

Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных

С.В. Аборин¹, Д.В. Печкуров², Л.И. Захарова², И.В. Катков¹, В.Н. Баринов¹

¹ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Clinical case of using discrete plasmapheresis in infant with early neonatal sepsis and hemolytic disease.

S.V. Aborin¹, D.V. Pechkurov², L.I. Zakharova², I.V. Katkov¹, V.N. Barinov¹

¹State clinical hospital named by V.D. Seredavin.

²Samara State Medical University

В настоящее время в литературе недостаточно данных о применении методов эфферентной гемокоррекции в неонатологической практике. Основной принцип данного метода — удаление плазмы, содержащей эндо- и экзотоксины и другие патологические субстанции, с замещением ее донорской плазмой, коллоидными и кристаллоидными растворами. Терапевтический эффект плазмафереза включает детоксикационный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты за счет удаления токсинов, а также удаления циркулирующих иммунных комплексов, медиаторов воспаления и активированных структур системы комплемента. Дискретный плазмаферез в неонатологической практике может быть использован при любой массе тела пациента. Приведено клиническое наблюдение успешного применения дискретного плазмафереза у доношенного новорожденного ребенка в критическом состоянии. Тяжесть была обусловлена течением раннего неонатального сепсиса с развитием полиорганной недостаточности и сопутствующим резус-конфликтом. После проведения двух сеансов плазмафереза отмечался положительный клинический эффект в виде снижения интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа. Снижение уровня билирубина позволило избежать операции заменного переливания крови и сопутствующей ему гемотрансфузионной нагрузки.

Ключевые слова: новорожденный, неонатология, плазмаферез, сепсис, лечение.

Для цитирования: Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Катков И.В., Баринов В.Н. Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 49–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-49-54

Currently in the literature there are insufficient data on the use of efferent hemocorrection methods in neonatal practice. The basic principle of this method is the removal of plasma containing endotoxins and exotoxins and other pathological substances, replacing it with donor plasma, colloid and crystalloid solutions. The therapeutic effect of plasmapheresis includes detoxification, anti-inflammatory and immunomodulatory effects by removing toxins and removal of circulating immune complexes, inflammatory mediators, and activated structures of the complement system. Discrete plasmapheresis in neonatal practice may be used in any body mass of the patient. This article describes a clinical case of successful application of discrete plasmapheresis in full-term newborn baby in critical condition. The severity was due to severe early neonatal sepsis, development of multiple organ failure and accompanying RH-conflict. After two sessions of plasmapheresis was observed a positive clinical effect in reducing intoxication, systemic inflammatory response syndrome. Reducing the level of bilirubin is allowed to avoid the operation replacement blood transfusion.

Key words: newborn, neonatology, plasmapheresis, sepsis, treatment.

For citation: Aborin S.V., Pechkurov D.V., Zakharova L.I., Katkov I.V., Barinov V.N. Clinical case of using discrete plasmapheresis in infant with early neonatal sepsis and hemolytic disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 49–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-49-54

Сепсис является одной из важных проблем современной медицины, так как его распространенность и связанная с заболеванием летальность достаточно велики даже в странах с высоким уровнем развития медицины. Неонатальный сепсис — общинфекционный процесс, обусловленный

попаданием условно-патогенной микрофлоры из локальных очагов в кровяное русло с развитием синдрома системного воспалительного ответа на первичный септический очаг [1, 2]. Указанный синдром — общебиологическая неспецифическая иммуноцитологическая реакция организма как ре-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Аборин Степан Валериевич — врач—анестезиолог—реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID ID: 0000-0002-9933-2739

Катков Игорь Валериевич — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина

Баринов Виктор Николаевич — к.м.н., зав. отделением эфферентных методов

лечения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина 443095 Самара, ул. Ташкентская, д. 159.

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-5869-2893

Захарова Людмила Игоревна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

акция на действие повреждающего эндогенного или экзогенного фактора. В случае развития инфекции синдром системного воспалительного ответа возникает в ответ на первичный гнойно-воспалительный очаг. Характерно бурное нарастание продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, неадекватное действию повреждающего фактора, что индуцирует апоптоз и некроз, обуславливая повреждающее действие синдрома системного воспалительного ответа на организм [3]. Частота первичного сепсиса, по данным зарубежных авторов, составляет 1–8 на 1000 живорожденных. В особом внимании нуждаются дети, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), и недоношенные дети, среди которых сепсис встречается в 14% случаев (от 8,6% среди доношенных в ОРИТН и 25% среди недоношенных с гестационным возрастом 28–31 нед). В структуре неонатальной смертности в РФ сепсис как причина смерти в течение нескольких десятилетий занимает 4–5-е место. Показатели летальности от сепсиса также довольно стабильны и составляют 30–40% [4].

Частота острого повреждения почек увеличивается параллельно тяжести течения заболевания: 19% среди пациентов с сепсисом, 23% – при тяжелом сепсисе и 51% – при септическом шоке [4]. В большинстве случаев острое повреждение почек развивается как компонент синдрома полиорганной недостаточности, когда на фоне дисфункции нескольких органов трудно выделить уникальные для почек механизмы поражения. Тем не менее нефрон является высокоорганизованной структурой и обладает особым ответом на повреждение. Этот ответ включает в себя нарушение внутрипочечной гемодинамики, гломерулярной и перигломерулярной микроциркуляции, функции и структуры канальцевого эпителия [5–7].

Важную роль в лечении сепсиса играет комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию реологических и гемостатических нарушений. Повышение вязкости крови и агрегационных свойств ее клеток приводит к развитию сладж-синдрома, увеличению артериовенозного шунтирования, тканевой гипоксии. Плазмаферез является одним из методов эфферентной терапии, направленных на выведение из организма различных патологических продуктов. Основной принцип данного метода – удаление плазмы, содержащей эндо- и экзотоксины и другие патологические субстанции с замещением ее донорской плазмой, растворами альбумина, коллоидными и кристаллоидными растворами. Плазмаферез с удалением более 0,6 объема циркулирующей плазмы с адекватным замещением донорской плазмой носит название плазмообмена. Лечебное действие плазмафереза включает детоксикационный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты за счет удаления токсинов, в том числе фиксированных на молекулах альбумина и других носителях, а также

удаления циркулирующих иммунных комплексов, медиаторов воспаления и активированных структур системы комплемента [8].

В настоящее время существуют следующие технологии плазмафереза: центрифужный (гравитационный), фильтрационный (мембранный) и фильтрационно-центрифужный (каскадный). Центрифужный плазмаферез может проводиться дискретным и непрерывным (аппаратным) методом. Дискретный плазмаферез состоит из нескольких циклов, включающих в себя забор крови, ее сепарацию, ресуспендирование и реинфузию аутоэритроцитов. Кровь забирается в пластиковые гемакконы, содержащие стабилизатор крови. Емкости с кровью центрифугируют и затем плазма извлекается, а оставшаяся эритроцитная масса ресуспендируется в плазмозамещающем растворе и возвращается больному. Во избежание неблагоприятного гемодинамического эффекта действия на кровопотерю объем одномоментного забора крови при дискретном плазмаферезе не должен превышать 8–10% от расчетного объема циркулирующей плазмы больного.

Об эффективности плазмафереза судят по улучшению клинического состояния больного, по снижению в крови характерных для данного патологического состояния лабораторных показателей (маркеров интоксикации, экзо- или эндотоксинов). Нормализация агрегатного состояния крови в ходе плазмафереза осуществляется под воздействием двух комплексных факторов. Первый комплекс формируется под воздействием удаления из крови патологических субстанций, второй – благодаря гемодилюции и внутривенному введению свежемороженой плазмы и антикоагулянтов. Проведение плазмафереза с возмещением удаленной плазмы свежемороженой плазмой приводит к снижению вязкости крови, уменьшению степени агрегации эритроцитов и выраженности фибриногенемии [8].

Существующие в настоящее время аппаратные методы афереза в неонатологической практике не могут быть осуществлены из-за большого объема экстракорпорального контура, низкой скорости потока крови и необходимости массивной антикоагуляции. Дискретный плазмаферез можно адаптировать практически к любому объему и самой низкой скорости эксфузии и реинфузии крови. Показаниями для дискретного плазмафереза у новорожденных являются: патологические неонатальные желтухи, острая почечная недостаточность, декомпенсированный эндотоксикоз, обусловленный септическим процессом.

Клиническое наблюдение

В ОРИТН СОКБ им. В.Д. Середавина нами наблюдался клинический случай раннего неонатального сепсиса с сопутствующей гемолитической болезнью новорожденного у доношенного ребенка.

Состояние ребенка осложнилось острым повреждением почек, при котором потребовалось проведение дискретного плазмафереза.

Из анамнеза: ребенок Н. от шестой беременности, пятых родов. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, анемии легкой степени, резус-отрицательного генотипа крови. Во время наблюдения беременности реакция Вассермана, анализы на ВИЧ, вирусы гепатита В и С, TORCH-комплекс отрицательные. Ультразвуковое исследование (УЗИ) без особенностей. Роды самопроизвольные в 37 нед 5 дней. Периоды родов без особенностей. Масса при рождении 3480 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. Состояние с рождения тяжелое, нарастание дыхательной недостаточности потребовало интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в родовом зале. В дальнейшем сохранялась дыхательная недостаточность, неврологическая дисфункция в виде синдрома церебральной депрессии и тонико-клонических судорог. Прогрессировала сердечно-сосудистая недостаточность, потребовавшая применения кардиотонической поддержки. По данным клинического осмотра и лабораторного обследования в возрасте первых 2 сут жизни отмечалась гепатомегалия до +6 см из-под края реберной дуги, спленомегалия. Темп диуреза с 1-х суток жизни снижен, с последующим развитием олигурии. Выявлен резус-конфликт ребенка и матери, быстрое нарастание уровня непрямого билирубина ко 2-м суткам жизни послужило показанием для проведения операции заменного переливания крови, с последующим снижением уровня непрямого билирубина менее 50% от исходного. Проведено второе заменное переливание крови с умеренным снижением уровня билирубина. Кроме того, у ребенка сохранялась неврологическая симптоматика в виде угнетения ЦНС, продолжалась противосудорожная терапия. Прогрессировали проявления синдрома полиорганной недостаточности в виде гемодинамических нарушений, респираторного дистресса, острого повреждения почек. По лабораторным данным отмечался лейкоцитоз, смещение лейкоцитарной формулы влево и выраженная тромбоцитопения.

В возрасте 3-х сут жизни ребенок был переведен в ОРИТН педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середякина. Состояние очень тяжелое. Продолжена ИВЛ. Кожный покров иктеричный с пятнисто-папулезно-геморрагическими элементами. Выраженный отечный синдром, жидкостная перегрузка 24%. Отмечаются тонические судороги, церебральная депрессия. Гепатомегалия сохраняется +6 см из-под края реберной дуги. Снижение темпа диуреза до 1,8 мл/кг/ч.

По результатам проведенного консилиума сформулирован клинический диагноз: ранний сепсис новорожденного; пневмония; синдром системного

воспалительного ответа; гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, желтушная форма.

Осложнения: полиорганная недостаточность (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность, гепатит, сердечно-сосудистая недостаточность, церебральная недостаточность); синдром капиллярной утечки, синдром холестаза.

Сопутствующий диагноз: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза; судорожный синдром.

Фон: иммунодефицитное состояние. Состояние после двух операций заменного переливания крови.

По данным компьютерной томографии: умеренно выраженные признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Данных о внутримозговом кровоизлиянии нет. УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатоспленомегалии, увеличение размеров поджелудочной железы, гидроперитонеум, диффузные изменения почек. Эхокардиография: признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков, функционирующее овальное окно.

Прямая проба Кумбса положительная. Прокальцитонинный тест более 10 нг/мл. По результатам бактериальных посевов из трахеи выделены гемолитический стрептококк, грибы *Candida albicans*.

Ребенок получал комплексное лечение в соответствии с протоколами Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). В связи с тяжестью состояния, наличием полиорганной недостаточности, сохраняющейся гипербилирубинемии и септического процесса рекомендовано проведение эфферентной терапии методом дискретного плазмафереза.

На 4-е сутки жизни, в условиях ОРИТН ребенку проведен сеанс дискретного плазмафереза на центрифуге «Multifuge», скорость 2100 об/мин при температуре 5°C. Осуществлено три обмена по 30 мл крови (всего 90 мл крови). Удалено 45 мл плазмы, возвращено форменных элементов 45 мл с замещением свежзамороженной плазмой. Заборы производились в гемакон 200/250 мл, с консервантом СРДА-1. В возрасте 5 сут жизни проведен второй сеанс дискретного плазмафереза. Сделано два обмена по 30 мл крови (всего 60 мл). Удалено 30 мл плазмы, замещение произведено эквивалентным объемом свежзамороженной плазмы.

Динамика лабораторных данных представлена в виде показателей красной крови и лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови. Проведена оценка изменения уровня билирубина, сравнительный анализ уровня мочевины, креатинина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по модифицированной формуле Шварца. После проведения процедуры плазмафереза отмечено улучшение реологических свойств крови в виде нормодилуции, роста уровня тромбоцитов с нормализацией к 9-м суткам жизни (табл. 1).

При оценке лейкоцитарной формулы обращает внимание положительная динамика по уровню нормобластов и нейтрофильного индекса к 8-м суткам жизни. Лейкоцитоз снизился до близкого к нормальному уровню к 10-м суткам жизни (табл. 2).

В биохимическом анализе крови отмечено инерционное нарастание уровня мочевины с нормализацией показателя к 13-м суткам жизни. Уровень креатинина достиг 307,3 мкмоль/л к 8-м суткам жизни с последующим снижением до возрастной нормы к 13-му дню. Наблюдалось постепенное улучшение скорости клубочковой фильтрации до соответствующих возрасту величин к концу 2-й недели жизни (рис. 1). Сходная динамика отмечена по уровню С-реактивного белка с пиковым значением на 4-е сутки жизни и последующим снижением на фоне проводимой терапии. Достигнут нормальный состав электролитов крови и уровня трансфераз (табл. 3). Указанные изменения свидетельствовали о купиро-

вании синдрома системного воспалительного ответа, улучшении реологических свойств крови и водно-электролитного баланса.

Динамика билирубинемии показала отчетливое снижение уровня непрямого и прямого билирубина после проведения двух сеансов плазмафереза, в результате чего удалось избежать проведения третьей операции заменного переливания крови. Клинически это сопровождалось улучшением общего состояния ребенка: снижением интенсивности желтушного синдрома, исчезновением элементов сыпи к 6-м суткам жизни, что свидетельствовало о снижении эндогенной интоксикации и эффективном удалении медиаторов воспаления из периферической крови (рис. 2).

На фоне лечения состояние ребенка характеризовалось положительной динамикой. Появление регулярной респираторной активности и адекватное кислотно-щелочное состояние крови позволило

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови

Table 1. Dynamics of indexes of common blood analysis

Сутки жизни	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, *10 ¹² /л	Гематокрит, %	Тромбоциты, *10 ⁹ /л
3	199	5,96	0,53	20
4	206	6,11	0,55	41
5	154	4,78	0,42	37
6	149	4,7	0,42	42
7	143	4,37	0,38	39
8	147	4,58	0,41	88
9	140	4,3	0,39	152
10	158	4,93	0,44	153
11	150	4,86		216
12	152		0,44	
13	122	4,16	0,34	304

Таблица 2. Показатели лейкоцитарной формулы, нейтрофильного индекса

Table 2. Indicators leukocyte, neutrophil index

Сутки жизни	Лейкоциты, *10 ⁹ /л	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Миелоциты, %	Юные, %	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Нейтрофильный индекс	Нормобласты, :100 Le
3	38,4	1	7	6	4	20	41	10	12	0,6	340
4	37,2		6		4	10	58	12	10	0,2	137
5	23,9		2	3	5	12	48	18	12	0,3	40
8	24		2			4	72	14	8	0,05	12
11	13,5		0			1	69	26	4	0,01	
13	9,6		2		4	3	37	46	8	0,15	

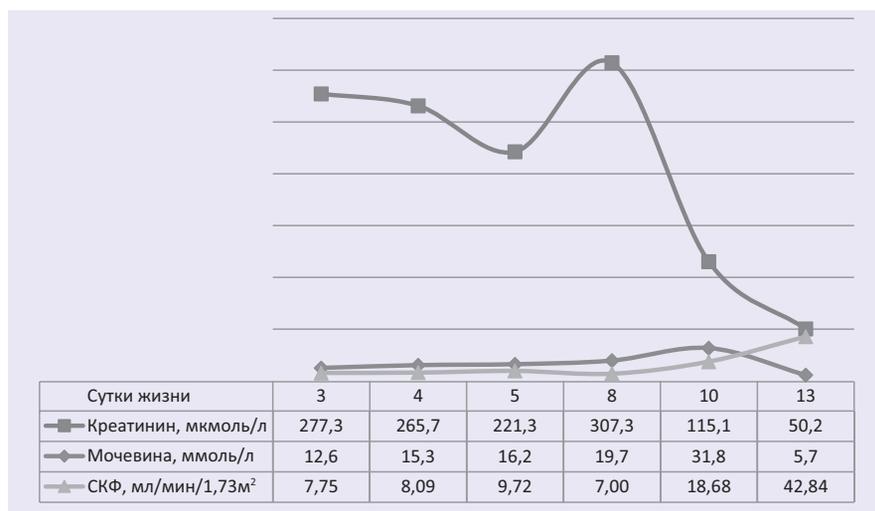


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня креатинина мочевины, и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Fig. 1. Comparative analysis of the levels of urea, creatinine and glomerular filtration rate (GFR).

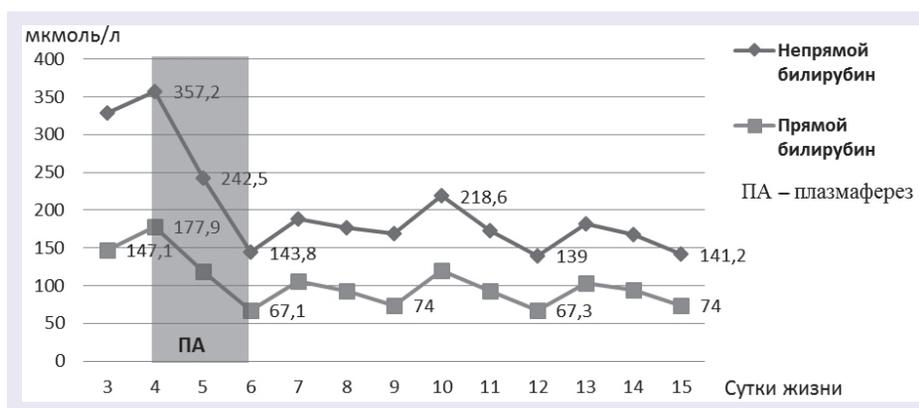


Рис. 2. Изменение уровней билирубина в крови.

Fig. 2. Changing levels of bilirubin in the blood.

Таблица 3. Динамика показателей биохимического анализа крови

Table 3. Dynamics of indicators of biochemical analysis of blood

Сутки жизни	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, моль/л	Креатинин, мкмоль/л	СРБ, мг/л	Калий, моль/л	Натрий, моль/л	Кальций, моль/л	Хлор, моль/л	Аланин-амино-трансфераза, Е/л	Аспаргатами-трансфераза, Е/л
3	40,1	20,8	12,6	277,3	43,23	2,5	149	1,8	87	41,6	91,6
4	34,7	17,9	15,3	265,7	72,87	3,5	150	1,7	89		
5	45,9	23,9	19,7	307,3							
8	56,2	29,8	16,2	221,3	14,52	2,4	148	1,7	83	11,6	44,6
10	62,7	34,4	31,8	115,1		3,5	142	2,3	96	8,6	53,9
13	59	30,8	5,7	50,2	5,02	4,8	136	2,4	103	3	22,8

успешно экстубировать ребенка и перевести на спонтанное дыхание. В неврологическом статусе произошло купирование судорожного синдрома, улучшение уровня сознания. Уменьшилась гипергидратация, отечный синдром. Возвращение к исходной массе тела достигнуто к концу 2-й недели жизни. Темп диуреза нормализовался. Начато энтеральное питание с постепенным наращиванием объема кормления. На 23-и сутки жизни ребенок переведен в стабильном состоянии в отделение второго этапа выхаживания.

Заключение

Применение дискретного плазмафереза может быть полезным в практике отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных в услови-

ях многопрофильного стационара. Методика может использоваться у новорожденных детей в критическом состоянии вне зависимости от массы тела. В данном случае удалось добиться существенного снижения уровня билирубина, что позволило избежать третьей операции заменного переливания крови, а значит, и массивной трансфузии препаратов донорской крови. Уменьшение эндогенной интоксикации позволило быстро купировать синдром системного воспалительного ответа и снизить тяжесть течения септического процесса. После применения данной методики отмечалось улучшение реологических свойств крови и, как результат, улучшение органной перфузии. Побочных и нежелательных реакций при применении дискретного плазмафереза не было.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. СПб: Изд-во Н-Л 2013; 672. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov C.V. Intensive care of newborns. A guide for physicians. St Petersburg: Publishing house N-L 2013; 672. (in Russ)]
2. Краснов М.В., Краснов В.М. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения. <http://pmarchive.ru/sepsis-u-detej-rannego-vozrasta-sovremennye-kriterii-diagnoza-i-principy-lecheniya/>. Ссылка активна на 08.07.2017. [Krasnov M.V., Krasnov V.M. Sepsis in young children: modern diagnosis criteria and principles of treatment. <http://pmarchive.ru/sepsis-u-detej-rannego-vozrasta-sovremennye-kriterii-diagnoza-i-principy-lecheniya/>. Link active 08.07.2017. (in Russ)]
3. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии. Под ред. А.Н. Шмакова. СПб: Элби СПб, 2014; 384. [Clinical physiology in intensive pediatrics. A.N. Shmakov (ed.). St. Petersburg: ELBI-SPb, 2014; 384. (in Russ)]
4. Данченко С.В., Шмаков А.Н., Лоскутова С.А. Острое почечное повреждение как фактор риска смерти новорожденных детей. Медицина и образование в Сибири 2012; 1: 51. [Danchenko S.V., Shmakov A.N., Loskutova S.A. Acute kidney injury as a risk factor for newborn deaths. *Medicina i obrazovanie v Sibiri* 2012; 1: 51. (in Russ)]
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М: Медицинское информационное агентство 2015; 488. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2015; 488. (in Russ)]
6. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265–274. DOI: 10.1007/s00467-008-1060-2
7. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191–196. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5
8. Кабаков А.Е., Кусельман А.И., Фисун Е.В., Семенов О.Г. Экстракорпоральная гемокоррекция, эфферентная и заместительная почечная терапия в педиатрической практике. Под ред. А.И. Кусельмана. Изд. 2-е., перераб. и дополненное. Ульяновск: Ульяновский государственный университет 2013; 246. [Kabakov A.E., Kusel'man A.I., Fisun E.V., Semenov O.G. Extracorporeal haemocorrection, and efferent renal replacement therapy in pediatric patients Ulyanovsk: Ulyanovsk state University 2013; 246. (in Russ)]

Поступила 18.05.17

Received on 2017.05.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.