее опасные методы лечения. Один из таких методов разрабатывается в настоящее время.

Rh антитела не фиксируют комплемент и не вызывают внутрисосудистый гемолиз. Механизм разрушения антиген-сенсibilизированных эритроцитов, возможно, связан с зависимыми от антител клеточными цитотоксическими реакциями, ускоряемыми клетками РЭС. Таким образом, деструкция эритроцитов схожа с деструкцией антиген-сенсibilизированных тромбоцитов при неонатальной изоиммунной тромбоцитопении. При последней было показано благоприятное действие высоких доз в/в иммуноглобулинов. Соответственно, кажется вероятным, что сходный подход к терапии может изменить продукцию билирубина и снизить частоту ЗПК у младенцев с изоиммунизацией. Результаты недавнего исследования, проверявшего эту гипотезу, свидетельствуют, что, хотя механизмы пока еще не известны, тем не менее высокие дозы иммуноглобулинов внутривенно (500 мг/кг в/в через 2-3 часа после установления Rh несовместимости) действительно способствуют

ГЕМАТОЛОГИЯ

снижению уровня сывороточного билирубина и необходимости проведения ЗПК у детей с гемолитической болезнью по Rh фактору (J Pediatr 1992;121:93-97). Оптимальная доза в/в иммуноглобулинов, наиболее эффективное число инфузий и наилучший препарат остаются не определенными. Несомненно, некоторые из этих вопросов решаются в проводимых в настоящее время исследованиях.

4. При выписке: План послегоспитального ухода

а. Родители: родители должны сознавать, что пораженные дети, у которых была или не было анемии при рождении (особенно те, кто получил одну или более внутриутробных трансфузий эритроцитов) имеют определенный риск развития клинически значимой анемии в первые 3-4 месяца жизни. У этих детей должны еженедельно контролироваться гематокрит и число ретикулоцитов и должны проводиться трансфузии эритроцитарной массы (20-25 мл/кг) если появляются клинические симптомы или если уровень Hb падает ниже 60-70г/л при отсутствии ретикулоцитоза, то есть при числе ретикулоцитов <1% или <100000/мкл. Несмотря на то, что младенцы могут существенно анемицироваться с развитием застойной сердечной недостаточности, более часто у них встречаются нарушения питания или малоактивность. **Жизнеугрожающие симптомы могут появиться при наложении острого заболевания, например вирусной инфекции.**

б. **Местный врач:** Он(а) должен(на) получить ту же информацию, что и родители, вместе с предложением возможных консультации с лечащим врачом госпиталя.

Литература

Millard DD, Gidding SS, Socol ML, et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusions on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. J Pediatr 1990; 117:447-454.

Weiner CP, Williamson RA, Wentstrom KD, Sipes S, Grant SS, Widness JA. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis: I. Prediction of fetal anemia. Am J Obstet Gynecol 1991;165:546-553.

Rubo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992;121:93-97.

СИНДРОМ ПОЛИЦИТЕМИИ-ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ КРОВИ

I. Диагноз:

Истинная вязкость крови не может рутинно измеряться из пробы крови. Вязкость возрастает при увеличении гематокрита **центральной венозной** или артериальной крови. Диагноз основывается на наличии полицитемии (Hct выше 65%) и клинических симптомов. Это состояние почти всегда обнаруживается у младенцев высокого риска в первые сутки жизни.

II. Младенцы высокого риска:

- а) маленькие для своего гестационного возраста
- б) крупные для своего гестационного возраста
- в) от матерей с диабетом
- г) при отсрочке пережатия пуповины
- д) трансфузии: напр. плод<-->плод, мать-->плод
- е) Трисомия, напр. синдром Дауна, 13&18

III. Клинические симптомы повышенной вязкости:

- а) сонливость
- б) гипотония
- в) слабость сосания
- г) нарушение пробуждения
- д) возбуждение при пробуждении
- е) тремор
- ж) судороги
- з) плевора
- и) тахипноэ или дистресс
- к) вздутие живота

IV. Скрининг:

Младенцам высокого риска с отсутствием симптомов сгущения крови следует определить гематокрит в первые 4-6 часов после рождения. Это позволяет скорректировать повышенный гематокрит вследствие плацентарной трансфузии в родах. Младенцы с симптомами сгущения должны быть обследованы немедленно.

а) при капиллярном гематокрите больше 65% через 4-6 часов после рождения следует немедленно проверить периферический венозный (артериальный) гематокрит.

б) Капиллярный гематокрит выше 60 в первые 4 часа жизни следует перепроверить в возрасте 4-6 часов.

V. Сопутствующие лабораторные данные:

- а) Патологическая Р-грамма легких: кардиомегалия, усиление сосудистого рисунка, повышение воздушности, инфильтрация, плевральный выпот.
- б) Тромбоцитопения.
- в) Гипогликемия.
- г) Гипербилирубинемия (не явная, по крайней мере, день или два).

VI. Клинические состояния, связанные с синдромом сгущения:

- а) Повышенное сопротивление легочных сосудов, приводящее к легочной гипертензии.
- б) Повышение системного артериального давления.
- в) Повышенная нагрузка на миокард.
- г) Гипоксемия.
- д) Венозный застой в легких.
- е) Снижение регионального кровообращения в ЖКТ, Почках, Мозге, Миокарде.
- ж) Тромбозы и гангрена.
- з) Повышение утилизации глюкозы.
- и) Местное потребление тромбоцитов.

ГЕМАТОЛОГИЯ

VII. Лечение:

а) Необходимость лечения ребенка при отсутствии симптоматики (гематокрит между 65-70%) является спорной.

б) При наличии симптомов сгущения крови показана частичная обменная трансфузия.

$$\text{Объем трансфузии (мл)} = \frac{(\text{объем крови/кг}) * (\text{вес в кг}) * (\text{Hct б-го} - \text{Hct желаемый})}{\text{Hct больного}}$$

Расчетный объем крови = 80-85 мл/кг

Желаемый Hct = 50-55%

Пример: У ребенка весом 3,3 кг венозный Hct = 72%. Мы хотим снизить его до 50%.

Объем для трансфузии (мл) = $(80 \text{ мл/кг}) * 3,3 \text{ кг} * (72\% - 50\%) : 72\% = 80,7 \text{ мл}$.

Избегайте пользования маятниковой техникой через пупочный катетер. Забирайте кровь из пупочной вены и одновременно вводите равный объем физиологического раствора или плазмозаменителя через периферическую вену. Маятниковый метод повышает риск развития некротического энтероколита.

Литература:

Goldberg KE, Wirth FH, Hathway WE, Guggenheim MA, Murphy JR, Braithwaite WR and Lubchenco LO. Neonatal hyperviscosity II. Effect of partial plasma exchange transfusion. Pediatrics 1982; 69:419-425.

Gross GP, Hathaway WE and McGaughey HR. Hyperviscosity in the neonate. J pediatr 1973; 82:1004.

Hein HA and Lathrop SS. Partial exchange transfusion in term, polycythemic neonates: absence of association with severe gastrointestinal injury. Pediatrics 1987; 80:75-78.

Oski FA, Naiman JL, Stockman III JA, and Pearson HA. Polycythemia and Hyperviscosity in the Neonatal Period. In: M. Markowitz, ed. Hematologic Problems in the Newborn: Volume IV. Major Problems in Clinical Pediatrics (3rd ed.). Philadelphia: PA: Saunders, 1982:87-96.