

# Современные подходы к диагностике и лечению врожденной анемии

Шатилло И.М.  
кафедра педиатрии и неонатологии  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им.И.И.Мечникова  
2023

# Определение

*(Врожденная анемия вследствие кровопотери, КР, 2021)*

- гематологический синдром, характеризующийся снижением содержания гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2SD от средних значений гемоглобина и/или гематокрита для данного постнатального возраста

МКБ 10

P61.3 Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода

Уровни венозного гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у новорожденных и детей первых 6 мес жизни (модифицирована из Dallman P.R. et al., 1977, Girelli G. et al., 2015)

Возраст	Гемоглобин, г/дл		Гематокрит, %		Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	
	среднее	-2SD	среднее	-2SD	среднее	-2SD
Пуповина	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9
1-3-й день	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0
1 нед	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9
2 нед	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6
1 мес	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0
2 мес	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7
3-6 мес	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1

# Этиология и патогенез

Потеря крови у плода может происходить в *пренатальном* и *интранатальном* периоде.

Трансплацентарная кровопотеря:

- острая
- хроническая

# Основные причины кровопотери

## ***Пренатальные:***

- трансплацентарная (фето-материнская трансфузия)
- интраплацентарная
- ретроплацентарная
- фето-фетальная (монозиготные, монохориальные близнецы)

## ***Интранатальные:***

- патология и повреждение пуповины (разрыв аномальных сосудов, не защищенных Вартоновым студнем, разрыв варикоза или аневризмы пуповины и др.)
- патология плаценты (отслойка плаценты, предлежание плаценты, повреждение плаценты при кесаревом сечении и др.)
- геморрагический синдром у матери, обусловленный тромбоцитопенией или дефицитом факторов свертывания)

## ***Внутриутробные или интранатальные кровотечения плода:***

- наружные кровопотери (желудочно-кишечные кровотечения)
- внутренние кровотечения (внутричерепные, внутрибрюшные, забрюшинные и др.)





2019/2/25 16:43

## *Факторы риска анемии*

переднее расположение плаценты  
преждевременные роды  
экстренное кесарево сечение

## *Эпидемиология*

Анемия новорожденного вследствие кровопотери (потеря – более 30 мл крови) 1 на 400 беременностей, тяжелая (более 100 мл) 1 на 2 000 беременностей.

В 30% монохориальной беременности происходит фето-фетальная трансфузия с развитием анемии у одного плода из двойни и может развиваться трансфузия с разницей уровня гемоглобина между близнецами более 50 г/л



# Фето-материнская трансфузия

Спонтанная фето-материнская трансфузия – поступление крови плода в кровотоки матери **без** травмы и **без** клинических и гистопатологических признаков отслойки плаценты.

В большинстве случаев поступает малый объем крови, не влияет на гемодинамику, но может вызвать аллоиммунизацию.

В настоящее время отсутствует единый подход к оценке «малая» или «массивная» ФМТ (интерпретация зависит от общего фето-плацентарного объема крови, гестационного возраста, размеров плода).

The fetoplacental blood volume is approximately 120 mL/kg estimated fetal weight before 32 weeks and 100 mL/kg after 32 weeks. Thus, a 40 mL FMH for a fetus at 33 weeks with an estimated fetal weight of 2000 g represents a bleeding of 20 mL/kg, which consists of 20% of its fetoplacental blood volume. (2021 Severe Neonatal

*Anemia Due to Spontaneous Massive Fetomaternal Hemorrhage at Term: An Illustrative Case with Suspected Antenatal Diagnosis and Brief Review of Current Knowledge* [Nicolae Gică](#)),

# *Фето-материнская трансфузия*

- Патогенез массивной ФПТ не ясен.
- Известно, что и при физиологической беременности существует бидиректориальный ток крови между матерью и плодом.
- Триггеры повышения объема крови при ФПТ без травмы не установлены.
- Исследования при беременностях Rh-положительн. мать и Rh-отрицат. плод показали корреляцию количеством фетальных клеток в материнском кровотоке и такой патологией плаценты как межворсинчатый тромбоз, кровоизлияния в ворсины, плацентарный инфаркт, отек ворсин.
- Ранняя диагностика сложна. Половина случаев массивной ФПТ представлена смертью плода или диагностируется в раннем неонатальном периоде.

# Врожденная анемия



# Клиническая картина

Клинические симптомы неспецифичны:

- вялость, бледность кожных покровов и слизистых
- тахи/брадипноэ, апноэ, потребность в оксигенотерапии, снижение эффективности проводимой респираторной терапии, приводящее к усилению параметров ИВЛ
- сонливость или изменения неврологического статуса
- тахикардия > 180 уд/мин

При быстрой и массивной кровопотери может развиваться гиповолемический шок. Гиповолемический шок характеризуется резким снижением ОЦК, сердечного выброса и тканевой перфузии. В данной ситуации требуется экстренная помощь, ввиду высокой степени риска летального исхода, либо тяжелого поражения ЦНС, связанного как с гипоксическими, так и циркуляторными нарушениями в головном мозге на фоне анемии и гиповолемии.

# Критерии врожденной анемии

*(Врожденная анемия, КР, 2021)*

## Основные критерии:

- Снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и /или гематокрита более чем на 2 *SD* от средних значений эритроцитов, гемоглобина и/или гематокрита для данного постнатального возраста.

## Вспомогательные критерии:

- Показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH MCHC)

*Показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH, MCHC) у новорожденных (венозная кровь) [14](модифицирована из Dallman P.R. et.al, 1977, Girelli G.et al., 2015).*

<i>Возраст</i>	<i>MCV, фл</i>		<i>MCH, пг</i>		<i>MCHC, г/дл</i>	
	<i>Среднее</i>	<i>-2 SD</i>	<i>Среднее</i>	<i>-2 SD</i>	<i>Среднее</i>	<i>-2 SD</i>
<i>Пуповина</i>	<i>108</i>	<i>98</i>	<i>34</i>	<i>31</i>	<i>33</i>	<i>30</i>
<i>1-3 день</i>	<i>108</i>	<i>95</i>	<i>34</i>	<i>31</i>	<i>33</i>	<i>29</i>
<i>1 неделя</i>	<i>107</i>	<i>88</i>	<i>34</i>	<i>28</i>	<i>33</i>	<i>28</i>
<i>2 недели</i>	<i>105</i>	<i>86</i>	<i>34</i>	<i>28</i>	<i>33</i>	<i>28</i>
<i>1 месяц</i>	<i>104</i>	<i>85</i>	<i>34</i>	<i>28</i>	<i>33</i>	<i>29</i>

# Лабораторные исследования.

- Общий клинический анализ крови с исследованием уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита (оптимально венозные показатели).
- КОС
- Газы крови
- Лактат крови
- Коагулограмма

При возможности лабораторной диагностики в конкретной МО.

К диагностическим методам фето-материнской трансфузии относятся определение фетальных эритроцитов в крови матери с помощью теста Клейхауэра-Бетке или методом проточной цитофлуометрии [47].

Тест Клейхауэра-Бетке недостаточно чувствителен и обладает низким уровнем воспроизводимости или точности (коэффициент вариации 50-100%). Расчет процентного соотношения фетальных и материнских клеток используется для оценки фето-материнской трансфузии:  $\text{Процент фетальных клеток} = \frac{\text{количество фетальных клеток} \times 100}{\text{общее количество эритроцитов}}$ . При тесте Клейхауэра-Бетке определяется наличие фетальной крови в материнской с порогом 5 мл. Если в мазке крови матери 1% эритроцитов фетальные – кровопотеря плода составляет около 50 мл. При несовместимости по АВО системе между матерью и плодом фетальный гемоглобин плода (HbF), попавший в кровоток матери, может быстро лизироваться антителами матери. В случае персистенции у матери фетального гемоглобина или при других материнских гемоглобинопатиях, приводящих к повышенному уровню HbF, тест Клейхауэра-Бетке будет ложно положительным, и для количественной оценки фето-материнской трансфузии используется метод проточной цитометрии.

Определение количества фетальных эритроцитов в крови матери с помощью проточной цитометрии является наиболее быстрым и чувствительным методом. Чувствительность достигает 100%

# Инструментальные исследования.

- НСГ
- УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников
- При развитии гиповолемического шока (ЭхоКГ)

# Показания для гемотрансфузии

- Концентрация гемоглобина, при которой необходимо выполнять переливание крови, варьируется в различных странах.
- Основным регламентирующим документом является приказ Министерства здравоохранения РФ.
- В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 2 апреля 2013 г. №183 «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». Для детей до 1 года в критическом состоянии трансфузия (переливание) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов проводится при уровне гемоглобина менее 85 г/л.
- Для детей старшего возраста трансфузии донорской крови и эритроцитсодержащих компонентов – при уровне гемоглобина менее 70/л.



Comparison of BCSH, American, Australian, and Canadian practice guidelines for RBC transfusion in newborn infants (Neonatology, 2018)

Clinical status	BCSH guideline	American Red Cross practice guideline	Australian National Blood Authority guideline	Canadian Blood Services guideline
Anaemia in the first 24 h	Hb <12 g/dL or Hct <0.36	-	No respiratory support: Hb 10–12 g/dL Respiratory support: Hb 11–13 g/dL	On ECMO and congenital cyanotic heart disease: Hb <15 g/dL
Infants receiving intensive care Severe cardiopulmonary disease (FIO <sub>2</sub> >0.35)	Hb <12 g/dL or Hct <0.36	Hct 40–45%	Hb 11–13 g/dL	Hb <12 g/dL
Chronic oxygen dependency Moderate cardiopulmonary disease (CPAP or O <sub>2</sub> )	Hb <11 g/dL	Hct 30–35%	Hb 8.5–11 g/dL	Hb <10 g/dL
Late anaemia, stable patient	Hb <7 g/dL	Hct 20–25%	Hb 7–10 g/dL	Hb <7 g/dL

BCSH, British Committee for Standards in Haematology; Hb, haemoglobin; Hct, haematocrit; CPAP, continuous positive airway pressure.

# Показания для гемотрансфузии

*(Врожденная анемия вследствие кровопотери, КР, 2021)*

- Новорожденному с уровнем гемоглобина менее 120 г/л в первые 24 часа жизни для коррекции анемии рекомендуется гемотрансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови
- При тяжелой анемии и развитии гиповолемического шока вследствие острой кровопотери сразу после родов возможно использование O(I)RH (-)D-отрицательного ЭСК
- Объем трансфузируемого эритроцитсодержащего компонента крови, как правило, составляет 10-20 мл/кг
- Рекомендуемая длительность гемотрансфузии не более 4 часов

Расчет трансфузируемого ЭСК также можно проводить по формуле и в этом случае объем ЭСК может превышать 20 мл/кг

Объем крови доношенного новорожденного – 80 мл/кг

Объем крови недоношенного новорожденного -100 мл/кг. Ht целевой >0,35.

Во избежание осложнений массивной гемотрансфузии общий объем ЭСК не должен превышать 60% ОЦК.

$$\text{Объем крови (мл)} = \frac{\text{целевой Ht} - \text{Ht больного}}{\text{Ht эск}} \times \text{объем крови новорожденного.}$$

## ***Симптоматическая терапия***

- инфузионная терапия кристаллоидными растворами для поддержания нормоволемии (для экстренной коррекции гиповолемии до трансфузии ЭСК рекомендуется введение 20 мл/кг 0,9% раствора натрия хлорида)
- гемостатическая терапия при наличии проявлений активного геморрагического синдрома
- респираторная и кардиотоническая терапия при наличии показаний

# Профилактика врожденной анемии

Отсроченное пережатие пуповины (спустя 60 -120 сек при отсутствии необходимости в немедленном оказании помощи матери или ребенку).

**Милкинг (сцеживание пуповинной крови).**

Последние исследования показывают, что милкинг вызывает значительные гемодинамические нарушения;

Частота тяжелых ВЖК у недоношенных детей после проведения милкинга в 4 раза выше, чем при отсроченном пережатии пуповины, что ставит под сомнение опасность этой процедуры.

# Клинический случай 1

## Анамнез матери

- Беременность 2, роды 2 ( 1 роды – 2017- ребенок доношенный, здоровый) 2-е роды – преждевременные на сроке 36 5/7 нед путем кесарева сечения в связи с **начавшейся внутриматочной гипоксией плода.**
- В ЖК с 7-ой недели
- Угроза прерывания на 5-6 неделе
- С 24 недели – ГСД (диета)
- На 35 неделе – гепатоз ( проявлялся потемнением мочи, кожным зудом, потерей аппетита)
- С 2012 г – ХВГ «С», неактивный реконвалесцент

- Преждевременно рожденный ( срок 36 5/7 нед)
- Пол – мужской
- Масса тела 2710 кг, длина тела - 48 см, Огол- 32 см, Огр- 30 см
- По шкале Апгар – 5/6 баллов:

<b>Время после рождения</b>	<b>Сердцебиение</b>	<b>Дыхание</b>	<b>Окраска кожи</b>	<b>Тонус мышц</b>	<b>Рефлексы</b>	<b>Оценка в баллах</b>
1	2	1	0	1	1	5
5	2	1	0	1	2	6

# Состояние при рождении

- Тяжелое
- Крик отсутствует
- Мышечная гипотония, гипорефлексия
- Тоны сердца приглушены, ЧСС более 100
- Самостоятельное дыхание нерегулярное, с умеренным западением межреберных промежутков.
- Обращает на себя внимание выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, заустение сосудов пуповины



## Помощь в род.зале

1. Помещен под ИТЛ.
2. Начата ИВЛ лицевой маской  $FiO_2$  0.21 в течение 30 сек – не розовеет, ЧСС более 100 уд/мин. Продолжена ИВЛ маской с воздухом- в течение 30 сек- сохраняется выраженная бледность кожных покровов, ЧСС больше 100 уд/мин, самостоятельное дыхание не нерегулярное. Под контролем прямой ларингоскопии, произведена интубация трахеи трубкой ИТ 3,5 мм. Начата ИВЛ через т-коннектор. К 5 минуте – ЧСС больше 100/мин, сохраняется выраженная бледность кожного покрова. Начато пошаговое увеличение содержание кислорода во вдыхаемой смеси – (0,3-0,6- 0,8-1,0) к 8 мин незначительное появление бледно-розовой каймы губ, ЧСС более 100/мин, дыхание проводится равномерно, во все отделы.

### Начальные параметры ИВЛ

Режим: simv       $FiO_2$  1.0       $P_{in}$ :20       $P_{ex}$ :5       $T_{in}$ : 0,34  
ЧД:45      MAP: 8,1

транспортирован в ОРИТ

Состояние крайне тяжелое, помещен в кувез. Начата ИВЛ аппаратом babylog500 с начальными параметрами: режим simv, FiO<sub>2</sub> = 1,0, P<sub>ip</sub> =20, P<sub>EEP</sub>=5, T<sub>вд</sub>= 0,34 ЧД=45, MAP=8,1. На данных параметрах оксигенирован достаточно. Аппаратное дыхание проводится равномерно во все отделы. Аускультативно выслушиваются проводные хрипы. Экскурсия грудной клетки достаточная, симметричная. С аппаратом синхронизирован достаточно. ЧСС 124 в мин. АД 58/29 (32).

Тоны сердца приглушены, ритмичные. Гемодинамически не стабилен. Пульс на периферических артериях ослаблен. В связи с выраженной бледностью кожных покровов симптом белого пятна определить не возможно.

Мышечный тонус общеравномерно умеренно снижен, тургор ткани достаточный, СДА достаточная. На осмотр реагирует адекватно. Очаговой и патологической неврологической симптоматики нет, судорог нет. Фотореакция зрачков симметричная, живая. Глазные щели симметричные. Рефлексы новорожденных вызываются симметрично. Кожные покровы очень бледные, чистые. Видимые слизистые чистые, бледные. Живот мягкий, не вздут. Печень +2,0 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Наружные половые органы по мужскому типу. Не мочился. Анус сформирован. Стула не было.

**По КОС декомпенсированный смешанный ацидоз. Глюкоза крови – 1,6 ммоль/л- гипогликемия.**

**Нв- 28 Г/л- тяжелая анемия, показана гемотрансфузия эр. массы**

# гемотрансфузия

произведена катетеризация пупочной вены

В клиническом анализе крови – **Hb 28 г/л** **Ht – 8%** (капил). Глюкоза - 3,8 ммоль/л– нормогликемия  
**Hb 14 г/л** **Ht – 5%** (венозный)

Объем гемотрансфузии **20 мл/кг (54 мл эр.взвеси).**

**Объем гемотрансфузии по формуле (для достижения Ht 38%) – 115 мл**

Состояние ребенка крайне тяжелое, без отрицательной динамики. Кожные покровы очень бледные. СБП не возможно определить. Центральная гемодинамика стабильна. Начата гемотрансфузия эр.массы (54 мл)

**Hb 68 г/л.**

Далее продолжена гемотрансфузия.

В клиническом анализе крови **Hb 141 г/л, Ht – 38%**. Ребенок транспортабilen, в сопровождении бригады РКЦ переводится в ОРИТ многопрофильного стационара. Состояние при переводе крайне тяжелое.

# Обследование (1)

## Клинический анализ крови

Дата	Hb	Эр	Тц	Ht	Лей	ПМие	Мие	Мет	ПЯ	СЯ	Эоз	Баз	Лим	Мон	Рет	н/б	СОЭ
21.12	28	0,62	106	8			7	4	3	29			29	56			
21.12	101	3,03	87	27,8	52,0												
22.12	141	4,37	47	38	41,8												

## Биохимический анализ крови

Дата	Время	Глюкоза
21.12.2020	15:55	1,6
21.12.2020	16:17	3,8
22.12.2020	23:06	4,20

# Обследование (2)

## КОС

Дата	время	кровь	Ph	PCO2	PO2	BE	Hb	Ht	Na	K	Ca
21.12.20	15:55	капил	7,02	60,1	33	-14,5	28	8	140	5,21	1,33
21.12.20	17:51	вен	7,23	27,5	64	-15,2	14	5	143	2,72	1,12
22.12.20	21:03	вен	7,37	27,7	73	-8,6	68	21	140	3,11	0,95
22.12.20	00:29	вен	7,31	33,5	63	-8,6	113	35	139	3,18	0,88

## Другие:

Название	Дата	Результат
Общий анализ мочи	21.12.2020	Б-1,88, Эр- 2 неизмененные, Лей- 3-4, цилиндры зернистые -1-2, Ph 6,5, плотность 1020

# Диагноз

**Врожденная анемия неясного генеза. Недоношенность 36 5/7 нед. Гипогликемия. Умеренная асфиксия в родах. Высокий риск реализации ВАИ**

Клинические сценарии, предполагающие диагноз массивной фетоплацентарной трансфузии -

- необъяснимая неонатальная анемия;
- необъяснимая смерть плода.
- неиммунная водянка плода.

*•Severe Neonatal Anemia Due to Spontaneous Massive Fetomaternal Hemorrhage at Term: An Illustrative Case with Suspected Antenatal Diagnosis and Brief Review of Current Knowledge. Nicolae Gica. 2021*

# Клинический случай 2

- Беременность 2, роды 2 ( 1 роды – 2003- ребенок доношенный, здоровый).
- Возраст 41 год. В ЖК с 11-ой недели
- УЗИ данные: в 38 нед. асцит, выпот в плевральные полости.
- На сроке 38/39 нед. кесарево сечение, околоплодные воды с меконием, многоводие.
- Состояние при рождении крайне тяжелое. Разлитой цианоз. Арефлексия, адинамия. ЧСС – 112 в мин. Грубый систолический шум. Отеки всего тела. Произведена интубация трахеи, ИВЛ. Sp O2 48%.
- Масса тела – 4250 г, длина 53 см, окр.гол – 35 см, окр.гр. – 38 см
- Оценка по шкале Апгар -2/3 б

# Клинический случай 2

- Лабораторные исследования

pH 6,89

Hb – 135 г/л      Ht 41,6%

СРБ – 17,8 мг/л

Тромбоциты – 137 000

Состояние остается крайне тяжелым, SpO<sub>2</sub> не выше 70% (ИВЛ FiO<sub>2</sub> 1,0 P<sub>in</sub>/P<sub>ex</sub> 25/5

T<sub>in</sub> 0,4 ). На 1-е сутки жизни переведен в ОРИТ стационара с диагнозом: Инфекция, специфичная для перинатального периода. Водянка неиммунная. Асфиксия тяжелая на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Анемия.

Ребенок умер в возрасте 6 суток. При посмертном исследовании выявлена **внутриамниотическая инфекция неуточненной этиологии с поражением миокарда, печени, врожденная водянка**. Течение заболевания осложнилось ДВС-синдромом и РДС-синдромом. Смерть ребенка наступила от полиорганной недостаточности.

**Патология последа. Продуктивный хориодецидуит, базальный децидуит, очаговый гнойный хориодецидуит. Хроническая компенсированная недостаточность.**

*Clinical Profile and Predictors of Mortality in Neonates Born With Non-Immune Hydrops Fetalis: Experience From a Lower-Middle-Income Country 2021.*

**Летальность при неиммунной водянке плода 67%.**



# ДОРОДОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Клинические рекомендации «Нормальная беременность»*

*Год утверждения (частота пересмотра):2020.*

*Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869)*

*Не рекомендовано рутинно направлять беременную пациентку на определение антител классов M, G (IgM, IgG) к токсоплазме, к цитомегаловирусу в крови во время беременности.*

*Не рекомендовано рутинно направлять беременную пациентку на определение антител к вирусу простого герпеса в крови во время беременности вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов рецидивирующей ВПГ-инфекции в анамнезе.*

**УЗИ при сроках беременности 11 - 14 и 19 - 21 нед**

***Рекомендовано проводить опрос беременной пациентки по поводу характера шевелений плода при каждом визите после 16-20 нед беременности (после начала ощущения шевелений плода). При субъективном снижении активности плода пациентке следует незамедлительно обратиться в специализированный стационар или женскую консультацию.***

***Рекомендовано определять ЧСС плода после 12 нед при помощи фетального доплера для подтверждения жизнедеятельности плода.***