

УДК 616.155.191-053.2

Н.Г. Лотиш, Т.Ю. Кравченко, Р.М. Папінко, М.В. Федін Синдром поліцитемії в дитячому віці (огляд літератури)

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 3(99): 153-162. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).153162

For citation: Lotysh NH, Kravchenko TYu, Papinko RM, Fedin MV. (2024). Polycythemia syndrome in childhood (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(99): 153-162. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).153162.

Актуальність синдрому поліцитемії в педіатрії пов'язана з віддаленими наслідками гіпоксії, особливо для мозку, що певною мірою спричинює розвиток неврологічних наслідків. Одним із багатьох і досить складних у плані вибору тактики ведення неонатальних захворювань є поліцитемія. До розвитку цієї патології призводить ряд станів і нозологій, характерних для перинатального періоду. Зниження перфузії органів, що розвивається на тлі поліцитемії, може супроводжуватися не тільки їхньою транзиторною дисфункцією, але й тяжким ураженням, яке призводить до порушення подальшого розвитку дитини, інвалідності. Дитина може відставати в психомоторному та фізичному розвитку, страждати від порушень соціальної адаптації тощо.

Мета — розглянути поточне визначення поліцитемії та оптимальний менеджмент, що можна використати для сприяння прийняттю клінічних рішень.

За сучасними даними, поліцитемія (еритремія) — це стан, що характеризується збільшенням числа еритроцитів (понад 7,5 Т/л), рівня гемоглобіну (понад 180 г/л) і загального об'єму еритроцитів (понад 0,52). Термін «поліцитемія» вживається тільки стосовно еритроцитів, без урахування кількості лейкоцитів і тромбоцитів. Коли йдеться про абсолютне підвищення кількості еритроцитів, вживається термін «еритроцитоз». Еритремією називається справжня поліцитемія (polycytemiavera), при якій підвищена кількість лейкоцитів і тромбоцитів. У новонароджених і дітей раннього та старшого віку цей стан може бути спричинений різними факторами, такими як гіпоксія, інфекції, ушкодження серцево-судинної системи, перинатальні ускладнення тощо. За даними літератури (вітчизняних і світових джерел), виділяють такі форми поліцитемії: справжня (первинна) і відносна (вторинна). Маса еритроцитів збільшується тільки при справжній поліцитемії. Загальний об'єм еритроцитів змінюється при справжній і вторинній поліцитемії.

Проаналізовано літературні джерела і надано інформацію багатьох різних дослідників щодо факторів розвитку поліцитемії, етіопатогенезу, клініко-лабораторних показників, підґрунтя для яких є анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром поліцитемії, новонароджені, діти раннього та старшого віку, етіопатогенез, клініка, лікування, прогноз.

Polycythemia syndrome in childhood (literature review)

N.H. Lotysh, T.Yu. Kravchenko, R.M. Papinko, M.V. Fedin

Odessa National Medical University, Ukraine

The relevance of polycythemia syndrome in pediatrics is related to the long-term consequences of hypoxia, especially for the brain, which to one degree or another causes the development of neurological consequences. Polycythemia is one of the many and quite complex in terms of choosing tactics for managing neonatal diseases. A number of conditions and nosologies characteristic of the perinatal period lead to the development of this pathology. A decrease in the perfusion of organs that develops against the background of polycythemia can be accompanied not only by their transient dysfunction, but also by a severe lesion that leads to a violation of the further development of the child, disability. A child may lag behind in psychomotor and physical development, suffer from social adaptation disorders, etc.

Aim — to review the current definition of polycythemia and the appropriate management that can be used to aid clinical decision making.

According to modern data, polycythemia (erythremia) is a condition characterized by an increase in the number of erythrocytes (more than 7.5 T/l), the level of hemoglobin (more than 180 g/l) and the total volume of erythrocytes (TBC) (more than 0.52). The term «polycythemia» is used only in relation to erythrocytes, without taking into account the number of leukocytes and platelets. When talking about an absolute increase in the number of erythrocytes, the term «erythrocytosis» is used. «Erythremia» is called «true polycythemia (polycytemiavera)», in which the number of leukocytes and platelets is increased. In newborns and children of early and older age, this condition can be caused by various factors, such as hypoxia, infections, damage to the cardiovascular system, perinatal complications, and others. According to the literature (domestic and international sources), the following forms of polycythemia are distinguished — true (primary) and relative (secondary). The mass of erythrocytes increases only with true polycythemia. The total volume of erythrocytes changes in true and secondary polycythemia. An analysis of literary sources was carried out and information from many different researchers was provided regarding the factors of the development of polycythemia, etiopathogenesis, clinical and laboratory indicators, the basis for which are the anatomical and physiological features of the child's body.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: polycythemia syndrome, newborns, children of early and late age, etiopathogenesis, clinic, treatment, prognosis.

Вступ

Поліцитемія в новонароджених — синдром збільшеної концентрації клітинних елементів крові (переважно еритроцитів). Згідно з МКХ-10, поліцитемічний синдром має код R61.1, а згідно з МКХ-11, — 2A20.4.

Поліцитемія в новонароджених пов'язана зі збільшенням загальної кількості клітин крові всіх трьох ростків, тому з цим синдромом

не варто плутати еритроцитоз, коли зростає лише кількість еритроцитів. Тим не менш, у наведеному випадку еритроцитарний росток схильний до посиленого зростання більшою мірою [2,12].

Мета дослідження — проаналізувати причини синдрому поліцитемії в новонароджених, дітей раннього і старшого віку, причини розвитку, тактику ведення таких пацієнтів з урахуван-

ням доказової медицини, профілактику зазначеного стану.

Наявність поліцитемії визначає підвищену в'язкість крові, яка збільшується експоненціально в разі перевищення гематокритного числа рівня 65%. Саме з підвищеною в'язкістю крові пов'язане виникнення патологічних клінічних симптомів у новонароджених із поліцитемією. Гематокрит у новонародженого досягає максимуму за 6–12 год після пологів, зменшується до кінця перших діб життя (як правило, до 18 год життя), досягає значення пуповинних показників крові [19].

Синдром спостерігається в 0,4–12% новонароджених, частіше в переносених народжених дітей; пізні пологи підвищують ризик розвитку поліцитемії в новонароджених, оскільки при переносуванні відбувається зневоднення, що призводить до згущення крові [8].

Історична довідка. У 1892 р. захворювання вперше описано Вакез (Vaquez) [29]. У 1903 р. Ослером висловлено припущення, що в основі хвороби лежить підвищена активність кісткового мозку, і еритремію виділено в окрему нозологічну форму [20]. У 2005 р. описано мутацію гена JAK2 V617F (Вайнхенкер, Грін, Левін, Краловіч).

Причини поліцитемії в новонароджених

У неонатальному періоді поліцитемія обумовлена такими патологічними станами та факторами ризику [1]:

1) Внутрішньоутробна гіпоксія:

а) плацентарна недостатність — малий розмір плода для даного терміну вагітності, незрілість або переносування плода, передлежання плаценти, артеріальна гіпертензія в матері;

б) тяжкі вади серця з ціанозом у матері;

в) тютюнокуріння матері.

2) Гіпертрансфузія:

а) нерівномірний перерозподіл крові поміж близнюками (фето-фетальна трансфузія);

б) фето-материнська трансфузія;

в) плацентарно-материнська трансфузія (пізні перетискання пуповини; положення новонародженого нижче рівня матері до моменту перетискання пуповини; ушкодження пуповини з боку новонародженого під час пологів; третя стадія пологів під водою).

Слід зазначити, що певний вплив на розвиток поліцитемії в новонароджених чинить рівень плацентарної трансфузії. При доношеній вагітності загальний об'єм крові, що циркулює в плоді і в плаценті, становить близько 115 мл/кг

маси плода. Після пологів об'єм циркулюючої крові (ОЦК) у дитини оцінюється як 70 мл/кг, а 45 мл/кг — залишається в плаценті. Розподіл ОЦК залежатиме від того, яка кількість крові перейде від плаценти до новонародженого після пологів [6,8,24].

До умов, що призводять до підвищеної плацентарної трансфузії та поліцитемії в новонародженого, належать:

— пізній час перетискання пуповини;

— положення новонародженого нижче рівня плаценти [4].

Відтерміноване перетискання пуповини більше ніж на 3 хв після пологів призводить до підвищення ОЦК на 30%. Це відбувається внаслідок того, що артерії пуповини спадаються і перестають працювати протягом 30–45 с після народження дитини, тоді як потік крові від плаценти до дитини пупковою веною може зберігатися протягом ще кількох хвилин.

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує перерізати пуповину не раніше ніж за 1–3 хв після народження. Це обумовлено тим, що протягом кількох хвилин після народження пуповина все ще постачає до дитини кров. Негайно перетискаючи пуповину, можна позбавити новонародженого суттєвого об'єму крові з важливими поживними речовинами, еритроцитами, імунними клітинами та іншими компонентами, які дають змогу уникнути ускладнень і підтримувати вміст заліза в крові протягом наступних місяців життя. Дослідження австралійських вчених вказує на довгострокову користь відтермінування перетискання пуповини в немовлят, народжених раніше 30-го тижня вагітності. За його результатами, затримка із перетисканням пуповини щонайменше на 60 с після народження недоношених дітей знижує ризик смерті і тяжких ускладнень здоров'я в перші два роки життя на 17%.

Науковці провели аналіз, який охоплював дані 25 медичних установ у семи країнах за період 2009–2017 р. Усього містилася інформація про 1 531 немовля, народжене раніше 30-го тижня вагітності. Приблизно половина дітей зазнала відтермінованого перетискання пуповини, процедуру здійснювали більш ніж за 60 с після народження. Іншим новонародженим негайно перерізували пуповину протягом перших 10 с від народження. Завданням авторів було порівняти частоту смертей і тяжких розладів (дитячого церебрального паралічу, порушень зору та слуху, відставання в когнітивному

розвитку) між дітьми двох груп протягом перших 2 років їхнього життя.

Положення новонародженого відносно плаценти також відіграє суттєву роль щодо виникнення поліцитемії в неонатальному періоді. Розташування дитини після народження на рівні або нижче рівня плаценти призводить до збільшення потоку крові веною пуповини під впливом гравітаційних сил. Через 3 хв. ОЦК може збільшитися на 55%. Поліцитемії також більше поширені, коли мати розташована значно високо відносно немовляти.

3) Ендокринні порушення:

- а) вроджена гіперплазія надниркових залоз;
- б) неонатальний тиреотоксикоз;
- в) вроджений гіпотиреоз;
- г) цукровий діабет у матері.

4) Інші фактори:

- а) хромосомні аномалії — трисомія 13, 18, 21 (синдром Дауна);
- б) синдром Беквіта–Вайдемана (гіперпластична вісцеромегалія);
- в) олігогідроамніон;
- г) застосування пропранололу;
- д) перебування у високогірних районах;
- е) гемоглобінопатії з високою афінністю гемоглобіну до кисню [18].

Патогенез цього стану обумовлений високою в'язкістю крові, нехарактерною для дитини неонатального віку. Як наслідок, усі внутрішні органи починають страждати від підвищеного навантаження. Це має особливе значення в разі життєво важливих органів (серця, легень і головного мозку), проте порушення діяльності інших органів і систем також можуть обтяжувати стан дитини і погіршувати прогноз. Більшість клінічних симптомів поліцитемії в новонароджених фактично відображають наслідки порушень мікроциркуляції, пов'язаних із множинною закупоркою капілярів еритроцитарними складками (скупчення клітин).

Збільшення кількості клітин крові, особливо еритроцитів, пов'язане з недостатнім надходженням кисню, при цьому гіпоксія може розвиватися і внутрішньоутробно, і після народження. У першому випадку причиною є патології плаценти, оскільки саме через плацентарні судини плід отримує кисень. Це може бути фетоплацентарна недостатність, аномалії судин плаценти, туберкульозне ураження тощо. Певну роль відіграють шкідливі звички матері, зокрема, тютюнокуріння, яке також зумовлює внутрішньоутробну гіпоксію. Недостатнє надходження кисню спостерігається при вадах серця матері. Зрідка в патогенезі бере участь відтерміноване перев'язування пуповини, що призводить до суттєвої гіперволемії в перші години життя немовляти [11].

Класифікація поліцитемії в новонароджених

I. Відносна поліцитемія (гемоконцентрація, дегідратація).

II. Первинна поліцитемія:

A. Справжня поліцитемія.

B. Доброякісна сімейна поліцитемія (еритроцитоз).

III. Вторинна поліцитемія:

A. Недостатнє надходження кисню:

Фізіологічне:

а) під час внутрішньоутробного розвитку;

б) низький вміст кисню у вдихуваному повітрі (високогір'я).

Виділяють первинну і вторинну поліцитемію новонароджених. Первинна (справжня) поліцитемія пов'язана з ураженням гемопоетичного ростка, через що спостерігається неадекватно високе збільшення кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів. Розрізняють нормоволемічну і гіперволемічну поліцитемію новонароджених, при останній збільшується не лише кількість клітин крові, але й об'єм її рідкої фракції (рис. 1).

Доброякісна сімейна поліцитемія належить до первинних форм патології. Усі інші варіан-

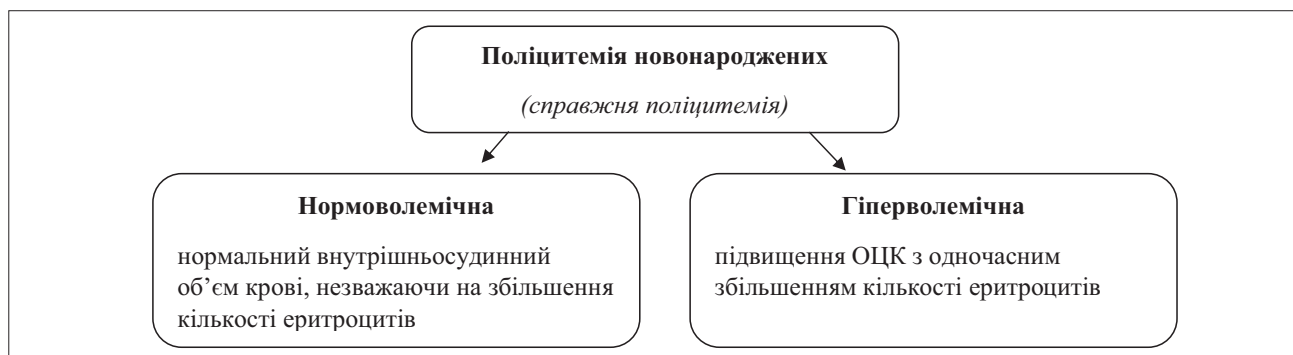


Рис. 1. Форми поліцитемії

ти є реакцією на зміни в середовищі (наприклад, на гіпоксію) або у внутрішніх органах (вади розвитку тощо), а тому вважаються вторинними.

У більшості новонароджених із поліци- темією немає клінічної симптоматики, пов'язаної з цим патологічним станом. Передбачається, що внаслідок збільшення гематокритного числа підвищується в'язкість крові і порушується циркуляція в різних органах і системах. Це може асоціюватися з такими симптомами, синдромами і відхиленнями від норми лабораторних показників.

Клінічні симптоми поліцитемії в дитячому віці

1. Шкіра: збільшення часу наповнення капілярів після натискання. Основний симптом поліцитемії новонароджених, що свідчить про повнокровність, — це плетора. Характеризується вишневим відтінком шкіри, вишневим ціанозом, що поєднується з периферичним ціанозом.

2. Центральна нервова система (ЦНС): у клінічній картині — пригнічення ЦНС, підвищена нервова збудливість, тремор, судоми, немовля зовні мляве, гіпотонія, м'язова дистонія, можливі напади апное; венозний тромбоз й інсульт мозку; утруднення під час годування.

3. Кардіореспіраторна система: ціаноз, задишка, серцеві шуми, кардіомегалія, зміни у вигляді тахіпное, тахікардії, застійної серцевої недостатності, оскільки організм намагається здійснити певні гомеостатичні перебудови, адаптуватися до збільшеного об'єму крові та її підвищеної в'язкості. Відзначаються явища поліорганної недостатності, що виявляються зниженим серцевим викидом, легеневою гіпертензією, респіраторним дистрес-синдромом, підсиленням легеневого малюнка на рентгенограмі.

4. Кровотворна система: згущення крові проявляється порушеннями мікроциркуляції, що призводять до поліорганної недостатності з можливим розвитком інфарктів у різних органах. Можуть спостерігатися ознаки внутрішньозлужочкових крововиливів та інфарктів мозку; тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Діагноз підтверджується лабораторно на підставі показника центрального венозного гематокриту вище 65% [30].

5. Травний канал: відрижка та блювання, дитина погано смокче, іноді розвивається некротичний ентероколіт новонароджених і навіть спонтанна перфорація стінки кишечника.

6. Нирки: нерідко приєднується клініка гострого пошкодження нирок, яке виявляється гематурією або протеїнурією, дизуричними явищами та ін. Можливий тромбоз ниркових вен і пріапізм. Зменшена швидкість клубочкової фільтрації, знижена екскреція натрію, тромбоз ниркових вен.

7. Метаболічні порушення: стійка гіпоглікемія, гіпокальціємія.

Як видно з переліку симптомів, клінічна картина поліцитемії новонароджених різноманітна і неспецифічна, що істотно ускладнює своєчасне встановлення точного діагнозу. Приблизно у 40% випадків симптоми слабо виражені або відсутні. Усі вищезазначені симптоми можуть бути як безпосереднім наслідком поліцитемії і підвищеної в'язкості крові, так і частиною клінічної картини численних захворювань неонатального періоду і не мати безпосереднього відношення до підвищеного гематокритного числа. Поліцитемія, однак може стати причиною стійких неврологічних розладів.

Діагностування поліцитемії новонароджених

Поліцитемія новонароджених не має жодних патогномонічних проявів. Запідозрити патологію під час фізикального огляду педіатром дає змогу плетора. Загалом діагноз базується на результатах лабораторних досліджень. Важливим показником є центральний венозний гематокрит, який при цьому стані перевищує 65%. Біохімічні аналізи крові завжди виявляють гіпоглікемію, гіпокальціємію і гіпомагніємію. Решта діагностичних заходів спрямовані на виявлення причини поліцитемії новонароджених.

Вади серця підтверджуються за допомогою електрокардіографії і ехокардіографії. Аномалії розвитку й захворювання легень визначаються за результатами рентгенологічного дослідження. У разі підозри на кожен конкретну нозологію застосовуються свої методи діагностування. При цьому важливо розуміти, що поліцитемія новонароджених може бути варіантом норми. Також важливо відрізнити цей стан від згущення крові, коли поліцитемія є відносною і відбувається внаслідок зменшення об'єму рідкої частини крові. Це трапляється при зневодненні, наприклад, у разі тривалої фототерапії або перебування під джерелом променистого тепла, проблем з ентеральним харчуванням (часта відрижка, рідкі випорожнення, у тому числі інфекційного генезу) та ін.

Лікування поліцитемії новонароджених

Дотепер не відомо, чи потребують лікування новонароджені з поліцитемією, у яких не виявлено клінічної симптоматики. Можливо, дітям без симптомів поліцитемії з венозним гематокритним числом <70% доцільніше повторити його визначення через 4–6 год і просто збільшити об'єм рідини, що споживається.

Тактика терапії визначається двома складовими: центральним венозним гематокритом і наявністю клінічних проявів (рис. 2). Часто показники центрального венозного гематокриту відповідають поліцитемії в новонароджених, а стан дитини залишається задовільним, ознаки порушення мікроциркуляції відсутні. У цьому випадку рекомендується вичікувальна тактика з постійним моніторингом гематокриту та стану внутрішніх органів. Виняток становлять випадки, коли венозний гематокрит перевищує 70% [25].

Це є свідченням початку терапевтичних заходів навіть без наявності симптомів.

Якщо поліцитемія новонароджених проявляється клінічно, то єдиним способом лікування є часткова замінна гемотрансфузія, показана новонародженим без симптомів поліцитемії, у яких венозне гематокритне число перевищує 70%, і, безумовно, новонародженим із клініч-

ною симптоматикою, яка може бути пов'язана з поліцитемією, якщо венозне гематокритне число становить понад 65% [26]. Щоб зменшити гематокритне число <50%, виконується часткова ізоволюметрична замінна трансфузія ізотонічним розчином натрію хлориду.

За спеціально виведеною формулою визначається об'єм крові, який потрібно взяти в дитини. Об'єм трансфузії розраховується за формулою:

$$V = \frac{(Ht_1 - Ht_2) \times \text{ОЦК} \times \text{МТ}}{Ht_1},$$

де V — об'єм трансфузії;

Ht₁ — фактичне гематокритне число новонародженого;

Ht₂ — бажане гематокритне число (50%);

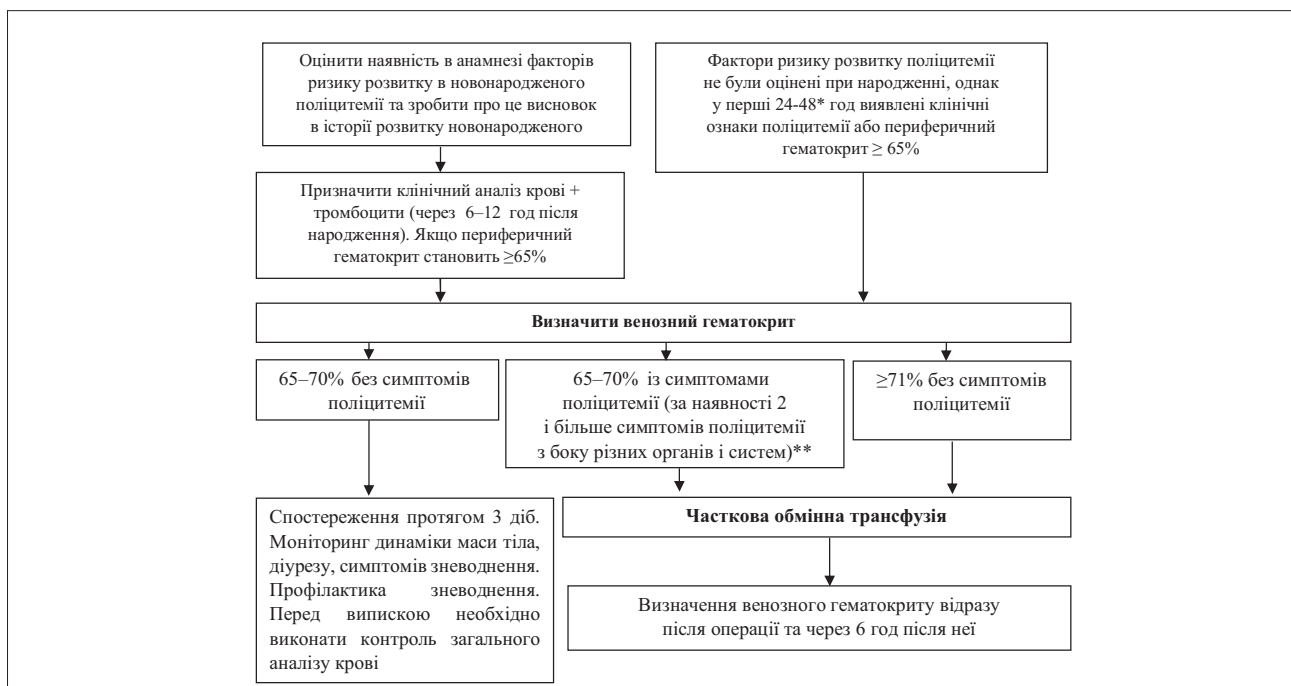
ОЦК — об'єм циркулюючої крові, мл/кг (зазвичай 80–90 мл/кг);

МТ — маса тіла (кг).

Приклад: новонароджений із масою тіла 3 кг і гематокритним числом 75% потребує часткової замінної гемотрансфузії:

$$V = \frac{(75 - 50) \times 80 \times 3}{75}.$$

У такий спосіб досягається гемодилуція, тобто відновлення нормальної концентра-



Примітки: * — у разі появи клініко-лабораторних критеріїв наявності поліцитемії в новонародженого віком від 24–48 год життя слід провести диференційний діагноз із «хибною» поліцитемією», оцінити дефіцит маси тіла дитини, за потреби (якщо зменшення маси тіла дитини понад 10% і є симптоми дегідратації) провести заходи, спрямовані на регідратацію; ** — у разі поєднання поліцитемії з іншою патологією перинатального періоду (наприклад, синдромом аспірації меконію, тяжкою церебральною ішемією, раннім неонатальним сепсисом тощо), коли основні симптоми та клінічні прояви можуть бути обумовлені не тільки і не стільки поліцитемією, слід проводити часткову замінну трансфузію за підвищення рівня венозного гематокриту до 71% і більше.

Рис. 2. Алгоритм дій за наявності факторів ризику і виявлення поліцитемії

ції клітинних елементів крові, що призводить до усунення мікроциркуляторних розладів. Білкові розчини не застосовуються, оскільки можуть спричинити підвищення концентрації фібриногену, що також нетипово для складу крові новонародженого, а тому становить додаткову небезпеку.

Щодо ведення поліцитемії новонароджених, то літературні джерела свідчать, що поліцитемія визначається як венозний гематокрит $\geq 65\%$. Гематокрит у новонародженого досягає піку у 2-годинному віці і після цього поступово знижується. Зв'язок між гематокритом і в'язкістю майже лінійний до 65% , а потім експоненціальний (зростання величини, коли швидкість зростання пропорційна значенню самої величини).

Підвищена в'язкість крові поєднана із симптомами гіперперфузії, а клінічні особливості, пов'язані з підвищеною в'язкістю, можуть впливати на всі системи органів. Новонароджені з низькою масою тіла для гестаційного віку, немовлята від матерів із діабетом і багатоплідні діти схильні до ризику поліцитемії. Тому вони мають проходити обстеження у віці 2, 12 та 24 год.

Поліцитемія може бути симптоматичною або безсимптомною, і в протоколі представлені рекомендації щодо ведення обох типів, що ґрунтуються на існуючих даних [22].

Інша група науковців доводить, що неонатальна поліцитемія та підвищена в'язкість визначаються як гематокрит $\geq 65\%$ і значення в'язкості понад 2 стандартні відхилення, що перевищує норму. Хоча поліцитемія може відображати нормальну адаптацію плода, вважається, що вона є відповідальною за аномалії в новонародженого. Поліцитемія та підвищена в'язкість пов'язані зі змінами кровотоку в деяких органах, які змінюють їхні функції.

Часткове замінне переливання крові (ПЕТ) застосовується для лікування як симптоматичних, так і безсимптомних пацієнтів. На сьогодні немає даних, що підтверджують використання ПЕТ у безсимптомних немовлят; потенційна користь для немовлят із симптомами залежить від симптомів.

Застосування альбуміну або плазми не має переваг порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду. Кристалоїди так само ефективні, як і колоїди в ПЕТ, і мають ту перевагу, що вони дешевші і доступніші; крім того, вони не створюють ризику інфікування або анафілаксії [5,19,23,28].

Прогноз і профілактика поліцитемії новонароджених

Прогноз визначається основним захворюванням, але зазвичай залишається несприятливим. У більшості випадків причиною поліцитемії новонароджених є гіпоксія, яка є вразливою для головного мозку, оскільки призводить до непоправних деструктивних змін. Надалі такі діти можуть відставати в розвитку (затримка постнатального та мовленнєвого розвитку, олігофренія), можлива інвалідність. Особливу небезпеку становлять безсимптомні випадки, які можуть залишатися непоміченими протягом тривалого часу. Профілактика поліцитемії новонароджених можлива на внутрішньоутробному етапі та полягає в усуненні можливих причин гіпоксії. Призначають лікування фетоплацентарної недостатності та корекцію соматичного стану матері, рекомендують вагітній жінці відмовитися від шкідливих звичок та ін. [9].

Ключові моменти

- У новонароджених поліцитемія діагностується в разі підвищення рівня гематокриту венозної крові на 65% .

- Підвищена в'язкість крові є клінічним синдромом, що має на увазі внутрішньосудинну аглютинацію, а іноді й тромбоз.

- Прояви хвороби різні і можуть бути тяжкими (серцева недостатність, тромбоз церебральних і ниркових судин, дисфункція ЦНС) або легкими (тремор, млявість або гіпербілірубінемія).

- Лікування проводять внутрішньовенною інфузією, щодо корекції дефіциту рідини та в деяких випадках частковим замінним переливанням крові.

Поліцитемія в дітей раннього і старшого віку

Етіологія. Первинна поліцитемія — хронічне прогресуюче мієлопроліферативне захворювання, яке характеризується абсолютним збільшенням маси еритроцитів; у $2/3$ хворих також збільшується число лейкоцитів і тромбоцитів [15].

Захворювання виникає внаслідок мутації поліпотентної стовбурової клітини. Клітини однієї з популяцій стають автономними і проліферують навіть за відсутності еритропоетину, тоді як інша популяція поводить себе нормально, залишаючись еритропоетинзалежною. Отже, перша популяція являє собою автономний мутантний клон.

Збільшення еритроцитарної маси виникає через підвищення активності еритропоетину,

що є наслідком відповідної фізіологічної реакції на знижене насичення крові киснем і неадекватної продукції гормонів.

Вторинна поліцитемія виникає при хронічних захворюваннях легень, при захворюваннях нирок (пухлини, кісти (поодинокі або множинні), гідронефроз), при доброякісних пухлинах (гемангіоми, фіброма матки), інших факторах (підйом на висоту, аномальні форми гемоглобіну, куріння, стреси).

У дітей старшого віку поліцитемія виникає внаслідок дії таких факторів:

- хронічні захворювання легень та інших органів, які супроводжуються хронічною гіпоксією; за недостатнього вмісту кисню в повітрі, яким дихає дитина; при вроджених захворюваннях серця з внутрішньосерцевим шунтом зліва направо (тетрада Фалло, комплекс Ейзенменгера); при гемоглобінопатіях; при метгемоглобіні (вродженому та спадковому); карбоксигемоглобіні; при гемоглобінопатії з високою афінністю гемоглобіну до кисню (гемоглобіни Chesapeake, Ranier, Yakima, Osler, Tsurumai, Kempsey и Ypsilon); при посиленні еритропоезу.

Ендогенні фактори:

- при захворюваннях нирок (пухлина Вільмса, гіпернефрома, ішемія нирок (вроджений полікістоз нирок), судинні захворювання нирок, доброякісні новоутворення нирок (кісти, гідронефроз);

- при захворюваннях надниркових залоз (феохромоміома, синдром Кушинга, вроджена гіперплазія надниркових залоз із первинним альдостеронізмом);

- захворювання печінки (гепатома, фокальна вузлова гіперплазія);

- захворювання мозочка: гемангіобластома, гемангіома, менінгіома;

- захворювання матки: лейоміома, лейоміосаркома.

Екзогенні фактори:

- застосування тестостерону та споріднених стероїдів;

- введення гормону росту.

Патогенез. Поліцитемія обумовлена:

- надлишковою продукцією еритроцитів і тромбоцитів, що призводить до збільшення в'язкості крові і судинних тромбозів;

- збільшенням ОЦК, що призводить до підвищення кровонаповнення різних органів. Захворюваність і летальність у дітей при поліцитемії обумовлені ураженням ЦНС і серце-

во-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нирок, метаболічними кризами, коагуляційними порушеннями.

Клініка. Хвороба розвивається поволі настільки, що діагноз може бути встановлений випадково під час обстеження дитини з приводу іншої хвороби. Симптоми неспецифічні: головний біль, запаморочення, шум у вухах, неухважність, дратівливість, погіршення зору. Однак поліцитемія може бути запідозрена за зовнішнім виглядом пацієнта — червоний колір шкіри і слизових оболонок із ціанотичним відтінком у холодну погоду, телеангіектазії на обличчі, гіперемія склери та сітківки [17]. Селезінка та печінка помірно збільшені. Іноді відзначається болючість у ділянці грудини [27].

Основні ознаки хвороби проявляються після виникнення тромбозів або, що буває рідше, кровотеч. Найчастіше уражуються судини ЦНС, що призводить до транзиторних ішемічних порушень, цереброваскулярних катастроф і порушень зору у вигляді скотоми, диплопії та непостійної сліпоти. У результаті поразки серцево-судинної системи можуть виникати задишка при фізичному навантаженні, стенокардія та інфаркт міокарда. Ураження периферичних судин проявляється еритромегалією, артеріальними і венозними тромбозами, феноменом Рейно і навіть гангrenoю. У разі порушення кровозабезпечення шлунково-кишкового тракту виникають зміни травлення, метеоризм, а в 1 з 10 хворих — пептичні виразки. Тромбоз системи портальних вен призводить до портальної гіпертензії та кровотеч із варикозних вен стравоходу.

Виявляються клінічні і параклінічні ознаки подагри (гіперурикемія обумовлена посиленням синтезом і руйнуванням нуклеопротейдів). Частота цих ускладнень зростає в міру збільшення тривалості захворювання. У нирках можуть утворюватися камені, у суглобах — подагричні відкладення. Приблизно 2/3 хворих страждають на генералізований свербіж, який виникає через виділення гістаміну з базофільних гранулоцитів. Особливо болісний свербіж кистей рук і стоп, він посилюється після миття та в теплі.

Лабораторне діагностування. У гемограмі кількість еритроцитів збільшена до 6,5–7,5 Т/л, рівень гемоглобіну підвищений до 180–240 г/л, маса еритроцитів перевищує 32 мл/кг, кількість лейкоцитів збільшена до 15–30 Г/л. У мазку периферичної крові еритроцити мають нормальну морфологію. Іноді спостерігається незнач-

Таблиця

Типові ознаки справжньої поліцитемії, вторинної поліцитемії при гіпоксії та відносної поліцитемії

Ознака	Справжня поліцитемія	Вторинна поліцитемія при гіпоксії	Відносна поліцитемія
Гранулоцитоз	Є	Відсутній	Відсутній
Тромбоцитемія	Є	Відсутня	Відсутня
Спленоомегалія	Є	Відсутня	Відсутня
Маса еритроцитів	Збільшена	Збільшена	Нормальна
Об'єм плазми	Нормальний або знижений	Нормальний або знижений	Знижений
Насичення артеріальної крові киснем	Нормальне	Знижене або нормальне	Нормальне
Рівень еритропоєтину	Нормальний або знижений	Підвищений	Нормальний

ний зсув лейкоцитарної формули вліво, зрідка в периферичній крові виявляються метамієлоцити, мієлоцити або навіть клітини більш ранніх стадій. Кількість тромбоцитів підвищена (сягає 400–800 Г/л). Виявляються морфологічні та функціональні аномалії (тромбоцити збільшені в розмірах); іноді спостерігаються фрагменти мегакаріоцитів. Функціональні порушення тромбоцитів є основною причиною геморагічних ускладнень. Активність лужної фосфатази лейкоцитів збільшена (100–350). Кістковий мозок гіперплазований (еритропоєз-нормобластний).

У хворих зі справжньою поліцитемією описані хромосомні аномалії, які трапляються рідко [13,3,16,7]. Диференційна діагностика типових ознак різних форм поліцитемії представлена основними показниками гемограми (табл.).

Крім того, багато пацієнтів отримують мієлодепресивну терапію, і тому складно визначити, якою мірою ці аномалії обумовлені лікуванням або якою самою хворобою [10,14].

Принципи надання медичної допомоги. Основні принципи лікування поліцитемії:

- лікування починати тільки після встановлення точного діагнозу;
- перед початком терапії слід знизити гематокрит за допомогою кровопускань;
- гематокрит підтримувати на рівні 46% і нижче;
- пацієнтам із високим ризиком тромботичних ускладнень одразу призначити цитостатичні препарати;
- не проводити планових оперативних втручань до тих пір, поки хвороба не буде під контролем протягом мінімум 2 місяців;
- контролювати рівень дефіциту заліза (не допускати до глибокого дефіциту) [2].

Показання до госпіталізації:

- постцитостатична цитопенія (лейкоцити нижче 1 Г/л, тромбоцити нижче 50 Г/л);
- наявність виражених судинних ускладнень;

– підозра на трансформацію поліцитемії та необхідність її уточнення за допомогою пункції селезінки, печінки, кісткового мозку, цитогенетичного дослідження;

- необхідність кровопускань у хворих, у яких раніше були судинні ускладнення;
- необхідність оперативних втручань, навіть малих, таких як екстракція зуба.

Метою лікування є зменшення ймовірності виникнення судинних ускладнень шляхом зниження швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і з супутнім тромбоцитозом [21].

Швидке симптоматичне поліпшення досягається в результаті кровопускання. Рекомендується двічі на тиждень видаляти з 200–300 мл крові до тих пір, поки гематокрит не досягне нормального значення. Оскільки ризик виникнення судинних уражень зберігається і при незначному збільшенні гематокриту, слід досягти зниження цього показника до 0,45. Підтримувати на необхідному рівні кількість еритроцитів за допомогою кровопускань вдається не завжди. У таких випадках проводять мієлодепресивну терапію:

- цитостатики алкіліруючої дії: іміфос, мієлосан, мієлобромол, цитостоп, мелфалан (алкеран);
- антиметаболіти: 6-меркаптопурин, гідроксимочевина (гідреа), тіогуанін, цитозинарабінозид.

Мієлосан здатний знижувати рівень тромбоцитів, завдяки чому його доцільно застосовувати в дітей із вираженим тромбоцитозом. Його вводять у дозах 4–6 мг/добу до тих пір, поки рівень тромбоцитів не знизиться на 50%. ШОЕ знижується повільно, тому на початку курсу хіміотерапії проводять регулярні кровопускання. Хворим із симптомами гіперурикемії призначають алопуринол [31].

У разі свербіжувати призначають антигістамінні речовини.

Як тільки вдається взяти поліцитемію під контроль, транзиторні симптоми ураження пе-

риферичних судин швидко стихають, що дає змогу уникнути хірургічних втручань. Потреба в операції виникає при стійкому характері симптомів, навіть якщо досягнуто надійного контролю гематологічних параметрів.

При вторинній поліцитемії разом із лікуванням слід проводити обстеження для виявлення факторів, що зумовили розвиток вторинної поліцитемії.

Висновки

Багато опублікованих досліджень щодо поліцитемії в новонароджених і дітей раннього та старшого віку свідчать, що поліцитемія може бути викликана різними факторами, зокрема, гіпоксією, інфекцією, аномаліями серцево-судинної системи та перинатальними ускладненнями; вказують на важливість проведення диференційної діагностики поліцитемії, щоб заперечити інші стани, такі як гостра і хронічна гіпоксія, вроджені аномалії розвитку; зазнача-

ють, що для визначення тяжкості стану і розроблення плану лікування слід вимірювати гематокрит, визначати загальний об'єм крові та проводити інші клінічні й лабораторні дослідження; підкреслюють персоналізованість лікування поліцитемії з урахуванням особливостей пацієнта, включаючи тяжкість стану, наявність супутніх захворювань і реакцію на терапію.

У цілому, розуміння причин і механізмів розвитку поліцитемії, а також застосування індивідуалізованих методів діагностування та лікування відіграють ключову роль у забезпеченні позитивних результатів для пацієнтів із цим станом. Подальші наукові дослідження і розроблення клінічних рекомендацій та настанов можуть додатково оптимізувати менеджмент поліцитемії в новонароджених і дітей раннього та старшого віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Barros TTM, Gavilanes ERO, Barros JMT. (2021). Polycythemia in the newborn: prevalence and associated factors. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*. 22(1):1–6.
- Bashir BA, Othman SA. (2019). Neonatal polycythaemia. *Sudanese journal of paediatrics*. 19(2): 81–83.
- Cakmak H.M, Kartal O, Kocaaga A, Bildirici Y. (2022). Diagnosis and genetic analysis of polycythemia in children and a novel EPAS1 gene mutation. *Pediatrics and neonatology*. 63(6): 613–617.
- Capasso L, Raimondi F, Capasso A et al. (2003). Early Cord Clamping Protects At-Risk Neonates from Polycythemia. *Biology of the neonate*. 83(3): 197–200.
- De Waal KA, Berts V, Offringa M. (2022). Systematic review of the optimal fluid for replacement dilution in neonatal polycythemia. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 91(1): 7–10.
- Ergenekon E, Hirfanoglu IM, Turan O et al. (2011). Partial exchange transfusion results in increased results in increased cerebral oxygenation and faster peripheral microcirculation in newborns with polycythemia. *Acta paediatrica*. 100(11): 1432–1436.
- Filser M, Aral B, Airaud F et al. (2021). Low incidence of EPOR mutations in idiopathic erythrocytosis. *Haematologica*. 106(1): 299–301
- Gleason CA, Devaskar SU. (2012). *Avery's diseases of the newborn. Avery's Diseases of the Newborn (Ninth Edition)*. Oxford: Elsevier Saunders: 1556.
- Ianotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova MD et al. (2019). Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica*. 104(8): 1580–1588.
- Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. (2020). *New Perspectives on Polycythemia Vera: From Diagnosis to Therapy*. *International journal of molecular sciences*. 13; 21(16): 5805.
- Jeevasankar M, Agarwal R, Chawla D et al. (2008). Polycythemia in the newborn. *Indian journal of pediatrics*. 75(1): 68–72.
- Kandasamy J. (2017). Polycythemia of the Newborn. *Medscape*. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/976319-overview>.
- Kristan A, Debeljak N, Kunej T. (2019). Genetic variability of hypoxia-inducible factor alpha (HIFA) genes in familial erythrocytosis: Analysis of the literature and genome databases. *European journal of haematology*. 103(4): 287–299.
- Kucine N. (2020, Apr 01). *Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults*. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 15(2): 141–148.
- Mandala WL, Gondwe EN, MacLennan JM et al. (2017). Age- and sex-related changes in hematological parameters in healthy Malawians. *Journal of blood medicine*. 8: 123–130.
- McMullin MF, Harrison CN, Ali S et al. (2019). A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. *A British Society for Haematology Guideline*. *British Journal of Haematology*. 184(2): 176–191
- Mei Lam JC, Campbell S, Barnes C. (2018). The boy with the ruddy face: An approach to polycythaemia presenting in childhood. *Journal of paediatrics and child health*. 54(4): 453–456.
- Mercer JS, Erickson-Owens DA, Collins J et al. (2017). Effects of delayed cord clamping on residual placental blood volume, hemoglobin and bilirubin levels in term infants: a randomized controlled trial. *Journal of perinatology*. 37(3): 260–264.
- Mimuni FB, Merlob P, Dollberg S et al. (2011). Neonatal polycythaemia: critical review and a consensus

- statement of the Israeli Neonatology Association. *Acta Paediatrica*. 100(10): 1290–1296.
20. Osler W. (2008). Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *The American Journal of the Medical Sciences*. 335(6): 411–417.
21. Raedler LA. (2014). Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. *American Health & Drug Benefits*. 7; 7 suppl 3: 36–47.
22. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari A et al. (2010). Management of Polycythemia in Neonates. *The Indian Journal of Pediatrics*. 77(10): 1117–1121.
23. Sarkar S, Rosenkrantz TS. (2008). Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 13(4): 248–255.
24. Sinha S, Miall L, Jardine L. (2012). *Essential neonatal medicine*, 5th Ed. Chichester:Wiley-Blackwell: 400.
25. Sundaram M, Dutta S, Narang A. (2016). Fluid supplementation versus no fluid supplementation in late preterm and term neonates with asymptomatic polycythemia: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*. 15; 53(11): 983–986.
26. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. (2018). Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 10; 8(1): 3.
27. Tefferi A. (2024). Clinical manifestations and diagnosis of polycythemia vera. *Medilib*. URL: <https://medilib.ir/uptodate/show/4517>.
28. Uslu S, Ozdemir H, Bulbul A et al. (2011). Evaluation of neonates with polycythemia: efficacy of partial exchange transfusion. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 24(12): 1492–1497.
29. Vaquez LH. (1892). Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C R Soc Biol (Paris)*. 44: 384–388.
30. Verbeek L, Slaghekke F, Sueters M et al. (2017). Hematological disorders at birth in complicated monochorionic twins. *Expert Review of Hematology*. 10(6): 525–532.
31. White WB, Saag KG, Becker MA et al. (2018). Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*. 378(13): 1200–1210.

Відомості про авторів:

Лотиш Надія Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0002-0569-5855>.
Кравченко Тетяна Юріївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0002-2700-8323>.
Папінко Роман Мар'янович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0003-3185-284X>.
Федін Максим Володимирович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський пров., 2. <https://orcid.org/0000-0001-8856-393X>.
Стаття надійшла до редакції 09.05.2024 р.; прийнята до друку 04.09.2024 р.