

УДК 616.155.194-0.53.32

### РАННЯ АНЕМІЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

**В.Е. Маркевич, д-р мед. наук, проф.; Ю.Ю. Шевченко, асп.**  
Сумський державний університет

*Стаття присвячена проблемі ранньої анемії недоношених новонароджених. На підставі огляду літератури представлено сучасний погляд на етіологію та патогенез даного захворювання, підкреслено необхідність його діагностики, профілактики та лікування. Розглядаються існуючі на даний час методики лікування ранньої анемії недоношених новонароджених.*

#### ВСТУП

Рання анемія недоношених (РАН) - це виражена форма фізіологічної анемії новонароджених, що розвивається завдяки ряду патофізіологічних процесів, пов'язаних з переходом дитини у нові умови існування [1,2,3].

Встановлено, що в продовж перших тижнів після народження у недоношених відбуваються більш значне, ніж у доношених, зменшення кількості еритроцитів та падіння гемоглобіну. У більшості з них на 4-10-му тижні життя формується РАН, що характеризується зниженням кількості ретикулоцитів нижче 1%, рівня гемоглобіну - до 80-70 г/л і нижче, а гематокриту до - 20-30% [4,5,6,]. У дітей, що народилися з масою тіла менше 1500 г в гестаційному віці менше 32 тижнів РАН розвивається в 65-100% випадків. Із них у 50% розвивається стан тканинної гіпоксії [7].

#### МЕТА РОБОТИ

Розглянути існуючі методики лікування РАН, їх ефективність та відповідність сучасним поглядам на етіопатогенез даного захворювання.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вперше анемію недоношених описав у 1959 р. I. Schulman, який поділив цей стан на три фази. Перша була визначена як „рання анемія недоношених” і відмічена початковим зниженням рівня гемоглобіну. Другій „проміжній” фазі відповідало утримання низького рівня гемоглобіну. Третя, або „пізня”, фаза, характеризувалася подальшим падінням рівня гемоглобіну з появою клінічних проявів гіпоксії [8]. На думку багатьох авторів, РАН не має класичних клінічних проявів, які б дозволяли лікарю визначити момент зниження гемоглобіну та момент переходу дитини від фізіологічного стану до істинної анемізації організму. Саме тому багато педіатрів описують РАН як легкий перехідний стан без певних ознак [9]. Однак це стосується лише „здорових” недоношених, які нормально переносять анемію, використовуючи компенсаторні можливості організму [10]. Описано такі симптоми та клінічні прояви анемії, як блідість шкіри і видимих слизових, гіпотрофія м'язів та зниження активності рухів, недостатнє зростання маси тіла та росту, тахікардія та брадикардія, систолічний

шум, тахіпное з епізодами апное. Причому частота та ступінь тяжкості цих проявів наростають в міру падіння рівня гемоглобіну [11,12].

Шабалов Н.П. для всіх новонароджених перших двох тижнів життя за критерій анемії рекомендує брати рівень HGB нижче 145 г/л, а з 3-го тижня - менше 120 г/л [13].

Морщакова Е.Ф. та Павлов А.Д. виділяють такі характерні риси РАН. Це нормохромна, нормоцитарна, гіпорегенераторна анемія, яка характеризується рівнем гематокриту від 20 до 30%, рівнем гемоглобіну менше 100 г/л та низькою кількістю ретикулоцитів. Деякі новонароджені виявляють симптоми анемії, такі, як блідість шкіри та видимих слизових, гіпотрофія м'язів та зниження активності рухів, недостатнє зростання маси тіла та росту, тахікардія та брадикардія, систолічний шум, тахіпное з епізодами апное. Причому частота та ступінь тяжкості цих проявів наростають в міру падіння рівня гемоглобіну і зменшуються після трансфузії еритроцитарної маси [11,12]. У хворих з РАН визначають низький рівень ЕПО в сироватці крові, в той час як рівні інших гемопоетичних факторів росту (а саме: ІЛ-3 та ГМ-КСФ) нормальні, а еритроїдні попередники чутливі до ЕПО.

Трьома основними механізмами розвитку РАН у будь-якої дитини можна вважати: недостатню продукцію еритроцитів; вкорочену тривалість життя еритроцита, або гемоліз; втрату крові. Анемія є наслідком кожного з цих процесів.

Концентрація Hb в пуповинній крові недоношених новонароджених не відрізняється значно від такої у доношених. Проте постнатальне зменшення рівня Hb більш раннє, швидше і значніше.

Недоношені діти, ймовірно, мають нижчу масу еритроцитів при народженні, що сприяє розвитку анемії, а збільшення об'єму крові, пов'язане із швидким ростом, також сприяє зменшенню концентрації Hb. Однак падіння концентрації гемоглобіну є головним чином дійсним зменшенням маси циркулюючих еритроцитів, а не гемодилуційним ефектом, що збільшує об'єм плазми. Ці зміни відбуваються в період, коли термін життя еритроцитів як у доношених, так і у недоношених новонароджених коротшає і спостерігається різке зменшення еритропоетичної активності, про що свідчать падіння кількості ретикулоцитів і зменшення еритроїдних елементів у кістковому мозку. Більш швидше зменшення концентрації Hb у недоношених дітей порівняно з доношеними відображає, очевидно, коротший час життя їх еритроцитів (35-50 днів), що майже у 2 рази менше, ніж у доношених новонароджених [7]. Вкорочений термін життя еритроцитів недоношених новонароджених є наслідком впливу багатьох факторів: дефіцит внутрішньоклітинного АТФ, карнітину, сповільнена діяльність ферментів, збільшена чутливість до перекисного окислення ліпідів, збільшена здатність мембрани еритроцита до фрагментації. Виявлено, що з 2-го тижня у них спостерігається зменшення вмісту фосfolіпідів і підвищується вміст холестерину. Ці зміни прогресують до 6-го тижня життя і в розпал анемії досягають максимуму, що корелює з клінічними і лабораторними симптомами. У порушенні проникності мембран еритроцитів певну роль відіграє низький рівень вітаміну Е, що локалізується у мембранах і активно бере участь у перекисному фосфорилуванні. Дефіцит вітаміну Е спостерігається у 86% дітей. Ембріональні еритроцити порівняно з еритроцитами дорослих мають нижчу здатність до деформації і чутливіші до «оксидативного стресу» в альвеолах легенів.

Є спроби розглядати патогенез РАН з точки зору теорії перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), оскільки підвищення інтенсивності його виявляє мембранодестабілізуювальну дію. Наслідками цього є порушення проникності мембран, іонний дисбаланс, що у кінцевому підсумку

призводить до дезорганізації клітини [14, 15]. Отримані дані, що розвиток РАН супроводжується збільшенням вмісту дериватів гемоглобіну (мет-, карбокси- та сульфгемоглобіну) та активацією процесів ПОЛ, особливо фосфоліпідів крові. Метгемоглобін активує в основному пероксидацію фосфоліпідів, а карбоксигемоглобін - нейтральних ліпідів крові [16 - 18]. Виявлено, що у вагітних з анемією та їх новонароджених активація процесів ПОЛ зменшує проникність еритроцитарних мембран та збільшує сорбційну спроможність еритроцитів [19].

Рівень реакцій вільнорадикального окислення контролюється антиоксидантною системою (АОС) - універсальною регулювальною системою організму, що перешкоджає накопиченню токсичних продуктів окислення. До її складу входять ферменти супероксидисмутаза (СОД), глутатіонредуктаза (ГР), глутатіонпероксидаза (ГПО), церулоплазмін (ЦП), каталаза та інші, деякі гормони (естріол, естрадіол, тироксин), вітаміни А, Е, мікроелементи (селен, літій). У недоношених новонароджених спостерігається дезінтеграція параметрів АОС, причому тим більше вона виражена, чим глибша недоношеність [20, 21].

Розрізнене вивчення функцій еритроцитів та різних типів гемоглобіну (фетального і дорослого) виявило істотну відмінність умов оптимального функціонування різноманітних типів Нb і СОД. Зміщення кривої дисоціації НbР в бік ацидозу стосовно до НbА дає підвищене навантаження для СОД еритроцитів новонароджених, що приводить до її інгібіції. При цьому відзначаються спонтанна генерація еритроцитами супероксиду, вихід гемоглобіну в плазму з подальшим гемолізом еритроцитів. Цей механізм може лежати в основі гемолізу при зміні типів гемоглобіну.

Втрата крові може зробити істотний внесок у розвиток РАН. Якщо новонародженого відразу після народження тримати вище плаценти, може відбутися фетоплацентарна трансфузія крові. Через постійну потребу контролювати стан недоношених новонароджених відбуваються більш часті забори крові для досліджень. За даними літератури, в перший тиждень життя у новонародженої недоношеної дитини для дослідження береться близько 38,9 мл крові. Відносно загального об'єму крові (80 мл/кг маси) – це досить значна кількість [7].

Але, на думку багатьох дослідників, найбільш значущим у розвитку РАН є різке зменшення еритропоетичної активності, про що свідчать падіння кількості ретикулоцитів і зменшення еритроїдних елементів у кістковому мозку. При цьому розглядають велику кількість факторів, що можуть стати причиною уповільнення еритропоезу.

У процесах кровотворення визнаною є роль цілого ряду мікроелементів. Найбільш значними з них є залізо, мідь, цинк, марганець та кобальт [22 - 24].

У період внутрішньочеревного розвитку плід отримує необхідні мікроелементи через плаценту і депонує їх у печінці, селезінці, кістковому мозку та в інших органах. При цьому депонується лише до 30 % мікроелементів, що надходять з кров'ю матері. Особливо інтенсивно засвоєння відбувається в останні тижні вагітності, тому запаси мікроелементів у доношених дітей вищі, ніж у недоношених. Різноманітна патологія вагітності (гестози, анемія) негативно впливає на баланс мікроелементів плода.

Останнім часом у літературі широко обговорюється питання дефіциту заліза в генезі РАН [5, 25]. Єдиним джерелом заліза для плода є кров матері. Шляхом ендцитозу залізо у сполученні з материнським трансферинном проникає в плаценту, де цей комплекс розривається, трансферин повертається в кров матері, а залізо шляхом екзоцитозу звільняється в кров плода, частково накопичується в плаценті [26].

Загальна кількість заліза в організмі доношеної дитини складає близько 75 мг/кг, з яких 25 мг зберігається в основному депо – печінці [26]. Дефіцит заліза у недоношеного новонародженого може бути зумовлений недостатнім його надходженням у період внутрішньочеревного розвитку внаслідок явного (при Hb нижче 100 г/л) або латентного дефіциту його у матері [27].

Однак деякі автори вважають, що залізодефіцитна анемія у матері не впливає на створення нормального депо заліза і лише дуже глибокий дефіцит заліза у вагітної жінки супроводжується деяким зменшенням його запасів [26]. Втрата заліза часто відбувається під час пологів через плацентарну кровотечу, а також у близнят в результаті фетофетальної трансфузії [28]. Дефіцит заліза у недоношених немовлят найбільш значний в перші 3 місяці життя у зв'язку з вкрай малими його запасами, що утворюються в останні 2 місяці вагітності, та швидкими темпами росту [25,26]. Сприяють недостатності заліза у недоношених дітей такі часті фоніві стани, як гіпотрофія, кишкові дисфункції, запальні захворювання [29].

Важливим білком, що бере участь у метаболізмі заліза, є феритин, який відіграє роль своєрідного "депо" заліза [30]. При вивченні метаболізму заліза за вмістом феритину і трансферину у доношених новонароджених виявили [31], що у глибоконедоношених феритин в перші 3 доби життя визначався на значно нижчому рівні, ніж у доношених ( $62,2 \pm 6,3$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). У наступні 7 днів наростання рівня сироваткового феритину дещо запізнювалося, що свідчить про недостатні запаси тканинного заліза у недоношених. Вміст трансферину в сироватці крові в міру зменшення гестаційного віку також знижується. Виявлені обмінні порушення поряд зі швидкими темпами зростання маси тіла недоношених дітей є причиною дефіциту заліза у них [32].

Поряд з цим з'явилися публікації, що спростовують залізодефіцитний стан, як причину РАН. Так, О. С. Яблонь при дослідженні обміну заліза встановила, що з 2-тижневого віку відзначалася пряма залежність між вмістом сироваткового заліза та масою тіла при народженні [18]. На 1-му місяці життя відбувалося підвищення сироваткового заліза незалежно від того, чи розвивалася в подальшому анемія. На 2-3-му місяцях життя відбувалося зниження сироваткового заліза незалежно від ступеня РАН, що пов'язано з підсиленням утилізації заліза з сироватки крові. Незважаючи на виявлений дефіцит заліза, у недоношених немає чіткого паралелізму між зниженням Hb і сироватковим залізом, що дозволяє сумніватися в наявності зв'язку РАН з дефіцитом заліза. Зниження гемоглобіну відбувається в період відносно високих показників сироваткового заліза в перші 1,5 місяця життя. Можливо, має місце порушення утилізації заліза на шляхах синтезу гемоглобіну. Не виключається можливість метаболічного блоку в процесі звільнення заліза з системи фагоцитувальних макрофагів, оскільки у недоношених новонароджених можуть бути порушені ферментативні системи, що беруть участь в реутилізації заліза.

Дослідження Лози С.М. підтверджують, що формування ранньої анемії недоношених, за даними рівня сироваткового феритину, відбувається на тлі достатнього депо заліза [1]. Темп його використання протягом перших двох місяців життя є найнижчим у глибоконедоношених дітей. Показник насиченості трансферину залізом однаково високий в усіх недоношених незалежно від ступеня тяжкості РАН. У дітей з масою тіла більше 1500 г без анемії цей показник вище, аніж у глибоконедоношених. На 4-5-му тижні в усіх обстежених показник насиченості трансферину залізом є високим. Лише на 8-10-му тижні він поступово знижується та стабілізується на рівні здорових дітей [18].

Ще одним незамінним для гемопоезу мікроелементом є мідь, яка необхідна для утворення ретикулоцитів та мобілізації заліза з його тканинних депо [33]. Участь міді в гемоглобінопоезі визначається активністю мідьвмісного ферменту – церулоплазміну (ЦП). Притаманні ЦП властивості фероксидази характеризують його як реактанта гострої фази запалення та захищають ліпідні мембрани від перекисного окислення [24]. Виявлена висока активність церулоплазміну у недоношених малюків 2-тижневого віку розцінюється як адекватна реакція на стан фізіологічного ацидозу. Виняток складають глибоконедоношені діти, у яких на 2-му місяці життя розвивається рання анемія II-го ступеня, при цьому показник церулоплазміну знижується. Нормалізується він на 3-му місяці життя [18].

Біологічна роль цинку зумовлена його участю в утворенні полісом, гальмуванні вільнорадикального окислення. Визнана його роль як критичного фактору клітин, особливо у фазах репродукції та диференціювання. Він є необхідним для синтезу білка та нуклеїнових кислот, для стабілізації структури ДНК та РНК, рибосом [34]. На думку Shall T.O. та співавт., дефіцит цинку в раціоні харчування вагітної жінки підвищує ризик передчасних пологів [35].

Вплив марганцю на еритропоез полягає в його високій окислювальній здатності та в безпосередній участі в синтезі гему [36]. Крім того, марганець прискорює мобілізацію харчового заліза для синтезу гемоглобіну. Вміст марганцю в крові здорових дорослих незначний і становить, за деякими даними, 9,7-13,5 мкг % [9]. У недоношених дітей виявлені певні особливості метаболізму марганцю. Так, на відміну від інших мікроелементів, марганець майже не накопичується у печінці плода. Зниження його фетальних запасів та підвищення потреби пов'язані з процесами росту і розвитку, зумовлюють негативний баланс марганцю у недоношених дітей до 2 місяців життя [33].

Одним з можливих механізмів стимуляції еритропоезу є кобальт, дія якого полягає у блокуванні SH-груп деяких редуктаз і призводить до кисневого голодування кісткового мозку. Це спонукає його до посиленої діяльності або безпосередньо, або через підсилення синтезу еритропоетинів. Однак до цього часу не з'ясоване питання, чи пов'язана дія кобальту лише з впливом на синтез еритропоетину або ж ефект, що спостерігається в клініці від терапії кобальтом, пов'язаний з його дефіцитом в організмі. Крім того, сполуки кобальту покращують використання заліза, ретинолу, токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти та посилюють синтез ціанокобаламіну [34].

Сприяє розвитку РАН може дефіцит вітаміну E, що бере участь в синтезі гему та підтримує стабільність еритроциту [37]. Вважається, що вітамін E зберігає сполуку селену з білками мембран, підтримує їх структуру та активність. Запаси вітаміну E у недоношеної дитини знижені: 3 мг при масі 1000 г (у доношеної дитини - 20 мг при масі 3500 г), а його всмоктування в кишечнику недостатнє. На засвоєння вітаміну E несприятливо впливають асфіксія, пологова травма ЦНС, інфекційні захворювання, які часто спостерігаються у недоношених немовлят. Штучне вигодовування коров'ячим молоком підвищує потребу у вітаміні E, а призначення препаратів заліза різко збільшує його споживання. Все це призводить до недостатності  $\alpha$ -токоферолу та підвищення гемолізу еритроцитів [25].

Дефіцит синтезу фолієвої кислоти та вітаміну B<sub>12</sub> флорою травного тракту внаслідок дисбактеріозу, притаманного недоношеним дітям, також може бути причиною розвитку РАН [38]. Особливо швидко він розвивається на фоні недостатності фолатів та ціанокобаламіну у матері в період вагітності та лактації. Відомо, що в печінці з фолієвої кислоти утворюється фолінова кислота, необхідна для синтезу нуклеїнових кислот

РНК та ДНК, тобто для поділу клітини. Вітамін В<sub>12</sub> регулює метаболізм фолатів шляхом кобаламінзалежної метіонінсинтетазної реакції [25]. При недостатності фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub> кровотворення з нормобластного може перейти в мегалобластне з неефективним еритропоезом (мегалобластоз в кістковому мозку з підвищеною ранньою деструкцією клітин еритроїдної лінії, макроцитоз еритроцитів у крові) [39].

Певне значення в генезі РАН має дефіцит синтезу тиреоїдних гормонів, що мають еритропоетичний ефект. Вивчення показників функціонального стану системи гіпофіз-щитовидна залоза в перші 3 доби життя у доношених дітей виявило досить високий тиреоїдний фон, що визначає їх значні адаптаційні можливості в постнатальному періоді. Синдром транзиторного гіпотиреозу у передчасно народжених немовлят супроводжувався клінічним симптомокомплексом дезадаптації, несприятливим перебігом постнатального періоду, в подальшому - частим розвитком РАН [40]. У зв'язку з цим заслуговують на увагу результати досліджень, які свідчать про чітку зміну функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей з РАН [41]. При РАН спостерігається первинна недостатність у системі щитовидна залоза - кора надниркових залоз - сім'яники - таргентні органи, що зумовлює дефіцит еритропоезу. Визначальними факторами у цих порушеннях слід вважати зниження синтезу Т<sub>3</sub> та Т<sub>4</sub>. При цьому зниження концентрації тиреоїдних гормонів спостерігається ще до розвитку маніфестної картини РАН [42].

У специфічному регулюванні еритропоезу беруть участь інгібітори еритроцитопоезу - еритроцитарний кейлон, виділений зі зрілих еритроцитів. Він попереджує вступ клітин в генераційний цикл та знижує проліферативну активність еритроциту. Отже, ефект інгібіції або стимуляції залежить від співвідношення в крові еритропоетину та еритроцитарного кейлону [43]. Є дані про існування еритроцитарного антикейлону, що діє за принципом зворотного зв'язку, тобто стимулює еритропоез [48].

Заслугове на увагу припущення про конкурентні взаємовідносини між еритро- і лімфопоезом, оскільки стовбура кровотворна клітина є загальним попередником для еритроцитів, лейкоцитів і лімфоцитів. Недостатньо вивчений імунomodуючий ефект клітин еритроїдного ряду і основного регулятора еритропоезу - еритропоетину.

Значно більше даних про вплив цитокінів лімфоїдного і макрофагального походження на гемопоез взагалі та його еритроїдний відділ зокрема. Передусім це стосується таких гуморальних факторів, як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6), фактор некрозу пухлини (TNF-а), простагландини (PG), що є негативними регуляторами гемопоезу на різних його етапах. Непрямим чином, шляхом підвищення вмісту TNF-а, пригнічує проліферацію міелоїдних клітин-попередників такий лімфокін, як інтерферон (IFN $\gamma$ ) [45].

У ролі основного негативного фактору регуляції процесу проліферації та диференціації поліпотентної стовбурової кровотворної клітини (ПСКК) виступає ІЛ-1. Діючи синергічно з ЕПО, ІЛ-1 у формі ІЛ-1<sub>a</sub> стимулює зростання ранніх еритроїдних попередників як в кістковому мозку, так і в селезінці. У той самий час пізні стадії еритропоезу під впливом ІЛ-1<sub>a</sub> пригнічуються - знижуються кількість гемопоетичних попередників (КОЕ-Е), кількість ретикулоцитів та еритроцитів в периферійній крові [46].

TNF-а - плейотропний пептид, що продукується активованими мононуклеарними фагоцитами (макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами). Він реалізує свій ефект на клітині-мішені через специфічні рецептори шляхом стимуляції продукції мультипотентних

цитокінів (IL-1, IL-6) та інгібіції попередників та колонієтвірних клітин еритроїдної природи [47].

Свій внесок в пригнічення еритропоезу в кістковому мозку робить P<sub>gE</sub><sub>2</sub>. Під його впливом відбувається індукція "неефективного еритропоезу" в кістковому мозку, оскільки збільшуються швидкий вихід ПСКК в диференціацію без збільшення їх кількості, а також міграція комітованих еритроїдних попередників з кісткового мозку [47].

Але провідною теорією етіопатогенезу РАН є функціональна неспроможність еритропоезу внаслідок зниженої продукції основного його регулятора – еритропоетину [48]. Хоча ЕПО - не єдиний еритропоетичний фактор росту, він є найбільш важливим стимулятором еритропоезу.

Ефективність еритропоезу визначається кількістю ретикулоцитів периферійної крові [49]. Існують протилежні точки зору щодо наявності ретикулоцитозу при РАН. У більш ранніх публікаціях висловлювалося припущення, що РАН розвивається в період активної проліферативної діяльності, про що свідчить ретикулоцитоз [50]. Згідно з даними Калінічевої В. І. кількість ретикулоцитів досягає 50% [25]. Більш сучасними дослідженнями встановлено, що у недоношених новонароджених ретикулоцитоз не виражений, зокрема на 20-ту добу він становить 5-10% [51], або ж взагалі не визначається [52]. Дослідження, проведені Пясецькою Н.М., довели відсутність у недоношених дітей посиленої регенерації клітин еритроїдного ряду. А в період розпаду ранньої анемії (1-1,5 місяця) середня кількість ретикулоцитів становила 7,3±2,4 %о та 11,0±3,7 %о відповідно [53]. За даними Сахарової Е.С., Кешишян Е.С., середня кількість ретикулоцитів новонародженого становить 4,2-7,2%, а наприкінці 1-го тижня постнатального життя цей показник знижується до рівня дорослих і становить 1% [7].

Стимулом для утворення еритроцитів у недоношених дітей, як і у доношених, є ЕПО. Вимірювання рівня ЕПО недоношених новонароджених, що не отримували гемотрансфузій, показало, що концентрації ЕПО при народженні таких дітей, хоча загалом вище, ніж у нормальних дорослих, сильно варіюють. Після народження рівні ЕПО швидко знижуються, і між 2-м і 30-м днями життя вони значно нижчі, ніж у нормальних дорослих.

Секреція ЕПО регулюється постачанням тканин O<sub>2</sub>. Останнє залежить від ряду чинників, включаючи вміст O<sub>2</sub> в альвеолярному повітрі, функції легенів (вентиляція, дифузія і перфузія), середній серцевий викид, загальну кисневу місткість крові (загальний вміст Hb) і здатність Hb зв'язувати O<sub>2</sub>. Зміна останнього чинника, тобто спорідненість Hb до O<sub>2</sub>, дозволяє недоношеним дітям бути толерантнішими до нижчих рівнів Hb, ніж дорослі, і сприяє зменшеній секреції ЕПО у відповідь на анемію.

Спорідненість до O<sub>2</sub> в крові плода і новонародженого вище, ніж у крові дорослих і P<sub>50</sub> (парціальний тиск O<sub>2</sub>, при якому відбувається 50% насичення гемоглобіну) в ембріональній крові приблизно на 5-9 мм рт. ст. нижче, ніж у дорослих. Таким чином, крива дисоціації Hb-O<sub>2</sub> ембріональної крові розміщується вліво в порівнянні з кривою у дорослих. Це підвищує здатність витягувати O<sub>2</sub> з материнської циркуляції в плаценті і дає можливість для адекватного звільнення O<sub>2</sub> в тканинах при низькій напрузі O<sub>2</sub>, що має місце у плода. Проте після народження, коли тканини стають менш гіпоксичними, звільнення O<sub>2</sub> у тканинах вже не є адекватним і ефективним. Відмінності у кривих дисоціації Hb-O<sub>2</sub> у новонароджених і дорослих пов'язані з різними здатностями HbA і HbF зв'язувати молекулу 2,3-ДФГ, яка конкурує з O<sub>2</sub> за місця скріплення на молекулі Hb, HbF має нижчу спорідненість до 2,3-ДФГ, ніж HbA і тому він зв'язує O<sub>2</sub> міцніше.

Під час перших 3 місяців життя крива дисоціації Hb-O<sub>2</sub> поступово зрушується вправо до позиції дорослих як результат переключення синтезу HbF на синтез HbA і підвищення концентрації 2,3-ДФГ в еритроцитах. Це полегшує доставку O<sub>2</sub> тканинам, незважаючи на низькі рівні Hb. Переключення синтезу HbF на синтез HbA починається в утробі матері і майже закінчується до 4 місяців після народження. Проте на цей процес не впливає час народження: рівні HbF пов'язані з віком після запліднення і тому вони вищі і більш постійні у недоношених дітей. Можливо, з цієї причини зрушення кривої дисоціації Hb-O<sub>2</sub> у таких дітей затримується на збиток постачанню O<sub>2</sub> тканин. З іншого боку, постнатальне збільшення змісту 2,3-ДФГ в еритроцитах вище у недоношених дітей, що може компенсувати вищі рівні 2,3-ДФГ.

Описані вище компенсаторні механізми приводять до збільшення доставки O<sub>2</sub> у тканині при низьких рівнях Hb, і тому неадекватна реакція ЕПО, що здається, у недоношених дітей насправді може відповідати ступеню тканинної гіпоксії. Проте клінічні дані свідчать про те, що деякі недоношені діти виявляють дійсну функціональну анемію — стан, коли постачання тканин O<sub>2</sub> недостатньо для їх метаболічних потреб. Ряд симптомів, властивих РАН (тахікардія, тахіпноє, диспноє, блідість, адинамія, затримка зросту та ін.), спостерігається більш ніж у 50% у дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів. Ці прояви не є специфічними для анемії, але поліпшення стану після трансфузії еритроцитів підтверджує цей висновок.

На сьогодні не існує чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування РАН. Існуючі схеми терапії цього захворювання дуже різноманітні, що мабуть викликано багатофакторністю патогенезу даного захворювання. Крім того, певна кількість авторів взагалі вважає за недоцільне застосовувати спеціальні засоби для лікування РАН, оскільки можливе спонтанне покращання показників червоної крові [54]. Однак, незважаючи на існування випадків самовідновлення показників червоної крові, у більшості недоношених дітей рівень гемоглобіну при цьому не досягає навіть нижньої межі норми. У глибоконедоношених дітей РАН, як правило, набуває прогресуючого характеру і згодом переходить в пізню анемію недоношених [55,9].

Класичний підхід до лікування РАН полягає у тому, що при I ступені, анемії проводять оздоровчі заходи (повітряні та гігієнічні ванни, температурний режим, лікувальна гімнастика, масаж та інше) та раціональне годування. При анемії II ступеня, додатково призначають препарати заліза в дозі 4-5 мг/кг/добу в три прийоми перорально або при індивідуальній непереносимості - парентерально. До гемотрансфузій вдаються лише при анемії III-го ступеня [25,9].

За іншими даними [56], лікування РАН, як правило, не потребує, за винятком повноцінного харчування, вітаміну Е, фолієвої кислоти. Доцільне профілактичне введення вітаміну Е в дозі 5 мг/добу, а при його дефіциті - у дозі 50 мг/добу. Фолієва кислота призначається з розрахунку 40 мкг/добу. Деякі автори підтверджують необхідність призначення вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, А, С та мікроелементів (цинк, мідь, марганець). Ткаченко С.К. та Секретар Л.Б. пропонують на фоні збалансованого харчування призначати з 2-3-тижневого віку вітамінно-мікроелементний комплекс. Він включає полівітаміни "Multitabs" - 1-2 краплі на добу, препарат заліза "Активферин" - 4 краплі/кг/добу за два прийоми, препарат міді "Сульфат міді" та кобальту "Коамід" з розрахунку 100 мкг міді/кг і 2 мкг кобальту/кг 1 раз на добу, вітамін Е-8,5 мг/добу за один прийом [57].

Залишається дискусійним питання щодо обґрунтованості призначення препаратів заліза. Враховуючи знижені фетальні запаси заліза у передчасно народжених дітей, негативний баланс і підвищену абсорбцію



цього мікроелемента у кишковому тракті, а також прогресуюче зниження рівня сироваткового заліза у недоношених дітей до 2-3-місяців, рекомендувалося використовувати препарати заліза для профілактики РАН. Але профілактичне призначення препаратів заліза не попереджує розвиток РАН. Після більш детального вивчення патогенетичних механізмів РАН почали обережніше відноситися до призначення феротерапії до 1,5 – 2 місяців. Останнім часом доведена недоцільність феротерапії при РАН [18]. Крім того, не рекомендується використовувати молочні суміші з вмістом заліза 10-12 мг/0,14л, оскільки вони можуть викликати гемоліз, схильність до інфекційних захворювань. Якщо ж продукти харчування у недоношених дітей багаті поліненасиченими жирними кислотами і водночас дитина отримує препарати заліза, то можливий розвиток синдрому гемолітичної анемії, тромбоцитозу та набряків [56]. Однак для профілактики так званої пізньої анемії недоношених всім передчасно народженим дітям з 2-місячного віку та до кінця 1-го року життя рекомендується застосовувати препарати заліза в дозі 2/мг/кг/добу за один прийом. З'явилися публікації про ефективність та низьку токсичність полімальтозного комплексу заліза (Fe(III)-ГПК).

Порушення у системі гіпофіз-щитовидна залоза у недоношених новонароджених з РАН диктують необхідність корекції тиреоїдної недостатності. З цією метою доцільне раннє призначення тиреоїдину в порошок в добовій дозі 5-10 мг протягом 4-6 тижнів з подальшою поступовою відміною.

Але до останнього часу ефективним засобом лікування РАН була гемотрансфузія, оскільки вищеперелічені засоби профілактики та лікування найчастіше не попереджували розвиток РАН. Мета трансфузій еритроцитарної маси, що призначаються, як правило, - підтримати Hb та Ht на більш задовільно можливому рівні залежно від клінічної картини у недоношеної дитини. Існують розбіжності у показаннях до переливань еритроцитарної маси. Морщакова Е.Ф. та Павлов А.Д. рекомендують такі критерії для трансфузії еритроцитів дітям з РАН: рівні гемоглобіну 10 г/100 мл або величина гематокриту 30% у поєднанні з підвищеним апное, брадикардією, постійною тахікардією 180 уд/хв, тахіпное 80/хв; або рівні гемоглобіну 8 г/100 мл або величина гематокриту 27% з кількістю ретикулоцитів 2% навіть за відсутності симптомів. На думку інших дослідників, стан «здорових» недоношених дітей не страждає навіть при рівні гемоглобіну 70-65 г/л.

Часте використання гемотрансфузій із замісною метою пояснювалося ще і тим, що РАН, на думку багатьох авторів, не має класичних клінічних симптомів, які б дозволили лікареві визначити межу зниження гемоглобіну і перехід дитини від фізіологічного стану до істинної анемізації організму з розвитком гіпоксії. Лише в окремих випадках при падінні гемоглобіну нижче 60 г/л або при супутніх захворюваннях показані невеликі об'єми еритроцитарної маси. Але при цьому дитина повинна отримати стільки крові, скільки необхідно для підвищення рівня гемоглобіну до 90 г/л. Велика частина трансфузій еритроцитарної маси у новонароджених невеликого об'єму (від 5 до 15 мл/кг) і часто повторюється. Більш масивні гемотрансфузії викликають пригнічення еритропоезу, а також мають імунодепресивний вплив. Тоді як збільшення частоти використання еритроцитарної маси підвищують ризик перенесення трансмісивної інфекції.

Для більш точного визначення критеріїв для переливань еритроцитарної маси бажано вимірювати фізіологічні показники тканинного окислення. Проте ці показники та їх використання у щоденній практиці ще потрібно визначити.

Як відомо, трансфузія крові і еритроцитарної маси має лише замісний характер і пов'язана з високим ризиком розвитку тяжких ускладнень,

таких, як: інфекційний ризик (цитомегаловірус, гепатит В, С, ВІЧ, вірус Епштейн-Бара, малярія, сифіліс); гемоліз галогенних еритроцитів; імуносупресія; імунна сенсibiliзація до компонентів крові (плазми, еритроцитів, НLА-антигенів); хвороба «трансплантат проти хазяїна» (у імунізованих пацієнтів); волемічеське перевантаження (персистенція артеріальної протоки); перевантаження залізом (гемосидероз, цироз печінки); порушення електролітного балансу (гіперкаліємія, гіпокальціємія) і кислотної рівноваги (гіперкапнія); гіпоглікемія; пригнічення продукції ендogenous еритропоєтину; зменшення спорідненості до кисню дорослого гемоглобіну (НвА віддає легше O<sub>2</sub>, і це може спричиняти деяку токсичну дію з розвитком, наприклад, ретинопатії недоношених); трансфузія крові від донорів з легкими формами гемоглобінопатії може викликати смерть у гіпоксичних новонароджених; помилки під час визначення групи крові (донора чи пацієнта); пригнічення власного еритропоєзу (короткочасний ефект з можливим рецидивом анемії). Таким чином, алогенна трансфузія крові не є достатньо безпечним та ефективним засобом лікування РАН. В іноземних джерелах широко обговорюється програма окремого (одиночного) донора для глибоконедошених немовлят. Цей метод знижує (але не виключає) ризик перенесення трансмісивних інфекцій на відміну від використання крові багатьох донорів, але не попереджує розвиток інших гемотрансфузійних ускладнень.

Обнадійливими є спроби оптимізувати показники крові шляхом плацентарної трансфузії в пологах та зменшення крововтрат, зумовлених діагностичними процедурами. Щодо плацентарної трансфузії, то пізніше (через 45 с після народження) клемивання пуповини не тільки не погіршує гемодинаміку у недоношених дітей, а навіть попереджує розвиток РАН тяжкого ступеня [58].

Згідно із сучасними уявленнями у стратегії ведення анемії у дітей з дуже малою масою тіла при народженні найбільш логічним є призначення людського рекомбінантного еритропоєтину (л-р-ЕПО).

Препарат л-р-ЕПО добре відомий як терапевтичний фактор, що використовується для корекції різних типів анемії [59], оскільки він індукує синтез НbF під час еритроїдного дозрівання і диференціації клітин-попередників, активує BFU-E - та CFU-E-клітини. Отриманий він був за допомогою методів генної інженерії з використанням матриці гена, що кодує ЕПО у людини. Препарат л-р-ЕПО має структуру і функції, аналогічні до ендogenous гормону. У застосуванні л-р-ЕПО накопичений значний досвід, починаючи з 1990 року, коли D.S. Halperin та співавт. вперше опублікували результати його клінічних випробовувань [60]. За останні 10 років у численних дослідженнях одержані позитивні результати при введенні л-р-ЕПО підшкірним або внутрішньовенним шляхами в комбінації з препаратами заліза (3 мг/кг), токоферолу ацетату (5 мг/кг), фолієвою кислотою та високими добавками білка (3,5г/кг/добу) [61]. При цьому зростала концентрація сироваткового ЕПО, підвищувалася кількість еритроцитів та ретикулоцитів [62].

Ефект від підшкірного введення л-р-ЕПО був у 2 рази вищий, ніж при внутрішньовенному застосуванні [67]. У той самий час при ентеральному введенні препарату терапевтичний ефект був відсутнім [64].

Порівнювальний аналіз вартості та ефективності ЕПО-терапії як альтернативи гемотрансфузіям повинен базуватися не лише на прямій математичній оцінці курсу лікування, але й враховуючи затрати на лікування можливих ускладнень гемотрансфузій. Щодо дози л-р-ЕПО, часу початку лікування та вимог до харчування немовлят з метою оптимальної його ефективності - питання залишається відкритим. Вважається, що ідеальну дозу ЕПО необхідно розробити [65].

## ВИСНОВКИ

Таким чином, поширеність РАН є значною, а етіопатогенез - багатофакторним і багато в чому не з'ясованим.

Провідною теорією етіопатогенезу РАН визнана функціональна неспроможність еритропоезу внаслідок низької продукції головного стимулятора еритропоезу - еритропоетину. Ефект інгібіції на еритропоез справляють цитокіни лімфоїдного та макрофагального походження. Роль дефіциту заліза в генезі РАН залишається дискусійною.

Рекомендації відносно лікування РАН являють собою складне завдання, оскільки етіопатогенез РАН остаточно не вивчений. Основним у лікуванні РАН вважається еритропоетинотерапія як альтернатива гемотрансфузіям. Ідеальна доза препаратів еритропоетину, шляхи введення та тривалість лікування потребують подальшого розроблення.

## SUMMARY

*The article is devoted to the problems of early anemia of premature infant. On the base of literature review was described modern point of view on etiology and pathogenesis of this disease and the improvement of means of the diagnosis, prophylaxis, treatment. In this article described presents methods of treatment of early anemia of premature infant.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лоза М.С. Забезпеченість еритропоетином та стан депо заліза і міді у недоношених новонароджених з ранньою анемією: Автореф. дис... канд. мед. наук.-Харків, 2001.- 20с.
2. Недоношенность / Пер. с англ.; Под ред. В.Х. Виктора, Э.К Вуда. - М: Медицина, 1991. - 369 с.
3. Быцань О. Современный взгляд на лечение анемии у недоношенных детей // Медицинская газета «Здоровье Украины». - 2002, апрель.
4. Пясецкая Н.М. Особенности эритропоза у глубоконедоношенных новорожденных в первые два месяца жизни // Лік. справа. (Врачеб. Дело). - 1999.-№3.-С. 79-82.
5. Торубарова Н.А., Кошель И.В., Яцык Г.В. Кроветворение плода и новорожденного. - М.: Медицина, 1993. - 208 с.
6. Dallman P. Anemia of prematurity: The prospects for avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin //Adv. Pediatr. - 1993.- Vol.40. - P. 385-403.
7. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Анемия у недоношенных детей // Consilium-medicum. - 2002. - Т. 05,N 10.
8. Применение рекомбинантного эритропоэтина при анемиях у детей раннего возраста /Е.Ф. Морцакова, Е.В. Дмитриев, А.П. Кукушкина и соавт. //Гематол. и трансфузиол. - 1997. - Т.42, №1. - С. 11-13.
9. Султанова Г.Ф. Анемия недоношенных детей. - Чебоксары, 1989. - 144 с.
10. Пясецкая Н.М. Особый взгляд на проблему ранней анемии недоношенных // Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим: Матеріали укр.-польськ. конф. неонатологів. - Київ, 2000. - С.92-96.
11. Chen J.Y., Wu T.S., Chanlai S.P. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity//American Journal of Perinatology. - 1995. - Vol.12, №5.-P. 314-318.
12. Lachance C., Che Lachance C., Chessex P., Fouron J.C. et al. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity // Journal of Pediatrics. - 1994. - Vol. 125, №2. -P. 278-282.
13. Неонатология: Руководство в 2 томах / Н.П. Шабалов - 2 изд., доп. - Санкт-Петербург: Спец. лит-ра, 1997. - Т.1. - С. 124-146.
14. Павлюк В.П. Система антиоксидантной защиты недоношенных детей в неонатальном периоде // III Межинститутская конференция молодых ученых- медиков: Тез. докл. - Запорожье. - 1988. - С. 42.
15. Соболева М.К., Шарапов В.И., Грек О.Р. Жирные кислоты липидной фракции эритроцитарных мембран и интенсивность реакций перекисного окисления липидов при дефиците железа // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1994. - № 6. - С. 600-603.
16. Мошинская О.В., Аношина М.Ю., Пясецкая Н.М. О роли дериватов гемоглобина в активации процессов перекисного окисления липидов и развитии анемии у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста //Укр. мед. часопис. - 1999. - №.3 - С. 115-120.
17. Пясецкая Н.М., Аношина М.Ю. Состояние дыхательной функции крови у недоношенных новорожденных разного гестационного возраста // Лабораторная диагностика. - 1999. - №2. - С. 21-23.
18. Яблонь О.С. Особенности выхаживания глубоконедоношенных детей с транзитным иммунодефицитом и ранней анемией: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Винницкий мед. ин-т. - Киев, 1991. - 24 с.

19. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у беременных с анемией и их новорожденных / Ю.Г. Резниченко, Н.П. Павлюченко, Г.И. Резниченко, А.О. Частухина // *Лабораторная диагностика*. - 1999. - №2. - С. 23-25.
20. Состояние антиоксидантной системы недоношенных новорожденных в раннем постнатальном периоде / Т.К. Набухотный, В.Э. Маркевич, В.П. Павлюк, Т.В. Чепурная // *Педиатрия*. - 1989. - №10. - С. 9-14.
21. 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 // *Journal of Pediatrics*. - 1993. - Vol.122, №4. - P. 629-631.
22. Выдыборец С.В. Метод диагностики металлодефицитных состояний у доноров крови // *Лабораторная диагностика*. - 1999. - №1. - С. 16-19.
23. Горобець Н.І. Вітамінний та мікроелементний статус дітей перших чотирьох років життя з латентним дефіцитом заліза та залізодефіцитними анеміями // *Перинатологія та педіатрія*. - 2000. - №1. - С. 28-32.
24. Фавье Алан. Железодефицитная анемия: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов // *Перинатологія та педіатрія*. - 2000. - №1. - С. 54-55.
25. Калиничева В. И. Анемия у детей. - Л.: Медицина, 1983. - С. 103-110.
26. Владимирская Е.Б., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Регуляция кроветворения и иммуногенеза в перинатальный период // *Педиатрия*. - 1997. - №4. - С. 76-82.
27. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей / С.Н. Вахрамеева, С.Н. Денисова, С.А. Хотимченко, И.А. Алексеева // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. - 1996. - Т. 41, №3. - С. 26-31.
28. Alistair G.C. Anemia of prematurity // *Neonatology: a practical guide*. - 1996. - P. 238-245.
29. Горобець Н.І. Показники обміну заліза та стан червоної крові у дітей перших двох років життя з залізодефіцитними станами та супутньою патологією // *Перинатологія та педіатрія*. - 1999. - №3. - С. 28-31.
30. Выдыборец С.В. Лабораторная диагностика железодефицитной анемии // *Лабораторная диагностика*. - 1998. - №4. - С. 11-16.
31. Роль ферритина и трансферрина в адаптации недоношенных / Т.К. Набухотный, В.Э. Маркевич, А.И. Смиян, В.П. Павлюк // *Вопр. охр. мат. и дет.* - 1989. - №10. - С. 73.
32. Набухотный Т.К., Маркевич В.Э., Павлюк В.П. Железосвязывающие белки сыворотки крови новорожденных и женского молока // *Педиатр., акуш. і гінекол.* - 1987. - №3. - С. 8-9.
33. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикрорелементозы. - К.: Здоровья, 1989. - 152 с.
34. Венцицький Б.М., Крупновицький О.П., Жегулович В.Г. Значення деяких мікроелементів у розвитку анемії вагітних // *Лік. справа. (Врачеб. Дело)*. - 1994. - № 3-4. - С. 42 - 46
35. Scholl T.O., Hediger M.L., Schall J.I. et al. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery // *American Journal of Epidemiology*. - 1993. - Vol.137, №10. - P. 1115-1124.
36. Елкмани В., Фандрей Я., Пагел Х. Ингибирование продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами // *Гематол. и трансфузиол.* - 1997. - Т.42, №1. - С. 16-19.
37. Mino M. Clinical uses and abuses of vitamin E in children // *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*. - 1992. - Vol.200, №2. - P. 266-270.
38. Worthington-White D.A., Behnke M., Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity // *American Journal of Clinical Nutrition*. - 1994. - Vol.60, №6. - P. 930-935.
39. Морозова В.Т. Лейкозы - болезни стромы кроветворных органов (гипотеза) // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 1999. - №6. - С. 3-13.
40. Набухотный Т.К., Павлюк В.П. Особенности функционирования гипотиреоидной системы у недоношенных новорожденных в периоде ранней постнатальной адаптации // *Педиатр., акуш. і гінекол.* - 1987. - №5. - С. 11-13.
41. Красницкая Л.Н. Содержание тиреоидных гормонов, тестостерона и кортизола в сыворотке крови у недоношенных новорожденных при ранней анемии: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Ленинградский мед. ин-т. - Ленинград, 1985. - 26 с.
42. Красницкая Л.Н. Функциональное состояние щитовидной железы у детей с ранней анемией недоношенных // *Педиатрия*. - 1986. - №7. - С. 76-77.
43. Неустроев Г.В., Гороховская Г.М., Александров О.В. Значение неспецифических факторов /кейлонов/ и эритропоэтина в клинических исследованиях // *Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: Тез. докл. научно-практ. конф.* - Вильнюс, 1988. - С. 76-77.
44. Зубаренко А.В., Резник Б.Я. Практическая гематология детского возраста. - К.: Здоровья, 1989. - С. 4-38.
45. Зак К.П. Кроветворные ростовые факторы // *Журнал практического врача*. - 1998. - №2. - С. 38-41.
46. Громыкина Н.Ю., Козлов В.А. Эритропоэтинзависимые механизмы действия регуляторных факторов макрофагального происхождения на кроветворную и иммунную системы // *Иммунология*. - 1997. - № 1. - С. 27-30.
47. Орловская А.И., Шкловская Е.В., Козлов В.А. Негативные регуляторы эритропоэза. Гомеостатическая роль в формировании взаимоотношений между гемопоэтической и иммунной системами // *Иммунология*. - 1996. - № 5. - С. 8-13.
48. Alistair G.C. Anemia of prematurity // *Neonatology: a practical guide*. - 1996. - P. 238-245.

49. Bock A., Herkner K.R. Reticulocyte maturity pattern analysis as a predictive marker of erythropoiesis in paediatrics. Part II: Pilot study for clinical application // *Clinical & Laboratory Haematology*. - 1994. - Vol.16, №4. - P.343-348.
50. Особенности анемии у недоношенных детей / В.И. Вербицкий, В.П. Гераскина, Т.М. Кожухова, И.И. Вельтищева и соавт. // *Актуальные вопросы невынашивания, функциональной незрелости и выхаживания недоношенных: Тез. докл. обл. научно-практ. конф.* - Орел, 1981. - С. 26 – 27.
51. Усоните Я., Нашлюене А. Особенности крови здоровых недоношенных новорожденных детей в периоде адаптации // *Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: Тез. докл. научно-практ. конф.* - Вильнюс, 1988. - С. 132-133.
52. Хертл М. Дифференциальная диагностика в педиатрии: В 2 т. / Пер. с нем. - М.: Медицина, 1990. - Т. II. - С. 380 - 395.
53. Байдун Л.В., Логинов А.В. Значение автоматического анализа крови в клинической практике // *Гематология и трансфузиология*. - 1996. - Т.41, №2. - С. 36-42.
54. Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. Новые подходы к терапии анемии гестационного периода // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 1993.-№6. -С.11-13.
55. Владимирская Е.Б. Костномозговое кроветворение. Оценка миелограммы // *Гематология и трансфузиология*. - 1993. - № 4. - С. 4-6.
56. Педиатрия / Пер. с англ. П. Дворкин - М.: ТЭОТАР, 1996. - С. 99-135.
57. Ткаченко С.К., Секретар Л.Б. Деякі аспекти функціонального харчування недоношених дітей // *Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим: Матеріали укр.-польськ. конф. неонатологів*. - Київ, 2000. - С. 108-111.
58. Modoff-Cooper B., Devivoria-Papadoulos M., Brooten D. Serial nerobehavioral assessment in preterm infants // *Nurs Res*. - 1991. - Vol. 40, №2. - P. 94-97.
59. Нечас Э. Экспрессия гена эритропоэтина при гемолитических анемиях // *Гематол. и трансфузиол.* - 1997. - №1. - С. 22-25.
60. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б. Эритропоэтин в клинической медицине // *Terra medica*. - 1997 г. - №3. - С.9-17.
61. Blackburn S., Loper D. Maternal. Fetal and Neonatal Physiology: A Clinical Perspective. - Philadelphia: Saunders, 1992.-P.194.
62. Brown MS., Jones M.A., Ohls R.K. et al. Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in preterm infants after intravenous and subcutaneous administration // *Journal of Pediatrics*. - 1993. - Vol.122, №4. - P. 655-657.
63. Fernandes C.J., Hagan R., Frieberg A. et al. Erythropoietin in very preterm infants // *Journal of Paediatrics & Child Health*. - 1994. - Vol.30, №4. - P. 356- 359.
64. Juul SE. Enterally dosed recombinant human erythropoietin does not stimulate erythropoiesis in neonates // *J. Pediatr.* - 2003. - Vol.143, №3. - P. 321-326.
65. Phibbs H. Potencial for treatment of anemia of prematurity witch recombinant humanerythropoietin // *Current Opinion in Pediatrics*. - 1995. - Vol. 7, №2. - P. 145-145.

*Надійшла до редакції 2 листопада 2006р.*

УДК 616.25 – 089.819.87

## **ДО ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЕКСТРАПЛЕВРАЛЬНІЙ ТОРАКОПЛАСТИЦІ**

***І.Д. Дужий, д-р мед. наук, проф.; Б.В. Радіонов, д-р мед. наук, проф.; О.В. Солодовник, асп.***

*Сумський державний університет*

*Автори наводять дані літератури, які обґрунтовують показання до застосування колапсохірургічних методів при лікуванні туберкульозу легень, ускладненого резистентністю мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів. З метою попередження ускладнень пропонують пневмоперитонеум у до – та післяопераційний періоди. Діляться досвідом лікування 31 хворого.*

### **ВСТУП**

Незважаючи на значні зусилля органів охорони здоров'я загалом та медичних працівників, зокрема, ситуація з туберкульозу в Україні та у найближчих наших сусідів залишається напруженою. Захворюваність із року в рік продовжує зростати. За минулий рік у нашій державі вона