

Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода

А.В. Иванова, С.Ю. Захарова, Н.В. Косовцова, М.В. Павличенко, А.Е. Генералов

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

Specific features of a neonatal period in infants following intrauterine intravascular blood transfusion for fetal hemolytic disease

A.V. Ivanova, S.Yu. Zakharova, N.V. Kosovtsova, M.V. Pavlichenko, A.E. Generalov

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Приведены данные об особенностях течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Показано, что ранняя диагностика и выявление признаков гемолитической болезни плода, проведение операции внутриутробного внутрисосудистого переливания крови позволяют пролонгировать беременность, обеспечить рождение ребенка с нормальными антропометрическими показателями, оптимизировать течение неонатального периода и прогноз исхода тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, внутриутробное переливание крови, неонатальный период.

The paper gives data on the characteristics of a neonatal period in infants following intrauterine blood transfusion for Rh-induced fetal hemolytic disease. It is shown that the early diagnosis and detection of the signs of fetal hemolytic disease, and intrauterine intravascular blood transfusion may prolong pregnancy, ensure the birth of a baby with normal anthropometric indicators, optimize his/her neonatal period and prognosis of severe hemolytic disease in the fetus and newborn.

Key words: fetal and neonatal hemolytic disease, intrauterine blood transfusion, neonatal period.

В течение последних пяти лет заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных в Российской Федерации сохраняется на одном уровне и составляет 0,6–0,8%, имея удельный вес 2,17% в структуре заболеваемости новорожденных. При этом 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-конflikте [2–5].

В настоящее время перспективным в профилактике тяжелых форм заболевания является раннее обнаружение признаков гемолитической болезни плода. Наиболее точным методом раннего выявления заболевания считается исследование крови плода

(группы крови, резус-фактора, уровней гемоглобина, гематокрита), полученной путем кордоцентеза, проводимого с начала 18-й недели беременности [6]. Современным методом лечения гемолитической болезни при прогрессировании анемии у плода является внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, позволяющее повысить уровень гемоглобина, гематокрита, снизить риск отечной формы заболевания и пролонгировать беременность [1, 7].

Цель: изучение особенностей течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. Основную группу составили 20 детей, родившихся в 33–36 нед гестации. Критерии включения: наличие гемолитической болезни плода по резус-фактору, потребовавшее проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови. Критерии исключения: несоответствие критериям включения.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:44–48

Адрес для корреспонденции: Иванова Анастасия Викторовна — асп. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., в.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей указанного учреждения

Павличенко Мария Васильевна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

Косовцова Наталья Владимировна — к.м.н., зав. отделением биофизических и лучевых методов исследования указанного учреждения

Генералов Алексей Евгеньевич — врач-рентгенолог того же отделения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

У наблюдавшихся новорожденных анализировались анамнестические данные, кратность внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, основные антропометрические показатели при рождении, группа крови, результаты лабораторного обследования, заболеваемость, продолжительность пребывания в стационаре.

Исследование гемограмм проводилось на анализаторе «ABX Micros 60-OT 18», уровень билирубина определялся биохимическим анализатором «Sapphire 400». Группу крови, резус-фактора фиксированные антиэритроцитарные антитела определяли 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

Средний возраст матерей детей составил $30,3 \pm 4$ года. При анализе паритета беременности установлено, что первобеременных женщин в основ-

ной группе не было, 80% женщин имели 3 беременности и более. Титры антирезусных антител при беременности представлены в табл. 1, из которой видно, что во время беременности у женщин преобладали высокие титры антирезусных антител.

Структура особенностей акушерского анамнеза и основных осложнений беременности у матерей наблюдавшихся новорожденных представлена в табл. 2. Представленные данные свидетельствуют о том, что у многих матерей детей основной группы до наступления настоящей беременности акушерский анамнез был отягощен либо искусственным прерыванием беременности, либо самопроизвольным выкидышем. С каждой последующей беременностью увеличивалось количество антител у матери, а значит и тяжесть гемолитической болезни у ребенка прогрессивно возрастала, что ухудшает прогноз.

Течение беременности у женщин в целом было благоприятно. Лишь в некоторой части случаев беременность осложнилась ОРЗ, хронической фетоплацентарной недостаточностью субкомпенсированной формы, редко — преэклампсией среднетяжелой и тяжелой степени. Обращает на себя внимание высокая частота носительства маркеров TORCH-комплекса.

Таблица 1. Титры антирезусных антител во время беременности у матерей

Титр антирезусных антител	Число матерей наблюдавшихся детей ($n=20$)	
	абс.	%
1:32	1	5
1:64	1	5
1:256	4	20
1:512	1	5
1:1024	3	15
1:2048	3	15
1:2096	1	5
1:4096	4	20
1:16384	1	5
1:32768	1	5

Таблица 2. Структура особенностей акушерского анамнеза и основных осложнений беременности у матерей

Осложнения беременности	Число матерей наблюдавшихся детей ($n=20$)	
	абс.	%
Медицинские аборт	11	55
Самопроизвольные выкидыши	6	30
Преэклампсия средней и тяжелой степени	2	10
ХФПН субкомпенсированной и декомпенсированной формы	3	15
Инфекции TORCH ¹ -комплекса	12	60
ОРВИ при беременности	5	25

Примечание. ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; TORCH — токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная, герпесвирусная и другие инфекции. Здесь и в табл. 3–5: общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких сопутствующих заболеваний у одного больного.

Внутриутробные переливания крови наблюдавшимся детям проводились в сроки гестации $29,6 \pm 2,3$ нед. Показаниями для проведения переливания крови являлись признаки анемии плода по данным ультразвукового исследования, низкие показатели гемоглобина и гематокрита плода по данным кордоцентеза. Однократно внутриутробное внутрисосудистое переливание крови проведено 11 (50%) детям, дважды — 3 (15%), три и более раз — 6 (35%) детям.

Все новорожденные основной группы при рождении имели средние показатели физического развития, соответствующие сроку гестации: масса тела $2478,75 \pm 222,34$ г, длина $45,8 \pm 1,48$ см. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,75 \pm 0,71$ балла, на 5-й минуте — $6,87 \pm 0,57$ балла. Распределение наблюдавшихся новорожденных в зависимости от оценки по шкале Апгар представлено в табл. 3. Новорожденные основной группы в 80% случаев рождались в состоянии асфиксии тяжелой и среднетяжелой степени, что в 35% случаев потребовало проведения респираторной поддержки. Лишь 20% детей признаков асфиксии при рождении не имели.

Распределение детей по группам крови было следующим: чаще встречалась А(II) группа крови — у 8 (40%) детей, затем О(I) группа — у 6 (30%) детей, несколько реже В(III) группа — у 4 (20%) и АВ(IV) группа — в 2 (10%) случаях соответственно.

При оценке формы и степени тяжести гемолитической болезни у наблюдавшихся детей выявлено, что 50% из них имели тяжелое течение желтушной формы заболевания, 50% — тяжелое течение анемической формы. Исходные гематологические показате-

тели у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, представлены в табл. 4. Приведенные данные свидетельствуют о том, что эти дети рождались с анемией и высокими «стартовыми» показателями уровня билирубина, достоверно различающимися с нормативными показателями.

При анализе структуры сопутствующей патологии у наблюдавшихся новорожденных обращает на себя внимание высокая частота (55%) ишемически-гипоксического поражения ЦНС среднетяжелой и тяжелой степени, сопровождавшегося в 45% случаев церебральными кровоизлияниями различной степени тяжести. У части детей выявлены пневмония, заболевания ЛОР-органов, нарушение колонизации кишечника. Анемия была установлена у всех детей (табл. 5).

В ходе наблюдения за детьми с гемолитической болезнью новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, установлено, что 65% из них потребовалась однократная операция заменного переливания крови, 10% детей проведены две операции. На протяжении неонатального периода дополнительная трансфузия свежзамороженной плазмы потребовалась 40% детей, эритроцитной массы — 45% детей. Всем детям проводилась стандартная терапия гемолитической болезни новорожденных, включавшая в себя: интенсивную (высокодозовую) фототерапию в непрерывном режиме, инфузионную терапию, введение стандартных препаратов иммуноглобулинов; при развитии анемии — введение эритропоэтина, при дефиците железа — препаратов железа.

Длительность пребывания детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови,

Таблица 3. Распределение наблюдаемых новорожденных по шкале Апгар

Оценка по шкале Апгар	Число новорожденных (n=20)	
	абс.	%
1-я минута жизни		
1–3 балла (тяжелая асфиксия)	3	15
4–6 баллов (асфиксия средней степени тяжести)	13	65
7 и более баллов	4	20
5-я минута жизни		
1–3 балла (тяжелая асфиксия)	0	0
4–6 баллов (асфиксия средней степени тяжести)	5	25
7 и более баллов	15	75

Таблица 4. Гематологические показатели при рождении у новорожденных с гемолитической болезнью, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

Показатель	Новорожденные (n=20)	Нормативные показатели
Гемоглобин, г/л	$127,8 \pm 29$	145–225
Гематокрит, %	$36,2 \pm 7,5$	45–65
Билирубин, мкмоль/л	120 ± 30	51–60

Таблица 5. Структура сопутствующих заболеваний у наблюдавшихся новорожденных

Патология	Число новорожденных (n=20)	
	абс.	%
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС:		
церебральная ишемия I степень	0	0
церебральная ишемия II степень	8	40
церебральная ишемия III степень	3	15
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС:		
ВЖК I степень	6	30
ВЖК II степень	1	5
ВЖК III степень	2	10
Респираторный дистресс-синдром	4	20
Пневмония	1	5
Заболевания ЛОР-органов	7	35
Нарушение микрофлоры кишечника	8	40
Анемия	20	100

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние.

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). Гематологические показатели и уровень билирубина у детей с гемолитической болезнью новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, при выписке достоверно не отличались от нормативных величин: гемоглобин $115 \pm 24,5$ г/л; гематокрит $32,8 \pm 5\%$; билирубин 91 ± 33 мкмоль/л.

Для иллюстрации случая тяжелого течения гемолитической болезни плода и новорожденного и эффективности проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови приводим клинический пример.

Новорожденная А. — от 35-летней матери. Предыдущая беременность у матери 12 лет назад завершилась родами в срок. Ребенок родился с нормальными антропометрическими показателями без признаков гемолитической болезни новорожденных. После беременности антирезусный иммуноглобулин женщине не вводился. По поводу настоящей беременности встала на учет в срок 11–12 нед. Впервые титр антирезусных антител обнаружен в сроке 25–26 нед беременности и составил 1:16(32). При проведении ультразвукового исследования в данном сроке выявлены признаки универсальной иммунной водянки плода (асцит, гидроперикард, подкожный отек). После дополнительного обследования проведено шесть внутриутробных внутрисосудистых переливаний крови и альбумина плоду в сроке 25, 26, 27, 28, 32, 33 нед гестации. После проведения этих операций признаки иммунной водянки плода нивелировались. Беременность завершена в сроке 33–34 нед путем кесарева

сечения. Титр антирезусных антител на момент родоразрешения составил 1:2048. Масса ребенка при рождении 1760 г, длина 41 см, окружность головы 28 см, окружность груди 28 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. В течение первых минут жизни проводилась респираторная поддержка с помощью «Неопрэфф». В связи с тяжелым течением гемолитической болезни ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Стартовые гематологические показатели: Hb 143 г/л, эр. $4,93 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 41,2%, л. $3,9 \cdot 10^9$ /л, тр. $175 \cdot 10^9$ /л, общий билирубин 50 мкмоль/л. Группа крови после многократных внутриутробных переливаний 0 (I) Rh (–) отрицательная. Фиксированные антиэритроцитарные антитела не определялись.

В течение первых суток жизни отмечалось прогрессирование анемии, в связи с чем была проведена гемотрансфузия №1. На 3-и сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, где осуществлялось стандартное лечение: фототерапия, антибактериальная, антигеморрагическая, инфузионная, церебропротективная терапия, рациональное вскармливание.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, вилочковой железы, сердца отклонений от нормы не найдено. При нейросонографии выявлена церебральная ишемия II степени. Учитывая прогрессирование анемии, с 7-х суток жизни был назначен эритропоэтин. По данным гемограммы за все время наблюдения сохранялась лейкопения, в динамике нарастала гипохромная гипорегенераторная анемия, что на 26-е сутки жизни потребовало проведения повторной гемотрансфузии (№2).

Ребенок выписан домой на 29-е сутки жизни.

Гематологические показатели при выписке: Нб 141 г/л, эр. $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 40%, л. $5,9 \cdot 10^9$ /л, тр. $158 \cdot 10^9$ /л.

Диагноз: гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, анемическая форма, тяжелое течение (внутриутробное внутрисосудистое переливание крови №6, гемотрансфузия №2). Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС тяжелой степени. Недоношенность 33–34 нед.

ВЫВОДЫ

1. Благоприятное течение беременности и исход родов при гемолитической болезни плода возможны при ранней диагностике, оптимальном ведении беременности с точной пренатальной оценкой состояния плода и родоразрешении в условиях перинатального центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Папанина О.Б. Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенситизации. 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 pediatri 2006; 6: 73–78.)
2. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие в 2-т. М: МЕДпресс-информ 2006; 608. (Shabalov N.P. Neonatology: a manual in 2. Moscow: Medpress-inform 2006; 608.)
3. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммунологии. СПб., 2004; 188. (Mineeva N.V. Group human blood. Fundamentals of immunohaematology. Saint-Petersburg, 2004; 188.)
4. 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.)
5. 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.
6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М: Триада X 2004; 191. (Sidelnikova V. M., Antonov A.G. Hemolytic disease of fetus and newborn. Moscow: Triada X 2004; 191.)
7. Onderoglu L., Onculoglu C. Rh disease: intrauterine intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. Turk J Pediatr 1999; 41: 1: 61–65.

Поступила 06.11.14