

Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

А.В. Иванова, С.Ю. Захарова, Л.А. Пестряева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Екатеринбург

Specific features of red blood cell morphology in hemolytic disease neonates undergoing intrauterine intravascular blood transfusion

A.V. Ivanova, S.Yu. Zakharova, L.A. Pestryaeva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Приведены данные об особенностях морфологии эритроцитов у детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода. Показано, что у детей регистрируется снижение среднего объема эритроцитов, среднего уровня гемоглобина в эритроцитах, снижение фракции фетального гемоглобина и повышение показателя напряжения полунасыщения кислородом. В динамике неонатального периода после проведения заменного переливания крови или дополнительных гемотрансфузий по жизненным показаниям перечисленные морфологические характеристики эритроцитов остаются сниженными, что, вероятно, свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции гемопоэза и сохраняющемся преобладании эритроцитов донора.

Ключевые слова: новорожденные дети, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, внутриутробные переливания крови, морфология эритроцитов.

The paper presents data on the characteristics of red blood cell morphology in infants who have undergone intrauterine intravascular blood transfusion for hemolytic disease of the fetus. The infants are shown to have a reduction in the mean volume of red blood cells and in their mean level of hemoglobin, a decrease in the fraction of fetal hemoglobin and an increase in oxygen tension at half saturation. The above morphological characteristics of red blood cells remain decreased during the neonatal period after exchange transfusion or others, as clinically indicated, which seems to suggest that the compensatory-adaptive mechanisms to regulate hematopoiesis are exhausted and a donor's red blood cells continue to be predominant.

Key words: newborn infants, hemolytic disease of the fetus and newborn, intrauterine blood transfusions, red blood cell morphology.

В течение последних пяти лет заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных в Российской Федерации сохраняется на одном уровне – 0,6–0,8%, удельный вес в структуре заболеваемости новорожденных – 2,17%. Общая летальность от этого заболевания составляет 0,65%, среди недоношенных – 3,95%. В структуре перинатальной смертности гемолитическая болезнь новорожденных занимает пятое место – 2,5% [1]. Из всех клинических форм наиболее часто и тяжело заболевание протекает при резус-конфликте [2–4].

В настоящее время перспективным в профилактике тяжелых форм заболевания является раннее обнаружение признаков гемолитической болезни плода. Наиболее точным методом раннего выявления заболевания служит исследование крови плода (группы крови, резус-фактора, уровня гемоглоби-

на, гематокрита), полученной путем кордоцентеза, проводимым с начала 18 недели беременности [5]. При прогрессировании анемии у плода современным методом лечения гемолитической болезни считается внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, позволяющее повысить уровень гемоглобина, гематокрита, снизить риск отечной формы заболевания и пролонгировать беременность [1].

Цель: выявить особенности морфологии эритроцитов у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору.

Характеристика детей и методы исследования

Основную группу составили 40 новорожденных с гемолитической болезнью по резус-фактору. Критерии включения: наличие гемолитической болезни плода по резус-фактору, потребовавшей проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови. Критерии исключения: несоответствие критериям включения.

У наблюдаемых новорожденных основной группы анализировались сроки и кратность внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, основные антропометрические показатели при рождении, оценка по шкале Апгар, результаты определения группы крови, фиксированных антиэритроцитарных антител,

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:42–45

Адрес для корреспонденции: Иванова Анастасия Викторовна – аспирант отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., вед. научн. сотр. того же отделения

Пестряева Людмила Анатольевна – к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией того же учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.1

сроки и кратность операции заменного переливания крови после рождения, сроки и кратность гемотрансфузий после рождения, результаты лабораторного исследования.

Группу сравнения составили 40 новорожденных, сопоставимых по сроку гестации, не имеющих признаков гемолитической болезни.

Исследование гемограмм проводилось на анализаторе «ABX Micros 60-OT 18», газовый состав крови определялся на анализаторе «ABL 700». Определение группы крови, резус-фактора, фиксированных антиэритроцитарных антител осуществляли гелевым методом.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10». Различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Показанием для проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови являлись увеличение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода выше 1,5 МоМ по отношению к средней, характерной для срока беременности, снижение показателей гемоглобина и гематокрита на 15% и более по отношению к гестационной норме. В среднем первая операция внутриутробной гемотрансфузии проводилась в сроке 25 ± 4 нед гестации. Для гемотрансфузии использовались свежие отмытые эритроциты доноров 0(I) группы Rh(-). Необходимость повторных операций определялась сроком беременности, уровнем постоперационного показателя гематокрита, расчетной скоростью снижения гематокрита после гемотрансфузии, максимальной систолической скоростью кровотока в средней мозговой артерии пло-

да. Кратность гемотрансфузий в группе оказалась различной. Так, 15 (37%) детей получили внутриутробную гемотрансфузию однократно, 7 (18%) – двукратно, 7 (18%) – трехкратно, 11 (27%) – четырехкратно и более.

Все наблюдаемые дети родились недоношенными путем кесарева сечения, в том числе 29 (73%) детей в сроке гестации 33–34 нед, 11 (8%) – в сроке 35–36 нед. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 6 ± 1 балл, на 5-й минуте жизни 7 ± 1 балл. Таким образом, как правило, наблюдаемые дети имели при рождении признаки перенесенной гипоксии.

Основные антропометрические показатели детей основной группы при рождении: масса $2552,5 \pm 294$ г, длина $46,5 \pm 2$ см, окружность головы $31 \pm 1,25$ см, окружность груди $30 \pm 1,4$ см. Все наблюдаемые новорожденные по антропометрическим показателям соответствовали сроку гестации.

Результаты исследования гемограммы у детей основной группы при рождении представлены в таблице 1.

По данным литературы [6], массивное разрушение эритроцитов при гемолитической болезни приводит к развитию у плода нарастающей анемии. Компенсаторно в кровотоке у плода повышается уровень эритропоэтина, что в свою очередь стимулирует гемопоэз, в результате чего появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, в основном в печени и селезенке плода, которые существенно увеличиваются. Экстрамедуллярный гемопоэз характеризуется незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции молодых, незрелых форм красной крови – эритробластов (нормобластов).

В нашем исследовании у наблюдаемых детей выявлено снижение содержания эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Наблюдалось изменение показателей морфологии эритроцитов: снижение

Таблица 1. Показатели гемограммы у детей двух групп при рождении

Показатель	Дети, перенесшие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, $n=40$	Дети группы сравнения, $n=40$	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,98 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,4$	
Гемоглобин, г/л	$125 \pm 24,2$	$179,58 \pm 21$	$<0,001$
Гематокрит, %	$36,1 \pm 7,1$	$52,5 \pm 5,7$	$<0,001$
МСН, пг	$30,8 \pm 2,27$	$36,4 \pm 2,02$	$<0,001$
MCV, фл	$89,5 \pm 7,87$	$106,5 \pm 5,01$	$<0,001$
МСНС, г/дл	$36,8 \pm 0,5$	$34,15 \pm 0,7$	$=0,19$
RDW, %	$16,31 \pm 1,6$	$17,8 \pm 1,9$	$=0,08$
Нормобласты, /100 лейкоцитов	$36,5 \pm 7,8$	$1,7 \pm 0,64$	$<0,001$
p50, мм рт.ст.	$29,14 \pm 6,37$	$20,1 \pm 1,5$	$<0,05$
FHbF, %	$67,5 \pm 18$	$74,35 \pm 6,1$	$<0,05$

Примечание. МСН – средний уровень гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцита; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов; p50 – парциальное давление кислорода при 50% насыщении крови; FHbF – фракция фетального гемоглобина.

MCV (средний объем эритроцитов) и MCH (средний уровень гемоглобина в эритроците), что свидетельствует об истощении внутриутробного гемопоэза, вызванного гемолизом эритроцитов, а также о наличии популяции эритроцитов донора с более низкими значениями показателей MCV и MCH, являющимися нормой для взрослого человека. При этом показатель MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), характеризующий степень насыщения эритроцитов гемоглобином, оставался нормальным, так как этот показатель не зависит от объема эритроцита.

Фракция фетального гемоглобина (FhbF) в основной группе детей оказалась сниженной, что было связано с внутриутробными переливаниями донорской крови плоду. Следует отметить, что у детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию 3 раза и более, фракция фетального гемоглобина была более низкой (среднее значение $49,5 \pm 5,5\%$), чем у детей, перенесших гемотрансфузию 1–2 раза (среднее значение $85,5 \pm 2,5\%$). При этом показатель напряжения полунасыщения кислородом в основной группе (p50) был достоверно выше, что говорит о преобладании эритроцитов донора, одним из свойств которых является облегченное освобождение кислорода в тканях. В группе сравнения показатель напряжения полунасыщения кислородом был ниже, что свидетельствует о преобладании фетальных эритроцитов, основной функцией которых является связывание кислорода в достаточном количестве при наличии относительно низкого парциального давления кислорода в крови.

Таким образом, эритроциты донора, циркулирующие в крови плода, не обеспечивают наиболее полную утилизацию кислорода из материнской крови, что может приводить к развитию внутриутробной гипоксии. Однако после рождения и начала самостоятельного дыхания эритроциты донора способствуют лучшей передаче кислорода в ткани, что предотвращает развитие тяжелой тканевой гипоксии в условиях сниженного содержания гемоглобина.

Кроме перечисленного, у новорожденных основной группы определялось достоверно высокое со-

держание нормобластов в периферической крови, что являлось следствием активированного гемопоэза на фоне прогрессирующего течения гемолитической болезни. Содержание лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы крови соответствовали возрастной норме.

После рождения по абсолютным показаниям 31 (78%) ребенку потребовалось проведение заменного переливания крови, которое выполнялась в среднем в возрасте 4 ч жизни. В повторной гемотрансфузии нуждались 1/3 детей.

Во время госпитализации в отделение патологии новорожденных все наблюдаемые дети получали стандартное лечение гемолитической болезни, включавшее интенсивную (высокодозовую) фототерапию в непрерывном режиме, инфузионную терапию, введение стандартных препаратов иммуноглобулинов, при развитии анемии – введение эритропоэтина, при дефиците железа – препаратов железа. В связи с прогрессированием анемии у 1/2 детей потребовалось проведение дополнительных гемотрансфузий. Длительность пребывания детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в среднем составила $3,81 \pm 1,58$ сут, в отделении патологии новорожденных – $16 \pm 2,75$ сут (от 11 до 23 сут).

У 28 (70%) новорожденных, перенесших внутриутробную гемотрансфузию, при выписке из стационара определялась резус-отрицательная группа крови; у 32 (80%) – выявлены фиксированные антиэритроцитарные антитела. В табл. 2 представлены показатели гемограммы при выписке у детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови.

Представленные данные показывают, что средний объем эритроцитов (MCV) и средний уровень гемоглобина в эритроцитах (MCH) оставались сниженными, что свидетельствует о возможном истощении компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции гемопоэза и сохранявшемся преобладании эритроцитов донора. Это подтверждается и снижением показателя анизотоза (RDW), а также умень-

Таблица 2. Показатели гемограммы у детей двух групп при выписке из отделения патологии новорожденных (14–21-е сутки жизни)

Показатель	Дети, перенесшие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, n=40	Дети группы сравнения, n=40	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,6 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,4$	
Гемоглобин, г/л	$103 \pm 15,5$	$121,36 \pm 17,3$	<0,001
Гематокрит, %	29 ± 9	$33,3 \pm 5,4$	
MCH, пг	$25,12 \pm 6,28$	$33,4 \pm 2,5$	<0,001
MCV, фл	$71 \pm 17,75$	$89,2 \pm 8,5$	<0,05
MCHC, г/дл	$31 \pm 7,7$	$37,7 \pm 3$	<0,05
RDW, %	$12 \pm 3,18$	$19,7 \pm 1,8$	<0,05

шением процентного содержания ретикулоцитов (в среднем $1,25 \pm 0,16$) у детей с гемолитической болезнью новорожденных после внутриутробного внутрисосудистого переливания крови.

Содержание лейкоцитов оставалось в пределах нормы. Отмечался умеренный лимфоцитоз, вероятно, связанный с участием лимфоцитарных клеток в реализации изоиммунного гемоконфликта.

Заключение

Дети, получившие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, имеют особую морфологию эритроцитов, достоверно различающуюся с показателями детей без гемоконфликта. Выявленные изменения обусловлены внутриутробно развивающейся

и длительно протекающей анемией, а также проводимыми гемотрансфузиями.

Изменения морфологии эритроцитов плода и новорожденного, перенесшего внутриутробную гемотрансфузию, влияют на основную функцию эритроцитов — транспорт кислорода, что обуславливает более высокую чувствительность плода к развитию внутриутробной гипоксии, а новорожденного делает более приспособленным к переходу на самостоятельное дыхание. Учитывая сохраняющиеся особенности морфологии эритроцитов на протяжении первого месяца жизни, дети, получившие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, входят в группу риска по развитию и длительному течению анемии.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Папанина О.Б. Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 6: 73–78. (Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Papanin O.B. Diagnosis, treatment, prevention of hemolytic disease of the fetus is RH sensitization. Ros Vestn perinatal i pediater 2006; 6: 73–78.)
2. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. М: МЕДпресс-информ 2006; 608. (Shabalov N.P. Neonatology. A manual. Moscow: Medpress-inform 2006; 608.)
3. Павлова Н.Г., Айламазян Э.К. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода. Пренатальная диагностика 2007; 3: 172–175. (Pavlova N.G., Ailamazyan E.K. Modern concepts of the pathogenesis and ultrasonic diagnosis of anemia in the fetus. Prenatal'naya diagnostika 2007; 3: 172–175.)
4. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М: Изд-во ГЭОТАР-Медиа 2007; 848. (Neonatology. National leadership. N.N. Volodin (ed.). Moscow: GEOTAR-Media 2007; 848.)
5. Бессонова М.А., Буслаява Г.Н., Никушкин Е.В. и др. Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью. Педиатрия 2008; 87: 1: 17–21. (Bessonova M.A., Buslaeva G.N., Nikushkin E.V. et al. Changes in the hemostatic system in fetuses with hemolytic disease. Peditriya 2008; 87: 1: 17–21.)
6. Babinszki A., Bercowitz R.L. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases. Prenat Diagn 1999; 19: 6: 533–536.

Поступила 23.03.15