

ПРОТОКОЛ «АНЕМИИ НОВОРОЖДЁННЫХ»

Жетишев Р.А., Шабалов Н.П., Иванов Д.О.

Анемия — гематологический синдром, характеризующийся снижением содержания эритроцитов и/или гемоглобина в единице объёма крови. У новорождённых 1–2 нед жизни её диагностируют при уровне гемоглобина ниже 150 г/л (в капиллярной крови), количестве эритроцитов меньше $4,5 \times 10^{12}$ /л и гематокрите менее 40% [1]. Ориентация на данные параметры справедлива только при отсутствии острой кровопотери. На 3–4 нед жизни нижней границей нормы принято считать уровень гемоглобина 120 г/л и количество эритроцитов $4,0 \times 10^{12}$ /л [2]. Однако при использовании данных критериев нужно помнить, что при тяжёлых состояниях новорождённых, сопровождающихся анемией и полицитемией, нарушением микроциркуляции, могут быть существенные ошибки при исследовании капиллярной крови. Поэтому важно в сомнительных случаях у тяжелобольного пациента определить гемоглобин, гематокрит в крови, взятой из центральный вены (венозный гематокрит на 2–5%, а гемоглобин на 25–50 г/л ниже капиллярного). При невозможности по какой-либо причине провести забор венозной крови необходимо предварительно разогреть ту часть тела (например, пятку), которая будет пунктирована для взятия артериализированной капиллярной крови и оценивать динамику капиллярного гемоглобина и гематокрита.

МКБ 10: анемии и состояния, при которых она развивается:

P02.0 Поражения плода и новорождённого, обусловленные предлежанием плаценты

P02.1 Поражения плода и новорождённого, обусловленные другими осложнениями, связанными с отделением плаценты и кровотечением:

Отслойка плаценты. Внезапное кровотечение. Повреждение плаценты при амниоцентезе, кесаревом сечении или хирургическом вмешательстве. Потеря крови у матери. Преждевременное отделение плаценты.

P02.3 Поражения плода и новорождённого, обусловленные синдромом плацентарной трансфузии

Аномалии плаценты и пуповины, вызывающие трансфузию от плода к плоду или другую плацентарную трансфузию. При необходимости идентифицировать возникшее состояние плода и новорождённого используют дополнительный код.

P50 Кровопотеря у плода

P50.0 Потеря крови плодом из предлежащего сосуда

P50.1 Потеря крови плодом из разорванной пуповины

P50.2 Потеря крови плодом из плаценты

P50.3 Кровотечение у плода другого однояйцевого близнеца

P50.4 Кровотечение у плода в кровеносное русло матери

P50.5 Потеря крови у плода из перерезанного конца пуповины при однояйцевой двойне

P50.8 Другая форма кровопотери у плода

P50.9 Кровопотеря у плода неуточнённая

P51 Кровотечение из пуповины у новорождённого

P51.0 Массивное кровотечение из пуповины у новорождённого

P51.8 Другое кровотечение из пуповины у новорождённого

P51.9 Кровотечение из пуповины у новорождённого неуточнённое

P52 Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорождённого

P52.0 Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) I степени у плода и новорождённого. Субэпендимальное кровоизлияние (без распространения в желудочки мозга)

P52.1 Внутривентрикулярное кровоизлияние (нетравматическое) II степени у плода и новорожденного. Субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки мозга

P52.2 Внутривентрикулярное кровоизлияние (нетравматическое) III степени у плода и новорожденного. Субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочки и ткани мозга

P52.3 Неуточненное внутривентрикулярное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного

P52.4 Кровоизлияние в мозг (нетравматическое) у плода и новорожденного

P52.5 Субарахноидальное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного

P52.6 Кровоизлияние в мозжечок и заднюю черепную ямку (нетравматическое) у плода и новорожденного

P52.8 Другие внутримозговые (нетравматические) кровоизлияния у плода и новорожденного

P52.9 Внутримозговое (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного неуточненное

P53 Геморрагическая болезнь плода и новорожденного

Другие неонатальные кровотечения P54

P54.0 Гематемезис новорожденных

P54.1 Мелена новорожденного

P54.2 Кровотечение из прямой кишки у новорожденного

P54.3 Желудочно-кишечное кровотечение у новорожденного

P54.4 Кровоизлияние в надпочечник у новорожденного

P54.5 Кровоизлияние в кожу у новорожденного

Кровоподтёк. Экхимозы. Петехии у плода и новорожденного. Поверхностная гематома. Исключены: гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы (P12.3) кефалгематома вследствие родовой травмы (P12.0)

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного P55

P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного

P55.1 ABO-изоиммунизация плода и новорожденного

P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного

P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная

P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью

P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией

P56.9 Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью

P60 Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови у плода и новорожденного

Синдром дефиринации у плода и новорожденного

Другие перинатальные гематологические нарушения P61

P61.0 Преходящая неонатальная тромбоцитопения

Неонатальная тромбоцитопения, обусловленная: обменной трансфузией, идиопатической тромбоцитопенией у матери, изоиммунизацией

P61.2 Анемия недоношенных

P61.3 Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода

P61.4 Другие врожденные анемии, не классифицированные в других рубриках

P61.6 Другие преходящие неонатальные расстройства коагуляции

P61.8 Другие уточненные перинатальные гематологические нарушения

P61.9 Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное

P12 Родовая травма волосистой части головы

P12.0 Кефалгематома при родовой травме

P12.2 Субапоневроитическое кровоизлияние при родовой травме

P12.3 Гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы

P10 Разрыв внутримозговых тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы

Исключены: внутримозговое кровоизлияние у плода или новорожденного: БДУ (P52.9) обусловленное аноксией или гипоксией (P52)

P10.0 Субдуральное кровоизлияние при родовой травме

Субдуральная гематома (локализованная) при родовой травме. Исключено: субдуральное кровоизлияние, сопровождающее разрыв мозжечкового намета (P10.4)

P10.1 Кровоизлияние в мозг при родовой травме

P10.2 Кровоизлияние в желудочек мозга при родовой травме

P10.3 Субарахноидальное кровоизлияние при родовой травме

P10.4 Разрыв мозжечкового намета при родовой травме

P10.8 Другие внутримозговые разрывы и кровоизлияния при родовой травме

P10.9 Внутримозговые разрывы и кровоизлияния при родовой травме неуточненные

Существует много причин развития анемии у новорожденных. Общность механизмов развития её при разной этиологии позволяет выделить несколько групп анемий:

1. связанные с острой или хронической кровопотерей (постгеморрагические),
2. обусловленные повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические),
3. развившиеся вследствие недостаточности эритропоэза (дефицитные, гипо- и апластические, ранняя анемия недоношенных).

Данная классификация необходима для выделения ведущего патогенетического механизма развития анемии, однако необходимо учитывать, что во многих случаях отмечается сочетание нескольких причин анемизации. По функциональному состоянию эритропоэза анемии делят на гипорегенераторные, регенераторные и гиперрегенераторные. При первом варианте число ретикулоцитов, как правило, меньше 15%, во втором 15–50%, и в последнем — более 50%. Однако оценка состояния эритропоэза по числу ретикулоцитов в ряде случаев может быть ошибочна, так как при этом не учитывается тяжесть анемии. В связи с этим целесообразно определять ретикулоцитарный индекс (РИ).

$РИ = \text{количество ретикулоцитов (в процентах)} \times \left(\frac{Ht \text{ больного}}{Ht \text{ детей данного возраста}} \right)$
При РИ от 1 до 2 констатируют нормогенераторную анемию, при менее 1 — гипорегенераторную, в случае если РИ более 2 — гиперрегенераторную [3].

В последнее время распространение получили морфологические классификации анемий, в особенности, основанные на оценке среднего объёма эритроцитов (микроцитарные — менее 94 мкм^3 , нормоцитарные $95\text{--}110 \text{ мкм}^3$ и макроцитарные — более 110 мкм^3). Это связано с упрощением получения информации о среднем корпускулярном объёме клеток крови в связи с широким распространением автоматических анализаторов, а также с важностью оценки данного показателя для проведения дифференциальной диагностики между отдельными состояниями (табл. 1).

Классификация анемий в зависимости от MCV и показателя степени анизоцитоза (ПСА) [Stockman, J.A. III, 1994] [3]

Таблица 1

Характер эритроцитов	Заболевание
Микроцитарные гомогенные (MCV-низкий, ПСА – норма)	Талассемия гетерозиготная
Микроцитарные гетерогенные (MCV – низкий, ПСА – повышен)	Железодефицитная анемия в разгаре, β -талассемия, ДВС синдром.
Нормоцитарные гомогенные (MCV – норма, ПСА – норма)	Здоровые дети, гемоглобинопатии без анемии, геморрагии, врождённый сфероцитоз.
Нормоцитарные гетерогенные (MCV – норма, ПСА – повышен)	Смешанные дефициты, железодефицитная анемия на ранней стадии, гемоглобинопатии с анемией.
Макроцитарные гомогенные MCV – повышен, ПСА – норма)	Апластические анемии, прелейкемия
Макроцитарные гетерогенные (MCV- повышен, ПСА повышен)	Витамин В ₁₂ – и фолиеводефицитные анемии, иммунопатологические гемолитические анемии, полицитемия, гипотиреоз

Рассматривая анемии у новорождённых целесообразно выделить причины их развития в зависимости от времени действия патологических факторов. Это группа антенатальных, интранатальных и постнатальных причин. Подробные патогенетические классификации приведены в руководствах для врачей, монографиях, публикациях [3,4,5].

В данных рекомендациях мы рассмотрим наиболее частые причины клинически значимых анемий в неонатальном периоде.

Постгеморрагические анемии являются одними из самых распространённых в неонатальном периоде. Они могут развиваться антенатально, во время родов и постнатально. По темпам развития различают острую и хроническую постгеморрагическую анемию. Антенатальные геморрагии могут быть следствием:

1. фетоматеринской трансфузии, развившейся спонтанно или спровоцированной амниоцентезом, поворотом плода на голову или на ножку.
2. фето-фетальной трансфузии

Значимая — более 30 мл крови трансфузия происходит в одном случае из 400 беременностей, а тяжёлая (более 100 мл.) 1/2000 беременностей. В этих случаях обнаружение в крови матери фетального гемоглобина с помощью теста Kleihauer-Betke позволяет подтвердить диагноз. Однако при несовместимости по АВО системе между матерью и плодом фетальный гемоглобин плода, попавший в кровоток матери может быстро лизироваться антителами матери [6,7]. В 30% монохориальной беременности происходит фето-фетальная трансфузия с развитием анемии у одного из двойни [6,7] и в 15% случаев развивается трансфузия с разницей уровня гемоглобина между близнецами более 50 г/л [2,8].

В родах причиной кровотечения с развитием анемии могут быть:

1. разрыв нормальной пуповины (стремительные роды, необычное расположение);
2. разрыв аномальной пуповины (варикоз, аневризма, инфицирование, короткая);
3. гематома пуповины или плаценты;
4. разрыв аномальных сосудов, aberrantный сосуд;

5. оболочное прикрепление;
6. сообщающиеся сосуды в многодольчатой плаценте;
7. повреждение плаценты при кесаревом сечении;
8. предлежание плаценты;
9. отслойка плаценты с фето-плацентарной трансфузией.

По литературным данным частота предлежания плаценты составляет 4 на 1000 родов [9].

По данным многолетнего исследования (с 1 мая 1999 по 31 декабря 2009 г.) в 3 больницах Сеула предлежание плаценты диагностировано в 1,6% родов. Анемия развилась в 29% случаев. Факторами риска анемии являлись переднее расположение плаценты, преждевременные роды и экстренное кесарево сечение [10]. По данным Lokeshwar M.R. в национальном госпитале г. Мумбаи у 10% всех детей, рождённых при предлежании плаценты и 4% детей, родившихся после отслойки плаценты отмечается тяжёлая анемия [11]. По данным Vizarro M.J. и соавторов у 10% детей, родившихся при предлежании плаценты отмечается тяжёлая анемия. Наряду с преждевременными родами, анемия при предлежании плаценты является основным фактором риска перинатальной смерти [12]. Отслойка плаценты отмечается в США у 6-и рожениц из 1000. В 1 случае на 3000 родов отслойку плаценты связывают с неонатальной смертностью [7,13].

Во время или после родов развитие анемии может быть обусловлено развитием внутренних кровотечений у ребёнка:

1. подапневротические геморрагии;
2. кефалогематома;
3. внутрижелудочковые, паренхиматозные геморрагии (на фоне недоношенности, травмы, изоиммунной тромбоцитопении);
4. кровотечения, ассоциированные с диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием;
5. кровотечения различной локализации при геморрагической болезни новорождённых;
6. травма органов (печени, селезёнки, почек, надпочечников);
7. легочное кровотечение;
8. ятрогенная потеря крови (флеботомия, повреждения центрального катетера), при оперативных вмешательствах.

У недоношенных новорождённых, в особенности у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, одной из основных причин развития анемии в первые недели жизни являются флеботомические потери при взятии крови на анализы [14]. В первые 4–6 нед. жизни у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. они составляют от 11,0 мл /кг до 22,7 мл/кг [15,16]. По данным James C. Lin et al. они составляют от 2,1 до 4,1 мл/кг/нед. По данным Adams, M. et al. 5–15% от объёма перелитой ЭМ было связано с заборами крови на анализы [17,18].

Клинические критерии. При хронической кровопотере отмечается бледность кожных покровов, выраженность которой зависит от тяжести анемии, однако состояние ребёнка может быть относительно удовлетворительным, то есть компенсированным и характеризуется нормоволеимией. Данная анемия является микроцитарной, гипохромной, нормо или умеренно гиперрегенераторной. В периоде новорожденности подобную анемию наблюдают часто при хронических фетоматеринских трансфузиях [5,19]

Косвенные маркёры анемии, такие как: дыхательные нарушения, тахикардия плохая прибавка в весе, вялость, плохое сосание могут быть связаны с другими, сопутствующими анемии состояниями больного новорождённого и поэтому ориентация на них может подвести. Кроме того, некоторые из этих параметров якобы анемии могут являться проявлениями не анемии, а гиповолеимического состояния [20].

При острой кровопотере (например, в родах) гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, ретикулоцитов в первые часы (до 12–18 ч) могут оставаться в пределах нормы, так как потеря форменных элементов и плазмы происходит параллельно и, следовательно, концентрация в единице объёма эритроцитов остаётся такой же, как и до кровопотери. Ранними признаками кровопотери могут являться лейкоцитоз с нейтрофиллёзом, сдвигом влево, тромбоцитоз [5]. Это может приводить к диагностике несуществующего

бактериального воспалительного процесса. К концу первых суток развивается гипопроотеинемия. Спустя 12 часов - 3 суток, по мере развития гидремической фазы, во время которой происходит поступление тканевой жидкости в сосудистое русло, по анализу крови выявляется истинная степень анемизации. В это же время появляется ретикулоцитоз. У новорождённых гидремия наступает раньше, чем у детей более старшего возраста, при этом объем поступившей в русло тканевой жидкости может в 1,5 раза превышать объем кровопотери. На фоне гипопроотеинемии и избыточной гидремии часто отмечается развитие генерализованных отеков. При потере 10% ОЦК и больше у новорождённого ребёнка может развиваться клиника постгеморрагического шока. Острая постгеморрагическая анемия является нормоцитарной, нормохромной, гиперрегенераторной анемией. Важно своевременно оценить признаки декомпенсированной анемии, особенно при развитии острой декомпенсации, обусловленной острой кровопотерей.

К ранним признакам декомпенсации относят: тахипноэ с участием вспомогательной мускулатуры (втяжение межрёберных промежутков, западение нижней трети грудины, напряжение мышц передней брюшной стенки, раздувание крыльев носа), тахикардия, затруднения при кормлении. При острой декомпенсации отмечают симптомы острого респираторного дистресс синдрома (форсированный выдох, хрюкающее дыхание), различная глубина угнетения центральной нервной системы, застойная сердечная недостаточность с развитием гепатомегалии, нарушение периферической перфузии, симптом бледного пятна более 2 секунд. Ребёнок с подобными симптомами требует экстренной помощи, так как существует высокая степень риска летального исхода, либо тяжёлого поражения центральной нервной системы, связанного как с гипоксическими, так и циркуляторными нарушениями в головном мозге на фоне анемии и гиповолемии.

Гемолитическая болезнь новорождённых, одним из проявлений которой также является анемия, в России диагностируется у 0,6% всех новорождённых, однако, учитывая частоту анемий в этой возрастной группе, возможно, она встречается чаще, чем диагностируется [21].

Развитие анемии при ГБН возможно во время внутриутробного периода, в первую неделю жизни, и в более старшем возрасте. Поздняя анемия чаще отмечается между 2 и 8 неделями жизни [22, 23, 24, 16].

В случаях, когда анемия развивается внутриутробно и на протяжении первой недели жизни, основной механизм её появления связан с изоиммунизацией матери эритроцитарными антигенами плода, транспортом через плаценту к плоду неполных антиэритроцитарных антител, относящихся к иммуноглобулинам класса G, повреждением мембран эритроцитов плода и/или новорождённого. Результатом последнего является повышение проницаемости мембраны, нарушение обмена веществ в эритроците, снижение деформабильности клетки. Эти изменённые эритроциты захватываются макрофагами печени, селезёнки, костного мозга, где в последующем происходит внутриклеточный гемолиз. В части случаев возможен и внутрисосудистый гемолиз. Различия в локализации гемолиза связаны с классом и субклассом антител, обладающих свойствами гемагглютининов или гемолизинов. Гемолитическими свойствами, в частности, обладают субклассы IgG₂ и IgG₃ [21,22]. Развивающаяся анемия может быть разной степени выраженности. По характеру она гиперрегенераторная с ретикулоцитозом, нормобластозом и эритробластозом. Однако использование итраперитонеального переливания эритроцитарной массы плоду с тяжёлой анемией, обусловленной отёчной формой ГБН и обменное переливание крови новорождённому привнесло значительные изменения в характер анемии и её течение. В частности, эти переливания, по данным ряда авторов, вызывают длительную супрессию эритропоэза, во многом обуславливая гипорегенераторный характер поздней анемии [25,26,27,24,29,30,15].

Ранняя анемия недоношенных детей (РАН) развивается на 3-8 нед жизни. Частота её увеличивается со снижением гестационного возраста, встречаясь практически у всех детей менее 28 недель гестации. Установленные причины развития РАН следующие: меньшая продолжительность жизни эритроцитов, чем у доношенных детей, большие темпы прироста массы тела, а следовательно, и ОЦК. Однако принципиально важным в патогенезе данного состояния, является факт неадекватной секреции ЭПО в ответ на развивающуюся анемию [31,32,33,34]. Концепция адекватной и неадекватной продукции ЭПО при анемии основана на эритрокинетических исследованиях [35]. У недоношенных детей в послеродовом периоде уровень ЭПО значительно меньше, чем у доношенных и существенно не меняется в течение первых двух месяцев жизни [36].

Одной из ведущих причин низкой продукции ЭПО в ответ на анемию у недоношенных детей является синтез ЭПО в печени, менее чувствительной к гипоксии, чем почки. Флеботомические потери крови, в связи с большей необходимостью лабораторного контроля состояния недоношенных детей также могут способствовать развитию РАН. Таким образом, РАН является нормоцитарной, нормохромной, гипорегенераторной анемией.

Смешанные по патогенезу анемии нередко наблюдаются при внутриутробных и приобретённых генерализованных инфекциях. Анализ, проведённый Г.А. Самсыгиной с соавторами (1996) показал, что при внутриутробной инфекции анемия наблюдалась у 40% новорождённых и детей первых 3 мес жизни. Чаще она отмечается при цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозе, краснухе, вирусах Эпштейн-Бар, Коксаки-В, парвовирусе В19, сифилисе [37].

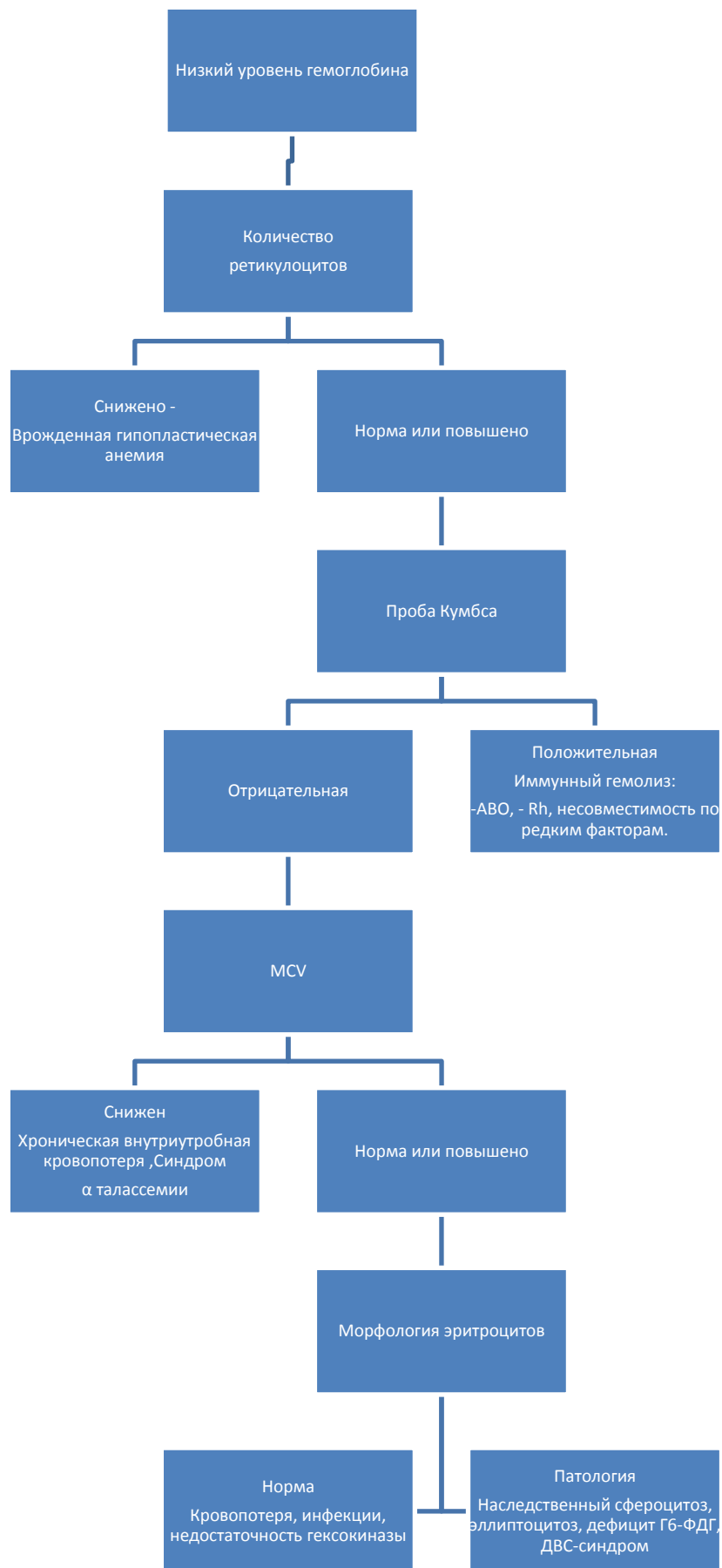
У 67,8% доношенных детей с неонатальным сепсисом Т.М. Белоусова (1998) выявила анемию [38]. Иванов Д.О. (2003) показал, что анемия у новорождённых детей с сепсисом отмечалась в 75% случаев [39].

Патогенез анемии, связанной с сепсисом, является многофакторным, включая повышенный гемолиз, возможные кровотечения и пониженное питание в связи с болезнью, подавление пролиферации эритроидных предшественников, угнетение выработки ЭПО воспалительными цитокинами, сниженную доступность железа для эритроидных клеток, несмотря на повышенные запасы железа в ретикулоэндотелиальной системе.

Наибольшая частота клинически значимой анемии отмечается в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых, достигая 62-68% [40,41,42,15].

Чаще всего она развивается у недоношенных детей (70% от общего количества детей с анемией), особенно при сроке гестации 32 нед и меньше, а также у детей прооперированных в связи с врождёнными пороками развития желудочно-кишечного тракта, сердца, и у больных с генерализованной внутриутробной инфекцией, неонатальным сепсисом.

По нашим данным [15] в 74% случаев анемия отмечается в первые две недели жизни, и в 49,5% — в течение первой недели жизни. Ведущей причиной развития анемии в первые две недели жизни у детей с низкой и экстремально низкой массой тела являются флеботомические потери. Анемия в это время часто носит гиповолемический характер из-за несоответствия объёма потерь и объёма трансфузии эритроцитной массы и плазмы. Объём заместительной трансфузии составлял в среднем 67% от объёма флеботомических потерь. У 78,6% недоношенных детей со сроком гестации менее 32 нед при диагностированной анемии в первые две недели жизни имелось снижение ОЦК более чем на 10%, а в группе недоношенных детей с СДР, находившихся на ИВЛ достигала 22,9% [15]. Для проведения дифференциальной диагностики основных причин развития анемии в неонатальном периоде можно использовать следующую диагностическую схему (рис.1).



Профилактика анемий

Уровень рекомендаций А. Различные мета-анализы показали, что отсроченное пережатие пуповины (от 30 секунд до максимум 2 или 3 минуты после рождения) играет важную роль в снижении анемии, как у недоношенных так и доношенных новорождённых [43]. Также было показано, что пережатие пуповины через 120 секунд после рождения у недоношенных детей снижает в последующем частоту переливаний ЭМ, при отсутствии увеличения частоты полицитемии, гипербилирубинемии. Более того это даже снижает частоту внутричерепных кровоизлияний [43,44,45]. Среди профилактических мер по снижению риска анемии большую важность имеет уменьшение уровня флеботомических потерь за счёт минимизации объёмов крови для проведения анализов, в особенности у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, а также уменьшение продолжительности парентерального питания и улучшение весовой динамики (уровень рекомендаций А) [46].

К профилактическим мерам также относят введение препаратов эритропоэтина, в результате чего уменьшается тяжесть анемии, а следовательно и частота переливаний эритроцитарной взвеси [47,48,49]. (Уровень рекомендаций А.). В Кохрейновском обзоре 2012 года на основании метаанализа, в который вошло 28 контролируемых исследований из 21 страны было показано, что введение эритропоэтина с 8 дня жизни и старше приводит к сокращению количества переливаний недоношенным детям, но общий объем трансфузий не меняется. Также было отмечено, что нет преимуществ при раннем назначении ЭПО по сравнению с поздним. Более того есть обеспокоенность в связи с тем, что при раннем использовании ЭПО (в первые 6 дней жизни) отмечается более высокий риск ретинопатии недоношенных [50].

Наиболее часто используемая доза рекомбинантного эритропоэтина (рЭП) для профилактики и лечения ранней анемии новорождённых 250 ЕД/кг в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю в течение 4-6 недель [51]. Использование высоких доз рЭП не показало большую эффективность [52,50] (уровень рекомендаций А).

Лечение анемий.

Переливание ЭМ является одним из наиболее частых медицинских вмешательств в периоде новорожденности. Основная цель переливания - это поддержание адекватной доставки кислорода тканям. Это эффективный и быстрый способ повысить оксигенацию тканей новорожденным с кровопотерей [53,54].

Переливание ЭМ уменьшает компенсаторное увеличение сердечного выброса при физиологически значимой анемии [55,56]. Однако трансфузия донорских эритроцитов приводит и к ряду осложнений, с ней связаны определённые риски. При всех неоднозначностях в методологии проведения, существуют рандомизированные исследования, которые говорят о повышенном риске смерти при переливаниях ЭМ [57]. Кроме того, частые переливания приводят к перегрузке железом тканей, а железо, как известно, является сильным окислителем [57,58,59]. С данными процессами под влиянием железа связывают повышенный риск развития ретинопатии недоношенных, БЛД и некротизирующего энтероколита [60-71]. Кроме того с переливаниями ЭМ ассоциируются риски инфицирования [72,73].

Несмотря на редукцию лейкоцитов из ЭМ инфицирование при переливаниях цитомегаловирусом отмечается в 1-3% случаев [74,75]. Говоря о риске инфицирования ЦМВ при переливании ЭМ также необходимо отметить, что вирус часто присутствует у бессимптомных взрослых, а около 70% населения составляют серопозитивные люди. [76].

Недоношенным детям желательно переливать серонегативную ЭМ, но это усложняет процесс заготовки крови и ограничивает число доноров. Другой альтернативой, учитывая, что вирусы находятся, как полагают, в нейтрофилах, является уменьшение числа лейкоцитов в ЭМ, либо использование методов хранения, при которых уменьшается выживание вируса, например замораживание в глицероле. Облучение крови прежде всего воздействует на лимфоциты и поэтому не является доказанным способом предотвращения инфицирования ЦМВ. Переливание ЭМ оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз, также с ним связывают острые повреждения лёгких, объёмные перегрузки кровообращения, токсические эффекты антикоагулянтов и консервантов, ВЖК [66,77,57,78].

При трансфузии ЭМ развитие реакции трансплантат против хозяина, правда вопрос о возможности развития подобной реакции в отношении детей с низкой и экстремально низкой массой тела до конца не ясен [79]. Вопрос о показаниях к переливанию ЭМ в периоде новорожденности является одним из самых сложных. При проведении опроса 1018 неонатологов из Соединённых Штатов Америки, Германии, Японии, Великобритании, Испании, Италии, Канады, Бельгии, Нидерландов было задано 11 вопросов, касающихся критериев переливания ЭМ новорождённым. Главным выводом данного исследования было наличие большого разброса в уровнях гемоглобина как критерия для переливания. Наибольший разброс в величинах гемоглобина был в первую неделю жизни у недоношенных, не требовавших вентиляции лёгких [80].

В настоящее время нет клинического маркера, который мог бы определить, когда необходимо осуществить переливание ЭМ. В целях оптимизации оксигенации детям с низкой и экстремально низкой массой тела, тяжелобольным новорождённым стараются поддержать гемоглобин, гематокрит на заданном уровне. Однако уровень гематокрита сам по себе является плохим показателем оксигенации тканей. Исследования по оценке уровня лактата в капиллярной крови как критерия трансфузии были также неубедительными, так как его изменения вероятно больше отражают перфузию тканей, а не уровень гемоглобина [81,82,83]. Эхокардиографические исследования демонстрирующие изменения сердечного выброса также являются недостаточными для уточнения потребности в переливании ЭМ [56].

Было проведено исследование Wardle S.P., 2002, в котором с помощью инфракрасной спектроскопии пытались косвенно оценить периферическую оксигенацию тканей у 74 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. для решения вопроса о необходимости трансфузии ЭМ. При сравнении с группой новорождённых, в которой решение о потребности в трансфузии ЭМ основывалось на стандартных рекомендациях существенные отличия не обнаружены [84]. Изучалась региональная церебральная оксиметрия как возможный способ определения показаний для переливания ЭМ. В недавнем исследовании van Hoften et al, 2010 у недоношенных новорождённых отмечено улучшение церебрального кислородного насыщения, когда уровень гемоглобина превышает 6 ммоль/л (96 г/л). Это означает, что руководства, в которых рекомендуется переливание при более низких уровнях гемоглобина могут нарушать адекватную церебральную оксигенацию. Тем не менее, влияние этого падения церебрального кислородного насыщения на долгосрочный неврологический исход неизвестно [85].

Проведённый нами анализ рекомендаций по переливанию ЭМ при анемиях у новорождённых в разных странах на протяжении последних лет [40,86-93] показал устойчивую тенденцию к использованию более низких пороговых значений гемоглобина для решения вопроса о переливании. Это связано с рядом ретроспективных исследований, в которых показано, что это не приводит к повышению смертности, частоты тяжёлых заболеваний, длительности нахождения в стационаре, при этом уменьшается частота переливаний ЭМ [94,95,96]. При исследовании отдалённого неврологического развития не обнаружили наличие существенных отличий у детей в зависимости от того более низкие или более высокие пороговые уровни гемоглобина использовали при показаниях к переливанию ЭМ в периоде новорожденности [96].

Таким образом, в настоящее время невозможно дать чёткие научно обоснованные критерии для переливания эритроцитарной массы новорождённым, однако создание местных протоколов для переливания, уменьшение пороговых значений гемоглобина при решении вопроса о трансфузии ЭМ и следование им врачами приводит к снижению частоты и объёма трансфузий (уровень доказательности 1b, рекомендаций А). Исследование Kavita Kasat et al., 2011 [92], проведённое в Нью-Йоркском университете (NYU) Медицинском центре, в отделении интенсивной терапии показало, что принятие решения на основании стандарта (в данном случае рекомендации Roseff S.D., Luban N.L.C., Manno C.S., 2002 в модификации) приводит к 2-х кратному сокращению трансфузии ЭМ без ухудшения исхода для недоношенных новорождённых менее 1500 г в сравнении с решением вопроса о показании к трансфузии, основанном на симптомах анемии.

В исследовании, проведённом в Южной Африке (Кептауне) в 2010 году был принят протокол для решения вопроса о переливании ЭМ новорождённым. Затем был проанализирован результат 6-и мес работы по данному протоколу с аналогичным периодом 2008 года, когда решение о переливании принимал каждый

неонатолог по своему усмотрению. В результате было отмечено снижение частоты переливаний на 60% при отсутствии разницы в смертности и частоте осложнений. Отмечен значительный экономический эффект [97].

Стандарты по переливаниям полезны ещё и потому, что позволяют в последующем оценивать целесообразность отдельных положений и корректировать их в дальнейшем.

Протокол по переливанию ЭМ

При острых кровотечениях восстановление внутрисосудистого объёма кристаллоидными и/или коллоидными растворами является первым приоритетом. Группа O, Rh D отрицательная плазмы. Предпочтение отдавать кристаллоидным растворам при экстренной коррекции ОЦК [91].

При острой кровопотери более 20% ОЦК, несмотря на введение кристаллоидов необходима трансфузия ЭМ.

При острой кровопотери более 10% ОЦК при наличии симптомов нарушенной доставки кислорода тканям, ацидозе показано переливание ЭМ.

При очень тяжелой анемии вследствие острого кровотечения, сразу после родов возможно использование O(1) -резус отрицательной ЭМ. Уровень рекомендаций А [98].

При хронической анемии:

Для младенцев на ИВЛ, при (FiO₂) > 0,4 , и среднем давлении в дыхательных путях (MAP) > 8 см H₂O на обычном вентиляторе, или MAP > 14 на осциляторной вентиляции лёгких, переливание при гематокрите < 30 процентов (гемоглобин ≤ 10 г / дл) .

Для младенцев, требующих минимальной искусственной вентиляции лёгких, с (FiO₂) <0,4 и, давлением в дыхательных путях (MAP) ≤ 8 см H₂O на обычном вентиляторе или на осциляторной вентиляции при MAP ≤ 14 переливают при гематокрите < 25 процентов (гемоглобине ≤ 8 г/дл).

Также при гематокрите < 25 процентов (гемоглобине ≤ 8 г / дл) для детей, нуждающихся в дополнительном кислороде, но не на искусственной вентиляции лёгких

Также при одном из следующих симптомов: тахикардия (ЧСС ≥ 180 ударов в минуту) ≥ 24 часа, тахипноэ (частота дыхания ≥ 60 вдохов в минуту) в течение ≥ 24 часов удвоение потребности в кислороде за предыдущие 48 часов, метаболический ацидоз, pH 7,20 или уровень лактата в сыворотке крови ≥ 2,5 мэкв / л , увеличение веса <10 г / кг в день в течение предыдущих 4 дней при достаточном калораже ≥ 120 ккал / кг в день, или, если ребёнок подвергается серьёзной операции в течение 72 часов .

При отсутствии симптомов анемии у младенцев, переливают при гематокрите меньше 18 процентов (гемоглобин ≤ 6 г / дл) при этом количество ретикулоцитов < 100000 / мкл (<2 процентов). Robin Ohls, Нью Мексико, 2013

При тяжёлых поражениях лёгких, БЛД необходимо поддерживать гематокрит более 40% (уровень доказательности 1b, рекомендаций А) [20,99]

На Европейском консенсусе по лечению детей с респираторным дистресс синдромом 2013 года предлагаются упрощённые показания по переливанию эритроцитной взвеси. Рекомендуются придерживаться следующих величин уровня гемоглобина у детей на респираторной поддержке: 120 г/л на первой неделе жизни, 110 г/л на второй неделе жизни и 90 г/л у детей старше 2 недель [100].

Согласно рекомендациям по трансфузии компонентов крови Британского комитета по стандартам в области гематологии 2012 г [101]:

1. Все компоненты крови вводятся с использованием фильтра 170-200 микрон
2. ЭМ должна быть перелита не позднее чем через 4 часа после извлечения из холодильника, где хранилась при температуре (4 ± 2 °C)
3. Эритроциты находятся в консервирующем растворе (SAG-M - солевой раствор, содержащий аденин, глюкозу и маннит), Нст 0,5-0,6, Срок от момента заготовки <5 дней.
4. Стандартная доза 10-20 мл/кг, либо рассчитанная по формуле: Vol (мл) = желаемое увеличение гемоглобина (г / дл) x вес (кг) x 3 при скорости введения 5 мл/кг/час.
5. Для того, чтобы уменьшить количество доноров, эритроцитную массу от одного донора можно разделить на несколько так называемых Педи-пакетов (обычно 4 педи-пакеты по 50 мл) .

Министерство здравоохранения Российской Федерации разработало проект приказа «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови» от 29 августа 2012 года.

Утвердить правила клинического использования донорской крови и (или) её компонентов (согласно приложению к приказу). Считать утратившим силу Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 ноября 2002 г. № 363 *Министр В.И. Скворцова*

- Критериями для назначения переливания переносчиков газов крови в период новорожденности являются: необходимость поддержания гематокрита выше 40% при оперативном лечении детей с тяжелой сердечно-легочной патологией; при умеренно выраженной сердечно-легочной патологии уровень гематокрита должен быть выше 30%, при проведении небольших плановых операций у стабильных новорожденных уровень гематокрита должен поддерживаться не менее 25%.
- Наименее реактогенным и предпочтительным содержащим эритроциты компонентом крови для переливания новорожденным следует считать эритроцитную взвесь размороженную и отмытую.
- Скорость переливания эритроцитной массы составляет 2–5 мл/кг массы тела в час под обязательным контролем показателей гемодинамики и дыхания. Недоношенным новорожденным или плоду при внутриутробной трансфузии желательнее переливать только цитомегаловирус-отрицательную, освобожденную от лейкоцитов радиационно облученную эритроцитную массу или взвесь. Необходимо учитывать тип антикоагулянта, использованный для консервации переливаемых донорских эритроцитов. Незрелая печень новорожденного имеет низкую способность метаболизации цитрата. Цитратная интоксикация, которая проявляется алкалозом с повышением концентрации карбонатов в плазме,— нередкое посттрансфузионное осложнение у новорожденных, особенно недоношенных детей. Наилучшим консервантом крови для недоношенных и новорожденных является гепарин.

Список литературы:

1. Неонатология: национальное руководство/под ред. Н.Н. Володина.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007.-848 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебник для педиатрических факультетов медицинских ВУЗов и врачей постградуального обучения. – СПб.: Специальная литература, 2009 – Т.2. – 504 с.
3. Шабалова Н.П., Детские болезни.- СПб: Питер Ком., 2012.
4. Widness J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia *Neo Reviews* 2000;1;61.
5. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. – СПб: Питер, 2001. – 384 с.
6. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol.* 2007;31:254-261.
7. Christensen R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes. Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference; September 24-27, 2008; Ft. Lauderdale, Florida
8. Stockman J.A. III Physiological anaemia of infancy and the anaemia of prematurity // *Clin. Haematol.* – 1978. – Vol. 7. – № 1. – P. 3-18.
9. Faiz A.S., Ananth C.V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13:175-90.
10. Dong Gyu Jang, Yun Sung Jo, Sung Jong Lee, Gui Se Ra Lee. Risk Factors of Neonatal Anemia in Placenta Previa. *Int J Med Sci* 2011; 8(7):554-557. doi:10.7150/ijms.8.554
11. Lokeshwar MR, Singhal T, Shah N. Anemia in the newborn. *Indian J. Pediatr.* 2003 Nov;70(11):893-902.
12. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:1087-107.
13. Steiner LA, Gallagher PG. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol.* 2007;31:254-261.
14. Lin J. C., Strauss R. G., Kulhavy J. C., et al. Phlebotomy Overdraw in the Neonatal Intensive Care Nursery. *Pediatrics* Vol. 106 No. 2 August 2000, p. e19.
15. Жетишев Р.А. Анемии новорожденных (клинико-лабораторные варианты, дифференцированная лечебная тактика. Автореферат докт. дисс. Санкт-Петербург, 2002, 42 с.
16. Widness JA 2008 Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews* 9:e520.
17. James C. Lin et al., Phlebotomy Overdraw in the Neonatal Intensive Care Nursery *Pediatrics* Vol. 106 No. 2 August 2000, p.19-24.
18. Adams, M. et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2007, 25, 21-25.
19. Bowers LA Clinico-pathologic conference: fetomaternal transfusion. - *Fetal Pediatr Pathol* – 2006. – V. 25. – № 4. – P. 199-210.
20. Alverson, D.C., Isken, V.H. & Cohen, R.S. (1988) Effect of booster blood transfusions on oxygen utilisation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*, 113, 722–726.
21. Основы перинатологии: Учебник / Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. – 2-е изд., перераб. и доп.– М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с.
22. Уиллоуби М. – Детская гематология: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981. – 671 с.,
23. [Scaradavou A.](#), [Inglis S.](#), [Peterson P.](#), [Dunne J.](#), [Chervenak F.](#), [Bussel J.](#) Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: use of erythropoietin to treat the late anemia // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol.123. – №2. – P. 279-284.

24. Ovali F., Samanti N., Dagoglu T. Management of late anemia in rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin [a pilot study] // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 39. – № 5. – P. 831–834.
25. Моршакова Е.Ф., Дмитриев А.В., Борисова И.П. Анемия недоношенных и эритропоэтин // *Педиатрия.* – 1997. – № 4. – С. 49–53.
26. Millard D.D., Gidding S.S., Socol M.L., MacGregor S.N., Dooley S.L., Ney J.A., et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 117. – № 3. – P. 447–454.
27. Strauss R.G. Erythropoietin and Neonatal Anemia. // *The New England Journal of Medicine.* – 1994 - Vol. 330. – № 17. – P. 1227-1228.;
28. Levy G., Strauss R., Hume H., et al. National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy // *Pediatrics.* – 1993. – Vol. 91. – № 3. – P. 523–529.
29. Bednarek F. J., Weisberger S., Richardson D.K. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – № 5. – P. 601–607.
30. Zuppa A.A., Maragliano G., Scapillati M.E., et al. Recombinant erythropoietin in the prevention of late anaemia in intrauterine transfused neonates with Rh-haemolytic disease // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 1999. – Vol. 14. – № 5. – P. 270–274, 15).
31. Buchanan G.R., Schwartz A.D. Impaired erythropoietin response in anemic premature infants. // *Blood.* – 1974. – Vol. 44. – № 3. – P. 347-352.
32. Brown M.S., Garcia J.F., Phibbs R.H., Dallman P.R. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to available oxygen in anemia of prematurity. // *J. Pediatr.* – 1984. – Vol. 105. – № 5. – P. 793-798.
33. Stockman, J.A. III, Pochedly, C. *Developmental and neonatal hematology.* – New York.: Raven Press, 1988. – 336 p.
34. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Моршакова Е.Ф.. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*, 2004. – т.3. – №1, с. 27-31.
35. Barosi G., Cazolla M., Berzuni C. et al. Classification of anaemia on the basis of ferrokinetic parameters. // *Brit. J. Haemat.* – 1985. – Vol. 61. – № 2. – P. 357-370.
36. Dallman P.R. Anemia of prematurity. // *Annu. Rev. Med.* – 1981. – Vol. 32. – P. 143-160.
37. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Непокучьницкая Н.В., Гайворонская Н.Б. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях. *Педиатрия*, 1996, №1.
38. Белоусова Т.В. ДВС-синдром у новорожденных с внутриутробным и неонатальным сепсисом: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 34 с.
39. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных Автореферат докт. дисс. Санкт-Петербург, 2002. 40 с.
40. Widness J.A., Seward V.J., Irma J. Kromer I.J. et al. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants // *Journal of Pediatrics.* – 1996. –Vol. 129. – № 5. – P. 680–687.
41. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics.* 2000;105:1066.
42. Maier R. F. Sonntag J. Walka M. M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – № 2. – P. 220–224.
43. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD003248.
44. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006;117(4):1235-42.;
45. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology.* 2008;93(2):138-44).
46. Baer V.L., Lambert D.K., Henry E., Snow G.L., Christensen R.D. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion.* 2011.
47. Khatami SF, Mamouri G, Torkaman M. Effects of early human recombinant erythropoietin therapy on the transfusion in healthy preterm infants. *Indian Journal of Pediatrics* 2008;75:1227–30.
48. He JS, Huang ZL, Yang H, Weng KZ, Zhu SB. Early use of recombinant human erythropoietin promotes neurobehavioral development in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008;10:586–8.
49. Neelakantan S, Widness JA, Schmidt RL, Veng-Pedersen P 2009 Erythropoietin pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggests higher doses in treating neonatal anemia. *Pediatr Int* 51:25-32.
50. Aher S.M, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review) 1 *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12, 9: CD004868. DOI: 10.1002/14651858.CD004868.pub3
51. Niti Rayjada a Lorayne Barton a Linda S. Chan b Salvador Plasencia et al. Decrease in Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia with Erythropoietin Administration in Preterm Infants: A Retrospective Study *Neonatology* 2012;102:287–292

52. Maier R. F., Obladen M., Kattner E. High- versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132. – № 5. – P. 866-870.
53. Stockman J.A., 3rd. The anemia of prematurity and the decision when to transfuse. *Adv Pediatr.* 1983;30:191-219.
54. Baenziger O., Keel M., Bucher H.U., Wolf M.. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy--a parameter for monitoring tissue oxygenation? *Adv Exp Med BioI.* 2009;645:161-6.
55. Robertson NR. Does CPAP work when it really matters. *Acta Paediatr.* 1993;82(2):206-7.
56. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC, Jr. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics.* 2003;112(4):838-45.
57. dos Santos A.M., Guinsburg R., de Almeida M.F., et al. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr.* 2011 Sep;159(3):371-376.e1-3.
58. Kirpalani H, Whyte R. Truths, associations, and hypotheses. *J Pediatr.* 2011 Sep; 159(3):359-61.
59. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, et al. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 ;84(2):F1 01-5. PMID: 1721227.
60. Cooke RW, Clark O, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1993;152(10):833-6.
61. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1997;156(6):465-70.
62. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001 ;62(1):5763.,
63. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1997; 156(1):47-50.,
64. Kuban KC. White-matter disease of prematurity, periventricular leukomalacia, and ischemic lesions. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(8):571-3.,
65. Christensen RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011 ;158(3):349-50.,
66. Blau J, Calo JM, Dozor O, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011; 158(3):403-9.,
67. EI-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol.* 2011;31(3):183-7.
68. Singh R, Visintainer PF, Frantz 10, 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol.* 2011 ;31 (3):176-82.
69. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol.* 2006;23(8):451-8.
70. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 2002;29(1):23-39. 7
71. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr.* 2010;157(6):972-8 e1-3.
72. Ngo V, Civen R. Babesiosis acquired through blood transfusion, California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):785-7. PMID: 2687036.
73. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004;363(9407):417-21)
74. Fergusson D, Hebert PC, Lee SK, Walker CR, Barrington KJ, Joseph L, et al. Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA.* 2003;289(15): 1950-6.
75. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion.* 2007;47(11):1972-83.
76. Luban NL. Transfusion safety: Where are we today? *Ann NY Acad Sci.* 2005;1054:32541. Glynn SA. Blood supply safety: an NHLBI perspective. *Transfusion.* 2008;48(8):1541-4
77. Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* 2011; 51:1170.
78. Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion* 2011; 51:1933. 5.Rashid N, Al-Sufayan F, Seshia MM, Baier RJ. Post transfusion lung injury in the neonatal population. *J Perinatol* 2013; 33:292
79. Strauss R.G.. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion.* 2000;40(12):1528-40..

80. Guillén U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, Whyte RK, Boyle E, Vento M, Widness JA, Kirpalani H. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol.* 2012 Aug;36(4):244-7. doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.004.
81. Frey B, Losa M. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity. *Intensive Care Med.* 2001;27:222-7.
82. Izraeli S, Ben-Sira L, Harell D, et al. Lactic acid as a predictor for erythrocyte transfusion in healthy preterm infants with anemia of prematurity. *J Pediatr.* 1993;122:629-31.
83. Moller J, Schwarz U, Schaible T, et al. Do cardiac output and serum lactate levels indicate blood transfusion requirements in anemia of prematurity? *Intensive Care Med.* 1996;22:472-6.
84. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, et al. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F22-7.
85. van Hoften JCR, Verhagen EA, Keating P. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2010;95:F352-8.
86. Maier R.F., Sonntag J., Walka M.M., et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr.* 2000;136:220-4.
87. Franz A.R., Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birth weight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F96-100.
88. Roseff et al. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health* 2002;7(8):553-558.
89. Murray N. A., Roberts I A. G. Neonatal transfusion practice *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89,101-107.
90. Robin K. Ohls Transfusions in the Preterm Infant *NeoReviews* 2007;8;e377-e386 ,
91. O'Riordan J.M., J. Fitzgerald, Smith O.P., Bonnar J., Gorman W.A..Transfusion of Blood Components to Infants under Four Months: Review and Guidelines /Official Journal of the Irish Medical Organisation, June 2007, Volume 100, Number 6,
92. Kasat K., Karen D., Hendricks-Muñoz, Pradeep V. Mally Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfus.* 2011 January; 9(1): 86-94).
93. Robin K. Ohls *Red blood cell transfusions in the newborn, 2013.*
94. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149(3):301-307. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.011>.
95. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* 2009;155(3):331-37 e1. PMID: 3038786.
96. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, issue 11. Art. No.: CD000512. [<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000512.pub2>]
97. Harrison M. C. Pillay S., Joolay Y., et al. Resource implications of adopting a restrictive neonatal blood transfusion policy. *S Afr Med J* 2013;103(12):916-917. DOI:10.7196/SAMJ.6858.
98. Blood Transfusion Guideline, 2011 Netherlands. *Transfus Med.* 2009 Aug;19(4):195-201).
99. Transfusion guidelines for neonates and older Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 2004, 124, 433-453.
100. (Neonatology, 2013, Vol. 103, p. 353-368). European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. *Neonatology*, 2013, Vol. 103, p. 353-368
101. Guideline on the Administration of Blood Components British Committee for Standards in Haematology, 2012.

Контактная информация: докт. мед. наук , проф., зав. кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета, Нальчик, rashid.zhetishev@yandex.ru