

Стоцкая Г.Е., Касаткина Е.В.

К гематологической характеристике анемий у детей первого года жизни, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России; г. Екатеринбург

Stotskaya G.E., Kasatkina E.V.

On hematological anemic characteristic in one year old children who had a hemolytic disease of inborn

Резюме

По результатам мониторинга показателей периферической крови у 81 ребенка, перенесших гемолитическую болезнь новорожденного, дана гематологическая характеристика анемии. Установлены разнонаправленные изменения показателей периферической крови при резус- и групповом конфликтах в различные периоды первого года жизни ребенка. Результаты проведенного исследования необходимо учитывать при диспансеризации данной категории детей.

Ключевые слова: иммуноконфликт, анемия, дети

Summary

According to monitoring results of peripheral blood parameters in 81 children, who had a hemolytic disease of inborn, hematological anemic characteristic has been given. We traced differently directed changes of peripheral blood parameters in the time of RH and ABO disease and in various life periods of one year old children. The results of the undertaken study should be taken into consideration in case of health survey of the given category of children.

Key words: immunologic havoc, anemia, children

Введение

Нарушение иммунных взаимодействий в системе мать-плацента-плод является ведущим звеном патогенеза различных форм патологии как матери, так и плода, в значительной степени определяет течение перинатального периода и, не исключено, последующих периодов детского возраста [1,2,3,4]. Среди иммунологически обусловленных осложнений беременности ведущее место занимает резус-сенсibilизация, следствием которой является гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) [5,6]. В Российской Федерации ГБН диагностируют у 0,6 – 0,8 % новорожденных, то есть 9000 – 12000 детей ежегодно переносят ГБН [7].

Проникновение материнских агглютинирующих иммунных антител к плоду вызывает повреждение мембраны эритроцитов, приводя к повышению ее проницаемости и нарушению обмена веществ в эритроците. Измененные эритроциты активно захватываются макрофагами печени, селезенки, костного мозга и преждевременно гибнут. Массивное разрушение эритроцитов приводит к развитию у плода нарастающей анемии [4,5,8,9,10]. Частным осложнением ГБН, преимущественно при конфликте по резус-фактору, является вторичная анемия, развивающаяся в возрасте 1-3 месяца. Одни авторы считают, что она возникает вследствие продолжающегося гемолиза эритроцитов, другие связывают ее с времен-

но сниженной активностью эритропоэза, дефицитом витаминов Е и железа [7,11,12,13].

Цель исследования: выявление частоты и характера анемии, а также нахождение дополнительных критериев в дифференциальной диагностике, оценке тяжести состояния и прогнозе у новорожденных при иммуноконфликтной анемии.

Материалы и методы

Проведено исследование показателей крови у 81 ребенка, перенесших ГБН, в динамике первого года жизни (при рождении, выписке из стационара, в 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев). В группу сравнения вошли 20 «условно» здоровых доношенных новорожденных без гемолитической болезни. Все дети, в зависимости от вида конфликта, были разделены на 2 группы: I группа – 57 детей с ГБН по резус-фактору, II группа – 24 ребенка с ГБН по системе АВО. В зависимости от способа лечения, дети с резус-ГБН были разделены на 2 подгруппы: IA подгруппа – 20 детей без операции заменного переливания крови (ОЗПК), IB подгруппа – 37 детей с ОЗПК. Исследовали венозную кровь, взятую в специальные одноразовые пробирки с порошком ЭДТА, на современном аппарате АВХ Micros 60-OT18. Оценивались уровень гемоглобина, гематокритная величина, число эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, цветовой показа-

тель, эритроцитарные индексы (MCV – средний объём эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объёму). Морфологию лейкоцитов и эритроцитов оценивали в окрашенных мазках по Романовскому-Гимза, ретикулоциты – в мазках, окрашенных по Альтгаузену Ю.Я. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, «Statistica 6.0», достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анемия при рождении зарегистрирована у 65% новорожденных с ГБН по резус-фактору (в IA подгруппе – у 30% детей, в IB подгруппе – у 86,5% детей) и у 16,7% новорожденных с ГБН по системе ABO, в группе сравнения – у 12,5% новорожденных. К моменту выписки из стационара анемия отмечалась практически с одинаковой частотой во всех группах с ГБН (в IA – у 40% детей, в IB – у 37,8% детей, во II группе – у 37,5% детей), превышая показатель группы сравнения – у 4,1% новорожденных.

В результате проведенного сравнительного анализа полученных данных выявлены различия гематологических показателей у детей, перенесших ГБН.

При рождении во всех группах с ГБН отмечено снижение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита (достоверно отличные от группы сравнения, $p < 0,001$), наиболее выраженное в IB подгруппе (резус-ГБН с ОЗПК). У новорожденных этой подгруппы выявлено изменение эритроцитарных показателей – повышенный MCV и MCH, что свидетельствует об увеличении популяции молодых крупных клеток в результате внутриутробной активации гемопоэза, вызванной гемолизом эритроцитов. Активированный гемопоэз является и причиной достоверно высокого нормобластоза, регистрируемого во всех основных группах ($p < 0,05$). Выявленные изменения в лейкоцитарной формуле у детей с резус-конфликтом (сдвиг формулы влево с нарастанием палочкоядерных и юных форм нейтрофилов, повышение относительного содержания лимфоцитов) расценены как результат активации костного мозга.

При выписке детей из стационара сохранялось снижение эритроцитов, гемоглобина и гематокрита во всех группах с ГБН, достоверно отличное от группы сравнения ($p < 0,01$), однако теперь самые низкие показатели были отмечены у детей с групповой несовместимостью, что можно объяснить более поздней манифестацией группового конфликта и коррекцией анемии в подгруппе IB в результате ОЗПК. Эритроцитарные индексы претерпели изменения: MCV и MCH снизились во всех группах с ГБН (достоверно ниже группы сравнения, $p < 0,005$), что свидетельствует о некотором истоще-

Таблица 1. Показатели гемограммы при рождении и при выписке из стационара у новорожденных исследуемых групп (M±m)

Показатели	IA подгруппа (n=20)	IB подгруппа (n=37)	II группа (n=24)	Группа сравнения (n=32)	Достоверность различий p
ПРИ РОЖДЕНИИ					
Гемоглобин, г/л	175,65±5,18	138,32±4,27	178,38±4,38	202,14±4,36	p1, p3-p6<0,01
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,79±0,15	3,58±0,12	4,83±0,13	5,34±0,09	p1, p3-p6<0,01
Тромбоциты, 10 ¹² /л	279,2±13,55	278,03±16,83	280,63±14,09	272,00±11,20	
Гематокрит, %	48,45±1,36	38,46±1,03	49,99±1,38	53,59±0,64	p1, p3-p6<0,01
MCV, fl	101,99±0,77	108,59±1,30	99,45±3,93	102,84±0,62	p1, p4, p5<0,05
MCH, pg	36,92±0,38	38,88±0,54	36,88±0,49	37,21±0,43	p1, p4, p5<0,05
MCHC, g/dl	36,13±0,25	35,90±0,32	35,66±0,36	36,82±0,37	p5, p6<0,05
RDW, %	16,86±0,28	17,28±0,24	18,13±0,29	17,73±0,29	p2, p3, p4<0,05
Нормобласты, /100 лейкоцитов	5,27±1,00	20,44±7,90	13,59±6,36	1,80±0,74	p3, p5, p6<0,05
ПРИ ВЫПИСКЕ					
Гемоглобин, г/л	129,75±6,49	127,54±4,47	119,21±3,48	177,85±2,04	p3, p5, p6<0,01
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,74±0,18	4,31±0,15	3,47±0,10	4,79±0,06	p1, p3, p4<0,01 p5, p6<0,01
Тромбоциты, 10 ¹² /л	511,46±23,57	432,19±24,58	434,13±29,91	285,88±17,97	p1, p2<0,05 p3, p5, p6<0,01
Гематокрит, %	35,17±1,87	35,41±1,31	32,73±1,04	48,61±0,86	p3, p5, p6<0,01
MCV, fl	93,22±1,41	82,05±0,79	94,29±1,42	99,50±0,85	p1, p3, p4<0,01 p5, p6<0,01
MCH, pg	34,38±0,65	29,62±0,23	34,39±0,45	37,18±0,38	p1, p3, p4<0,01 p5, p6<0,01
MCHC, g/dl	36,82±0,28	36,14±0,28	36,57±0,48	37,02±0,44	p5 <0,05
RDW, %	15,92±0,33	15,99±0,38	16,75±0,31	16,74±0,34	p2, p3<0,05
Ретикулоциты, %	1,59±0,25	1,26±0,17	1,04±0,15	1,85±0,05	p5, p6<0,05

Примечание: p1 – достоверность различий между IA и IB группами, p2 – достоверность различий между IA и II группой, p3 – достоверность различий между IA и группой сравнения, p4 – достоверность различий между IB и II группой, p5 – достоверность различий между IB и группой сравнения, p6 – достоверность различий между II группой и группой сравнения.

Таблица 2. Показатели гемограммы в динамике первого года жизни у наблюдаемых детей (M±m)

Показатели	IA подгруппа	IB подгруппа	II группа	Группа сравнения	Достоверность различий p
3 месяца					
	n=16	n=34	n=24	n=24	
Гемоглобин, г/л	104,00±2,78	108,67±2,06	112,92±2,01	116,53±2,38	p2,p3,p5<0,01
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,67±0,08	3,94±0,09	4,07±0,08	4,07±0,06	p1<0,05 p2,p3<0,001
Тромбоциты, 10 ¹² /л	523,85±38,86	474,10±15,09	485,50±20,45	383,00±19,49	p3,p5,p6<0,001
Гематокрит, %	29,26±1,00	29,97±0,53	31,12±0,57	32,63±0,57	p2,p6<0,05 p3,p5<0,005
MCV, п	79,58±1,22	76,92±0,51	77,79±0,46	80,09±1,52	p2,p6<0,05 p1,p5<0,01
MCH, pg	28,63±0,53	27,87±0,25	28,09±0,26	28,95±0,58	p5<0,05
MCHC, g/dl	36,36±0,46	35,90±0,22	36,00±0,23	35,12±0,84	p1<0,05
RDW, %	12,74±0,11	14,10±0,39	14,40±0,34	13,61±0,47	p1,p2<0,05
Ретикулоциты, %	1,03±0,11	1,16±0,07	0,97±0,07	0,87±0,05	p4<0,05 p5<0,01
6 месяцев					
	n=16	n=30	n=22	n=25	
Гемоглобин, г/л	112,92±2,96	115,23±1,81	118,82±1,73	116,29±1,53	p2<0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,34±0,08	4,56±0,05	4,39±0,08	4,32±0,07	p1,p4<0,05 p5<0,005
Тромбоциты, 10 ¹² /л	452,42±32,76	426,23±11,96	439,68±17,19	385,42±17,67	p3,p5,p6<0,05
Гематокрит, %	31,85±0,73	32,97±0,41	32,88±0,52	32,43±0,50	
MCV, п	72,69±0,92	71,46±0,92	74,68±0,54	75,03±0,71	p2,p3<0,05 p4,p5<0,005
MCH, pg	25,54±0,49	25,20±0,41	26,52±0,24	26,98±0,37	p2,p3<0,05 p4,p5<0,01
MCHC, g/dl	35,26±0,44	35,08±0,31	35,69±0,19	34,47±0,84	
RDW, %	14,84±0,51	15,37±0,32	13,90±0,36	14,94±0,39	p4,p6<0,05
Ретикулоциты, %	0,79±0,05	0,98±0,09	0,91±0,08	0,93±0,05	p1<0,05
12 месяцев					
	n=10	n=28	n=18	n=21	
Гемоглобин, г/л	123,67±2,04	122,23±1,35	125,53±1,13	123,00±1,79	p4<0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,62±0,08	4,86±0,06	4,75±0,03	4,71±0,07	p1,p2,p5<0,05
Тромбоциты, 10 ¹² /л	412,50±17,1	361,00±18,13	345,58±11,01	354,76±12,98	p1<0,05 p2,p3<0,005
Гематокрит, %	33,78±0,94	34,75±0,54	34,85±0,29	35,12±0,60	
MCV, п	70,67±1,10	70,95±0,90	74,53±0,66	73,58±0,78	p3,p5<0,05 p2,p4<0,005
MCH, pg	25,97±0,16	25,13±0,30	26,75±0,22	25,68±0,31	p1<0,05 p2,p4,p6<0,01
MCHC, g/dl	36,77±0,66	35,29±0,43	36,08±0,25	35,20±0,20	p1<0,05 p3,p6<0,01
RDW, %	17,17±0,77	16,75±0,37	14,79±0,37	14,87±0,50	p2,p5<0,01
Ретикулоциты, %	0,88±0,02	0,75±0,05	0,95±0,04	0,92±0,03	p1,p5<0,05 p4<0,005

Примечание: p1 – достоверность различий между IA и IB группами, p2 – достоверность различий между IA и II группой, p3 - достоверность различий между IA и группой сравнения, p4 - достоверность различий между IB и II группой, p5 - достоверность различий между IB и группой сравнения, p6 - достоверность различий между II группой и группой сравнения.

нии адаптационных механизмов регуляции гемопоэза (снижилось количество молодых, более крупных клеток в популяции). Это подтверждается и снижением показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) у детей с резус-конфликтом без ОЗПК (p<0,05) по отношению к группе сравнения, а также уменьшением процентного содержания ретикулоцитов у детей с групповым и резус-конфликтом с ОЗПК (p<0,05). По-

вышенное процентное содержание лимфоцитов, отмеченное при рождении у детей с резус-конфликтом, при выписке регистрировалось во всех группах с ГБН (p<0,01 по отношению к группе сравнения), что можно объяснить участием лимфоцитарных клеток в реализации иммунного гемоконфликта. Повышение количества тромбоцитов относительно группы сравнения было выявлено во всех группах с ГБН, что

можно объяснить реактивным тромбоцитозом при анемиях.

К 3 месяцам жизни анемия значительно чаще регистрировалась у детей с резус-ГБН, с наибольшей частотой – в подгруппе без ОЗПК (в IA – у 81,3% детей, в IB – у 61,8% детей), в 1,5–2 раза превышая показатель во II группе (у 37,5% детей) и в группе сравнения (у 25% новорожденных).

Наиболее выраженные изменения показателей «красной крови» выявлены в этом возрасте у пациентов с резус-ГБН без ОЗПК: снижение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита (достоверно отличное от группы сравнения, $p < 0,005$) на фоне отсутствия изменений морфологии эритроцитов и незначительного повышения количества ретикулоцитов, что свидетельствует о продолжающемся гемоконфликте на фоне частичного истощения эритропоэза и, возможно, о нарушенном уровне выделения эритропоэтина. У детей с резус-конфликтом и ОЗПК отмечено снижение гемоглобина и гематокрита при нормальном количестве эритроцитов, повышенные количества ретикулоцитов и снижение MCV и MCH, что можно расценить как «угасание» к 3 месяцам гемоконфликта. У детей с групповым конфликтом содержание гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов не отличалось от группы сравнения; небольшое снижение гематокритной величины и MCV расценено нами как начальные проявления дефицита железа.

В возрасте 6 месяцев жизни по уровню эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и ретикулоцитов во всех основных группах достоверных отличий от группы сравнения выявлено не было. Однако наиболее низкие цифры гемоглобина отмечались у детей с резус-конфликтом без ОЗПК (в IA подгруппе – $112,92 \pm 2,91$ г/л; в IB подгруппе – $115,23 \pm 1,81$ г/л; во II группе – $118,82 \pm 1,73$ г/л; в группе сравнения – $116,29 \pm 1,53$ г/л), что, возможно, свидетельствует о более длительном течении гемолитической эритроцитоза. Снижение цветового показателя во всех основных группах, возможно, связано с начальным проявлением дефицита железа.

В возрасте 12 месяцев жизни по уровню эритроцитов, гемоглобина и гематокрита во всех группах с ГБН достоверных отличий от группы сравнения получено не было. В обеих

подгруппах с резус-ГБН зарегистрировано незначительное снижение MCV при нормальном показателе MCH, что свидетельствует о нормализации гемопоэтической функции костного мозга. Снижение цветового показателя, наблюдавшееся в 6 месяцев во всех основных группах, к возрасту 12 месяцев сохранялось в подгруппе с резус-конфликтом и ОЗПК и характеризовало недостаток железа.

Выводы

Резюмируя все выше сказанное, можно прийти к выводу, что анемия, в основном, характерна для детей с резус-ГБН. При рождении анемия чаще регистрировалась в IB подгруппе (дети с резус-ГБН и ОЗПК), к моменту выписки из стационара с одинаковой частотой отмечалась в обеих подгруппах, в возрасте 3 месяцев жизни частота анемии у детей IA подгруппы (резус-ГБН без ОЗПК) превышала аналогичный показатель в подгруппе с заменным переливанием крови. Ведущей причиной был высокий и длительно продолжающийся гемолитический процесс. К 12 месяцам жизни все показатели крови постепенно приходили к норме и практически не отличались от таковых у детей группы сравнения.

Показатели периферической крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, ретикулоциты, эритроцитарные индексы) у детей с ГБН позволяют оценить состояние эритроцитов, провести дифференциальную диагностику между различными видами анемий и могут быть использованы в качестве дополнительного критерия оценки тяжести состояния ребенка и выбора тактики лечения анемии. ■

Стоцкая Г.Е. – к.м.н., научный сотрудник отделения лабораторных методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Касаткина Е.В.* – врач-неонатолог отделения ранней реабилитации новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Стоцкая Галина Ефимовна, 620028 г. Екатеринбург, ул.Ретина, д.1, Тел. 8(343) 371-96-43. E-mail: orgomt@mail.ru

Литература:

- Соботюк Н.В., Веримеевич Л.И. Иммуный статус доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с неблагоприятно протекавшей беременностью в онтогенезе. Иммунология 1997; 1: 44 – 6.
- Меркулова Н.Н. Изосерологическая диагностика гемолитической болезни новорожденных. Акушерство и гинекология 2004; 5: 42 – 4.
- Таболкин В.А., Володин Н.Н., Дегтярца М.В. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. Int. J. on Immunorehabilitation 1997; 6: 112 – 22.
- Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М: Триада-Х; 2004.
- Савельева Г.М., Клименко П.А., Курцер М.А. Современные методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсibilизации. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 4: 65 – 72.
- Конопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус – сенсibilизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики. Акушерство и гинекология 2005; 6: 63 – 8.
- Шабалов Н.П. Неонатология : учебное пособие. М: МЕДпресс-информ; 2006.
- Павлова Н.Г., Айламазян Э.К. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода. Пренатальная диагностика 2007; 3: 172 – 5.
- Айламазян Э.К. Интенсивная терапия при ведении Rh-изоиммунизированной беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2003; 1: 55 – 60.
- Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б. Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 6: 73 – 8.
- Сидельникова В.М. Гемолитическая болезнь новорожденных. М: Практическое акушерство; 1989.
- Садыков Б.Г. Беременность, иммуноконфликт, нейросенсibilизация. Казанский медицинский журнал 1993; 4: 241 – 8.
- Полачек К. Физиология и патология новорожденных детей. Авиценум; 1986.