

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАСАТКИНА

Елена Васильевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ
ДЕТЕЙ МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ
ГЕМОЛИТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО**

14.01.08. – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор **Г.А. Черданцева**

Научный консультант:
доктор медицинских наук **Г.Н. Чистякова**

Екатеринбург – 2011

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННОГО И ЕЕ ВЛИЯНИИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Гемолитическая болезнь новорожденного: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика.....	12
1.2. Состояние здоровья детей раннего возраста, перенесших гемолитическую болезнь новорожденного.....	33
1.3. Особенности иммунологического статуса детей с ГБН в динамике первого года жизни	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	42
2.2. Методы исследования	43
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОЛИТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО..	48
3.1. Состояние здоровья матерей наблюдаемых детей.....	48
3.2. Клинические особенности течения неонатального периода у детей с ГБН	51
3.3. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей с ГБН в периоде новорожденности.....	61

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОЛИТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО, НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ.....	77
4.1. Динамика физического развития и структура неврологической и соматической патологии у детей, перенесших ГБН, на первом году жизни.	77
4.2. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей, перенесших ГБН, на первом году жизни.	88
4.3. Характеристика клеточного и гуморального звена иммунитета у детей, перенесших ГБН, в динамике первого года жизни.....	109
4.4. Корреляционные взаимосвязи между гематологическими, биохимическими параметрами и показателями иммунной системы детей, перенесших ГБН.....	123
4.5. Прогноз течения анемии у детей первого года жизни, перенесших гемолитическую болезнь новорожденного.....	130
4.6. Алгоритм диспансерного наблюдения детей с ГБН на первом году жизни.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	137
ВЫВОДЫ.....	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	150

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ**

АВО – ГБН	гемолитическая болезнь новорожденного по группе крови
АЛТ	аланин-аминотрансфераза
АСТ	аспартат-аминотрансфераза
ВПК	внутриутробное внутрисосудистое переливание крови
ГБ	гемолитическая болезнь
ГБН	гемолитическая болезнь новорожденного
ГБП	гемолитическая болезнь плода
ГГТ	гамма-глутамилтрансфераза
ЗПК	заменное переливание крови
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
IgA	иммуноглобулины класса А
IgE	иммуноглобулины класса Е
IgG	иммуноглобулины класса G
IgM	иммуноглобулины класса М
ИФА	иммуноферментный анализ
КОС	кислотно-основное состояние
ЛЖ	левый желудочек
МОК	минутный объем крови
МФН	морфофункциональная незрелость
НБ	непрямой билирубин
НСГ	нейросонографическое исследование
ОАП	открытый артериальный проток
ОЗПК	операция заменного переливания крови
ООО	открытое овальное окно
ПЖ	правый желудочек
РДС	респираторный дистресс-синдром

РЦОН	резидуальная церебральная органическая недостаточность
СЗРП	синдром задержки развития плода
СРАР	метод респираторной поддержки с постоянным положительным давлением на выдохе
ССС	сердечно – сосудистая система
СРБ	С-реактивный белок
ПЦР	полимеразная цепная реакция
УЗИ	ультразвуковое исследование
УО	ударный объем
ФИ	фракция изгнания
ФТ	фототерапия
ФУ	фракция укорочения
ХФПН	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЧБД	часто болеющие дети
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиографическое исследование
ЭхоКГ	эхокардиографическое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Иммунологические взаимоотношения матери и плода формируются в рамках единой функциональной системы, основополагающий фактор которой – оптимальное развитие плода [39,66,68,100,121,138,143,150]. Нарушение нормальных взаимоотношений в этой системе является ведущим звеном патогенеза различных форм патологии как матери, так и плода, в значительной степени определяющим течение перинатального периода и последующих периодов детского возраста [64,66,118,122,127]. Среди иммунологически обусловленных осложнений беременности ведущее место занимает резус-сенсibilизация, следствием которой является гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН) [54, 68,110,111].

Благодаря совершенствованию методов профилактики, пренатальной диагностики, антенатального и постнатального лечения, удалось снизить перинатальные потери от гемолитической болезни (ГБ) в 1,5 раза, изменить структуру заболеваемости ГБ за счет уменьшения частоты развития отечной формы, снизить частоту рождения недоношенных и маловесных детей, уменьшить частоту и кратность применения заменного переливания крови (ЗПК), что привело к значительному снижению тяжелых поражений прежде всего, центральной нервной системы (ЦНС) у детей с ГБ [110]. Однако и на сегодняшний день проблема иммуноконфликта по эритроцитарным антигенам остается актуальной. В течение последних пяти лет заболеваемость ГБН 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 ГБН составляет 0,65%, среди недоношенных – 3,95%. В структуре перинатальной смертности ГБН занимает пятое место – 2,5% [6,109,111,126,145].

В настоящее время патогенез ГБ рассматривается с позиций реакций гиперчувствительности II типа по Кумбсу и Джеллу (гуморальные

цитотоксические реакции): связывание антител с антигеном, экспонированным на поверхности клетки, может вызвать ее повреждение активированными макрофагами. Даже при незначительном поступлении через плаценту эритроцитов плода может образоваться большое количество антител, которые представлены иммуноглобулинами класса G, имеющими небольшую молекулярную массу и свободно проникающими через плацентарный барьер. Антитела окружают эритроциты плода, делая их чувствительными к разрушающему действию ретикуло-эндотелиальной системы [104,105]. При выраженном процессе плод может погибнуть внутриутробно в связи с развитием отечной формы гемолитической болезни плода [118,145].

Дети, перенесшие ГБН, в дальнейшем в большом проценте случаев имеют проявления перинатального поражения ЦНС, угрожаемы по развитию вторичной анемии, дисфункций гепатобилиарной системы, аллергических заболеваний, попадают в группу часто болеющих детей [9,20,25,46,97,99,109,110,112,117,131,132,145,148]. Повышенная антигенная стимуляция плода, вызванная антиэритроцитарными материнскими антителами, может приводить к акцидентальной инволюции тимуса с задержкой развития других лимфоидных органов, с изменением в дальнейшем иммунологической реактивности организма [101]. Исследования, посвященные изучению особенностей иммунологической реактивности детей, перенесших ГБН, в основном, проводились в 60-80-е годы прошлого века (В.А.Таболин, Ю.В.Вельтищев, А.И.Осипов, Н.Н.Кеворков, Н.Б.Найговзина, А.В.Добронравов, Ю.Н.Зефилов, Г.И.Берлин, С.К.Ткаченко, Z.Nejedla, V.Wagner, E.Kay, H.Thom, G.Miller) и полученные данные весьма противоречивы.

Несмотря на высокую частоту неврологической и соматической патологии, группы диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими ГБН, не существует.

Цель исследования: оптимизация диспансерного наблюдения за детьми с ГБН на первом году жизни на основании комплексной оценки состояния здоровья, динамики иммунологических и гематологических показателей.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения гемолитической болезни в периоде новорожденности и структуру заболеваемости детей первого года жизни, перенесших ГБН.
2. Исследовать динамику показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей с ГБН в младенческом возрасте.
3. Разработать алгоритм диспансерного наблюдения детей с ГБН на первом году жизни для профилактики и коррекции выявленных патологических состояний.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях функционирования иммунной системы у детей с ГБН в младенческом возрасте.

Общим признаком, характерным для всех детей с ГБН, является увеличение численности лимфоцитов и повышение гемолитической активности комплемента в возрасте 6 месяцев, для детей с резус-ГБН - повышение экспрессии маркера готовности к апоптозу при рождении и снижение концентрации IgM в 6 месяцев жизни.

Для детей с резус-ГБН без ОЗПК при рождении характерно снижение уровня IgG, повышение гемолитической активности комплемента и уровня экспрессии CD95 на Т-лимфоцитах; к 6 месяцам жизни отмечается активация клеточного звена иммунитета, увеличение уровня IgE, снижение IgA и IgG; в возрасте 1 года регистрируется уменьшение содержания лейкоцитов и численности как Т-, так и В-лимфоцитов и их активированных субпопуляций.

У детей с резус-ГБН и ОЗПК при рождении имеет место повышение

численности NK-клеток, уровня экспрессии молекул адгезии (CD54), содержания IgE и увеличение количества лейкоцитов к 1 году.

Особенностью детей с групповой несовместимостью является: при рождении – повышение численности лимфоцитов и количества NK-клеток, снижение значения иммунорегуляторного индекса; в возрасте 6 месяцев – увеличение содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, которое сохраняется до 1 года и сопровождается повышением количества лейкоцитов и снижением продукции гуморальных факторов.

Прогностическими критериями, отражающими риск реализации длительного течения анемии (до 6 месяцев жизни) у детей, перенесших ГБН по резус – фактору без ОЗПК, являются: масса тела при рождении, количество тромбоцитов и средний объем эритроцитов (MCV) в возрасте 12 - 14 суток жизни.

Практическая значимость

Предложен способ прогнозирования анемии у детей 6 месяцев, перенесших ГБН по резус-фактору без ОЗПК, позволяющий профилактировать пролонгированное течение анемии.

Разработан алгоритм диспансерного наблюдения детей первого года жизни, перенесших ГБН, с учетом гематологических, иммунологических и инструментальных (УЗИ гепатобилиарной системы, вилочковой железы) методов исследования и привлечением гематолога, гастроэнтеролога, иммунолога.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состояние здоровья детей 1-го года жизни, перенесших ГБН, характеризуется длительным течением анемии, высокой частотой неврологических нарушений, дисфункций гепатобилиарной системы, повышенной заболеваемостью.

2. Течение гемолитической болезни в периоде новорожденности сопровождается изменением параметров клеточного и гуморального иммунитета. Особенности иммунного реагирования у детей с ГБН на протяжении первого года жизни различаются в зависимости от вида гемоконфликта.

3. Прогнозирование длительного течения анемии, как исхода перенесенной ГБН, возможно с неонатального периода. Амбулаторно-поликлиническое наблюдение за детьми, перенесшими ГБН, должно быть организовано с позиции мультидисциплинарного подхода.

Апробация диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, I конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2009), XIV Всероссийском форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011), представлены на IV региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010).

Публикации и внедрения

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 – в печатных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций.

Разработан «Способ прогнозирования анемии у детей 6 месяцев, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных без операции заменного переливания крови» (положительное решение на выдачу патента на изобретение от 28 июля 2011 года по заявке № 2010125785/15 от 23 июня 2010 года).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику отделения физиологии и патологии новорожденных детей, патологии и ранней реабилитации новорожденных и недоношенных детей и клинικο-диагностического отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4-х глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 228 источников, в том числе 76 иностранных. Работа иллюстрирована 51 таблицами и 6 рисунками, 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННОГО И ЕЕ ВЛИЯНИИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гемолитическая болезнь новорожденного: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика

Гемолитическая болезнь новорожденного (синоним: фетальный эритроblastоз) – заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом вследствие несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, в основе которого лежит гемолиз эритроцитов плода и новорожденного под влиянием проникших трансплацентарным путем изоантител матери [3,7,99,145].

Первое описание случая гемолитической болезни новорожденного относится еще к 1609г., однако объяснение механизма этого заболевания стало возможным только после открытия групп крови АВ0 и системы резус-фактора (К.Ландштейнер, 1901, Я.Янский, 1906, В.Мосс, 1910, Э.Дунгерн и Л.Гиршельд, 1910, К.Ландштейнер и А.Винер, 1940) [107].

Открытие резус-фактора (Rh-фактора) положило начало теории изоиммунной этиологии ГБ: Rh-фактор плода, попадая через плаценту в кровь матери, вызывает образование резус-антител; резус-антитела, в свою очередь, проникают через плаценту в кровотоки плода, в связи с чем возникает гемолиз эритроцитов плода и новорожденного; то есть, основным условием развития ГБН является несовместимость крови матери и плода, наличие в крови матери антител, направленных против антигена эритроцитов ребенка, отсутствующего у нее [7,68]. В настоящее время известно 25 эритроцитарных групповых систем, объединяющих более 45 антигенов в системе резус и 200 групповых антигенов крови. В подавляющем большинстве случаев ГБ плода и новорожденного вызывается сенсибилизацией матери антигеном системы

резус (Rh) – 92% и АВ0 – 7%, редко – другими антигенными системами (Kell, Kidd, Luteran, MNS MN и др. ~ 1%) [163,214]. Однако по данным L.P.Halamek, D.K.Stevenson, в настоящее время частота изоиммунизации по «минорным» антигенам равна или даже превышает частоту аллосенсибилизации к Д-антигену, что, возможно, связано с широким внедрением в практику ante- и постнатальной профилактики резус-сенсибилизации антирезус-γ-глобулином в развитых странах мира [121,144,145,190]. По данным Нью-Йоркского центра лечения ГБ, частота сенсибилизации у женщин репродуктивного возраста составляет 1,1 % от всех беременностей, из них анти-Д – 25%, анти-Kell – 28%, анти-С – 6%, анти MNS – 6%, анти-Luteran – 2%, анти-Duffy – 7%, анти-E – 18%, анти-с – 6%, анти-Kidd – 2% [116].

ГБ по антигенам системы АВ0 встречается только у новорожденных от женщин с 0 (I) группой крови, так для развития АВ0-конфликта необходимо отсутствие у матери антигенов А и В и наличие их у плода. Сенсибилизация к антигенам А или В может развиваться при переливании или внутримышечном введении (аутогемотерапия) несовместимой по системе АВ0 крови (чего в последнее время практически не бывает), в результате гетероспецифической беременности при наличии у плода А (II), В (III), АВ (IV) групп крови или при использовании сывороток и вакцин, содержащих сходные с групповыми антигенами вещества, обнаруженные у ряда бактерий, на клетках различных органов (мозг, селезенка, печень, почки) и биологических жидкостях (сперма, слюна, амниотическая жидкость, желудочный сок), либо эти антигены могут попасть в организм с пищей [3,59,116,123]. Поэтому АВ0-ГБН может возникнуть уже при первой беременности, но при нарушении барьерных функций плаценты в связи с наличием у матери патологии, приведшей к гипоксии плода [116,145].

Антигены системы АВ0 появляются у плода на 5-6 неделе беременности, однако их активность чрезвычайно низкая (антиген А достигает активности взрослого человека к моменту рождения, а антиген В – только к 1-му году

жизни ребенка), они расположены на наружной поверхности мембраны эритроцитов и способны растворяться в жидкостях организма. Поэтому ГБ при групповой несовместимости развивается антенатально очень редко – иммунные антитела матери связываются антигенами в сыворотке крови, в околоплодных водах и не достигают эритроцитов плода [184,213]. После рождения ребенка этот механизм защиты исчезает, и попавшие в кровоток плода антитела вызывают гемолиз эритроцитов и развитие ГБ в раннем неонатальном периоде [116]. По мнению P.L.Mollison, течение ГБ в таком случае умеренное (лишь 1 ребенок на 3000 нуждается в лечении), хотя и при АВ0-несовместимости описывались случаи тяжелой ядерной желтухи. Недоношенные дети менее подвержены АВ0-конфликту в связи с невысокой иммуногенностью антигенов А и В в незрелом организме, чаще АВ0-ГБН встречается у мальчиков. Если ГБН развивается при двойной несовместимости ребенка и матери, то она, как правило, обусловлена групповыми антигенами и протекает легче [99,111,118]. По мнению J.Woodrow, при попадании в организм реципиента крови, несовместимой по группе и резусу, АВ0-несовместимые эритроциты под влиянием групповых антител быстро удаляются из материнской циркуляции, поэтому резус-антиген не достигает иммунокомпетентных клеток и не имеет возможности стимулировать образование анти-Д антител [68,104].

Из всех клинических форм наиболее часто и тяжело ГБ протекает при резус-конflikте. Антигенная система резус состоит из 6 основных антигенов – С, с, D, d, E, e (Rh^I , hr^I , Rh_0 , hr_0 , Rh^{II} , hr^{II}). При наличии на эритроцитах хотя бы одного из антигенов D, C, E кровь человека считается резус-положительной, при наличии антигенов d,c,e – резус-отрицательной. Наиболее антигенным является фактор D, встречающийся в крови у 83-85% людей. Кровь резус-отрицательных лиц также обладает антигенными свойствами: описаны случаи тяжелого течения ГБ у детей, родившихся у с-сенсibilизированных матерей [51,69,70,71,72,76,77,78,79,80, 92, 159,189,190, 198].

Резус-антиген – это сложный комплекс полипептидов, расположенных на внутренней поверхности мембраны эритроцитов, нерастворимых в жидких средах организма и принимающих участие в обеспечении нормальной гидротации эритроцитов. У лиц, лишенных резус-фактора, развивается резус-дефицитный синдром, характеризующийся тяжелой хронической гемолитической анемией [116,118,164]. 55% резус-положительных людей являются гетерозиготами по D-антигену (Dd), 45% – гомозиготы (DD), поэтому 25% детей от резус-отрицательных матерей и резус-положительных отцов будут резус-отрицательными.

Резус-фактор обнаруживается у плода в 7-8 недель беременности, к 5-му месяцу внутриутробного развития степень активности резус-антигена в 300 раз превышает агглютинабельную активность взрослого человека [66,116,118]. В крови человека естественные антитела к резус-фактору отсутствуют. Имунные антирезус-антитела появляются в организме в ответ на попадание резус-антигена, их наличие в крови резус-отрицательных лиц является показателем сенсibilизации организма к резус-фактору.

Сенсibilизация может являться следствием двух основных причин – внутривенного или внутримышечного введения несовместимой по резус-фактору крови (при современном уровне службы крови случаи такого рода изоиммунизации единичны) или плодово-материнского трансплацентарного переноса эритроцитов плода в кровотоки матери во время беременности или родов. [110,117,187]. Рождение ребенка с резус-положительной кровью, не совместимой с кровью матери по системе АВ0, снижает частоту резус-сенсibilизации до 3,7%. Самопроизвольное или искусственное прерывание беременности в сроке более 7 недель вызывает иммунизацию у 3% резус-отрицательных женщин. На развитие сенсibilизации так же влияют группа крови и генотип по резус-фактору у плода, пол плода, иммунологическая толерантность организма матери, снижение иммунной реактивности во время беременности, генетические факторы (примерно у 30-35% резус-

отрицательных лиц нет реакции на резус-положительный антиген, они не могут быть иммунизированы).

Какими бы ни были пути развития резус-сенсibilизации, иммунное состояние, возникнув, остается на всю жизнь. У женщины, сенсibilизированной к резус-фактору, уже при первой беременности может развиваться гемолитическая болезнь плода [7,54,68,99,115,118,185].

Процесс сенсibilизации рассматривается на основании клональной теории F.Burnet. При попадании антигена в кровоток происходит его соединение с Т-лимфоцитами. Лимфоциты, затронутые антигеном, начинают размножаться – образуется клон лимфоидных клеток. Однако дифференцировка лимфоцитов отсутствует, освобождения антител не происходит. Размножающиеся лимфоидные клетки действуют как «клеточная память». В результате небольшого вторичного стимула они активизируют находящиеся в лимфатических узлах недолговечные лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и начинают вырабатывать специфические антитела [68,118].

Иммунные антитела относятся к классу глобулинов М, G и А. На основании различия серологических свойств антитела делят на «полные» и «неполные». «Полные» антитела обычно выявляются на ранних стадиях иммунного ответа и относятся к фракции IgM, молекулы которых обладают большими размерами (относительная молекулярная масса равна 1 000 000), что препятствует их прохождению через плацентарный барьер. «Неполные» антитела (блокирующие и агглютинирующие) относятся к фракциям IgG, иногда IgA. IgG антитела обладают меньшей молекулярной массой, чем IgM антитела (относительная молекулярная масса 160 000), легко проникают через плаценту и являются основной причиной гемолитической болезни у плода [68,92,99,110,117].

Выявить антиэритроцитарные антитела можно при помощи антиглобулинового теста (проба Кумбса) в классическом варианте или с

использованием диагностических карт микротипирующей гелевой технологии ДиаМед: при подозрении на ГБ в крови новорожденного проводится определение антител, фиксированных на мембране эритроцитов (прямая проба Кумбса), при обследовании беременных женщин для выявления антирезус-антител используется непрямая проба Кумбса [66,107,217]. Гелевая технология позволяет выявить не только класс Ig, фиксированных на эритроцитах новорожденного, но и их субклассы, обусловившие развитие ГБН [26,62].

Об активности антител судят по их титру. Однако титр и биологическая активность антител не обязательно совпадают: титр характеризует зафиксированное количество антител в реакции с эритроцитами и не указывает на количество свободных антител в растворе, это зависит от связывающей способности антител, pH среды, температуры, числа антигенных сторон на эритроцитах [118]. Работами Л.С.Персианинова, Л.С.Волковой, З.Ф.Васильевой, A.Wiener, F.Allen, G.Tovey и др. выявлена определенная зависимость тяжести течения ГБ у ребенка от характера и титра антител у матери, однако вопрос о связи титра антител с тяжестью ГБП остается дискуссионным до настоящего времени. По данным F.Arias, существует выраженная корреляция между временем появления антител и их титром и тяжестью ГБ только при первой беременности, при которой выявлена сенсibilизация. При тяжелой форме ГБ чаще отмечается появление антител в начале беременности, высокий титр антител и нарастание его во время беременности. Прогностически неблагоприятным является значительное повышение или снижение титра антител, выявленное в процессе динамического наблюдения, а также «скачущий титр», что может свидетельствовать о нарастании иммуногематологического конфликта матери и плода [7,26,54,107,109,112,118]. Однако титр антител не всегда отражает степень тяжести ГБ, т.к. во многих случаях выраженной сенсibilизации и даже при нарастании титра антител рождается ребенок с резус-отрицательной кровью. Уровень гемолиза эритроцитов плода и новорожденного зависит от

специфичности антител, их концентрации, срока беременности, при котором начали действовать антитела, а также от выраженности антигенов на эритроцитах и способности плаценты осуществлять защитную функцию. Для оценки степени активности антител существует метод определения цитотоксичности антител (АДСС), по мнению P.L.Mollison, являющийся лучшим неинвазивным тестом в оценке тяжести ГБ [10,96,118,205].

Таким образом, величина титра антител не может служить достоверным показателем тяжести заболевания плода, а является лишь указанием на возможность развития гемолитической болезни и на необходимость проведения других лечебно-профилактических мероприятий [109,118,203].

На протяжении изучения ГБ плода и новорожденного существовало несколько теорий патогенеза. Еще в 40-х годах прошлого столетия P.Levine и A.Wiener сформулировали гипотезу о прямом разрушающем воздействии изоантител беременной на эритроциты плода. В начале 60-х годов Ф.Бернет высказал предположение, что при изоиммунном конфликте через плаценту в организм плода могут проникать иммунокомпетентные клетки матери, которые приживаются здесь и синтезируют антитела, повреждающие затем ткани ребенка, т.е. речь идет об образовании химеры, и патогенез ГБН оказывается близким реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Активно изучали роль циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в патогенезе ГБ [38]. Исследования, проведенные в середине 90-х годов, показали, что в ходе изоиммунологического конфликта иммунная система плода, даже недоношенного, способна к выраженному и разностороннему иммунному ответу, были получены доказательства невозможности участия РТПХ в трактовке ГБН и несущественной роли ЦИК [32,182]. Полученные данные соответствовали трактовке ГБН как гуморальной цитотоксической реакции, с позиций которой в настоящее время рассматривается патогенез ГБ (реакции гиперчувствительности II типа по Кумбсу и Джеллу): связывание антител с антигеном, экспонированным на поверхности клетки, может вызвать ее

повреждение активированными макрофагами. Это происходит в результате снижения поверхностного заряда клетки, связывания фагоцитов с Fc-фрагментами антител или с присоединившимся к клетке C₃-компонентом комплемента. Непосредственное повреждение мембраны вызывают компоненты C₈ и C₉, образующиеся в результате активации комплемента. Для лизиса одного эритроцита достаточно образование одного мембраноповреждающего комплекса [104,105,151].

При попадании антигена в кровоток матери через определенное время (от 6 до 12 месяцев) наблюдается первичный иммунный ответ, заключающийся в появлении антител IgM, не проникающими через плацентарный барьер; этим объясняется возможность профилактического введения антирезус-иммуноглобулина матери вскоре после родов (или самопроизвольного/искусственного прерывания беременности) с целью блокирования иммунного ответа [3,7,8,117,118]. Вторичный иммунный ответ возникает, как правило, при повторной беременности: даже при незначительном поступлении через плаценту эритроцитов плода может образоваться большое количество антител, представленных IgG, свободно проникающими через плацентарный барьер. Антитела окружают эритроциты плода, делая их чувствительными к разрушающему действию ретикуло-эндотелиальной системы. IgG участвуют в реакции агглютинации, преципитации, иммунном лизисе, фиксации комплемента [3,7,66,68,92,117]. IgG состоят из 4 субклассов, которые значительно отличаются по степени их агрессивности к эритроцитам. При резус-несовместимости чаще образуются агрессивные IgG3 и IgG1, которые обладают способностью легко взаимодействовать с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток и активировать каскад протеолитических реакций, осуществляемых системой комплемента [92,104,216]. АВ0-ГБН обусловлена преимущественно IgG₂, плохо фиксирующими комплемент и слабо опсонизирующими в процессе фагоцитоза [66,69,70,92,116,134].

Продолжает изучаться роль гиперчувствительности замедленного типа в патогенезе ГБН. Установлено, что у детей с ГБН имеется повышенное количество аутогемолизирующих клеток в крови, активирована Т-лимфоидная система. Вероятно, у части детей в патогенезе ГБН участвуют и материнские сенсibilизированные лимфоциты, попавшие в кровоток плода: полагают, что отечная форма ГБН обусловлена материнскими Т-киллерами, вызвавшими реакцию «трансплантат против хозяина», а также материнскими антителами к тканям плода [145].

Таким образом, проникновение материнских антиэритроцитарных 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. Компенсаторно в кровотоке у плода повышается уровень эритропоэтина, что стимулирует гемопоэз и приводит к появлению очагов 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. Снижается кислородная емкость крови, нарушается белково-синтетическая функция печени. Хотя непрямой билирубин, образующийся при гемолизе эритроцитов плода, интенсивно выводится через плаценту, повышение его концентрации еще больше нарушает синтез белков в печени плода. Гипопротеинемия ведет к снижению онкотического давления плазмы крови и портальной гипертензии.

Снижение кислородной емкости вследствие анемии приводит к усилению анаэробного гликолиза в тканях, ацидозу, снижению буферных резервов крови, повреждению эндотелия капилляров и развитию хронической гипоксии. Под влиянием хронической гипоксии и ацидоза происходит

компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема, и, как следствие, гипертрофия миокарда и постепенное развитие сердечной недостаточности. Повышается центральное венозное давление, что затрудняет ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам и отток интерстициальной жидкости. Накапливается жидкость в тканях и серозных полостях плода, развивается генерализованный отек – анасарка [3,7,48,81,92,109,110,117,118]. При отсутствии адекватного лечения анемии плод погибает внутриутробно[134].

Если прогрессирующая анемия представляет опасность для развития и жизни внутриутробного плода, то гипербилирубинемия, возникающая вследствие повышенного гемолиза эритроцитов, может привести к необратимому повреждению клеток мозга новорожденного ребенка. В генезе гипербилирубинемии при ГБ значение имеет не только активный гемолиз, но и нарушение функции печени (снижение активности ферментативных систем, ответственных за транспорт, конъюгацию и экскрецию билирубина, альбуминсинтетической функции). Токсическое влияние непрямого билирубина (НБ) (естественный изомер билирубина, образующийся в клетках моноцитарно-макрофагальной системы) на клетки мозга состоит в том, что прекращается образование соединений, богатых энергией АТФ, как последнего звена энергетического метаболизма; клетки ганглиев, лишенные энергии, отмирают, фагоцитируются и заменяются глиозным рубцом [20,63,99,109-111,145].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о токсическом поражении сердца при ГБ, гистологически подтверждающемся явлениями дегенерации и вакуолизации мышечных волокон миокарда, отека стромы, наличием небольших очагов некроза, расширением мелких коронарных сосудов, набуханием их эндотелия [102]. По мнению Ф.З.Миерсон (1983), в повреждении сердечной мышцы важную роль играет чрезмерная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) под действием железосодержащих

продуктов распада эритроцитов[67]. У детей с высоким уровнем билирубина наблюдается снижение показателей систолической функции и нарушение фазы реполяризации миокарда левого желудочка; восстановление систолической функции левого желудочка у таких детей происходит на второй неделе после рождения, а показатели фазы реполяризации нормализуются только к концу неонатального периода [102,133]. Проведение ЗПК оказывает положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) новорожденных – улучшаются процессы метаболизма, уменьшаются признаки гипоксии миокарда [29,30].

Патоморфологические изменения в печени проявляются в виде увеличения органа, отека тканей, смазанности трабекулярного строения, дистрофических изменений и некроза гепатоцитов, гемосидероза, фиброза различной степени выраженности [118].

Гистологическими исследованиями обнаружены изменения в органах лимфоидной системы. При желтушной форме выявлены гистиоцитоз синусов, скопления лимфоцитов в лимфоузлах, напоминающих фолликулы, активация лимфоцитов с образованием бластов в лимфоузлах и селезенке, в бластах обнаружен синтез иммуноглобулинов; отмечен интенсивный фагоцитоз эритроцитов макрофагами селезенки, костного мозга, лимфоузлов и печени, в макрофагах при этом образуется большое количество гемосидерина. При проведении реакций люминисценции обнаружено свечение эритроцитов в тканях, особенно селезенки, что свидетельствует о фиксации на них иммуноглобулинов и комплемента. При отечной форме происходит тяжелое угнетение лимфоидной системы с опустошением лимфоузлов, исчезновением фолликулов в селезенке и развитием экстрамедуллярных очагов кроветворения [38].

Метаболические изменения у новорожденных с ГБ (активно изучались в 70-е гг. XX века) являются результатом гипоксии, развивающейся вследствие анемии, приводящей к активации процессов анаэробного гликолиза и

перекисного окисления липидов, а также нарушения функции печени. Гиперферментемии, сопровождающие различные патологические процессы, являются одним из первых признаков нарушения клеточной проницаемости. Было выявлено снижение содержания общего белка, альбуминов, железа, меди, марганца в сыворотке крови, повышение уровня печеночных ферментов (лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, урокиназы, альдолазы и холинэстеразы), уровней АСТ и АЛТ по сравнению со здоровыми детьми (не выходящее за границу нормы), показатели кислотно-основного состояния (КОС) свидетельствовали о наличии метаболического ацидоза (степень которого коррелировала с тяжестью ГБ) [11,34,37,129]. Авторами более поздних исследований отмечено достоверное повышение гаммаглутамилтранспептидаз и малонового диальдегида по сравнению с детьми без синдрома желтухи, что свидетельствует о выраженности мембранодеструктивных и холестатических явлений у детей с ГБН [34].

При исследовании системы гемостаза у плодов с ГБ выявлены более активный процесс свертывания крови и напряженный фибринолиз, зависящие от степени тяжести ГБ: разрушение эритроцитов сопровождается выделением большого количества тромбопластинового фактора, который еще внутриутробно стимулирует развитие I фазы ДВС-синдрома, следствием чего является истощение факторов свертывания крови [11,39]. У детей с тяжелыми формами ГБН определяется низкий уровень в плазме крови прокоагулянтов, синтез которых осуществляется в печени [145].

Классификация ГБН предусматривает вид конфликта (несовместимость эритроцитов матери и плода по резус-фактору, несовместимость по АВ0, несовместимость по редким факторам крови), клинические проявления заболевания (отечная форма, желтушная и анемическая), степень выраженности основных патогномоничных признаков болезни – желтухи и анемии (легкая, средней тяжести и тяжелая степень) и наличие осложнений (ядерная желтуха, билирубиновая энцефалопатия, геморрагический синдром,

поражение печени, сердца, надпочечников и др., синдром «сгущения желчи»).

Степень тяжести ГБ определяется клиническими проявлениями и уровнями гемоглобина (Hb) и билирубина (Bi) при рождении [84,118,145].

Отечная форма (гемолитическая анемия с водянкой) – наиболее тяжелая форма ГБН, составляющая 2% случаев, развивается при раннем начале гемолиза (с 18-22 недели беременности), при данной форме возможна антенатальная гибель плода в сроке до 30 недель. У выживших после активного лечения детей (около половины детей умирают в первые дни жизни) нередко развиваются тяжелые неонатальные инфекции, энцефалопатия, цирроз печени [3,9,84,89,142,145].

Желтушная форма (гемолитическая анемия с желтухой) – наиболее часто встречающаяся форма ГБН, составляющая 88% случаев, гемолиз начинается незадолго до родов. Корреляционной связи между выраженностью анемии и гипербилирубинемии нет. Примерно в 20% случаев повышение уровня билирубина не достигает величин, угрожающих жизни, и необходимости в ОЗПК нет. При несвоевременно начатом или неадекватном лечении желтушная форма может привести к тяжелому осложнению со стороны ЦНС – билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухе, в дальнейшем – к инвалидизации ребенка (хореоатетозу, параличам, парезам, глухоте, гиперкинетической форме ДЦП, грубой задержке психического развития); возможен летальный исход на фоне появления геморрагического синдрома, расстройств сердечной деятельности и дыхания [83,84,99,111,118,145,146,207]. Своевременное проведение операции заменного переливания крови (ОЗПК) может спасти ребенка от тяжелых психоневрологических нарушений, так как в фазе билирубиновой интоксикации поражение ядер мозга обратимо [193,223]. Другим осложнением желтушной формы является синдром «сгущения желчи» (неонатальный холестаз), связанный с нарушением экскреторной функции гепатобилиарной системы на фоне гипербилирубинемии вследствие значительного изменения

коллоидных свойств желчи, повышения ее вязкости, непосредственного токсического действия билирубина на мембраны гепатоцитов и митохондрий клеток; в большинстве случаев отмечается обратное развитие холестаза [5,20,47,84,99,145].

Анемическая форма (гемолитическая анемия без желтухи и водянки) – наиболее легкая форма заболевания, составляющая 10% случаев, развивается при поступлении небольших количеств материнских антител в кровотока плода незадолго до родов, гемолиз не носит интенсивного характера [9,59,110,111,145]. При ГБН по Kell-антигену наблюдается гипорегенеторная анемия (нет ретикулоцитоза и нормобластоза), что объясняется торможением функции костного мозга [116,191,197,199,222].

Клиническая картина ГБН по АВ0-системе имеет некоторые характерные отклонения в развитии, обусловленные поздним появлением и сильно варьирующей интенсивностью гемолитической реакции. Почти никогда анемия тяжелой формы не развивается у плода и в антенатальном периоде не угрожает ребенку. Желтушная форма развивается только у доношенных новорожденных и лишь в исключительных случаях – у недоношенных. Гемолизу подвергается только часть эритроцитов в кровотоке новорожденного, вследствие чего интенсивность желтухи не достигает такой степени тяжести, как при резус-конфликте. Но иногда уровень билирубина может быть значительно повышенным, что требует проведения ОЗПК. Развитие вторичной анемии в течение болезни наблюдается исключительно редко. Клиническая картина, связанная с АВ0-несовместимостью, при последующих беременностях не ухудшается [84,99,111,224].

При постановке диагноза ГБ после рождения ребенка принимаются во внимание следующие факторы: несовместимость крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, данные семейного анамнеза матери (мертворождения, медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, гемотрансфузии, наличие предыдущих детей с ГБН), клинические проявления

заболевания при рождении или вскоре после рождения (желтуха, анемия, гепатоспленомегалия), лабораторные данные (положительная прямая проба Кумбса, эритробластоз, ретикулоцитоз, повышение уровня НБ, почасовой прирост $\text{НБ} > 9 \text{ мкмоль/л}$, псевдогиперлейкоцитоз за счет избытка эритробластов и нормобластов), наличие титра антиэритроцитарных антител в крови матери [9,84,99,145].

Диагностировать ГБ тяжелого течения можно антенатально. Обследование в антенатальном периоде направлено на выявление степени сенсибилизации, раннюю диагностику ГБП, проведение лечебных мероприятий и определение оптимальных сроков родоразрешения [54,99,116].

Определенное значение для прогноза имеет генотип отца ребенка относительно резус-антигена: вероятность возникновения ГБ в 4 раза больше при гомозиготном типе крови отца [118]. В настоящее время разработаны технологии, позволяющие с точностью до 96% определить резус-принадлежность плода по плодовой ДНК в крови матери, слизи из цервикального канала, в геномах бластомеров при проведении программы ЭКО, что важно в прогнозировании ГБН; внедрение этой методики позволит значительно снизить риск развития ГБ [109,116,118,165,168,169,221].

Все методы антенатальной диагностики ГБП делятся на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивным методам относят изучение анамнеза, определение титра резус-антител, определение резус-принадлежности плода по крови матери (слизи цервикального канала), ультразвуковые и доплерометрические исследования, исследование сердечной деятельности и биофизического профиля плода [3,24,54,74,109,110,116,119,120,124,125,203,227]. Наибольшую диагностическую ценность имеет доплерометрическая оценка кровотока в средней мозговой артерии у плода: при анемии у плода максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии выше, чем у здорового плода того же гестационного возраста (в связи с развитием гипердинамического состояния кровообращения). Этот критерий, оцененный в

динамике, используется как дополнительный маркер тяжелых форм анемии у плода и является решающим в тактике перехода от неинвазивных методов диагностики ГБП к инвазивным [3,92,109,116,160,166,173,194,196,206,226]. Метод имеет принципиальное значение при Kell-сенсibilизации, поскольку в ее патогенезе ведущим фактором является угнетение гемопозза (диагностировать заболевание методом амниоцентеза с использованием шкалы Lilly не представляется возможным) [91].

Инвазивными методами являются амниоцентез и кордоцентез [2,3,4, 49,54,108-110,116-118,158,176,191,209].

Метод кордоцентеза (пункция сосудов пуповины под ультразвуковым контролем) в настоящее время является наиболее точным для выявления ГБП и степени ее тяжести, позволяющим перейти к оперативному лечению ГБП путем внутриутробного внутрисосудистого переливания крови [118,196,218].

Внутрисосудистое переливание крови (ВПК) плоду (используется с 1981г.) – единственный патогенетически обоснованный метод лечения ГБП, поскольку устраняет анемию, препятствует развитию отечной формы, позволяет пролонгировать беременность и в 70-80% случаев избежать гибели детей от тяжелой формы ГБ. ВПК можно проводить неоднократно до 34 нед. беременности, после 34 нед. при отягощении течения ГБП решается вопрос о досрочном родоразрешении [54,56,73,109,110,116,171,208]. Тяжелая анемия развивается примерно у 25% всех плодов, имеющих риск развития иммунного ответа, при этом оставшиеся 75% плодов не требуют проведения инвазивных вмешательств [195]. Перинатальные потери, связанные с ВПК, составляют 2-10% [7,56].

В НИИ им. Д.О. Отто РАМН (г. Санкт-Петербург) в 1990г. предложена методика сочетанного переливания отмытых донорских эритроцитов и 20%-го альбумина, что позволяет существенно повысить эффективность лечения плода, особенно при исходных явлениях отека [3,118]. В ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России операции ВПК проводятся с 2008 года

(проведено более 60 операций).

С целью снижения степени сенсибилизации при невозможности проведения ВПК возможно проведение плазмафереза или гемосорбции [55,56,110,138]. Методов этиопатогенетической терапии ГБП в начальной стадии развития не существует [3]. Десенсибилизирующая терапия и пересадка кожного лоскута отца в настоящее время практически не используется в связи с их низкой эффективностью [54,109,187]. В последнее время уделяют большое внимание использованию больших доз иммуноглобулинов для подавления продукции собственных антител, что позволяет избежать развития тяжелых форм заболевания и очень раннего родоразрешения [116,181].

При лечении ГБН любого генеза необходимо решать 2 основные задачи: недопущения токсических концентраций непрямого билирубина в крови и своевременной коррекции анемии. С позиции доказательной медицины выделяют 3 основных метода лечения непрямой гипербилирубинемии: заменное переливание крови, фототерапия (ФТ), внутривенное введение стандартных иммуноглобулинов [6,84,86].

Операция заменного переливания крови применяется с 1947 года и является эффективным способом лечения ГБН, препятствующим развитию билирубиновой энцефалопатии и инвалидизации ребенка, при котором из организма удаляются свободные антиэритроцитарные антитела (тем самым в значительной степени останавливается дальнейший гемолиз) и непрямой билирубин, а также проводится коррекция анемии (при ее наличии) [66,99,110,118,176,178]. ОЗПК показана при отечной форме ГБН и при неэффективности ФТ для лечения желтушной формы [6,44,84,145,155].

Абсолютным показанием для заменного переливания крови (ЗПК) в России у доношенных детей является гипербилирубинемия выше 342 мкмоль/л, темп нарастания билирубина выше 9,0 мкмоль/л и уровень его в пуповинной крови выше 60 мкмоль/л [145]. По данным других авторов, раннее

ЗПК проводится при содержании общего В_i в пуповинной крови более 100 мкмоль/л, скорости почасового прироста – более 10 мкмоль/л у доношенного ребенка и 8 мкмоль/л – у недоношенного [110]. У недоношенных новорожденных ЗПК проводится при более низких уровнях НБ, зависящих от веса новорожденного и его возраста. При появлении симптомов билирубиновой интоксикации ЗПК проводится экстренно при любом уровне билирубина [28,99,110,111,145].

Операцию ЗПК проводят по стандартному протоколу. Учитывая возможное заражение ВИЧ и другими вирусами, тропными к лимфоцитам, для ее проведения вместо эритроцитарной массы используют отмытые и свежезамороженные эритроциты [84,106,145]. ЗПК является инвазивной процедурой, при которой могут развиваться осложнения: сердечные, сосудистые, инфекционные, некротизирующий энтероколит, анемия, геморрагический синдром, метаболические нарушения, гипотермия, иммуносупрессия, трансфузионные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина». Летальность при ЗПК составляет 0,1-1,0% [6,44,86,118,145,147].

Плазмаферез и гемосорбция в настоящее время широко не используется, т.к. не показали своего преимущества перед ЗПК, а степень их инвазивности остается достаточно высокой. В литературе имеются данные о положительном эффекте гипербарической оксигенации при лечении детей с ГБН [98,118,145].

Фототерапия – единственный метод консервативного лечения непрямой гипербилирубинемии, эффективность которого общепризнана. После введения этого метода необходимость в ЗПК снизилась на 40% [9,145,202]. Суть метода заключается в том, что для снижения уровня НБ и уменьшения его кишечнo-печеночной циркуляции в организме, тело новорожденного подвергают воздействию излучения ламп, спектр испускания которых частично соответствует спектру поглощения билирубина (синяя область спектра с длиной волны 460 нм). Под воздействием света происходит фотохимическая

реакция с образованием люмирубина и других фотоизомеров билирубина, не оказывающих нейротоксического действия и быстро выводящихся из организма с мочой и калом. Показания к ФТ определяются по специально разработанным таблицам и шкалам, режим проведения зависит от степени тяжести ГБН, уровня билирубина и его почасового прироста, длительность определяется эффективностью – темпами снижения НБ в крови. Для повышения эффективности ФТ используются специальные фиброоптические устройства – «светящиеся» матрацы и одеяла, внутри которых находятся диоды галогеновых ламп. К важным мерам, направленным на выведение НБ во время ФТ, относится поддержание водного баланса для обеспечения адекватного диуреза и стимуляция дефекации (с целью уменьшения кишечнo-печеночной циркуляции билирубина), поэтому ФТ сочетается с проведением инфузионной терапии [84,88,99,118,145,152,201,215].

Эффективность применения препаратов, адсорбирующих в кишечнике НБ (холестирамин, агар-агар, активированный уголь), не доказана. Фенобарбитал, применявшийся с целью повышения активности гамма-глутамилтрансферазы печени, в настоящее время не используется в связи со значительно отсроченным эффектом и угнетающим действием на ЦНС [145].

Учитывая высокую инвазивность операции ЗПК – для предупреждения одного случая ядерной желтухи необходимо провести 2140 ЗПК, при 1% летальности от ЗПК риску смерти в этом случае подвергается 21 новорожденный – важно использовать любую возможность для уменьшения ее частоты [6,111,118]. Таким альтернативным методом терапии может быть лечение высокими дозами стандартных внутривенных иммуноглобулинов (Ig). При проведении рандомизированных контролируемых исследований в 1995-2003 гг. (T.Dagoglu, L.Voto, R.Gottstein, R.Cooke) было убедительно показано, что при лечении ГБН внутривенное введение Ig в дозе 800 мг/кг сутки в течение 3 дней, в сочетании с ФТ почти вдвое снижает срок госпитализации и значительно уменьшает объем трансфузионной терапии, в том числе ЗПК

[6,44,86,118,145,160,180]. Это связано со способностью Ig в высоких дозах блокировать Fc-рецепторы и предотвращать гемолиз эритроцитов и гипербилирубинемии [40,118,154,156,220]. К побочным эффектам иммуноглобулинотерапии относятся возможный гемолиз, обусловленный наличием анти-B и анти-A антител, аллергия, риск передачи инфекции [44,84,86,118].

Несмотря на высокую эффективность консервативных методов лечения ГБН (ФТ, Ig), пока нет метода, который смог бы полностью ликвидировать необходимость ЗПК при лечении ГБ [145].

При развитии поздней анемии у детей с ГБН (гипоэритропоэтическая и гипорегенеторная) используют рекомбинантный эритропоэтин, при выявлении дефицита железа добавляют к терапии препараты железа, применяют витамин Е в качестве стабилизатора мембран эритроцитов, фолиевую кислоту [23,58,84,93,145,174,186].

При развитии холестаза у части детей показано использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты – урсосан, урсофальк. Урсодезоксихолевая кислота является нетоксичным соединением, экстрагируется в печени, связывается с глицином и таурином и выделяется из печени в желчь. Холеретический эффект обусловлен вытеснением пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, стимуляцией экзоцитоза в гепатоцитах и уменьшением концентрации гидрофобных желчных кислот, индукцией бикарбонатного холереза и усиления выведения гидрофобных желчных кислот в кишечник [43,149,179].

Остается дискуссионным вопрос о грудном вскармливании. Ранее считали, что в связи с присутствием в молоке противорезусных антител прикладывать к груди новорожденных можно только через 1-2 недели после рождения. По мнению А.А.Баранова (2002), раннее прикладывание к груди не приводит к более тяжелому течению заболевания, т.к. антирезус-антитела,

содержащиеся в молоке, разрушаются соляной кислотой и ферментами желудочно-кишечного тракта и не оказывают гемолизирующего действия. Н.П.Шабалов (2006) не разделяет этой точки зрения и рекомендует прикладывать ребенка к груди после исчезновения критических цифр билирубина – обычно с конца 1-й недели под контролем уровня билирубина и ретикулоцитов у ребенка [9,111,145].

Таким образом, современный комплекс терапии ГБ позволяет предотвратить внутриутробную гибель плода и пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода (ВПК), понизить гемолиз (Ig внутривенно, ЗПК), удалить излишки билирубина (ЗПК, гемосорбция, плазмаферез), снизить кишечно-печеночную циркуляцию (ФТ, очистительная клизма), профилактировать развитие тяжелой поздней анемии (рекомбинантный эритропоэтин в сочетании с препаратами железа, витамин Е, фолиевая кислота) и холестаза (урсодезоксихолевая кислота).

Неспецифическая профилактика заключается в проведении гемотрансфузий только с учетом Rh-фактора, предупреждении аборт, комплексе социальных мер по охране здоровья женщины [9,145]. Для предупреждения резус-сенсibilизации всем женщинам, имеющим резус-отрицательную принадлежность крови, в первые 72 часа после родов резус-положительным плодом или в случае любого прерывания беременности необходимо вводить дозу анти D-резусного иммуноглобулина [84,212]. Внедрен в клиническую практику новый иммуноглобулин человека антирезус производства США, разрешенный к применению во время беременности [54,109,161,167]. Однако резус-ГБН не может быть полностью искоренена применением анти-D-иммуноглобулина, т.к. по данным J.M.Bowman (1990), риск резус-сенсibilизации не может быть снижен более чем 1:10000 беременных. Специфической профилактики АВ0-сенсibilизации не существует [118,145].

1.2. Состояние здоровья детей раннего возраста, перенесших гемолитическую болезнь новорожденного

Наблюдение детей, перенесших ГБН, в катамнезе показывает, что физическое и психомоторное развитие большинства их соответствует возрастным нормам и только у 4,9% отмечают отставание в физическом развитии [46,109,112,117,145]. Однако, данные Г.М.Савельевой (2006) свидетельствуют о возможном тяжелом поражении ЦНС, обусловленном непосредственно ГБ (3 из 87 наблюдаемых детей), с формированием к году жизни ДЦП [109]. Характерным для детей с ГБ является формирование минимальных мозговых дисфункций в форме астеноневротического синдрома как результат перенесенных перинатальных повреждений мозга, частота которых достоверно выше у детей от иммуноконфликтных беременностей [45,46,97,99,109,117,170]. Отдаленным осложнением может быть нарушение слуха вследствие перенесенной билирубиновой интоксикации [99,211].

Остаточные явления неонатального холестаза могут сохраняться в течение длительного времени – до 6-8 месяцев и проявляться дисфункциями гепатобилиарной системы. При данной патологии отмечается увеличение концентрации холестерина, β -липопротеидов, желчных кислот и повышение уровня ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [9,20,87].

Частным осложнением является вторичная анемия (встречается преимущественно при резус-ГБН), развивающаяся в возрасте 1-3 месяца [99,112,117,145]. Одни авторы считают, что она возникает вследствие продолжающегося гемолиза эритроцитов [99], другие связывают ее с временно сниженной активностью эритропоэза, дефицитом витамина Е и железа [145,153].

Дети, перенесшие ГБН, составляют группу риска по формированию лимфатико-гипопластической и экссудативно-катаральной аномалии конституции. Исследования, проведенные многими авторами, показали, что

дети от гетероспецифической беременности в 27,5 - 75,4% случаев имеют аллергические заболевания (от легких форм диатеза до тяжелых, с явлениями отека, астматического бронхита), составляют группу риска по соматической заболеваемости, в 27,9 - 40% случаев попадают в группу часто болеющих детей [9,25,46,101,110,112,117,131,132,148]. По данным Н.П.Шабалова (2006), «индекс здоровья» у детей с ГБН на первом году жизни составляет 12% [145]. Все авторы сходятся во мнении, что причина формирования этих патологических состояний кроется в своеобразии иммунологических реакций у детей, перенесших ГБН.

1.3. Особенности иммунологического статуса детей с ГБН в динамике первого года жизни

Становление и созревание иммунной системы и факторов неспецифической защиты начинается с ранних этапов эмбрионального развития, продолжается в течение всего периода беременности и после рождения. При этом отмечается как генетическая предопределенность событий, так и воздействие различных факторов внешней среды [45,99,143]. От состояния иммунной системы, ее адаптационных возможностей зависит адекватность реагирования организма на генетически чужеродные агенты и вероятность развития аллергических, инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [114]. По значимости для становления иммунной системы перинатальный период уникален: в это время происходит созревание и обучение лимфоцитов, приобретение ими свойств распознавания антигенов, формирование иммунологической памяти, цитотоксичности, феномена иммунологической толерантности, становление адекватного иммунного ответа [21,22,123,143].

Иммунологические взаимоотношения матери и плода характеризуются динамическим равновесием, при котором плод получает пассивный иммунитет от матери и одновременно развивает собственную иммунную компетентность,

и являются главным условием становления системы иммунитета ребенка [103,113,122,141].

Развитие плода в матке представляет собой иммунологический парадокс: плод содержит отцовские, чужеродные матери антигены и с иммунологической точки зрения может считаться аллотрансплантатом, который по законам трансплантологии должен быть отвергнут организмом матери [68,135]. Толерантность к плоду является мультифакторным феноменом, природа которого продолжает изучаться [100,141,150]. Беременность сопровождается изменением состояния иммунной системы, направленным на сохранение плода, а плод уже на ранних стадиях эмбриогенеза обладает довольно выраженной иммунокомпетенцией [45,99,100,103,123,150,182].

Согласно одной из гипотез, матка является привилегированным органом, в котором плод отделен от матери плацентой, обладающей уникальными свойствами: на синцитиотрофобласте не экспрессированы классические молекулы комплекса гистосовместимости (МНС), присутствуют неполиморфные неклассические молекулы МНС, которые регулируют работу натуральных киллеров (NK) матери. Кроме того, клетки плаценты продуцируют иммунорегуляторные цитокины (IL-10, IL-4), влияющие на лимфоциты матери [103,134,135].

Нарушение иммунных взаимосвязей в системе «мать-плацента-плод» является одним из основных механизмов нарушения формирования иммунной системы в раннем онтогенезе, а в постнатальном периоде может привести к изменению иммунологической реактивности ребенка [41,68,101,122,141].

Иммунная система плода приобретает иммунокомпетенцию в ранней стадии онтогенеза – 14-16 неделя (способность к синтезу иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, к ответу Т-лимфоцитов на стимулирование неспецифическими и антигенными факторами) и по ряду параметров созревает спонтанно в процессе беременности (число В-

лимфоцитов). Однако развитие других функций (например, синтез иммуноглобулинов) остается на низком уровне. Это объясняется тем, что клетки иммунной системы плода находятся в неактивном состоянии, вследствие ограниченной антигенной стимуляции внутри матки [45,68,99,123]. При появлении антигенных стимулов начинается преждевременное функционирование иммунной системы и синтез неспецифических факторов защиты, о чем свидетельствует обнаружение повышенного содержания IgM и IgA, не проходящих через плаценту, у новорожденных от матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями и родившихся от иммуноконфликтной беременности [45,123].

В литературе есть данные о том, что плоды, развивающиеся в условиях иммуноконфликтной беременности, демонстрируют выраженный ответ со стороны ключевых цитокинов Т-хелперного ответа (как Th-1 – IL-2, так и Th-2 – IL-4); аналогичная реакция иммунного ответа прослеживается у плодов от женщин с атопией [103]. Эти данные, возможно, помогают объяснить повышенную частоту аллергической патологии у детей, перенесших ГБН.

Период новорожденности считается первым критическим периодом, когда развитие механизмов иммунитета происходит наиболее стремительно и во многом определяет функционирование иммунной системы в дальнейшем [16,17,36,123]. Состояние иммунной системы новорожденного не является иммунодефицитным, он обладает широким набором неспецифических и специфических иммунологических реакций, большинство существующих механизмов направлены на сдерживание избыточного и постепенное формирование нормэргического иммунного ответа [12,21,22,35,36,94,95, 123, 127,128,140,162].

Относительное количество Т-лимфоцитов крови новорожденного ниже, чем у взрослых, однако их абсолютное количество выше. Т-лимфоциты обладают достаточной способностью к бласттрансформации, но цитотоксическая активность их снижена. Соотношение Т-хелперов и Т-

супрессоров увеличено вследствие преобладания Т-хелперов, однако среди Т-хелперов преобладают наивные, не участвовавшие ранее в иммунном ответе Т-лимфоциты, выполняющие роль индукторов супрессорных механизмов.

Количество В-лимфоцитов также значительно превышает уровень взрослых, однако функциональная активность их резко ограничена. У новорожденных преобладают незрелые В-лимфоциты с высоким уровнем экспрессии поверхностной молекулы sIgM и отсутствием sIgD (у взрослых отмечается обратное соотношение). Связывание антигена с поверхностным sIgM ведет к апоптозу незрелых В-лимфоцитов и выработки иммуноглобулинов не происходит. Однако в периферической крови новорожденного содержится и небольшой процент зрелых В-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности достаточное количество sIgD. Низкие дозы антигенов, вводимых новорожденным, могут быть достаточными только для примирования зрелых В-лимфоцитов, что вызывает гуморальный ответ. Если же доза антигена превышает определенный порог, то большинство незрелых В-предшественников погибает путем апоптоза, а у зрелых развивается анергия. В-лимфоциты новорожденных лишены второго сигнала при кооперации с неонатальными Т-клетками, что снижает способность В-лимфоцитов к изотипическому переключению классов иммуноглобулинов и способность Т-лимфоцитов к дифференцировке в Т-хелперы 1-го типа (Th1), усиливающие макрофагальные реакции.

Иммуноглобулины новорожденного представлены преимущественно IgG, получаемыми от матери трансплацентарно (при этом IgG₂ плохо проникают через плацентарный барьер). Уровень собственной продукции IgG, IgA, IgM, IgE у новорожденного крайне низкий. Плод способен к синтезу собственных антител, которые независимо от природы антигенной стимуляции являются полиреактивными IgM. Причиной сниженной продукции антител у новорожденного является недостаточный опыт иммунной системы в отношении антигенов. Обнаружение у новорожденного повышенного уровня

IgM является показателем внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы [1,17-19,45,53,57,68,75,85,99,108,123,127,162,172,210,225,228].

Литературные данные об особенностях иммунологического статуса детей с ГБН основываются, в основном, на исследованиях клеточного и гуморального иммунитета, проведенных в 60-70-е годы прошлого века. При проведении реакций бласттрансформации лимфоцитов – РБТД с фитогемагглютинином и митогеном лаконоса, спонтанного розеткообразования – Е-РОК было выявлено снижение уровня гемолитического комплемента, наличие дисиммуноглобулинемии у детей с ГБН при рождении. Авторами более поздних работ по этой проблеме установлено изменение в гуморальном и клеточном звене иммунитета у детей с ГБН как в периоде новорожденности, так и в течение первого года жизни [131,169].

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов выявило сниженное содержание IgG, наличие IgA и повышенное количество IgM у новорожденных с ГБ по сравнению со здоровыми детьми. Снижение концентрации IgG большинством авторов объясняется участием в реакции антиген-антитело при наличии изоиммунного конфликта [123,131], повышение уровня сывороточного IgM и наличие IgA – ранней стимуляцией гуморального иммунитета плода антиэритроцитарными антителами матери.

У новорожденных с ГБ значительно снижена способность В-лимфоцитов к бласттрансформации [38,45,123,131].

При исследовании неспецифических факторов иммунитета у детей с ГБН при рождении было выявлено резкое снижение титра комплемента по сравнению со здоровыми новорожденными [38,68]. С позиций современного патогенеза ГБН это можно объяснить повышенной утилизацией комплемента в реакции антиген-антитело.

Что касается особенностей клеточного иммунитета, то у новорожденных от изоконфликтной беременности было отмечено повышенное количество Т-

лимфоцитов за счет клеток-предшественников, со сниженной способностью к бласттрансформации. Одни авторы объясняют это действием сенсibilизированных лимфоцитов матери на лимфоидную ткань плода, другие – действием билирубина, который модифицирует рецепторы лимфоцитов, нарушая их взаимодействие с антигенами и неспецифическими митогенами [68].

Есть данные, свидетельствующие о повышенном содержании провоспалительных цитокинов у новорожденных с ГБ (IL-1 β , TNF- α), т.е. прослеживается склонность к Th-1 воспалительному ответу, также выявлена повышенная секреция IL-6 [103].

Известно, что слабая гуморальная иммуносупрессия, обусловленная фетопротеинами, является маркером развития синдрома иммунной недостаточности инфекционного генеза и гипогаммаглобулинемии у новорожденного ребенка. Слабая гуморальная иммуносупрессия была выявлена у матерей, дети которых имели ГБН. В дальнейшем на первом году жизни у этих детей определялся высокий инфекционный индекс [143].

Формирование иммунологической реактивности у детей с ГБН в постнатальном периоде тоже имеет свои особенности. По данным С.К.Ткаченко (1986), уровень IgG в возрасте 1 месяца превышал возрастную норму, однако в течение первого года жизни он был ниже, чем у здоровых детей (наиболее низкий – в возрасте 3 месяцев). Характерным было уменьшение концентрации IgA на протяжении всего первого года жизни. Концентрация IgM у обследуемых детей в возрасте 1 месяца существенно не отличалась от показателей у здоровых детей, но в последующем была значительно сниженной. Изучение клеточного звена иммунитета показало, что с месячного возраста, в течение первого года жизни наблюдалась гиперреактивность Т-системы, характеризовавшаяся увеличением количества Т-лимфоцитов и их активности.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у детей, перенесших

ГБН, становление иммунитета отличается от такового у здоровых. Своеобразие его состоит в том, что после внутриутробной антигенной стимуляции в дальнейшем отмечается угнетение синтеза IgA, нарушение синтеза IgM и уменьшение синтеза IgG. Это выражается в дисиммуноглобулинемии, которая может быть скрытой, однако у части детей наблюдаются ранние проявления аллергического диатеза, повышенная заболеваемость вирусными и бактериальными инфекциями [131].

Операция ЗПК также оказывает влияние на некоторые иммунные реакции новорожденного с ГБ. Было выявлено, что у детей после ЗПК в течение всего первого года жизни имело место торможение синтеза IgG, временно также IgA, а уровни IgM были повышенными. Существует мнение, что торможение синтеза IgG вызвано пассивно переданным IgG от донора в результате гемотрансфузии, причем торможение синтеза IgG приводит к гиперпродукции IgM [68]. С одной стороны, гемотрансфузия является трансплантацией живой ткани и нельзя исключить сенсibilизацию ребенка различными компонентами переливаемой крови [68,112,130]. С другой стороны, переливаемая в процессе ЗПК плазма является источником сывороточных факторов, встречающихся у новорожденного в пониженной концентрации (IgM, компоненты комплемента, «опсонины»), которые, по крайней мере временно, могут оказать благоприятное действие на сопротивляемость организма инфекциям. Из числа отрицательных воздействий ЗПК можно отметить достаточно редкую возможность иммунологической реакции лимфоцитов донора против реципиента: описаны 2 случая этого осложнения у новорожденных, проявившегося инфильтрацией разных органов (кожи, костного мозга, печени, селезенки и др.) лимфоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками донора [68].

Анализ литературных источников показывает, что проблема гемолитической болезни плода и новорожденного очень хорошо освещена, преимущественно, с точки зрения патогенетических механизмов заболевания,

анте- и постнатальной диагностики, клинических проявлений ГБ у плода и новорожденного и методов их коррекции. Однако остаются недостаточно изученными особенности иммунологической реактивности новорожденного и последующие этапы формирования иммунного ответа у детей, пренесших ГБН, не определены длительность течения вторичной анемии и дисфункций гепатобилиарной системы, влияние ЗПК на развитие данных патологических состояний, не отработана тактика наблюдения детей в условиях поликлинической службы.

Все вышеизложенное и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Для выполнения поставленных в работе задач было проведено обследование и наблюдение за детьми раннего возраста, перенесших гемолитическую болезнь новорождённых (2006 - 2010 гг.).

I этап исследований – методом сплошной выборки среди женщин, поступивших на обследование и подготовку к родоразрешению в акушерские клиники ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздравсоцразвития России, была сформирована группа обследуемых пациенток. Критерием включения явилось наличие титра антирезус-антител у резус-отрицательных женщин и наличие титра антигрупповых (анти-A, анти-B) антител у женщин с 0(I) Rh+ группой крови.

II этап исследований – проведено когортное обследование 81 ребёнка с ГБН, начиная с периода новорождённости до возраста 1 года.

Критерии включения новорождённых в группы исследования:

1. Гестационный возраст 35-40 недель.
2. Наличие ГБН.

Критерии исключения:

1. Несоответствие критериям включения.
2. Наличие множественных пороков развития.
3. Кровоизлияния в мозг III-IV степени.
4. Тяжёлый сопутствующий инфекционный процесс (сепсис, менингит), инфекции TORCH-комплекса.

В ходе исследований, в зависимости от вида конфликта (резус-несовместимость, АВ0-несовместимость) и необходимости проведения в процессе лечения при резус-несовместимости операции заменного переливания крови (ОЗПК), новорождённые были разделены на 3 группы:

1-я группа – новорождённые дети с ГБ по резус-фактору без ОЗПК (n=20);

2-я группа – новорождённые дети с ГБ по резус-фактору с ОЗПК (n=37);

3-я группа – новорождённые дети с ГБ по АВ0-системе (n=24).

Группу сравнения составили 32 доношенных новорождённых без ГБ – 4-я группа.

В работе использована Международная классификация болезней МКБ-10:

P55.0. Резус-изоиммунизация плода и новорождённого

P55.1. АВ0-изоиммунизация плода и новорождённого.

2.2. Методы исследования

Клинико-анамнестические: анализ медицинской документации (индивидуальные обменные карты беременных женщин, истории родов, истории болезни новорождённых, индивидуальные карты развития детей), оценка клинического состояния детей, осмотр неврологом. Физическое развитие детей оценивалось с использованием региональных нормативов по центильным таблицам и регрессионным шкалам физического развития [90].

Гематологические: клинический анализ периферической крови с подсчётом ретикулоцитов, индексов эритроцитов (MCV, MCH, MCHC, RDW) с использованием анализатора «ABX Micros 60-OT18» (Франция), подсчёт ретикулоцитов – по методике А.Я.Альтгаузена (1956) [52] .

MCV – средний объём эритроцита

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW – ширина распределения эритроцитов по объёму (ширина гистограммы, показатель анизоцитоза)

Ретикулоциты – молодые эритроциты, образующиеся после потери нормобластами ядер, их число отражает регенеративные свойства костного мозга.

Изоиммунные анемии – чаще нормохромного типа, количество ретикулоцитов увеличено [50,52,60].

Биохимические: определение уровня общего белка, глюкозы, кальция, фосфора, общего билирубина и его фракций, ферментов – аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови осуществляли оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormey» (Польша).

АСТ – катализирует обратимый перенос аминогрупп с L-аспарагиновой кислоты на α -кетоглутаровую

АЛТ – катализирует обратимый перенос аминогрупп с L-аланина на α -кетоглутаровую кислоту

ГГТ - катализирует реакцию переноса γ -глутамилового остатка глутаминовой кислоты на акцепторный пептид или на L-аминокислоту, используется преимущественно для диагностики заболеваний печени и желчных путей

ЩФ - фермент, гидролизующий эфиры фосфорной кислоты в щелочной среде, изменение активности характерно для костной патологии и заболеваний печени и желчевыводящих путей [50,52].

Иммунологические: исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, С-реактивного белка. Иммунофенотипирование лимфоцитов ($CD3^+$, $CD19^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16/56$, $CD19^+/CD23^+$, $CD3^+/CD95^+$, $CD3^+/CD54^+$) осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флуоресцеинизотиоцианатом и фикоэритрином. Анализ образца выполняли с использованием компьютерной программы «SimulSET» с автоматической установкой окна дискриминации в области гейта лимфоцитов, а также автоматической компенсацией неспецифической флуоресценции.

Исследование параметров гуморального иммунитета - количественное определение уровней сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G

проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G.Mancini et all. (1965) с использованием диагностических моноспецифических сывороток Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов [52].

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали по методу V.J.Haskova et all. (1978) в модификации Ю.А.Гриневич (1981) [50].

Определение уровня комплемента (CH50) сыворотки крови проводили методом титрования по 50% гемолизу по Л.С.Резниковой (1967). Результаты оценивали в условных единицах гемолитической активности [52].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) и иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА), согласно рекомендациям фирм-производителей, с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест». Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Молекулярно-биологические: определение антигенов возбудителей инфекций TORCH-комплекса (Herpes simplex virus, Cytomegalovirus) в плазме крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем фирмы «ДНК-технология» (Россия). Детекцию осуществляли на приборе для проведения ПЦР в режиме «реального времени» iCycler с оптической приставкой iQ5.

Биофизические: нейросонографическое (НСГ), эхокардиографическое (ЭхоКГ) и эхографическое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и вилочковой железы проводили с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS НД 15» (США) по стандартным методикам.

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось по стандартной методике в 10 отведениях с помощью электрокардиографа «Cardiovit AT-1» фирмы Schiller (Швеция).

Статистические: обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения (В.С.Мхитарян, 2005). Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) – непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат), в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия средних считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,01) [27,31]. Для определения информативности показателей и создания алгоритма диагностики нарушений применяли процедуру дискриминантного анализа, реализованного в прикладной программе «Statgraphics 2.1». Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,01$.

Кратность исследований:

- оценка клинического состояния детей – ежедневно в течение пребывания новорождённых в стационаре, в дальнейшем – ежеквартально, с осмотром невролога (в возрасте 3мес., 6мес., 9мес., 12мес.)
- клинический анализ периферической крови – в 1-е сутки жизни (без подсчета ретикулоцитов), на 12-14 сутки жизни, далее – ежеквартально
- биохимический анализ крови – на 5-7 сутки жизни, далее – ежеквартально (контроль билирубина в периоде новорождённости – по мере необходимости)
- иммунологические исследования – периферическая кровь в 1-е сутки жизни, в 6 и 12 месяцев (не ранее 1 месяца после профилактических прививок)
- ПЦР-диагностика – детям основной группы в возрасте 5-7 суток жизни
- биофизические исследования – на 12-14 сутки жизни, далее – ежеквартально.

Структура исследований

Методы	Виды
Анамнестические	Составление статистических карт Ретроспективный анализ документов (изучение обменных карт беременных, историй течения родов, историй болезни новорожденных, индивидуальных карт развития детей)
Гематологические	гемоглобин, гематокрит, индексы эритроцитов, количество форменных элементов периферической крови, формула крови
Биохимические	общий белок, билирубин и его фракции, сахар, кальций, фосфор, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, кислотно-основное состояние крови и электролитный состав
Иммунологические	ЦИКи, IgA, IgM, IgG, IgE, СРБ, CD3 ⁺ , CD19 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD16/56, CD19 ⁺ /CD23 ⁺ , CD3 ⁺ /CD95 ⁺ , CD3 ⁺ /CD54 ⁺ , CH50
Молекулярно-биологические	ПЦР (выявление ДНК-CMV и ДНК-HSV)
Биофизические	НСГ, УЗИ брюшной полости, сердца, вилочковой железы, ЭКГ, ЭхоКГ

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОЛИТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1. Состояние здоровья матерей наблюдаемых детей с ГБН

Проанализированы состояние здоровья, особенности акушерского анамнеза и течения гестационного периода у матерей наблюдаемых детей. Состояние здоровья женщин, родивших детей с ГБН, характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии. Структура соматической патологии представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура экстрагенитальной патологии у матерей наблюдаемых детей

Класс заболеваний по МКБ 10	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	2	10	11	29,76	10	41,7	5	15,6	$p_{1-3}=0,04$
Класс IX. Болезни системы кровообращения	6	30	12	32,4	10	41,7	10	31,2	
Класс XI. Болезни органов пищеварения	8	40	24	64,9	12	50,0	7	21,9	$p_{2-4}=0,0001$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	8	40	9	24,3	4	17,7	9	28,1	
Класс XV. Другие отклонения от нормы (в т.ч. АФС)	4	20	2	5,4	6	25,0	1	3,1	$p_{3-4}=0,04$
Соматически здорова	3	15	3	8,1	3	12,5	11	34,4	$p_{2-4}=0,02$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Экстрагенитальная патология является тем неблагоприятным фоном, на котором сокращаются или ограничиваются возможности адаптивных механизмов, что приводит к возникновению осложнений как беременности,

так и родов и послеродового периода [61,65]. Заболевания желудочно-кишечного тракта, АФС чаще отмечались у матерей детей с ГБН; процент практически здоровых женщин был в 2,3-4,2 раза ниже, чем в группе сравнения (1-я группа – 15,0%, 2-я группа – 8,1%, 3-я группа – 12,5%, группа сравнения – 34,4%).

Данные акушерского анамнеза и особенности течения настоящей беременности приведены в таблице 3.

Таблица 3

Акушерский анамнез и характеристика течения настоящей беременности
у матерей наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Повторнобеременные	19	95	37	100	18	75	18	56,3	p ₁₋₄ =0,007 p ₂₋₄ =0,0001
Повторнородящие	18	90	31	83,8	15	62,5	16	50	p ₁₋₄ =0,008 p ₂₋₄ =0,006
Искусственное прерывание беременности (медицинский аборт)	15	75	26	70,3	5	20,8	11	34,4	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,006 p ₁₋₃ , p ₂₋₃ =0,001
Репродуктивные потери (выкидыши, регрессы, мертворождения)	8	40	13	35,1	4	16,7	5	15,6	p ₁₋₄ , p ₂₋₄ <0,01
Дети с ГБН в анамнезе	4	20	11	29,7	0	0	0	0	p ₁₋₄ =0,04 p ₂₋₄ =0,02 p ₂₋₃ =0,01
Преэклампсия различной степени тяжести	14	70	17	45,9	14	58,3	18	56,3	
Угроза невынашивания	8	40	18	48,7	11	45,8	11	34,4	
ХФПН: - компенсированная - субкомпенсированная Всего	5 3 8	25 15 40	16 1 17	43,2 2,7 45,9	8 5 13	33,3 20,9 54,2	6 1 7	18,8 3,1 21,9	p ₃₋₄ =0,03
Анемия во время беременности	5	25	15	40,5	7	29,2	14	43,8	
Урогенитальные инфекции	13	65	21	56,8	17	70,8	10	31,3	p ₁₋₄ =0,004 p ₂₋₄ =0,0006 p ₃₋₄ =0,0001
ОРЗ во время беременности	6	30	13	35	12	50	13	40,6	
ГБП	10	50	26	70	0	0	0	0	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0001
Роды: -спонтанные -оперативные	12 8	60 40	16 21	43,2 56,8	13 11	54,2 45,8	26 6	81,3 18,7	p ₂₋₄ =0,003

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Достоверных различий по возрасту матерей не выявлено. Во всех сравниваемых группах преобладали повторнобеременные повторнородящие женщины, достоверно чаще – с резус-конфликтом ($p < 0,01$). При анализе акушерского анамнеза установлено, что у матерей детей с ГБН по резус-фактору значительно чаще регистрировались репродуктивные потери (выкидыши, регрессирующая беременность, мертворождение), а также искусственное прерывание беременности. В 20% и 30% случаев женщины групп 1-й и 2-й в анамнезе имели детей с ГБН. Эти факторы способствовали возникновению резус – сенсibilизации.

Среди патологических состояний, вызванных беременностью, в основной группе лидировала преэклампсия легкой степени тяжести, средне-тяжелое и тяжелое ее течение отмечалось у 15% матерей детей 1-й группы и у 8% - 3-й группы. В половине процентов случаев у матерей детей с ГБН беременность осложнялась формированием ХФПН (достоверно чаще при групповом конфликте, $p < 0,05$ относительно группы сравнения); при этом более тяжелое ее течение (субкомпенсированная форма) регистрировалось в 1-й и 3-й группе (15% и 20,9% соответственно, в группе сравнения – лишь в 3,1% случаев). Урогенитальные инфекции достоверно чаще выявлялись у матерей детей с ГБН ($p < 0,005$), в большем проценте случаев – при групповой несовместимости. По частоте встречаемости анемии, угрозы прерывания, ОРЗ во время беременности достоверных отличий обнаружено не было.

Что касается резус-сенсibilизации, титр антител и его динамика не всегда отражают степень тяжести ГБП [118]. По результатам проведенного исследования, наибольшее количество детей с резус-ГБН, не потребовавших проведения ОЗПК, родилось от женщин с титром антител 1:16 – 1:64 (75%), а дети с ОЗПК – максимально с титром 1:32 – 1:256 (71%); всем детям, родившимся от женщин с титром 1:1024 – 1:2048, проведена ОЗПК. Поскольку тактика ведения резус-конфликтной беременности в настоящее время направлена на выявление степени сенсibilизации, раннюю

диагностику ГБП, проведение лечебных мероприятий и определение оптимальных сроков родоразрешения, женщины основной группы неоднократно находились на стационарном лечении: 1гр. – 16 (80%), 2гр. – 33 (89,2%), 3гр. – 15 (62,5%); в группе сравнения – 5 (15,6%). Уже внутриутробно в 50% случаев у плодов 1-й группы и в 70% случаев – 2-й группы были выявлены признаки ГБП. С целью снижения степени сенсибилизации 10-и беременным женщинам (1гр – 4 (20%), 2гр. – 6 (16,2%)) с нарастающим титром антител проводился плазмаферез, 6-и женщинам (1гр. – 2 (10%), 2гр. – 4 (8,3%)) – кордоцентез. Операция ВПК была проведена трем плодам из 2-й группы, одному плоду – дважды.

Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на антенатальный период развития ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта. Обращала на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения, как в группе детей с ГБН по резус-фактору (1гр. – 40%, 2гр. – 56,8%), так и в группе с ГБН по системе АВ0 (45,8%), достоверно чаще относительно группы сравнения оно имело место при резус-конфликте с ОЗПК ($p < 0,005$), что было обусловлено внутриутробным страданием плодов.

3.2. Клинические особенности течения неонатального периода у детей с ГБН

Антропометрические параметры новорождённых с ГБН и их «стартовые» показатели представлены в таблице 4.

Гестационный возраст новорожденных основной группы был достоверно ниже группы сравнения ($p < 0,05$). Большинство детей 1-й и 3-й групп родились доношенными (16 человек (80%) и 19 человек (79,2%) соответственно). Исключение составили дети 2-й группы, где половина новорожденных родились недоношенными (21 человек (56,8%)), в связи с чем их антропометрические параметры были достоверно ниже, чем аналогичные

показатели детей остальных групп; это объясняется выявлением в 70% случаев ГБП и вынужденным досрочным родоразрешением (табл.4).

Таблица 4

Клиническая характеристика новорождённых с ГБН ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=37)	3-я группа (n=24)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
Гестационный возраст, недель	37,85 $\pm$ 1,57	36,78 $\pm$ 1,47	38,75 $\pm$ 1,57	39,41 $\pm$ 0,91	p ₁₋₂ =0,01 p _{1-3, 3-4} =0,03 p _{1-4, 2-3, 2-4} =0,001
Оценка по шкале Апгар, баллов:					
-1 минута	6,35 $\pm$ 0,81	5,76 $\pm$ 1,55	6,58 $\pm$ 0,58	7,06 $\pm$ 0,72	p _{1-4, 2-4, 3-4} =0,001 p ₂₋₃ =0,01
-5 минута	7,65 $\pm$ 0,49	7,19 $\pm$ 0,91	7,46 $\pm$ 0,59	8,0 $\pm$ 0,44	p ₁₋₄ =0,01, p _{2-4, 3-4} =0,001
Антропометрические показатели:					
- масса, г	3123 $\pm$ 450	2833 $\pm$ 404	3144 $\pm$ 530	3453 $\pm$ 361	p _{1-2, 2-3, 3-4} =0,01 p ₁₋₄ =0,03 p ₂₋₄ =0,0001
-длина, см	49,9 $\pm$ 2,45	47,92 $\pm$ 2,15	49,92 $\pm$ 2,70	51,0 $\pm$ 1,67	p _{1-2, 2-3, 2-4} =0,001 p _{1-4, 3-4} =0,03
-окружность головы, см	34,20 $\pm$ 1,28	33,38 $\pm$ 1,36	34,04 $\pm$ 1,46	34,28 $\pm$ 0,92	p ₁₋₂ =0,02, p ₂₋₃ =0,04 p ₂₋₄ =0,001
-окружность груди, см	33,60 $\pm$ 1,67	32,57 $\pm$ 1,50	33,58 $\pm$ 1,61	34,22 $\pm$ 1,01	p _{1-2, 2-3} =0,01 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,04

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Признаки морфофункциональной незрелости (МФН) отмечались у значительного процента детей: 1-я гр. – 11 (55%), 2-я гр. – 14 (37,8%), 3гр. – 10 (41,7%); в группе сравнения – 5 (15,6%). По результатам проведенного исследования, антропометрические данные большинства наблюдаемых новорожденных соответствовали гестационному возрасту, СЗРП отмечен в небольшом проценте случаев и не является характерным для детей с ГБН (1-я гр. – не выявлен, 2-я гр. – 2,7%, 3-я гр. – 8,3%, в группе сравнения – 3,1%).

Патологическое течение беременности, большой удельный вес оперативных родов, внутриутробное начало гемолитической болезни способствуют рождению ребенка в состоянии гипоксии и осложняют период постнатальной адаптации. Оценка по шкале Апгар свидетельствовала о степени тяжести перинатальной асфиксии. Дети основной группы имели более низкую оценку по шкале Апгар как на 1-й (p<0,005), так и на 5-й минутах жизни (p<0,05). Без признаков асфиксии родились 10% детей 1-й группы и

31,3% детей группы сравнения. Как правило, у наблюдаемых детей при рождении регистрировались признаки перинатальной асфиксии умеренной степени: 1-я гр. – 15 (75%), 2-я гр. – 26 (70,3%), 3-я гр. – 24 (100%), дети без ГБН – 21 (65,6%). В асфиксии средней степени тяжести родились 3 (15%) детей 1-й группы, 9 (24,3%) – 2-й группы и 1 (3,1%) новорожденных группы сравнения. Самую низкую оценку по шкале Апгар имели новорожденные с резус-ГБН и ОЗПК в связи с наличием в 5,4% случаев (2 ребенка) асфиксии тяжелой степени.

Из операционно-родового блока большая часть детей с резус-ГБН в связи с необходимостью в интенсивном наблюдении и высоким риском проведения ОЗПК переводилась в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (1-я гр. – 85%, 2-я гр. – 100%), только 15% новорожденных поступили в палату интенсивного наблюдения. В группе детей с АВО-ГБН ситуация была противоположной: основной поток направлялся в палату интенсивного наблюдения (79,2%) и только пятая часть детей (20,8%) была переведена в отделение реанимации. Это объясняется тем, что АВО-ГБН очень редко развивается антенатально, а течение ГБ не требует интенсивного лечения. Новорожденные из группы сравнения, в основном, находились в условиях совместного пребывания с матерью (81,3%), оставшаяся часть детей (18,7%) поступила в палату интенсивного наблюдения (это были новорожденные от оперативных родов). В последующем (на 2-11 сутки) все дети основной группы были переведены в отделение ранней реабилитации новорожденных для продолжения лечения, новорожденные из группы сравнения выписаны домой на 5-7 сутки жизни.

Течение периода ранней адаптации новорожденных представлено в таблице 5.

Клинические варианты течения ГБН были типичными.

При резус-конфликте (дети 1-й и 2-й групп) желтуха отмечалась уже при рождении (желтушное окрашивание оболочек пуповины, слизистых,

субмикробная инфекция) или развивалась в первые 2 часа жизни (табл.5).

Таблица 5

Особенности течения периода ранней адаптации новорожденных
исследуемых групп

Синдромы	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Отечный синдром	7	35	26	70,2	11	45,8	1	3,1	p ₁₋₄ =0,007 p _{2-4, 3-4} =0,0001 p ₁₋₂ =0,02
Геморрагический синдром	5	25	6	16,2	7	29,1	2	6,2	p ₃₋₄ =0,02
Синдром срыгиваний	7	35	19	51,3	9	37,5	3	9,4	p _{2-4, 3-4} =0,0001
Нарушение периферической гемодинамики	14	70	32	86,4	15	62,5	3	9,4	p _{1-4, 2-4} =0,0001 p ₃₋₄ =0,002
Синдром возбуждения ЦНС	11	55	12	32,4	9	37,5	4	12,5	p ₁₋₄ =0,003
Синдром угнетения ЦНС	8	40	25	67,5	10	41,6	0	0	p _{1-4, 2-4, 3-4} =0,0001
РДС	2	10	12	32,4	2	16,7	0	0	p ₂₋₄ =0,001
Электролитные нарушения (гипонатриемия)	8	40	11	29,7	2	8,4	0	0	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,002 p ₁₋₃ =0,03
Нарушения КОС: - метаболический ацидоз - респираторный ацидоз - смешанный ацидоз Всего ...	2 2 1 5	10 10 5 25	6 6 3 15	16,2 16,2 8,1 40,5	0 1 1 2	0 4,2 4,2 8,4	0 0 0 0	0 0 0 0	p ₂₋₄ =0,0001 p _{1-4, 2-3} =0,01

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Характерными были проявления отека (1-я гр. – 7 (35%), 2-я гр. – 26 (70,2%)), геморрагического синдрома – кожные микрогеморрагии (1-я гр. – 5 (25%), 2-я гр. – 6 (16,2%)), синдрома срыгиваний (1-я гр. – 7 (35%), 2-я гр. – 19 (51,3%)), нарушения периферической гемодинамики – бледность, мраморность кожных покровов, акроцианоз (1-я гр. – 14 (70%), 2-я гр. – 32 (86,4%)). Со стороны ЦНС у новорожденных без ОЗПК доминировал синдром возбуждения – 55% (2-я гр. – 32,4%), у новорожденных с ОЗПК – синдром угнетения, 67,5% (1-я гр. – 40%).

В одной трети случаев течение ГБН в группе с ОЗПК (из-за тяжести заболевания и большого процента недоношенных детей) сопровождалось развитием РДС II типа – 12 (32,4%), что потребовало проведения респираторной поддержки от 3 до 6 суток у 7 детей (аппаратная ИВЛ – 5 (13,5%), СРАР – 2 (5,4%)). В группе без ОЗПК частота РДС была ниже – 2 (10%), СРАР – 1 (5%), аппаратная ИВЛ не проводилась. Изменения КОС достоверно чаще относительно группы сравнения ($p < 0,05$) регистрировались при резус-конфликте, в большем проценте случаев – у новорожденных с ОЗПК (2-я группа): метаболический ацидоз – 16,2% (6 детей) против 10% (2 ребенка) в 1-й группе, респираторный ацидоз – 16,2% (6 детей) против 10% (2 ребенка) в 1-й группе, смешанный ацидоз – 8,1% (3 ребенка) против 5% (1 ребенок) в 1-й группе. Электролитные нарушения чаще встречались у новорожденных без ОЗПК (1-я группа): гипонатриемия – 40% (8 детей) против 29,7% (11 детей) во 2-й группе. В группе сравнения нарушений выявлено не было.

В связи с высоким уровнем непрямого билирубина при рождении и высокими темпами его почасового прироста операция ЗПК была проведена 64,9% новорожденным, в основном, в первые сутки жизни – 89,2% (в первые 3-6 часов жизни – 73%, после 12 часов жизни – 16,2%), и только в 10,8% случаев ОЗПК проводилась на 2-е сутки жизни. Двум детям (3,5%) ОЗПК проводилась дважды. Всем детям проводилась фототерапия, длительность которой не имела достоверных отличий в обеих группах с резус-ГБН и составила у новорожденных 1-й группы $6,67 \pm 3,01$ суток, 2-й группы – $6,05 \pm 2,11$ суток. Более длительное течение желтухи отмечалось у детей без ОЗПК – $13,72 \pm 4,42$ сут. (с ОЗПК – $10,84 \pm 5,60$ сут., $p = 0,03$). Все новорожденные получали дезинтоксикационную, метаболическую терапию, в первые двое суток с целью связывания анти-резус антител вводился внутривенный иммуноглобулин по стандартной методике. После проведенного лечения все дети были выписаны домой в возрасте 14 - 29 суток. Продолжительность пребывания в стационаре не имела достоверных отличий

в обеих группах с резус-конфликтом и составила $18,33 \pm 3,74$ сут. в 1-й группе и $19,17 \pm 4,33$ сут. во 2-й группе.

При ГБН по АВ0 дети не имели желтухи при рождении, ее развитие отмечалось чаще к концу первых суток, однако в 10% случаев – в первые часы жизни. Достаточно часто, как и при резус-ГБН, регистрировались отечный синдром (45,8%), геморрагический синдром (29,1%), синдром срыгиваний (37,5%), нарушения периферической гемодинамики (62,5%), с достоверным отличием от группы сравнения ($p < 0,05$). Со стороны ЦНС у новорожденных 3-й группы синдромы угнетения и возбуждения встречались в одинаковой частотой – 41,6% и 37,5% соответственно. РДС II типа развился у 4 детей (16,6%), что потребовало проведения ИВЛ у 1 ребенка (4,2%) в течение 3 суток. При групповом конфликте изменения КОС и электролитные нарушения выявлялись реже, чем при резус-ГБН (без достоверных отличий от группы сравнения): респираторный ацидоз – 4,2% (1 ребенок), смешанный ацидоз – 4,2% (1 ребенок), гипонатриемия – 8,4% (2 ребенка). Двум новорожденным (8,3%) в возрасте 6 и 18 часов жизни в связи с высоким уровнем непрямого билирубина была проведена операция ЗПК. Длительность ФТ не имела достоверных отличий от групп с резус-конфликтом и составила $6,52 \pm 1,83$ суток. Продолжительность желтухи ($13,30 \pm 4,64$ сут.) совпадала с таковой в группе новорожденных с резус-ГБН без ОЗПК, но была выраженнее, чем у детей с ОЗПК ($p = 0,04$). Все дети были выписаны домой в возрасте 10-20 суток. Длительность пребывания в стационаре составила $17,00 \pm 2,84$ суток и не отличалась от 1-й группы (без ОЗПК), однако была достоверно меньше, чем во 2-й группе (с ОЗПК, $p = 0,02$).

Особенности вскармливания и убыли массы тела в периоде ранней адаптации новорожденных с ГБ представлены в таблице 6.

При исследовании грудного молока матерей детей с резус-ГБН на 2-3 сутки после родов при титре антител в крови 1:8 – 1:256 титр анти-резус антител в молоке отсутствовал, либо не превышал 1:2, что дало возможность

проводить раннее грудное вскармливание новорожденных (табл.6).

Таблица 6

Особенности вскармливания и убыли массы тела в периоде ранней адаптации новорожденных исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
С рождения – грудное молоко	1	5	0	0	13	54,2	25	78,1	$p_{1-4, 2-4, 2-3}=0,0001$ $p_{1-3}=0,002$
С рождения – молочная смесь	19	95	37	100	11	45,8	7	21,9	$p_{1-4, 2-4, 2-3}=0,0001$ $p_{1-3}=0,002$
Грудное молоко до 3сут. жизни	10	50	16	43,2	20	83,3	32	100	$p_{1-4, 2-4}=0,0001$ $p_{1-3, 2-3}=0,04$
Грудное молоко после 3сут. жизни	18	90	36	97,3	24	100	32	100	
Максимальная убыль массы: - сутки	5,69 $\pm$ 2,68		8,00 $\pm$ 2,68		3,39 $\pm$ 1,08		3,88 $\pm$ 1,10		$p_{1-4, 2-4}=0,001$ $p_{1-2, 1-3, 2-3}=0,001$
- %	3,3		3		5,2		6,5		$p_{1-4, 2-4, 3-4}=0,01$ $p_{2-3, 1-3}=0,01$
Восстановление массы, сутки	10,31 $\pm$ 4,60		12,10 $\pm$ 3,84		9,57 $\pm$ 4,37		6,44 $\pm$ 1,79		$p_{1-4, 2-4}=0,0001$ $p_{2-3, 3-4}=0,01$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Однако, в связи с тяжестью состояния, раннее прикладывание к груди было возможно только у 5% детей с резус-конфликтом без ОЗПК. В 95% случаев новорожденные этой группы и все дети с резус-ГБН с ОЗПК с рождения вскармливались молочной смесью (в группе с АВ0-конфликтом и в группе сравнения раннее прикладывание к груди проводилось в 54,2% и 78,1% случаев соответственно). Грудное молоко к возрасту 3-х суток дети 1-й и 2-й групп (резус-ГБН) получали достоверно реже, чем новорожденные 3-й группы (АВ0-ГБН) и группы сравнения (соответственно 50% и 43,2% детей, против 83,3% и 100%, $p=0,001$). После 3-х суток жизни практически все наблюдаемые новорожденные получали грудное молоко: 1-я гр. – 90%, 2-я гр. – 97,3%, 3-я и группа сравнения – 100% (достоверных отличий не выявлено). На момент выписки из стационара основная масса наблюдаемых детей находилась на грудном вскармливании: 1гр. – 90% детей, 2гр. – 91,9%, 3-я гр. – 87,5%, группа

сравнения – 96,9%; на смешанном – 8,1% во 2-й группе и 12,5% в 3-й группе; и только 2 ребенка из 1-й группы (10%) оставались на искусственном вскармливании.

Максимальная убыль массы тела является одним из показателей адаптации. Проведенные исследования показали, что у детей основной группы она была менее выражена по отношению к группе сравнения ($p=0,01$), имела место на более поздние сутки в группах с резус-конфликтом ($p=0,001$) с более поздним ее восстановлением ($p<0,05$, в группах с резус-конфликтом $p=0,0001$), что, по-видимому, связано с большими объемами получаемой ими инфузионной терапии в связи с риском развития билирубиновой энцефалопатии.

Резус-ГБН, в основном, была представлена желтушной формой – 93%, 5,3% составила анемическая и 1,7% – отечная форма. По степени тяжести ГБ в группе без ОЗПК доминировала легкая степень – 85%, в группе с ОЗПК – средне-тяжелая (75,7%), тяжелая степень составила 24,3% в группе с ОЗПК.

К концу раннего неонатального периода практически у всех детей, независимо от вида конфликта, сформировалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы различной степени тяжести.

По данным НСГ во всех группах преобладала церебральная ишемия II степени: 1-я гр. – 75%, 2-я гр. – 73%, 3-я гр. – 75% (в группе сравнения – 9,4%, $p=0,0001$); у 16,2% новорожденных, получивших ОЗПК, обнаружена церебральная ишемия III степени; только 8,2% детей с групповой несовместимостью (3-я гр.) не имели неврологической патологии. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС – церебральная ишемия в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК) I степени – практически с одинаковой частотой встречалось во всех группах детей с ГБН: 1-я гр. – 15%, 2-я гр. – 18,9%, 3-я гр. – 12,5%, достоверно чаще относительно группы сравнения в группе с ОЗПК (в группе сравнения не выявлено, $p<0,03$) (табл. 7).

Структура основной неврологической патологии в неонатальном периоде
у новорожденных исследуемых групп

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Церебральная ишемия I степени	5	25	4	10,8	4	16,7	20	62,5	p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,002
Церебральная ишемия II степени	15	75	27	73	18	75	3	9,4	p _{1-4, 2-4, 3-4} =0,0001
Церебральная ишемия III степени	0	0	6	16,2	0	0	0	0	
Внутрижелудочковое кровоизлияние I ст.	3	15	7	18,9	3	12,5	0	0	p ₂₋₄ =0,03
Основные синдромы ППЦНС:	13	65	22	59,5	13	54,2	20	6,2	p _{1-4, 2-4, 3-4} =0,0001
-миотонический синдром	5	25	5	13,5	7	29,2	11	34,4	
-синдром вегето- висцеральных дисфункций	6	30	11	29,7	9	37,5	14	43,7	
-синдром пирамидной недостаточности									
Неврологически здоров	0	0	0	0	2	8,3	9	28,1	p _{1-4, 2-4} =0,0001

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

В клинической картине поражения центральной нервной системы у детей основной группы в большинстве случаев доминировал миотонический синдром, наряду с синдромами пирамидной недостаточности и вегето-висцеральных дисфункций (в группе сравнения – синдром пирамидной недостаточности и вегето-висцеральных дисфункций), остальные синдромы регистрировались значительно реже.

Поскольку суть гемолитической болезни новорожденных заключается в гемолизе эритроцитов плода и новорожденного под влиянием изоантител матери, анемия, наряду с гипербилирубинемией, является основным патологическим состоянием в неонатальном периоде (табл. 8).

Выявлено, что при рождении анемия регистрировалась во всех группах с с резус-ГБН достоверно чаще, чем в группе сравнения, наибольшее число

случаев отмечалось у новорожденных с резус-конфликтом и ОЗПК (86,5%, $p=0,0001$).

Таблица 8

Частота анемии в неонатальном периоде у новорожденных
исследуемых групп

Анемия	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
При рождении	6	30	32	86,5	4	16,7	1	3,3	$p_{1-4}=0,02$ $p_{2-4, 2-3, 1-2}=0,0001$
При выписке	8	40	14	37,8	9	37,5	1	3,3	$p_{1-4}=0,002$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,003$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Выявлено, что при рождении анемия регистрировалась во всех группах с резус-ГБН достоверно чаще, чем в группе сравнения, наибольшее число случаев отмечалось у новорожденных с резус-конфликтом и ОЗПК (86,5%, $p=0,0001$). К моменту выписки детей из стационара данный показатель в сравниваемых группах детей с ГБН достоверно не отличался, что обусловлено снижением числа случаев у новорожденных 2-й группы (коррекция анемии после проведения ОЗПК) и нарастанием – в 1-й и 3-й группах (продолжающийся гемоконфликт). Однако доля детей с ГБН, развивших анемию, оставалась при этом достоверно выше группы сравнения (1гр. – 40%, 2гр. – 37,8%, 3гр. – 37,5%, группа сравнения – 3,3%, $p<0,005$).

При анализе сопутствующей патологии у новорожденных основной группы высоким оказался процент детей, перенесших острую респираторную инфекцию, проявлявшуюся ринитом: 1-я гр. – 30%, 2-я гр. – 24,3%, 3-я гр. – 50% (в группе сравнения – 9,4%), что, по-видимому, связано со снижением иммунной реактивности новорожденных вследствие гемоконфликта.

3.3. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей в периоде новорожденности

Массивное разрушение эритроцитов при ГБ приводит к развитию у плода нарастающей анемии. Компенсаторно в кровотоке повышается уровень эритропоэтина, что стимулирует экстрамедуллярный гемопоэз, характеризующийся незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции молодых, незрелых форм красной крови – эритробластов [118].

Показатели гемограммы детей с ГБН в неонатальном периоде представлены в таблицах 9, 10.

Поскольку в группе с резус-ГБН и ОЗПК (2-я группа) 56,8% составляют недоношенные дети и в дальнейшем при анализе иммунологического статуса выявлены достоверные отличия между недоношенными и доношенными детьми этой группы, мы посчитали необходимым представить результаты лабораторного обследования (результаты гематологического, биохимического, иммунологического исследования) с учетом данного факта.

Результаты исследования при рождении показали, что, по сравнению со здоровыми детьми, у доношенных новорожденных с ГБН отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и показателей гематокрита ($p < 0,005$), наиболее выраженное во 2-й группе (резус-ГБН с ОЗПК) (табл.9). Также у новорожденных этой группы выявлено изменение показателей морфологии эритроцитов – увеличение MCV и MCH, что свидетельствует о повышенной численности популяции молодых крупных клеток в результате внутриутробной активации гемопоэза, вызванной гемолизом эритроцитов. Активированный гемопоэз является и причиной высокого нормобластоза, который регистрировался у детей основных групп.

В гемограмме детей с ГБН отмечался сдвиг формулы влево с нарастанием относительного содержания палочкоядерных (достоверно – в группе с АВ0-ГБН, $p = 0,04$) и юных форм нейтрофилов, повышение

относительного содержания лимфоцитов во 2-й группе, однако их абсолютные значения практически не отличались от возрастной нормы.

Таблица 9

Показатели гемограммы при рождении у доношенных новорожденных
исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
Гемоглобин, г/л	178,44±18,36	146,81±23,89	177,37±22,48	202,07±23,93	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,92±0,52	3,71±0,59	4,84±0,73	5,34±0,49	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,002
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	280,94±61,83	286,81±78,46	283,26±76,36	273,39±60,96	
Гематокрит, %	49,53±4,71	39,90±5,63	49,82±7,56	53,62±3,39	p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,005
MCV, мкм ³	101,75±3,70	108,51±6,80	103,11±4,06	102,85±3,27	p ₂₋₄ =0,005
MCH, pg	36,56±1,58	39,36±3,32	36,86±2,44	37,12±2,22	p ₂₋₄ =0,006
MCHC, g/dl	35,85±1,04	36,39±2,22	35,75±1,74	36,75±1,92	p ₁₋₄ =0,008 p ₃₋₄ =0,02
RDW, %	16,83±1,27	17,38±1,22	18,25±1,43	17,76±1,51	p ₁₋₃ =0,002
Нормобласты, /100 лейкоцитов	5,10±3,56	20,92±46,37	15,64±28,59	1,83±3,76	p ₂₋₄ =0,02 p ₃₋₄ =0,009
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	17,42±5,45	17,29±5,65	19,68±5,38	19,08±3,95	
Эозинофилы, %	3,38±3,12	3,50±2,68	2,58±2,69	2,30±1,79	
Юные, %	0,19±0,54	0,81±2,17	0,16±0,50	0,00±0,00	p ₂₋₄ =0,08 p ₁₋₄ =0,04
Палочкоядерные, %	11,88±5,63	10,94±5,05	13,58±9,35	8,74±6,30	p ₃₋₄ =0,04
Сегментоядерные, %	45,31±9,78	43,00±10,17	48,29±11,43	53,10±9,97	p ₁₋₄ =0,008 p ₂₋₄ =0,001
Лимфоциты, %	32,06±8,50	35,31±11,94	28,39±11,54	28,55±7,64	p ₂₋₄ =0,04
Моноциты, %	7,19±3,71	5,50±3,69	6,41±3,15	7,27±2,64	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

У недоношенных новорожденных 2-й группы изменения показателей гемограммы имели ту же направленность, что и у доношенных детей этой группы, но были более выраженными: уровень гемоглобина – 131,86±26,13 г/л, количество эритроцитов – 3,48±0,80·10¹²/л, показатель гематокрита – 37,37±6,66%.

При выписке из стационара в периферической крови у всех доношенных детей с ГБН количество эритроцитов (за исключением 2-й группы), уровень

гемоглобина и гематокрита оставались достоверно сниженными, по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,0001$) (табл. 10).

Таблица 10

Показатели гемограммы при выписке из стационара у доношенных
новорожденных исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
Гемоглобин, г/л	133,19±28,31	136,25±20,71	117,63±17,70	177,79±10,59	$p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$ $p_{2-3}=0,01$
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,80±0,79	4,63±0,81	3,44±0,52	4,79±0,33	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Тромбоциты, $10^9/л$	538,56±78,21	432,19±149,48	437,11±163,57	288,84±92,26	$p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,001$
Гематокрит, %	35,90±8,15	38,24±7,23	32,11±5,30	48,53±4,28	$p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$ $p_{2-3}=0,01$
MCV, $мкм^3$	93,76±5,62	81,54±9,75	93,47±7,54	99,43±4,27	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,002$ $p_{2-3}=0,0001$
MCH, pg	34,71±2,42	29,56±1,36	34,28±2,43	37,13±1,89	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
MCHC, g/dl	36,99±1,01	36,33±1,98	36,77±2,58	36,98±2,17	
RDW, %	15,92±1,53	16,44±1,67	16,98±1,63	16,83±1,62	$p_{1-3}=0,04$
Лейкоциты, $10^9/л$	12,17±2,58	10,95±2,18	11,73±2,78	13,72±2,81	$p_{3-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,003$
Эозинофилы, %	4,06±2,41	3,92±3,09	2,79±2,19	3,00±2,24	
Палочкоядерные, %	3,92±1,17	2,68±1,18	3,02±0,96	3,32±1,44	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,03$
Сегментоядерные, %	30,34±7,81	29,57±5,31	29,92±6,18	42,80±8,66	$p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,00001$ $p_{3-4}=0,0001$
Лимфоциты, %	53,92±8,53	54,99±7,63	54,71±6,81	43,47±7,89	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4,3-4}=0,0001$
Моноциты, %	7,74±2,14	9,36±3,71	9,63±3,62	7,24±3,49	$p_{2-4}, p_{3-4}=0,01$
СОЭ, мм/ч	4,53±2,33	5,13±2,50	5,74±2,35	3,04±1,52	$p_{2-4}=0,004$ $p_{3-4}=0,0001$
Ретикулоциты, %	1,46±0,90	1,26±0,65	1,19±0,42	1,85±0,07	$p_{2-4,3-4}=0,0001$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Самые низкие показатели были отмечены у детей с групповой несовместимостью, что можно объяснить более поздней манифестацией группового конфликта и коррекцией анемии во 2-й группе в результате ОЗПК. Показатели морфологии эритроцитов претерпели изменения: MCV и MCH, изначально повышенные во 2-й группе, снизились, низкие их значения регистрировались и в 2-х других группах с ГБН (достоверно ниже аналогичных показателей группы сравнения, $p < 0,003$), что свидетельствовало о некотором истощении адаптационных (компенсаторно-приспособительных) механизмов регуляции гемопоза (снизилось количество молодых, более крупных клеток в популяции), в группе с ОЗПК – еще и за счет циркуляции донорских (более мелких по размеру) эритроцитов. Это подтверждается и уменьшением процентного содержания ретикулоцитов у детей с групповым и резус-конфликтом с ОЗПК ($p < 0,05$).

Повышенное процентное содержание лимфоцитов, отмеченное при рождении у пациентов с резус-конфликтом и ОЗПК, при выписке регистрировалось во всех группах с ГБН ($p < 0,002$ по отношению к группе сравнения), что можно объяснить участием лимфоцитарных клеток в реализации изоиммунного гемоконфликта.

Достоверное повышение количества тромбоцитов относительно группы сравнения ($p < 0,002$) было выявлено во всех группах с ГБН, что является характерным для течения гемолитических анемий (компенсаторно-приспособительный механизм, направленный на снижение риска развития геморрагических расстройств у пациентов с анемией).

У недоношенных новорожденных 2-й группы показатели гемограммы достоверно не отличались от показателей доношенных детей этой группы, однако изменения параметров были более выраженными: уровень гемоглобина – $120,90 \pm 30,05$ г/л, количество эритроцитов – $4,07 \pm 0,93 \cdot 10^{12}$ /л, показатель гематокрита – $33,26 \pm 8,02\%$, количество лимфоцитов – $58,10 \pm 12,34\%$.

Изменение показателей общего билирубина и его фракций в

неонатальном периоде представлены в таблицах 11, 12.

Таблица 11

Показатели уровня билирубина в сыворотке крови при рождении и его почасового прироста в первые сутки жизни у доношенных новорожденных исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Билирубин (мкмоль/л)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
При рождении					
Билирубин общий	55,17±19,90	86,11±33,28	59,68±20,98	42,95±7,37	p ₁₋₂ =0,005 p ₂₋₃ =0,01 p ₂₋₄ =0,000001 p ₁₋₄ , p ₃₋₄ =0,003
Билирубин непрямой	50,27±20,02	78,71±28,67	56,05±20,30	39,68±6,91	p ₁₋₂ =0,005 p ₂₋₃ =0,02 p ₁₋₄ =0,009 p ₂₋₄ =0,000001 p ₃₋₄ =0,002
Билирубин прямой	4,06±1,83	7,40±6,53	3,64±1,31	3,27±1,20	p ₂₋₃ =0,03 p ₂₋₄ =0,002
Почасовой прирост					
Билирубин общий	4,21±1,52	9,01±5,49	6,52±3,21	2,35±0,71	p ₁₋₃ =0,03 p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₄ =0,0002 p ₂₋₄ =0,00003 p ₃₋₄ =0,0001
Билирубин непрямой	4,21±0,81	8,22±5,46	6,15±3,07	2,13±0,44	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₄ =0,0002 p ₃₋₄ =0,001 p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,02

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

При рождении уровень общего и непрямого билирубина, а также показатель почасового прироста билирубина (и по общему, и по непрямому) во всех основных группах был достоверно выше группы сравнения (в 1,3-1,9 раза, $p < 0,005$ и в 1,8-3,8 раза, $p < 0,0005$ соответственно), максимальное повышение выявлено в группе детей, которым позже была проведена ОЗПК. Достоверных различий между новорожденными с резус-ГБН без ОЗПК и детьми с групповым конфликтом выявлено не было.

У недоношенных новорожденных 2-й группы показатели билирубина достоверно не отличались от показателей доношенных детей этой группы, однако уровень общего и непрямого билирубина в 2,5 раза превышал данные

показатели группы сравнения ($105,28 \pm 51,58$ и $98,29 \pm 49,96$ мкмоль/л соответственно).

Таблица 12

Показатели максимального уровня билирубина в сыворотке крови и его уровня при выписке из стационара у доношенных новорожденных ($M \pm \sigma$)

Билирубин (мкмоль/л)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
Максимальный уровень					
Билирубин общий	$230,68 \pm 63,79$	$207,80 \pm 80,21$	$276,73 \pm 69,13$	$185,67 \pm 69,06$	$p_{2-3}=0,002$ $p_{1-4}=0,03$ $p_{3-4}=0,0002$
Билирубин непрямой	$218,98 \pm 62,44$	$190,71 \pm 72,41$	$261,53 \pm 58,88$	$173,13 \pm 66,26$	$p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,03$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{3-4}=0,002$
Билирубин прямой	$11,51 \pm 5,38$	$15,94 \pm 16,81$	$15,26 \pm 11,21$	$7,52 \pm 4,38$	$p_{1-4}=0,02$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,01$
При выписке					
Билирубин общий	$133,85 \pm 36,51$	$102,96 \pm 30,40$	$154,58 \pm 51,49$	$148,60 \pm 58,96$	$p_{1-2}=0,007$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-4}=0,01$
Билирубин непрямой	$127,61 \pm 34,99$	$97,92 \pm 30,64$	$149,49 \pm 50,70$	$140,78 \pm 42,22$	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-4}=0,01$
Билирубин прямой	$6,23 \pm 3,82$	$5,03 \pm 4,79$	$5,21 \pm 3,33$	$7,83 \pm 4,17$	$p_{1-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,002$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Максимальный уровень общего и непрямого билирубина в группах с ГБН также был в 1,2-1,5 раза выше показателей в группе сравнения (достоверное отличие выявлено только при групповом конфликте, $p < 0,005$), за исключением 2-й группы, что объясняется ранним проведением ОЗПК и снижением интенсивности гемолиза эритроцитов; при этом прямая фракция в 1,5-2 раза превышала показатели группы сравнения, что свидетельствует о возможном наличии холестаза. К моменту выписки новорожденных из стационара показатели общего и непрямого билирубина у детей с ГБН снижались, самые низкие цифры отмечались в группе с ОЗПК.

У недоношенных новорожденных 2-й группы значения билирубина достоверно не отличались от показателей доношенных детей этой группы, однако максимальный уровень билирубина был выше (уровень общего составил – $230,51 \pm 54,57$, непрямого – $214,00 \pm 50,94$ мкмоль/л).

Согласно литературным данным, при ГБН отмечается нарушение функции печени – снижение активности ферментативных систем, ответственных за транспорт, конъюгацию и экскрецию билирубина, альбуминсинтетической функции [145]. Данные биохимических исследований крови представлены в таблице 13.

Таблица 13

Некоторые биохимические показатели сыворотки крови на 5 – 7 сутки
у доношенных новорожденных исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
АСТ, ед./л	$35,01 \pm 6,91$	$30,93 \pm 10,60$	$39,68 \pm 11,35$	$46,64 \pm 12,87$	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-3}=0,03$ $p_{2-4}=0,001$
АЛТ, ед./л	$15,81 \pm 4,41$	$14,59 \pm 6,65$	$20,34 \pm 4,37$	$21,91 \pm 6,83$	$p_{1-4}=0,002$ $p_{1-3}, p_{2-3}=0,005$ $p_{2-4}=0,003$
ЩФ, ед./л	$178,99 \pm 45,28$	$285,71 \pm 124,39$	$212,89 \pm 78,22$	$155,89 \pm 33,12$	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-4}=0,05$ $p_{2-4}=0,00002$ $p_{3-4}=0,001$
ГГТ, ед./л	$172,29 \pm 67,67$	$145,35 \pm 106,66$	$122,14 \pm 63,70$	$70,63 \pm 20,54$	$p_{1-4}=0,00001$ $p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}=0,001$
Общий белок, г/л	$53,33 \pm 4,43$	$54,29 \pm 5,23$	$52,07 \pm 3,98$	$56,48 \pm 2,98$	$p_{1-4}=0,01$ $p_{2-4}=0,04$ $p_{3-4}=0,0001$
Глюкоза, ммоль/л	$3,96 \pm 0,43$	$3,82 \pm 0,59$	$3,66 \pm 0,82$	$3,65 \pm 0,49$	$p_{1-4}=0,04$
Кальций, ммоль/л	$2,57 \pm 0,22$	$2,44 \pm 0,24$	$2,53 \pm 0,25$	$2,55 \pm 0,23$	
Фосфор, ммоль/л	$1,94 \pm 0,25$	$1,80 \pm 0,38$	$1,85 \pm 0,33$	$1,97 \pm 0,22$	$p_{2-4}=0,04$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови на 5-7 сутки жизни у доношенных новорожденных с ГБН выявлено умеренное снижение содержания общего белка по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$), что

свидетельствует о некотором снижении белково-синтетической функции печени

Уровень глюкозы в основных группах не отличался от данного показателя в группе сравнения, однако у 4 новорожденных с резус-конфликтом и ОЗПК (10,8%) отмечалась умеренная тощаковая гипергликемия (6,8-7,5ммоль/л), связанная с метаболическими нарушениями в гепатоцитах, приводящими к снижению их синтетической функции (образование гликогена).

Средние значения трансаминаз (АСТ, АЛТ) во всех группах с ГБН не отличались от возрастных норм, и лишь у одного ребенка с резус-ГБН и ОЗПК уровень АСТ составил 95 ед./л.

При оценке содержания ЩФ и ГГТ было выявлено достоверное повышение уровня обоих ферментов во всех основных группах ($p < 0,05$ относительно группы сравнения): содержание ЩФ в 1,2 - 1,8 раза превышало таковое у детей группы сравнения, максимальные уровни выявлены у новорожденных с ОЗПК ($285,71 \pm 124,39$ против $155,89 \pm 33,12$ ед./л в группе сравнения), уровень ГГТ был выше в 1,7-2,4 раза, максимальных значений он достигал у пациентов с резус-конфликтом без ОЗПК ($172,29 \pm 67,67$ против $70,63 \pm 20,54$ ед./л в группе сравнения), что свидетельствует о возможном наличии синдрома неонатального холестаза.

Повышение активности ЩФ и ГГТ связано с высвобождением этих ферментов из поврежденных печеночных клеток, задержкой экскреции из желчи, а также с индуктивным их синтезом в желчных канальцах при явлениях неонатального холестаза. Кроме того, повышение уровня ЩФ может быть связано и с нарушением фосфорно-кальциевого обмена [50,52]. Показатели минерального обмена у новорожденных с ГБН оставались в пределах нормы, однако уровень фосфора в группе с резус-конфликтом и ОЗПК был достоверно ниже группы сравнения ($p = 0,04$), что можно расценивать как фактор риска нарушения формирования костной ткани в дальнейшем.

У недоношенных новорожденных 2-й группы биохимические показатели достоверно не отличались от показателей доношенных детей этой группы, однако уровень кальция и фосфора был достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения (кальций – $2,41 \pm 0,24$, фосфор – $1,83 \pm 0,27$ ммоль/л, $p=0,03$).

Данные УЗИ печени и желчного пузыря представлены в таблице 14.

Таблица 14

Результаты УЗИ гепатобилиарной системы на 5-7 сутки жизни у
новорожденных исследуемых групп

Показатели	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=37)	3-я группа (n=24)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
Печень: -гепатомегалия, % -диффузные изменения, %	55 10	70,2 24,3	70,8 20,8	21,9 3,1	$p_{1-4}=0,03$ $p_{2-4,3-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,03$
Желчный пузырь: -застойный ЖП, % -деформация ЖП, %	45 5	51,3 13,5	54,1 12,5	6,2 3,1	$p_{1-4}=0,03$ $p_{2-4, 3-4}=0,0001$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

В связи с наличием в группах с резус-конфликтом большого процента недоношенных детей, у которых размеры печени в норме не соответствуют размерам печени доношенных новорожденных, при анализе результатов исследования сравнивали процент наличия гепатомегалии. Частота гепатомегалии оказалась в 2,5-3,2 раза выше во всех группах детей с ГБН по отношению к группе сравнения (1-я гр. – 55%, 2-я гр. – 70,2%, 3-я гр. – 70,8%, против 21,9% в группе сравнения, $p<0,05$). Кроме того, диффузные изменения печени, свидетельствующие о нарушении метаболизма в гепатоцитах, регистрировались в 3,2-7,8 раза чаще у детей с ГБН: 1-я гр. – 10%, 2-я гр. – 24,3%, 3-я гр. – 20,8% (в группе сравнения – 3,1%).

При анализе размера воротной вены печени выявлено ее расширение у новорожденных всех основных групп, в отличие от группы сравнения: 1-я гр. – $3,74 \pm 0,37$, 2-я гр. – $3,53 \pm 0,46$, 3-я гр. – $3,45 \pm 0,49$, против $2,58 \pm 0,62$ в группе сравнения (мм, $M \pm \sigma$), $p=0,0001$, что может свидетельствовать о наличии

расстройства кровоснабжения данного органа.

По литературным данным, известен факт развития у части детей с ГБН холестаза, обусловленного повышенным содержанием билирубина и токсическим действием билирубина на мембраны гепатоцитов [5,20,84,145]. При проведении УЗИ желчного пузыря с высокой частотой регистрировались ультразвуковые признаки холестаза (в виде мутного, застойного содержимого) во всех группах с ГБ, независимо от вида конфликта: 1-я гр. – 45%, 2-я гр. – 51,3%, 3-я гр. – 54,1 % (против 6,2% в группе сравнения, $p<0,05$). Деформация желчного пузыря встречалась с одинаковой частотой в небольшом проценте случаев во всех группах.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о токсическом поражении сердца при ГБ [102].

Результаты ЭКГ новорожденных исследуемых групп представлены в таблице 15.

Таблица 15

Результаты исследования ЭКГ у детей с ГБН в неонатальном периоде

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Нарушение ритма:									
-брадикардия	3	15	7	18,9	2	8,6	0	0	$p_{2-4}=0,03$
-тахикардия	4	20	12	32,4	2	8,6	2	6,3	$p_{2-4}=0,01$
-экстрасистолия	0	0	1	2,7	1	4,1	0	0	
Всего ...	7	35	20	54,1	5	16,7	2	6,3	$p_{1-4, 2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,0001$
Метаболические нарушения	11	55	26	70,2	12	50	13	40,6	$p_{2-4}=0,03$
Повышение эл. активности ЛЖ	3	15	6	16,2	3	12,5	0	0	
Повышение эл. активности ПЖ	3	15	6	16,2	8	33,3	8	25	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

При анализе данных ЭКГ в большом проценте случаев выявлены нарушения ритма у новорожденных с резус-ГБН (1-я гр. – 35%, 2-я гр. –

54,1%), достоверно чаще, чем у детей группы сравнения (16,7%, $p<0,05$), максимально – в группе с ОЗПК, в виде брадикардии (18,9%) и тахикардии (32,4%). Метаболические нарушения миокарда отмечались у половины пациентов всех исследуемых групп, за исключением детей с резус-ГБН и ОЗПК: встречаемость метаболических нарушений миокарда достигала 70,2%, что достоверно превышало частоту в группе сравнения (40,6%, $p<0,05$). Это является результатом длительных гипоксически-токсических воздействий на сердечную мышцу. Вероятно, уже в условиях внутриутробного страдания плода происходит нарушение процессов обмена в результате электролитного дисбаланса.

В отличие от группы сравнения, во всех группах детей с ГБН выявлено повышение электрической активности миокарда левого желудочка, связанное с его дилатацией и шунтированием по малому кругу из-за пролонгированного функционирования фетальных коммуникаций (1-я гр. – 15%, 2-я гр. – 16,2%, 3-я гр. – 12,5%, в группе сравнения не выявлено). Повышение электрической активности миокарда правого желудочка чаще встречалось при групповой несовместимости, однако достоверных отличий с группой сравнения не получено: у новорожденных в раннем неонатальном периоде, как и внутриутробно, ведущим является правый желудочек, соответственно и электрическая активность его выше левого.

Результаты эхокардиографического обследования детей с ГБН на 5-7-е сутки жизни представлены в таблице 16, 17.

Частота наличия открытого артериального протока была выше у новорожденных с резус-конфликтом и ОЗПК (8,1%, против 3,1% в группе сравнения), данная патология была выявлена только у недоношенных детей.

Открытое овальное окно в значительном проценте случаев встречалось во всех основных группах, достоверно чаще у новорожденных с резус-конфликтом ($p<0,05$) (табл.16).

Таблица 16

Частота выявления функционирующих фетальных коммуникаций и «малых» аномалий сердца у новорожденных исследуемых групп

Признак	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=37)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=32)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Персистирующие фетальные коммуникации:									
- открытый артериальный проток	1	5	3	8,1	0	0	1	3,1	
- функционирующее овальное окно	15	75	28	75, 7	15	62, 5	15	46,9	p1-4, p2-4=0,03
Малые аномалии сердца:									
- аномальные хорды левого желудочка	15	75	28	75,7	13	54, 2	15	46,9	p1-4, p2-4=0,03

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Поздние сроки закрытия фетальных коммуникаций расценены нами как проявление постгипоксической кардиопатии. Аномальные хорды левого желудочка также чаще регистрировались в группах с резус-конфликтом (p<0,05). Возможно, изменение иммунных процессов во внутриутробном периоде повлияло на формирование морфоструктуры сердца и имело место нарушение процессов физиологического апоптоза при отшнуровке папиллярных мышц.

Дилатация камер сердца в большем проценте случаев отмечалась при резус-конфликте с ОЗПК (1-я гр. – 10%, 2-я гр. – 19%, 3-я гр. – 13%, в группе сравнения не выявлено), что связано как с увеличением минутного объема крови (МОК), так и с депрессией сократительной способности миокарда гипоксического характера. У двух новорожденных в группе с резус-конфликтом и ОЗПК (5,4%) были выявлены признаки гидроперикарда (табл.17).

**Некоторые показатели систолической функции левого желудочка
у новорожденных исследуемых групп ($M \pm \sigma$)**

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=37)	3-я группа (n=24)	Группа сравнения (n=32)	Уровень значимости (p)
Ударный объем, мл	5,83±1,08	5,70±1,12	5,92±0,91	4,88 ±0,79	p ₁₋₄ ,p ₂₋₄ =0,01 p ₃₋₄ =0,001
Фракция укорочения, %	35,85±3,48	35,12±3,28	38,14±3,46	38,40±4,67	p ₁₋₄ =0,06 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,01
Фракция изгнания, %	68,93±5,00	67,68±3,56	71,71±4,05	72,07±6,05	p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₃ ,p ₂₋₄ =0,001

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

У новорожденных с резус-конфликтом показатели систолической функции миокарда левого желудочка имели тенденцию к снижению. УО достоверно превышал аналогичные показатели в группе сравнения ($p < 0,05$) при относительно низких параметрах ФИ ($p_{1-4}=0,07$, $p_{2-4}=0,001$) и ФУ ($p_{1-4}=0,06$, $p_{2-4}=0,01$) левого желудочка, что свидетельствует о некоторой депрессии сократимости и увеличении остаточного объема в ЛЖ в момент систолы).

У пациентов с групповым конфликтом систолическая функция не страдала: УО был достоверно выше ($p=0,001$), ФИ и ФУ не отличались от аналогичных показателей группы сравнения, что свидетельствует о более полном опорожнении ЛЖ во время систолы.

Становление и созревание иммунной системы и факторов неспецифической защиты начинается с ранних этапов эмбрионального развития, продолжается в течение всего периода беременности и после рождения. При этом отмечается как генетическая предопределенность событий, так и воздействие различных факторов внешней среды [15,151]. Центральным органом иммуногенеза является тимус [42,136]. Повышенная антигенная стимуляция плода антиэритроцитарными материнскими антителами может приводить как к увеличению тимуса, так и к его

акцидентальной инволюции, с изменением в дальнейшем иммунологической реактивности организма [101]. Тимомегалией в отечественной литературе принято называть увеличение объема и массы вилочковой железы выше предельных возрастных значений с сохранением нормальной гистоархитектоники органа, продукция гормонов вилочковой железой при этом снижена. Возникающие иммунные нарушения представляют собой иммунодефицитное состояние преимущественно Т-системы иммунитета из группы тимус-зависимой иммунной недостаточности [42,136,13,14,185].

Результаты УЗИ вилочковой железы представлены в таблице 18.

Таблица 18

Частота тимомегалии по данным УЗИ у детей с ГБН в неонатальном периоде

Вилочковая железа	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=33)		3-я группа (n=20)		Группа сравнения (n=24)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тимомегалия:									
- I степени	5	33,3	14	42,4	6	30,0	5	20,8	p ₁₋₄ =0,01
- II степени	5	33,3	3	9,1	1	5,0	0	0	
- III степени	0	0	0	0	1	5,0	0	0	
Всего ...	10	66,7	17	51,5	8	40,0	5	20,8	p ₁₋₄ =0,01, p ₂₋₄ =0,04
Гипоплазия тимуса	0	0	5	15,2	0	0	0	0	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Во всех основных группах тимомегалия выявлена в большом проценте случаев, достоверно чаще – при резус-конфликте (p<0,05), максимально - при резус-конфликте без ОЗПК (1гр. – 66,7%, 2гр. – 51,5%, 3гр. – 40,0%, против 20,8% в группе сравнения).

В группе с резус-ГБН без ОЗПК гипертрофия тимуса I и II степени зарегистрирована в одинаковом проценте случаев (33,3%), что можно объяснить наличием в этой группе новорожденных с легкой и средне-тяжелой степенью ГБ (различное время начала гемоконфликта).

При резус-ГБН с ОЗПК гипертрофия тимуса отмечена в несколько меньшем проценте случаев, чем в группе без ОЗПК, преобладала ее I степень – 42,4%, II степень выявлена в 9,1% случаев, у 15,2% новорожденных

(5 человек) обнаружена гипоплазия тимуса (3 ребенка с ВПК, один ребенок с отечной формой ГБН и один ребенок, матери которого было проведено 3 курса лечебного плазмафереза во время беременности), что подтверждает раннюю внутриутробную стимуляцию функции данного органа и начало его акцидентальной инволюции еще внутриутробно. В этой группе детей отсутствие тимомегалии коррелирует с проведением плазмафереза матерям во время беременности с целью снижения резус-сенсibilизации ($r=0,5528$, $p=0,011$), а наличие тимомегалии I ст. – с отсутствием плазмафереза ($r=-0,500$, $p=0,025$), что также является свидетельством внутриутробной антигенной стимуляции вилочковой железы плода антирезус-антителами матери.

У новорожденных с групповым конфликтом гипертрофия тимуса выявлена в меньшем проценте случаев, чем при резус-ГБН, и представлена I-й степенью (за исключением 1 ребенка со II-й степенью, 5%), гипоплазии тимуса обнаружено не было, что можно объяснить поздним началом группового гемоконфликта.

Таким образом, подводя итог особенностям течения перинатального периода у детей с ГБН, можно сделать следующие выводы:

- состояние здоровья матерей детей с ГБН характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии;
- акушерский анамнез у матерей детей с ГБН по резус-фактору был отягощен искусственным прерыванием беременности, репродуктивными потерями, рождением детей с ГБН, что способствовало возникновению резус-сенсibilизации;
- течение беременности осложнялось преэклампсией, в основном, легкой степени тяжести и формированием ХФПН;
- отмечалась высокая частота оперативного родоразрешения;
- антропометрические данные большинства новорожденных соответствовали гестационному возрасту;

- при рождении у наблюдаемых больных регистрировались признаки перинатальной асфиксии умеренной степени;
- со стороны ЦНС в раннем неонатальном периоде у новорожденных без ОЗПК доминировал синдром возбуждения, с ОЗПК – синдром угнетения, при АВ0-ГБН оба синдрома встречались с одинаковой частотой, во всех группах преобладала церебральная ишемия II степени, миотонический синдром;
- изменения КОС в большем проценте случаев наблюдались у новорожденных с резус-ГБН и ОЗПК;
- при рождении анемия регистрировалась во всех группах с ГБН, чаще – при резус-конфликте и ОЗПК (86,5%), при выписке детей из стационара данный показатель в сравниваемых группах не отличался;
- при рождении уровень непрямого билирубина и показатель его почасового прироста во всех основных группах был достоверно выше, максимально – в группе с ОЗПК; при выписке из стационара самые низкие показатели общего и непрямого билирубина регистрировались у детей с ОЗПК;
- отмечалось умеренное снижение общего белка во всех группах с ГБН, нарушение минерального обмена у новорожденных с ОЗПК (снижение уровня фосфора); содержание ЩФ и ГГТ у детей с ГБН было достоверно выше такового в группе сравнения (однако не выходило за пределы возрастной нормы), максимальный уровень зарегистрирован при резус-конфликте;
- во всех основных группах в большом проценте случаев регистрировалась гепатомегалия, сопровождавшаяся диффузными изменениями ткани печени (чаще – при резус-ГБН с ОЗПК), ультразвуковые признаки холестаза;
- изменения со стороны сердца чаще регистрировались при резус-ГБН с ОЗПК (метаболические нарушения, нарушения ритма, снижение показателей систолической функции миокарда ЛЖ, дилатация камер, аномальные хорды ЛЖ, поздние сроки закрытия фетальных коммуникаций);
- тимомегалия в большем проценте случаев была выявлена при резус-ГБН, у детей с ОЗПК зарегистрировано несколько случаев гипоплазии тимуса.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОЛИТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО, НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

4.1. Динамика физического развития и структура неврологической и соматической патологии у детей, перенесших ГБН, на первом году жизни

При оценке состояния здоровья детей младенческого возраста анализировались состояние физического развития и степень его гармоничности, наличие неврологической, соматической патологии и функциональных отклонений, степень резистентности детского организма.

Антропометрические показатели детей с ГБН в возрасте 6 месяцев жизни представлены в таблице 19.

Таблица 19

Средние антропометрические показатели наблюдаемых детей
в возрасте 6 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Антропометрические показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=22)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости (p)
Масса, г	7487,1 $\pm$ 770,0	7483,2 $\pm$ 856,8	7797,1 $\pm$ 776,9	7928,5 $\pm$ 684,3	p ₁₋₄ =0,04 p ₂₋₄ =0,02
Рост, см	66,7 $\pm$ 2,4	65,5 $\pm$ 2,4	67,4 $\pm$ 3,3	66,7 $\pm$ 1,9	p ₂₋₃ =0,01 p ₂₋₄ =0,02
Окружность головы, см	42,5 $\pm$ 1,5	42,7 $\pm$ 1,2	42,9 $\pm$ 1,1	43,4 $\pm$ 1,0	p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₄ =0,01
Окружность груди, см	43,1 $\pm$ 2,2	43,2 $\pm$ 1,9	44,5 $\pm$ 1,9	44,0 $\pm$ 1,5	p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,01

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

При анализе весо-ростовых показателей детей выявлены достоверные отличия в группах с резус-конфликтом по сравнению с детьми без ГБН: отставание по массе и росту в группе с ОЗПК (что можно объяснить большим процентом недоношенных детей) и по массе в группе без ОЗПК (видимо, на фоне длительного течения анемии).

Результаты оценки физического развития детей в возрасте 6 месяцев представлены в таблице 20.

Таблица 20

Состояние физического развития наблюдаемых детей
в возрасте 6 месяцев жизни

Показатели	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=22)		Группа сравнения (n=25)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нормальное физическое развитие	13	81,2	25	83,3	20	90,9	24	96,0	
Гармоничное физическое развитие	12	75,0	25	83,3	16	72,7	23	92,0	
Гипотрофия I степени	3	18,8	2	6,7	1	4,5	1	4,0	
Паратрофия	0	0	3	10,0	1	4,5	4	16,0	

Во всех основных группах количество детей с нормальным и гармоничным физическим развитием было меньше, чем в группе сравнения, однако достоверных отличий выявлено не было. При этом процент детей с гипотрофией I степени в группе с резус-конфликтом без ОЗПК был выше в 2,8-4,7 раза, чем во всех других группах, что можно объяснить длительным течением анемии (на фоне продолжающегося гемоконфликта).

Антропометрические показатели детей с ГБН в возрасте 12 месяцев жизни представлены в таблице 21.

Анализ весо-ростовых показателей детей в возрасте 12 месяцев жизни выявил достоверные отличия в группе с резус-конфликтом и ОЗПК по сравнению с детьми без ГБН: отставание по массе, росту, окружности головы и груди (что можно объяснить большим процентом недоношенных детей).

Таблица 21

**Средние антропометрические показатели наблюдаемых детей
в возрасте 12 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)**

Антропометрические показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=28)	3-я группа (n=18)	Группа сравнения (n=21)	Уровень значимости (p)
Масса, г	10054,3±1092,4	9660,0±936,4	10226,7±786,3	10682,9±775,6	p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,04 p ₂₋₃ =0,02
Рост, см	76,4±3,3	74,4±2,3	75,8±1,9	75,9±1,7	p ₁₋₂ =0,03 p ₂₋₃ =0,02 p ₂₋₄ =0,01
Окружность головы, см	46,4±1,9	46,1±1,2	46,8±1,7	47,4±1,3	p ₂₋₄ =0,001
Окружность груди, см	48,1±1,3	46,9±2,0	48,9±1,4	48,7±1,2	p ₂₋₃ , 2-4=0,001

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

При оценке физического развития в возрасте 12 месяцев получены следующие результаты (табл. 22).

Таблица 22

**Состояние физического развития наблюдаемых детей
в возрасте 12 месяцев жизни**

Показатели	1-я группа (n=14)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=18)		Группа сравнения (n=21)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нормальное физическое развитие	14	100,0	24	85,7	18	100,0	21	100,0	
Гармоничное физическое развитие	11	78,6	19	67,8	16	88,9	21	100,0	p ₂₋₄ =0,01
Гипотрофия I степени	3	21,4	3	10,7	2	11,1	1	4,8	
Паратрофия	0	0	1	3,6	1	4,5	1	4,8	

Примечание: p₂₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения.

Практически все дети имели нормальный уровень физического развития, за исключением 4 пациентов (14,3%) из группы с резус-ГБН и ОЗПК (физическое развитие ниже среднего). Процент детей с гармоничным развитием оставался ниже во всех основных группах, достоверные отличия от группы сравнения выявлены только у детей с резус-конфликтом и ОЗПК

($p < 0,05$). Гипотрофия I степени в 2-4 раза чаще регистрировалась во всех группах с ГБН, наибольшая частота, как и в 6 месяцев, отмечена в группе с резус-конфликтом без ОЗПК.

При анализе характера вскармливания детей на первом году жизни по проценту детей, находящихся на естественном вскармливании, достоверных отличий от группы сравнения и между основными группами получено не было. В 6 месяцев практически половина детей получали грудное молоко (1-я гр. – 50,0%, 2-я гр. – 56,7%, 3-я гр. – 50,0%, группа сравнения – 68,0%), к возрасту 1 года жизни их число незначительно снижалось во всех группах (1-я гр. – 40,0%, 2-я гр. – 46,4%, 3-я гр. – 44,4%, группа сравнения – 57,1%).

Характер неврологической патологии у детей с ГБН в динамике первого года жизни представлен в таблицах 23, 24.

Таблица 23

Частота и характер неврологической патологии у наблюдаемых детей
в возрасте 6 месяцев жизни

Синдромы	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=22)		Группа сравнения (n=25)		Достоверность различий р
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
ППЦНС - всего	16	100	30	100	22	100	24	96,0	
Миотонический синдром	2	12,5	19	63,3	7	31,8	4	16,0	$p_{2-4}=0,02$ $p_{1-2}=0,003$
Синдром пирамидных дисфункций	9	56,3	20	66,7	12	54,5	16	64,0	
Нижний спастический парализ	4	25,0	4	13,3	3	13,6	0	0	$p_{1-4}=0,04$
Синдром вегето-сосудистых дисфункций	5	31,3	9	30,0	12	54,5	9	36,0	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	3	18,7	11	36,7	9	40,1	8	32,0	
Неврологически здоров	0	0	0	0	0	0	1	4,0	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Анализ неврологической патологии показал, что в возрасте 6 месяцев практически все наблюдаемые дети имели неврологическую патологию, за исключением 1 ребенка группы сравнения. По частоте встречаемости первое

место во всех группах занимал синдром пирамидной недостаточности (1-я гр. – 56,3%, 2-я гр. – 66,7%, 3-я гр. – 54,5%, группа сравнения – 64,0%). В группе с резус-ГБН и ОЗПК достоверно чаще, чем без ОЗПК и в группе сравнения, регистрировался миотонический синдром (1-я гр. – 12,5%, 2-я гр. – 63,3%, 3-я гр. – 31,8%, группа сравнения – 16,0%, $p < 0,05$). К возрасту 6 месяцев во всех группах значительно увеличилось количество детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (наибольшее количество зарегистрировано при групповой несовместимости), отмечавшемся в единичных случаях в неонатальном периоде. Синдром вегето-висцеральных дисфункций с одинаковой частотой встречался во всех группах, максимально – у детей с АВ0-ГБН. Формирование синдрома двигательных нарушений в виде нижнего спастического парализа отмечалось во всех группах с ГБН, чаще – при резус-конфликте без ОЗПК, с достоверным отличием от группы сравнения (25,0% против 0% в группе сравнения, $p = 0,04$).

К 12 месяцам жизни последствия перенесенного ППЦНС в виде резидуальной церебральной органической недостаточности (РЦОН) сохранялись у всех детей с резус-конфликтом без ОЗПК, у 89,3% детей с резус-конфликтом и ОЗПК, у 83,3% пациентов с групповым конфликтом, в 1,5-1,7 раза превышая данный показатель в группе сравнения (табл. 24).

При этом в большем проценте случаев у детей, перенесших резус-ГБН, регистрировалась задержка моторного и речевого развития (1-я гр. – 21,4%, 2-я гр. – 21,4%, 3-я гр. – 11,1 %, группа сравнения – 9,5 %). Во всех основных группах отмечалась высокая частота гидроцефального синдрома (1-я гр. – 28,6%, 2-я гр. – 21,4%, 3-я гр. – 33,3%, группа сравнения – 4,8%).

Неврологически здоровыми к 1 году жизни признаны лишь 10,7% детей, перенесших резус-конфликт и ОЗПК (в группе сравнения – 42,9%, $p = 0,02$), и 16,7% пациентов с групповой несовместимостью, среди детей с резус-ГБН без ОЗПК неврологически здоровых не было ($p = 0,01$ с группой сравнения).

Частота и характер неврологической патологии у наблюдаемых детей
в возрасте 12 месяцев жизни

Неврологические синдромы	1-я группа (n=14)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=18)		Группа сравнения (n=21)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
РЦОН - всего	14	100,0	25	89,3	15	83,3	12	57,1	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,02
Гидроцефалия	4	28,6	6	21,4	6	33,3	1	4,8	
Вегето-висцеральные дисфункции	5	35,7	12	42,9	10	55,5	11	52,4	
Гипердинамическое расстройство детства	4	28,6	5	17,9	3	16,7	4	19,0	
Задержка моторного и речевого развития	3	21,4	6	21,4	2	11,1	2	9,5	
Неврологически здоров	0	0	3	10,7	3	16,7	9	42,9	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,02

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

В связи с наличием неврологической патологии часть детей в течение первого года жизни нуждалась в проведении реабилитационной терапии в условиях стационара: 1-я гр. – 28,6% (при этом 2 ребенка – дважды), 2-я гр. – 28,6% (3 ребенка – дважды), 3-я гр. – 16,7% (1 ребенок – дважды), группа сравнения – 4,8%.

Результаты анализа соматической патологии на протяжении первого года жизни представлены в таблицах 25, 26, 27.

Поскольку длительность и частота анемии, а также продолжительность функциональных нарушений со стороны различных систем органов, являющихся следствием перенесенной ГБ, важны для характеристики состояния здоровья наблюдаемых детей, анализ соматической патологии представлен в динамике 3 - 6 и 12 месяцев жизни.

Таблица 25

**Частота соматической патологии в возрасте 3 месяцев жизни
у наблюдаемых детей**

Соматическая патология	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=34)		3-я группа (n=24)		Группа сравнения (n=24)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Анемия	13	81,3	21	61,8	9	37,5	6	25,0	p ₁₋₄ , p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₄ =0,01
Рахит	9	56,3	27	79,4	10	41,7	8	33,3	p ₂₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,008
Функциональные нарушения CCC	8	50,0	21	61,8	11	45,8	7	29,2	p ₂₋₄ =0,03
Атопический дерматит	4	25,0	4	11,8	5	20,8	2	8,3	
Дисфункции гепато-билиарной системы	10	62,5	21	61,8	14	58,3	5	20,8	p ₁₋₄ =0,02
Дисфункции кишечника	4	25	14	41,2	10	41,7	9	37,5	
Нейро-сенсорная тугоухость	1	6,2	1	2,9	0	0	0	0	
Транзиторный гипотиреоз	1	6,2	2	5,9	0	0	0	0	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Таблица 26

**Частота соматической патологии в возрасте 6 месяцев жизни
у наблюдаемых детей**

Соматическая патология	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=22)		Группа сравнения (n=25)		Достоверность различий p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Анемия	7	43,8	9	30,0	3	13,6	4	16,0	
Рахит	12	75,0	22	73,3	12	54,5	9	36,0	p ₁₋₄ =0,03, p ₂₋₄ =0,01
Функциональные нарушения CCC	8	50,0	16	53,3	9	40,9	5	20,0	p ₂₋₄ =0,02
Атопический дерматит	9	56,3	13	43,3	11	50,0	5	20,0	p ₁₋₄ =0,04
Дисфункции гепато-билиарной системы	11	68,7	20	66,7	16	72,7	2	8,0	p ₁₋₄ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ =0,0001
Дисфункции кишечника	4	25	14	41,2	10	41,7	9	37,5	
Нейро-сенсорная тугоухость	1	6,2	1	3,3	0	0	0	0	
Транзиторный гипотиреоз	1	6,2	2	6,6	0	0	0	0	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Таблица 27

Частота соматической патологии в возрасте 12 месяцев жизни
у наблюдаемых детей

Соматическая патология	1-я группа (n=14)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=18)		Группа сравнения (n=21)		Достоверность различий p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Анемия	0	0	3	10,7	0	0	0	0	
Рахит	10	71,4	20	71,4	10	55,5	8	38,0	
Функциональные нарушения ССС	5	35,7	6	21,4	4	22,2	1	4,7	
Атопический дерматит	6	42,9	15	53,6	12	66,7	2	9,5	p ₂₋₄ =0,004 p ₃₋₄ =0,0001
Дисфункции гепато-билиарной системы	9	64,2	18	64,3	9	50,0	1	4,8	p _{1-4, 2-4} =0,0001 p ₃₋₄ =0,004
Дисфункции кишечника	1	7,1	3	10,7	3	16,7	2	9,5	
Соматически здоров	0	0	3	10,7	2	11,1	9	42,8	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,02

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

В возрасте 3-х месяцев жизни анемия, регистрировавшаяся практически с одинаковой частотой (около 40%) во всех основных группах при выписке детей из стационара (в возрасте 2-3 недель жизни), выявлялась у пациентов с резус-ГБН в 2,5-3,2 раза чаще, чем у детей группы сравнения, максимально - у детей без ОЗПК (81,3%, p=0,02) (табл. 25). К 6 месяцам процент детей с анемией снижался во всех группах, оставаясь самым высоким (в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения), как и в 3 месяца, у детей с резус-ГБН без ОЗПК (43,8%, против 16% в группе сравнения), что свидетельствует о более длительном течении гемоконфликта в данной группе (табл. 26). К 12 месяцам анемия выявлена только у 3 детей 2-й группы и уже не связана с гемоконфликтом (табл. 27).

Проявления рахита уже к 3 месяцам жизни в 1,7-2,4 раза чаще отмечались у пациентов с резус-конфликтом, с достоверным отличием от группы сравнения только у детей с ОЗПК (79,4%, против 33,3% в группе сравнения, p=0,01), что, по-видимому, связано с нарушениями минерального

обмена, выявленными в неонатальном периоде (табл. 25). К 6 месяцам во всех основных группах частота рахита в 1,5-2,1 раза превышала показатель группы сравнения, однако достоверные отличия выявлены при резус-конфликте без ОЗПК ($p=0,03$), что, возможно, связано с длительным течением анемии, являющейся фактором риска развития рахита (табл. 26). Остаточные проявления рахита сохранялись к 1 году в 1,5-1,9 раза чаще у детей с ГБН, максимально – при резус-конфликте, без достоверных отличий от группы сравнения (табл. 27).

Функциональные нарушения со стороны ССС, вызванные гипоксическим токсическим поражением миокарда при ГБ, в 3 месяца отмечались у половины детей основных групп (табл. 25); сохранялись с той же частотой к 6 месяцам, достоверные отличия от группы сравнения (как и в неонатальном периоде) установлены в группе с резус-конфликтом и ОЗПК (53,3%, против 20,0% в группе сравнения, $p=0,02$) (табл. 26). Количество детей, имеющих функциональные нарушения со стороны ССС, снижалось только к 12 месяцам жизни, оставаясь в 4,5-7,6 раза выше показателя группы сравнения, больший процент таких детей сохранялся в группе с резус-конфликтом без ОЗПК (табл. 27).

В 3 месяца у пациентов с ГБН в высоком проценте случаев регистрировались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся дисфункциями гепатобилиарной системы больше, чем у половины детей и в 3 раза превышающие показатели группы сравнения (с учетом клинических данных и результатов УЗИ) (табл. 25). К 6 месяцам у детей без ГБН данные нарушения практически нивелировались, но в основных группах сохранялись с неизменно высокой частотой как в 6, так и в 12 месяцев (1-я гр. – 64,3%, 2-я гр. – 64,3%, 3-я гр. – 50,0%, группа сравнения – 4,8%, $p<0,005$), являясь следствием перенесенной гипербилирубинемии и неонатального холестаза (табл. 26, 27).

Ранние проявления атопического дерматита (к 3-м месяцам) в 2,5-3 раза чаще (относительно группы сравнения) отмечались у детей с резус-

конфликтом без ОЗПК и при групповой несовместимости (табл. 25); к 6 месяцам они выявлялись у половины пациентов всех групп с ГБН, достоверно чаще – при резус-конflikте без ОЗПК (56,3%, против 20,0% в группе сравнения, $p=0,04$) (табл. 26); к 12 месяцам сохранялись у половины детей основных групп, достоверно чаще, чем в группе сравнения (9,5%) – при резус-конflikте и ОЗПК (53,6%, $p=0,004$) и при АВ0-ГБН (66,7%, $p=0,0001$) (табл. 27).

В обеих группах с резус-конflikтом по одному ребенку имели нейросенсорную тугоухость, транзиторный гипотиреоз отмечен у одного пациента 1-й группы и у двух детей 2-й группы. Дети до 12 месяцев наблюдались у сурдолога и эндокринолога соответственно, к 1 году жизни эти диагнозы были сняты.

При анализе инфекционной заболеваемости наблюдаемых детей на первом году жизни были получены следующие результаты.

В группе с резус-ГБН без ОЗПК 25% детей (5 из 20 человек) в периоде новорожденности перенесли ринит. За первое полугодие жизни (к 6 месяцам) в этой группе переболело 63,5% детей (10 из 16 человек), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 1,6 заболеваний: преобладали заболевания бронхо-легочной системы и ЛОР-органов. Во втором полугодии жизни (с 6 до 12 месяцев) дети болели чаще: переболело 92,8% детей (13 из 14 человек), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 2,2 заболеваний. К возрасту 1 года переболели все 100% детей, к группе часто болеющих детей (ЧБД), (более 4 заболеваний за год) было отнесено 21,4% детей (3 из 14 детей).

В группе с резус-ГБН и ОЗПК в периоде новорожденности перенесли ринит 24,3% детей (9 из 37 человек). За первое полугодие жизни переболело 66,7% детей (20 из 30 человек), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 1,7 заболеваний. Во втором полугодии жизни дети болели чаще, чем в первом: заболели 82,1% детей (23 из 28 человек), при этом, в среднем, на

1 заболевшего ребенка приходилось 2,9 заболеваний. К возрасту 1 года переболели 96,4% детей (не болел только 1 ребенок), группу ЧБД составили 39,3% детей (11 из 28 детей) – в 1,8 раза больше, чем в группе без ОЗПК. По сравнению с детьми без ОЗПК, дети с ОЗПК в первом полугодии болели с такой же частотой; во втором полугодии дети с ОЗПК болели чаще, что обусловило больший процент ЧБД.

Среди пациентов с групповым конфликтом в периоде новорожденности перенесли ринит 41,7% детей (в 1,7 раза больше, чем при резус-ГБН). За первое полугодие жизни переболело 63,6 % детей (14 из 22 человек), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 1,9 заболеваний. Во втором полугодии жизни дети болели чаще: заболело 87,5% детей (14 из 16 человек), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 2,4 заболеваний. К возрасту 1 года переболели 95,2% детей (20 из 21 ребенка), в группу ЧБД попали 33,3 % детей (6 из 18 детей).

По сравнению с детьми с резус-ГБН, дети с групповым конфликтом в первом полугодии болели практически с одинаковой частотой; во втором полугодии частота заболеваний совпадала с группой детей без ОЗПК, но была ниже, чем в группе с ОЗПК; группа ЧБД совпадала с аналогичным показателем у детей с резус-ГБН и ОЗПК, но была в 1,6 раза выше, чем при резус-конфликте без ОЗПК.

Дети из группы сравнения болели значительно реже на протяжении первого года жизни: в периоде новорожденности перенесли ринит 6,3% детей (2 из 32 детей); за первое полугодие жизни переболело 44% детей (11 из 25 человек), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 1,2 заболеваний; во втором полугодии заболело 76,2% детей (16 из 21 человека), при этом, в среднем, на 1 заболевшего ребенка приходилось 1,1 заболеваний. К возрасту 1 года переболели 81% детей (17 из 21 ребенка), в группу ЧБД был отнесен только 1 ребенок (4,8% детей). Во втором полугодии дети болели несколько чаще.

Таким образом, дети из всех наблюдаемых групп во втором полугодии жизни болели чаще, чем в первом, что связано с ослаблением влияния пассивно переданных от матери ребенку, а в группе с ОЗПК – и от донора ребенку факторов иммунной защиты. Чаще других во втором полугодии и на протяжении всего первого года жизни болели дети с резус-ГБН и ОЗПК. Большее количество детей было отнесено к «часто болеющим» из группы с резус-конфликтом и ОЗПК и с групповым конфликтом.

При оценке групп здоровья к 12 месяцам жизни было выявлено, что дети, перенесшие ГБН, в основном, составляли II группу здоровья. При этом дети с резус-ГБН без ОЗПК – в 100% случаев, в группе с ОЗПК и с ГБН по АВО – в 96,4% и 94,4% (против 71,4% в группе сравнения). К I группе здоровья было отнесено лишь по 1 ребенку с резус-ГБН и ОЗПК и с групповой несовместимостью (3,6% и 5,6% соответственно против 28,6% в группе сравнения).

4.2. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей, перенесших ГБН, на первом году жизни

Данные УЗИ гепатобилиарной системы на протяжении первого года жизни у детей с ГБН представлены в таблицах 28, 29, 30.

В возрасте 3 месяцев наиболее выраженные изменения со стороны печени отмечены у детей с резус-конфликтом и ОЗПК и с групповой несовместимостью: достоверное увеличение абсолютных размеров правой и левой долей печени, а также высокий процент гепатомегалии по отношению к группе сравнения (2-я гр. – 82,3%, 3-я гр. – 83,3%, группа сравнения – 41,6%, $p < 0,005$) (табл. 28).

В группе с резус-конфликтом и ОЗПК в 2 раза чаще, чем у других детей, регистрировались диффузные изменения эхо-структуры печени, свидетельствующие о нарушении метаболизма в гепатоцитах.

Таблица 28

Данные УЗИ гепатобилиарной системы в возрасте 3 месяцев жизни
у наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=34)	3-я группа (n=24)	Группа сравнения (n=24)	Уровень значимости (p)
Печень:					
-правая доля, мм	64,00±6,55	69,39±6,51	73,00±10,98	60,76±6,24	$p_{1-2}, p_{1-3}=0,01$ $p_{2-4}, p_{3-4}=0,0001$
-левая доля, мм	30,79±4,06	32,39±4,19	33,42±5,22	29,41±2,50	$p_{2-4}=0,01, p_{3-4}=0,003$
-гепатомегалия, %	50	82,3	83,3	41,6	$p_{2-4}, p_{3-4}=0,003$
-диффузные изменения, %	12,5	23,5	8,3	12,5	
Воротная вена, мм	3,76±0,65	3,73±0,31	4,00±0,44	2,99±0,18	$p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}=0,001$
Желчный пузырь: -застойный ЖП, %	62,5	61,8	58,3	20,8	$p_{1-4}, p_{3-4}=0,02, p_{2-4}=0,01$

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; $p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}$ – статистически значимые различия с группой сравнения, $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – статистически значимые различия между основными группами.

Расширение воротной вены печени, достоверно отличное от группы сравнения ($p=0,001$), как и при рождении, сохранялось во всех группах с ГБН. Ультразвуковые признаки дисфункции желчного пузыря в 3 раза чаще встречались во всех группах с ГБ, независимо от вида конфликта: 1-я гр. – 62,5%, 2-я гр. – 61,8%, 3-я гр. – 58,3 % (в группе сравнения – 20,8%, $p<0,05$).

Таблица 29

Данные УЗИ гепатобилиарной системы в возрасте 6 месяцев жизни
у наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=22)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости (p)
Печень:					
-правая доля, мм	77,92±8,14	75,90±8,73	75,05±8,91	66,36±7,36	$p_{1-4}, p_{2-4}=0,0001, p_{3-4}=0,001$
-левая доля, мм	37,83±6,53	35,10±6,38	34,23±5,31	31,09±2,79	$p_{1-4}, p_{2-4}=0,004, p_{3-4}=0,01$
-гепатомегалия, %	93,7	90,0	81,8	36,0	$p_{1-4}, p_{2-4}=0,0001, p_{3-4}=0,004$
-диффузные изменения, %	37,5	23,3	9,1	8,0	
Воротная вена, мм	4,0±0,43	4,02±0,38	4,30±0,45	3,70±0,54	$p_{1-3}=0,04, p_{2-3}=0,01$ $p_{1-4}=0,05, p_{2-4}=0,01, p_{3-4}=0,0001$
Желчный пузырь: -застойный ЖП, %	68,7	66,7	72,7	8,0	$p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}=0,0001$

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; $p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}$ – статистически значимые различия с группой сравнения, $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – статистически значимые различия между основными группами.

К возрасту 6 месяцев наиболее выраженные изменения со стороны печени отмечены у детей с резус-ГБН без ОЗПК: достоверное увеличение абсолютных размеров правой и левой долей, нарастание практически в 2 раза количества зарегистрированных случаев гепатомегалии и в 3 раза – детей, имеющих диффузные изменения ее структуры, что, видимо, связано с продолжающимся течением гемоконфликта (табл. 29).

В 2-х других группах с ГБН сохранялось увеличение абсолютных размеров обеих долей печени, высокий процент гепатомегалии (без нарастания по сравнению с 3 месяцами жизни), достоверно отличные от группы сравнения ($p<0,02$), что свидетельствует о более раннем прекращении гемоконфликта или о «вялом» его течении.

По сравнению со здоровыми детьми, у детей всех основных групп сохранялось расширение воротной вены печени ($p<0,05$). По результатам УЗИ, признаки «застойного» желчного пузыря (не связанные с его деформацией) практически с одинаково высокой частотой продолжали регистрироваться во всех группах с ГБ, независимо от вида конфликта: 1гр. – 68,7%, 2гр. – 66,7%, 3гр. – 72,7 % (в группе сравнения – 8%, $p=0,0001$).

Таблица 30

Данные УЗИ гепатобилиарной системы в возрасте 12 месяцев жизни
у наблюдаемых детей ($M\pm\sigma$)

Показатели	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=28)	3-я группа (n=18)	Группа сравнения (n=21)	Уровень значимости (p)
Печень: -правая доля, мм -левая доля, мм -гепатомегалия, % -диффузные изменения, %	82,90±10,45 37,40±4,95 80 40	85,56±8,83 40,00±5,50 89,3 42,9	81,83±9,19 38,83±5,04 77,8 33,3	74,48±10,11 35,86±3,20 14,3 9,5	$p_{1-4, 3-4}=0,01$, $p_{2-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,002$, $p_{3-4}=0,02$ $p_{1-4}=0,002$, $p_{2-4, 3-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,03$
Воротная вена, мм	5,13±0,64	4,50±0,71	4,25±0,49	4,55±0,42	$p_{1-2, 3-4}=0,02$ $p_{1-3, 1-4}=0,004$
Желчный пузырь: -застойный ЖП, %	70	64,3	50	4,8	$p_{1-4, 2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,004$

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

К 12 месяцам жизни у детей 2-й и 3-й группы сохранялось достоверное увеличение абсолютных размеров правой и левой долей печени относительно этих параметров в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 30). Количество детей, имеющих гепатомегалию, было достоверно выше во всех группах с ГБН (1-я гр. – 80%, 2-я гр. – 89,3%, 3-я гр. – 77,8 %), при снижении числа случаев данной патологии в группе сравнения до 14,3% – в 2,5 раза относительно 6 месяцев жизни ($p < 0,005$). Диффузные изменения структуры печени, свидетельствующие о нарушении метаболизма в гепатоцитах, сохранялись более, чем у трети детей основных групп (1-я гр. – 40%, 2-я гр. – 42,9%, 3-я гр. – 33,3 %), с достоверным отличием от группы сравнения при резус-конфликте с ОЗПК (группа сравнения – 9,5%, $p = 0,03$). Ультразвуковые признаки дисфункции желчного пузыря регистрировались с достоверно более высокой частотой во всех группах с ГБН, максимально – у детей с резус-конфликтом (1-я гр. – 80%, 2-я гр. – 64,3%, 3-я гр. – 50 %, группа сравнения – 4,8%, $p < 0,005$). Расширение воротной вены печени сохранялось только у пациентов с резус-конфликтом без ОЗПК ($p = 0,004$ относительно группы сравнения).

Результаты ЭКГ наблюдаемых детей в возрасте 6 и 12 месяцев представлены в таблицах 31, 32.

Таблица 31

ЭКГ – изменения в возрасте 6 месяцев у наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=22)		Группа сравнения (n=25)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нарушение ритма:	3	18,8	1	3,3	0	0	0	0	
- брадикардия	0	0	0	0	0	0	0	0	
- тахикардия	3	18,8	1	3,3	0	0	0	0	
- экстрасистолия	0	0	0	0	0	0	0	0	
Метаболические нарушения	8	50,0	16	53,3	9	40,9	6	24,0	
Повышение эл. активности ЛЖ	7	43,7	19	63,3	5	22,7	6	24,0	$p_{2-4} = 0,008$
Повышение эл. активности ПЖ	1	6,3	0	0	0	0	0	0	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента; p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

При анализе данных ЭКГ в возрасте 6 месяцев отмечалась положительная динамика, по сравнению с неонатальным периодом: нарушения ритма сердца в виде тахикардии (других нарушений ритма не зарегистрировано) выявлены лишь у детей с резус-ГБН: 18,8% – в 1-й группе (снизились практически в 2 раза по сравнению с периодом новорожденности), 3,4% – во 2-й группе (снижение в 20 раз относительно показателей при рождении), что свидетельствует о созревании процессов регуляции симпатической и парасимпатической нервной системы, приводящем к компенсаторному усилению вагусных влияний (табл. 31).

Частота метаболических нарушений миокарда к 6 месяцам также снижалась во всех группах, за исключением группы с резус-ГБН без ОЗПК, где она сохранялась у половины детей (однако достоверного отличия от группы сравнения выявлено не было). Высоким этот показатель продолжал оставаться и в группе с резус-ГБН и ОЗПК – 53,3% (в группе сравнения – 24,0%), однако по сравнению с неонатальным периодом отмечалось его снижение в 1,3 раза. Выведение в процессе ОЗПК анти-резус антител способствует «угасанию» гемоконфликта, достаточно быстрому снижению уровня непрямого билирубина, что уменьшает гипоксически-токсическое повреждение сердечной мышцы у пациентов с ОЗПК. У детей без ОЗПК регистрировались более высокие цифры непрямого билирубина в течение более длительного времени в неонатальном периоде, и далее гемоконфликт имел пролонгированное течение (подтверждается длительным течением анемии – до 6 месяцев у данных пациентов), что поддерживает гипоксически-токсическое повреждение сердечной мышцы.

Повышение электрической активности миокарда левого желудочка к 6 месяцам нарастало во всех группах детей (1-я гр. – 43,7%, 2-я гр. – 65,5%, 3-я гр. – 22,7%, группа сравнения – 24,0%), что связано с оптимизацией сократительной функции (улучшается энергообеспечение кардиомиоцитов, усвоение кислорода, нормализуется работа ионных каналов, прекращается

блокада дыхательных ферментов митохондрий, снижается «жесткость» миокарда). У здоровых детей в раннем возрасте ведущим является левый желудочек, а у пациентов с ГБН – правый, как и внутриутробно, в связи с длительным функционированием фетальных коммуникаций гемодинамическая перестройка происходит позже.

В возрасте 12 месяцев нарушения ритма сердца отмечались в единичных случаях у детей с резус-конфликтом (отличия от группы сравнения и АВ0-ГБН недостоверны) (табл. 32). Частота метаболических нарушений миокарда снижалась вдвое во всех группах, за исключением группы с резус-ГБН без ОЗПК, где она сохранялась у половины детей (50,0%, достоверно выше данного показателя в группе сравнения, $p=0,01$), характеризуя замедление процессов восстановления. У детей с резус-ГБН и ОЗПК и у пациентов с групповым конфликтом этот показатель практически не отличался – 25% и 22,2% соответственно (не выявлено отличий и с группой сравнения).

Таблица 32

ЭКГ – изменения в возрасте 12 месяцев у наблюдаемых детей

Показатели	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=18)		Группа сравнения (n=21)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нарушение ритма:	1	10	1	3,6	0	0	0	0	
- брадикардия	0	0	0	0	0	0	0	0	
- тахикардия	1	10	0	0	0	0	0	0	
- экстрасистолия	0	0	1	3,6	0	0	0	0	
Метаболические нарушения	5	50	7	25	4	22,2	1	4,8	$p_{1-4}=0,01$
Повышение эл. активности ЛЖ	3	30	7	25	3	16,7	0	0	$p_{1-4}=0,046$ $p_{2-4}=0,04$
Повышение эл. активности ПЖ	0	0	0	0	0	0	0	0	

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

Повышение электрической активности миокарда левого желудочка к 12 месяцам сохранялось в достоверно большем проценте случаев в группах с резус-конфликтом (1-я гр. – 30%, 2-я гр. – 25%, группа сравнения – 0%, $p<0,05$).

Результаты ЭхоКГ наблюдаемых детей в возрасте 6 месяцев представлены в таблице 33.

Таблица 33

Частота выявления функционирующих фетальных коммуникаций
в возрасте 6 месяцев у наблюдаемых детей

Признак	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=22)		Группа сравнения (n=25)		Уровень значимост и (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Персистирующие фетальные коммуникации:									
-функционирующее овальное окно	3	18,8	4	13,3	2	9,1	1	4	

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

К возрасту 6 месяцев открытого артериального протока у обследованных детей выявлено не было. Частота встречаемости открытого овального окна, по сравнению с неонатальным периодом, к 6 месяцам значительно снизилась во всех группах, оставаясь самой высокой у детей с резус-ГБН без ОЗПК: 1-я гр. – 18,8% (в 3,8 раза), 2-я гр. – 13,3% (в 5,7 раза), 3-я гр. – 9,1% (в 6,9 раза), достоверных отличий с группой сравнения выявлено не было (6,3% – в 3,8 раза). Поздние сроки закрытия фетальных коммуникаций в 1-й группе, видимо, связаны с сохраняющейся гипоксией миокарда на фоне пролонгированного течения гемоконфликта. Дилатации камер сердца в 6 месяцев выявлено не было.

В 12 месяцев фетальные коммуникации были закрыты (открытое овальное окно в 12 месяцев было выявлено только у 1 ребенка с резус-ГБН и ОЗПК).

Показатели систолической функции левого желудочка в возрасте 6 и 12 месяцев у наблюдаемых детей представлены в таблицах 34, 35.

У детей с резус-конфликтом и ОЗПК показатели ударного объема, фракций укорочения и изгнания в возрасте 6 месяцев были достоверно ниже значений группы сравнения, что свидетельствует о сохраняющейся депрессии

сократительной функции (табл. 34). В подгруппе с резус-ГБН без ОЗПК эти изменения были менее выражены. У пациентов с групповым конфликтом систолическая функция не страдала.

Таблица 34

Некоторые показатели систолической функции левого желудочка
в возрасте 6 месяцев у наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=22)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости (p)
Ударный объем, мл	9,92±1,10	8,63±1,96	9,16±3,12	10,39±2,58	p ₁₋₂ =0,02, p ₂₋₄ =0,03
Фракция укорочения, %	36,67±2,19	36,72±3,65	39,27±4,92	39,43±3,10	p ₁₋₄ =0,02, p ₂₋₃ =0,03 p ₂₋₄ =0,04
Фракция изгнания, %	72,0±7,03	69,79±4,51	72,33±6,18	72,86 ±3,48	p ₂₋₄ =0,05

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

У детей с резус-конфликтом и ОЗПК показатели ударного объема, фракций укорочения и изгнания в возрасте 6 месяцев были достоверно ниже значений группы сравнения, что свидетельствует о сохраняющейся депрессии сократительной функции. В подгруппе с резус-ГБН без ОЗПК эти изменения были менее выражены. У пациентов с групповым конфликтом систолическая функция не страдала.

Таблица 35

Некоторые показатели систолической функции левого желудочка
у наблюдаемых детей в возрасте 12 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=28)	3-я группа (n=18)	Группа сравнения (n=21)	Уровень значимости (p)
Ударный объем, мл	11,78±1,80	12,4±2,60	10,40±2,53	10,71±3,41	
Фракция укорочения, %	38,67±2,58	38,0±3,28	39,27±3,26	37,6±4,14	
Фракция изгнания, %	72,0±3,03	71,0±4,13	74,55±7,42	70,20±4,47	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

К 12 месяцам жизни достоверных отличий от группы сравнения у детей с ГБН выявлено не было в связи с тем, что имела место нормализация

показателей систолической функции левого желудочка.

Данные УЗИ вилочковой железы в возрасте 6 и 12 месяцев жизни представлены в таблицах 36, 37.

Таблица 36

Данным УЗИ тимуса в возрасте 6 месяцев у наблюдаемых детей

Вилочковая железа	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=20)		Группа сравнения (n=20)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тимомегалия -всего:	8	53,3	9	30,0	7	35,0	3	15,0	p ₁₋₄ =0,04
- Iстепени	5	33,3	5	16,7	3	15,0	2	10,0	
- IIстепени	3	20,0	3	10,0	2	10,0	1	5,0	
-IIIстепени	0	0	1	3,3	2	10,0	0	0	
Гипоплазия тимуса	0	0	0	0	1	5,0	0	0	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

В возрасте 6 месяцев отмечалось снижение количества детей с тимомегалией во всех группах, однако данный показатель оставался в 2-3,5 раза выше у пациентов с ГБН относительно группы сравнения, с сохранением самой высокой его частоты в группе с резус-ГБН без ОЗПК (53,3%, p=0,04), что расценено нами как свидетельство длительно продолжающегося гемоконфликта. У 1 ребенка с АВ0-ГБН выявлена гипоплазия тимуса.

Таблица 37

Данным УЗИ тимуса в возрасте 12 месяцев жизни

Вилочковая железа	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=18)		Группа сравнения (n=21)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тимомегалия:									
- Iстепени	1	10,0	2	7,15	2	11,1	0	0	
- IIстепени	0	0	0	0	1	5,55	0	0	
- нет инволюции	2	20,0	0	0	0	0	0	0	
Всего	1	10,0	2	7,15	3	16,55	0	0	
Гипоплазия тимуса	0	0	2	7,15	1	5,55	0	0	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

К 12 месяцам жизни в группах с резус-конфликтом увеличение тимуса до I степени сохранялось у небольшого процента детей (1-я гр. – 10,0%, 2-я гр. – 7,5%, группа сравнения – 0%), однако в группе без ОЗПК выявлена задержка возрастной инволюции органа у 20,0% детей, а в группе с ОЗПК - его гипоплазия у 7,15%. У детей с групповым конфликтом отмечался самый высокий процент тимомегалии (16,65%), при этом в 5,55% случаев (1 ребенок) – II степень, у 1 ребенка выявлена гипоплазия тимуса.

При анализе показателей гемограммы в динамике первого года жизни у детей с ГБН выявлены следующие изменения (табл. 38 - 40).

Таблица 38

Показатели гемограммы в возрасте 3 месяцев у доношенных
наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=24)	Уровень значимости (p)
Гемоглобин, г/л	109,20±6,23	110,00±9,87	114,79±9,52	117,00±9,93	$p_{1-4}=0,02, p_{2-4}=0,03$
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,79±0,22	4,04±0,30	4,13±0,40	4,06±0,24	$p_{1-3}, p_{1-4}=0,01$
Тромбоциты, $10^9/л$	543,33±143,16	473,00±35,41	491,05±96,12	378,44±80,69	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,004$ $p_{3-4}=0,0004$
Гематокрит, %	30,69±3,25	30,37±2,51	31,59±2,83	32,73±2,38	$p_{1-4}=0,04, p_{2-4}=0,01$
MCV, μm^3	80,67±3,97	77,50±1,88	77,84±2,29	80,49±6,06	$p_{1-2}, p_{1-3}=0,01$ $p_{3-4}=0,04, p_{2-4}=0,06$
MCH, pg	28,98±1,83	27,83±0,63	28,21±1,33	29,15±2,26	$p_{1-2}, p_{2-4}=0,03$
MCHC, g/dl	36,83±1,79	35,68±0,52	36,03±1,12	35,13±3,46	$p_{1-2}=0,02$
RDW, %	12,75±0,34	12,88±0,73	14,32±1,83	13,72±1,91	$p_{1-3}, p_{2-3}=0,01$
Лейкоциты, $10^9/л$	8,50±2,39	10,00±2,81	9,42±2,51	9,17±1,72	
Эозинофилы, %	3,00±1,76	2,38±1,71	2,95±2,07	2,65±1,73	
Палочкоядерные, %	2,60±1,51	3,23±1,48	2,47±1,12	2,42±1,42	
Сегментоядерные, %	30,80±5,85	26,05±15,86	22,97±7,64	29,85±6,79	$p_{1-3}=0,04, p_{3-4}=0,01$
Лимфоциты, %	56,72±6,68	62,80±16,08	65,38±8,13	59,26±6,63	$p_{1-3}=0,04, p_{3-4}=0,01$
Моноциты, %	6,38±3,61	5,38±1,63	6,17±1,60	5,87±2,85	
Ретикулоциты, %	1,00±0,32	1,04±0,24	0,95±0,28	0,89±0,16	$p_{2-4}=0,07$
СОЭ, мм/ч	4,00±1,83	5,08±1,75	4,53±3,10	5,73±2,13	$p_{1-4}=0,03$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

В возрасте 3 месяцев наиболее выраженные изменения показателей «красной крови» выявлены у пациентов с резус-ГБН без ОЗПК: снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и показателя гематокрита (во всех случаях выявлены достоверные отличия от показателей группы сравнения, $p < 0,05$) на фоне отсутствия изменений морфологии эритроцитов и незначительного повышения процентного содержания ретикулоцитов (нет достоверного отличия от группы сравнения), что свидетельствует о продолжающемся гемоконфликте на фоне частичного истощения эритропоэза (табл. 38).

У детей с резус-конфликтом и ОЗПК отмечено снижение уровня гемоглобина и показателя гематокрита при нормальном количестве эритроцитов, повышение процентного содержания ретикулоцитов и снижение MCV и MCH, что можно расценивать как «угасание» гемоконфликта к 3 месяцам. У пациентов с групповым конфликтом показатели «красной крови» не имели достоверных отличий от группы сравнения, за исключением снижения MCV ($p = 0,04$).

В лейкоцитарной формуле у детей с резус-конфликтом изменений выявлено не было; при групповой несовместимости отмечено незначительное снижение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов и повышение относительного содержания лимфоцитов (относительно группы сравнения, $p = 0,01$), не выходящие за пределы возрастной нормы.

Повышенное количество тромбоцитов, в сравнение с этим показателем у детей без ГБН, сохранялось во всех основных группах ($p < 0,005$, максимальные значения – при резус-конфликте без ОЗПК).

У недоношенных детей 2-й группы показатели гемограммы не отличались от соответствующих показателей доношенных детей, за исключением содержания ретикулоцитов, которое обнаруживало тенденцию к повышению ($1,26 \pm 0,29\%$).

В возрасте 6 месяцев по количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, показателям гематокрита и ретикулоцитов во всех группах с ГБН достоверных

отличий от группы сравнения не выявлено, хотя наиболее низкие цифры гемоглобина отмечались у пациентов с резус-конфликтом без ОЗПК (113,78±6,85 г/л, 2-я гр. – 115,08±8,74 г/л, 3-я гр. – 118,89±8,61 г/л, группа сравнения – 116,26±7,68 г/л), что, возможно, свидетельствует о более длительном течении гемолиза эритроцитов (табл. 39).

Таблица 39

Показатели гемограммы в возрасте 6 месяцев у доношенных
наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости (p)
Гемоглобин, г/л	113,78±6,85	115,08±8,74	118,89±8,61	116,26±7,68	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,40±0,20	4,49±0,27	4,40±0,21	4,32±0,34	
Тромбоциты, $10^9/л$	463,00±138,94	445,71±74,61	446,39±86,58	387,39±87,94	$p_{1-4}=0,04$ $p_{2-4}, p_{3-4}=0,02$
Гематокрит, %	32,24±1,57	32,16±1,98	33,09±2,60	32,45±2,49	
MCV, мкм ³	72,71±3,40	70,71±4,56	74,94±2,65	74,94±3,43	$p_{2-3}, p_{2-4}=0,001$
MCH, pg	25,53±1,85	24,96±2,72	26,60±1,08	26,89±1,72	$p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}, p_{2-4}=0,01$
MCHC, g/dl	34,97±1,31	34,82±2,09	35,66±0,85	34,36±4,07	
RDW, %	15,44±1,24	15,86±1,15	13,92±1,71	14,88±1,84	$p_{1-3}, p_{2-4}=0,04$ $p_{2-3}=0,001$
Лейкоциты, $10^9/л$	9,98±1,79	9,87±1,53	10,28±1,95	9,80±2,45	
Эозинофилы, %	2,67±1,80	3,64±2,24	3,17±1,72	2,52±1,37	$p_{2-4}=0,03$
Палочкоядерные, %	2,44±1,13	2,86±1,29	2,89±1,37	2,37±0,86	
Сегментоядерные, %	27,81±6,82	28,01±9,32	23,01±7,21	28,87±9,20	$p_{3-4}=0,02$
Лимфоциты, %	60,60±9,59	60,73±10,10	69,53±7,74	60,87±8,72	$p_{3-4}=0,04$
Моноциты, %	5,03±2,00	4,76±1,74	5,41±1,23	5,46±2,18	
Ретикулоциты, %	0,79±0,14	1,08±0,28	0,87±0,29	0,92±0,24	$p_{1-2}=0,03$
СОЭ, мм/ч	4,78±3,07	4,79±2,01	4,50±2,03	5,43±2,46	

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

При этом количество эритроцитов у пациентов с ГБН достигло значений группы сравнения на фоне относительно нормальных морфологических показателей клеток «красной крови» (за исключением снижения показателей MCV и MCH в группе с резус-ГБН и ОЗПК и снижения RDW при групповой несовместимости), что, в целом, можно расценивать как наметившуюся нормализацию гемопоэза к 6 месяцам жизни. Повышенное процентное содержание лимфоцитов (относительно группы сравнения), как и в 3 месяца, сохранялось у пациентов с групповым конфликтом ($p=0,04$). Повышение количества тромбоцитов относительно группы сравнения ($p<0,05$),

сохранялось во всех группах с ГБН, однако не выходило за пределы возрастной нормы.

У недоношенных детей 2-й группы показатели гемограммы не отличались от соответствующих показателей доношенных детей, за исключением количества ретикулоцитов, которое было несколько сниженным ($0,88 \pm 0,26\%$). В лейкоцитарной формуле отмечалось достоверное снижение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов ($22,20 \pm 6,72$ против $29,85 \pm 6,79$ в группе сравнения, $p=0,01$) и повышение процентного содержания лимфоцитов ($67,04 \pm 7,99$, против $59,26 \pm 6,63$ в группе сравнения, $p=0,01$).

Таблица 40

Показатели гемограммы в возрасте 12 месяцев у доношенных
наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=18)	Группа сравнения (n=21)	Уровень значимости (p)
Гемоглобин, г/л	$124,00 \pm 9,49$	$122,25 \pm 6,68$	$125,73 \pm 5,13$	$123,00 \pm 8,70$	$p_{2-3}=0,04$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,57 \pm 0,29$	$4,92 \pm 0,29$	$4,73 \pm 0,14$	$4,71 \pm 0,32$	$p_{1-2}=0,02$ $p_{2-3, 2-4}=0,01$
Тромбоциты, $10^9/л$	$429,25 \pm 68,32$	$351,08 \pm 100,94$	$349,73 \pm 50,28$	$354,76 \pm 59,47$	$p_{1-3, 1-4}=0,02$
Гематокрит, %	$33,00 \pm 4,08$	$35,43 \pm 1,87$	$34,61 \pm 1,02$	$35,12 \pm 1,74$	
MCV, мкм ³	$69,75 \pm 4,65$	$71,17 \pm 4,26$	$74,73 \pm 2,96$	$73,58 \pm 3,56$	$p_{1-3, 2-3}=0,01$ $p_{1-4, 2-4} < 0,04$
MCH, pg	$26,18 \pm 0,49$	$24,88 \pm 2,00$	$27,01 \pm 0,31$	$25,68 \pm 1,43$	$p_{2-3, 3-4}=0,002$ $p_{2-4}=0,03$
MCHC, g/dl	$37,57 \pm 2,64$	$34,69 \pm 1,48$	$36,39 \pm 0,92$	$35,20 \pm 0,32$	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-3, 3-4}=0,0003$
RDW, %	$18,03 \pm 2,92$	$16,73 \pm 2,06$	$14,87 \pm 1,38$	$14,87 \pm 2,31$	$p_{1-3, 2-3}=0,002$ $p_{1-4, 2-4}=0,01$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,93 \pm 1,44$	$9,92 \pm 1,87$	$9,31 \pm 2,43$	$9,57 \pm 1,53$	
Эозинофилы, %	$3,00 \pm 2,83$	$3,31 \pm 1,70$	$3,67 \pm 2,13$	$2,67 \pm 1,39$	
Палочкоядерные, %	$1,50 \pm 0,52$	$2,69 \pm 1,25$	$2,80 \pm 1,21$	$2,86 \pm 1,15$	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-4}=0,02$
Сегментоядерные, %	$29,33 \pm 1,62$	$28,27 \pm 9,48$	$25,99 \pm 6,76$	$27,07 \pm 6,30$	
Лимфоциты, %	$60,68 \pm 3,85$	$60,48 \pm 8,88$	$61,58 \pm 7,12$	$62,25 \pm 7,00$	
Моноциты, %	$5,50 \pm 0,58$	$5,25 \pm 1,30$	$5,56 \pm 2,25$	$5,43 \pm 1,33$	
Ретикулоциты, %	$0,90 \pm 0,12$	$0,81 \pm 0,23$	$0,95 \pm 0,14$	$0,92 \pm 0,12$	$p_{2-3}=0,04$
СОЭ, мм/ч	$3,25 \pm 1,50$	$4,31 \pm 1,38$	$5,00 \pm 2,42$	$4,67 \pm 2,20$	$p_{1-4}=0,004$ $p_{1-3}=0,02$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

К 12 месяцам жизни содержание эритроцитов, гемоглобина и показатель гематокрита у детей с ГБН не отличался от аналогичных показателей группы сравнения. В обеих группах с резус-ГБН зарегистрировано незначительное снижение MCV при нормальном показателе MCH, что свидетельствует о полной нормализации гемопоэтической функции костного мозга у данной категории пациентов к возрасту 1 года жизни.

Изменений в лейкоцитарной формуле не отмечено. Повышение количества тромбоцитов, не выходящее за пределы возрастной нормы, однако достоверное по сравнению с другими группами, сохранялось только у пациентов с ГБН по резус-фактору без ОЗПК, возможно, как результат более длительного течения изоиммунного гемоконфликта.

Показатели гемограммы недоношенных детей из 2-й группы не имели достоверных отличий от показателей доношенных детей.

Данные биохимических показателей сыворотки крови в динамике первого года жизни представлены в таблицах 41 - 43.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови в возрасте 3 месяцев жизни у наблюдаемых детей средние значения общего билирубина и его фракций не имели отклонений от нормы, однако у 5% пациентов 1-й группы, 13,5% – 2-й группы и 12% – 3-й группы зарегистрированы повышенные уровни общего и непрямого билирубина (в связи с пролонгированным течением желтухи в возрасте 1-1,5 месяцев жизни на стационарном лечении находились по 1 пациенту из каждой группы) (табл. 41).

Во всех основных группах выявлено умеренное снижение содержания общего белка ($p < 0,05$ по отношению к группе сравнения), что свидетельствует о сохраняющейся тенденции к снижению белково-синтетической функции печени. Уровень глюкозы, средние значения трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ГГТ в основных группах не отличались от показателей группы сравнения.

**Некоторые биохимические показатели сыворотки крови в возрасте
3 месяцев у доношенных наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)**

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=24)	Уровень значимости (p)
АСТ, ед./л	50,96±16,66	53,63 ±18,38	49,91±17,48	46,91±12,37	
АЛТ, ед./л	46,83±34,10	40,65±15,16	37,35±16,77	32,44±10,09	
ЩФ, ед./л	269,69±44,31	288,04±60,31	260,32±64,26	179,37±72,54	p ₁₋₄ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ =0,001
ГГТ, ед./л	38,48±15,05	33,02±18,84	34,68±8,63	40,78±8,06	p ₃₋₄ =0,03
Общий белок, г/л	57,12±3,01	58,58±3,70	57,75±4,43	61,40 ±3,57	p ₁₋₄ =0,004 p ₂₋₄ =0,03 p ₃₋₄ =0,01
Сахар, ммоль/л	4,89±0,44	5,05±0,86	4,70±0,40	4,75±0,27	
Кальций, ммоль/л	2,54±0,25	2,61 ±0,24	2,55 ±0,20	2,77 ±0,18	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,03 p ₃₋₄ =0,001
Фосфор, ммоль/л	2,00±0,13	1,90 ±0,33	1,98 ±0,21	2,24±0,31	p ₁₋₄ =0,03 p ₂₋₄ =0,01 p ₃₋₄ =0,003
Билирубин общий, мкмоль/л	13,06±7,00	15,45±7,43	17,50±6,71	13,96±5,22	
Билирубин непрямой, мкмоль/л	11,95±6,41	13,41±6,97	15,70±5,79	12,20±4,04	
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,02±1,22	2,03±0,72	2,30±1,06	1,76±1,26	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Однако повышение АСТ (выше возрастной нормы) отмечено у двух детей 1-й группы (12,5%), одного ребенка 2-й группы (2,9%) и у 3-х детей 3-й группы (12,5%), повышение АЛТ – у одного ребенка 1-й группы (6,3%), двух детей – 2-й группы (5,8%) и у одного ребенка 3-й группы (4,2%).

Показатели минерального обмена (уровень кальция и фосфора в сыворотке крови) у пациентов всех групп с ГБН были достоверно ниже таковых группы сравнения ($p < 0,05$, в неонатальном периоде – только у новорожденных с резус-ГБН и ОЗПК), что можно расценивать как фактор риска развития рахита. При оценке содержания ЩФ было выявлено достоверное повышение ее уровня во всех группах с ГБН ($p < 0,005$ относительно группы сравнения): содержание ЩФ в 1,5 – 1,6 раза превышало таковое у здоровых детей, максимальные значения, как и в неонатальном

периоде, сохранялись у пациентов с ОЗПК ($288,04 \pm 60,31$, против $179,37 \pm 72,54$ ед./л в группе сравнения, $p=0,001$), что, по-видимому, отражает нарушение фосфорно-кальциевого обмена и свидетельствует о формировании дисфункций гепатобилиарной системы у данной категории пациентов.

У недоношенных детей 2-й группы биохимические показатели имели ту же направленность, что и у доношенных детей этой группы, но были более выраженными: билирубин общий – $19,51 \pm 15,30$ мкмоль/л, билирубин непрямой – $16,60 \pm 13,72$ мкмоль/л, ЩФ – $323,72 \pm 96,79$ ед./л, ГГТ – $43,93 \pm 15,05$ ед./л (без достоверных отличий от доношенных детей).

Таблица 42

Некоторые биохимические показатели сыворотки крови в возрасте
6 месяцев у доношенных наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости (p)
АСТ, ед./л	$48,48 \pm 6,70$	$52,05 \pm 12,05$	$58,31 \pm 23,64$	$42,76 \pm 7,64$	$p_{1-4}=0,04$ $p_{2-4}, 3-4=0,005$
АЛТ, ед./л	$27,87 \pm 9,02$	$43,47 \pm 36,14$	$38,22 \pm 14,66$	$27,02 \pm 12,28$	$p_{1-3}, 2-4=0,04$ $p_{3-4}=0,01$
ЩФ, ед./л	$249,20 \pm 40,61$	$232,60 \pm 62,93$	$262,94 \pm 58,28$	$230,38 \pm 59,67$	
ГГТ, ед./л	$15,05 \pm 5,53$	$21,75 \pm 5,83$	$27,54 \pm 12,12$	$14,92 \pm 9,22$	$p_{2-4}=0,02$ $p_{3-4}=0,001$ $p_{1-2}, 1-3=0,03$
Общий белок, г/л	$62,08 \pm 2,03$	$61,55 \pm 3,65$	$61,05 \pm 3,53$	$61,22 \pm 3,18$	
Сахар, ммоль/л	$4,76 \pm 0,87$	$4,65 \pm 0,48$	$4,73 \pm 0,55$	$4,69 \pm 0,52$	
Кальций, ммоль/л	$2,61 \pm 0,27$	$2,41 \pm 0,14$	$2,51 \pm 0,20$	$2,57 \pm 0,20$	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-4}=0,01$
Фосфор, ммоль/л	$1,86 \pm 0,22$	$1,91 \pm 0,20$	$1,83 \pm 0,27$	$1,86 \pm 0,31$	
Билирубин общий, мкмоль/л	$9,43 \pm 3,30$	$10,74 \pm 4,18$	$13,35 \pm 5,24$	$8,26 \pm 2,35$	$p_{1-3}=0,03$ $p_{2-4}=0,02$ $p_{3-4}=0,0003$
Билирубин непрямой, мкмоль/л	$7,78 \pm 2,91$	$9,04 \pm 3,77$	$11,34 \pm 5,02$	$7,03 \pm 2,14$	$p_{1-3}=0,04$ $p_{2-4}=0,03$ $p_{3-4}=0,001$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$1,65 \pm 0,52$	$1,67 \pm 0,63$	$2,09 \pm 0,89$	$1,24 \pm 0,42$	$p_{1-4}=0,02$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,0003$

Примечание: p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – статистически значимые различия с группой сравнения, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистически значимые различия между основными группами.

В возрасте 6 месяцев жизни у наблюдаемых детей средние значения общего билирубина и его фракций не имели отклонений от нормы (за исключением 1 пациента с групповым конфликтом); достоверное повышение относительно группы сравнения отмечалось при резус-ГБН с ОЗПК и АВО-ГБН ($p < 0,005$) (табл.42). Уровень общего белка, сниженный в 3 месяца у пациентов основной группы, к 6-месячному возрасту не отличался от показателей группы сравнения, что свидетельствует о восстановлении белково-синтетической функции печени. По уровню глюкозы достоверных отличий выявлено не было. Средние значения трансаминаз (АСТ, АЛТ) у пациентов с ГБН не выходили за пределы возрастной нормы (за исключением двух детей с групповым конфликтом), но были достоверно выше показателей группы сравнения: по уровню АСТ – во всех группах с ГБН ($p < 0,05$), по уровню АЛТ – во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$).

Уровень фосфора у пациентов основных групп не отличался от показателей детей без ГБН, уровень кальция в сыворотке крови оставался достоверно ниже группы сравнения у пациентов с резус-ГБН и ОЗПК ($p < 0,01$), но не выходил за пределы возрастной нормы, что расценено нами как нормализация минерального обмена у наблюдаемых пациентов.

Уровень ЩФ и ГГТ не выходил за пределы возрастной нормы, однако было выявлено достоверное повышение ГГТ во 2-й и 3-й группах относительно группы сравнения (в 1,4 и 1,8 раза соответственно, $p < 0,05$), что, по-видимому, отражает сохраняющиеся дисфункции гепатобилиарной системы у данной категории пациентов.

У недоношенных детей 2-й группы достоверных различий с доношенными детьми своей группы выявлено не было.

К 12 месяцам жизни у наблюдаемых детей средние значения общего билирубина и его фракций не имели отклонений от нормы (за исключением 1 пациента с групповым конфликтом, уровень билирубина которого составил 33 мкмоль/л) (табл. 43).

**Некоторые биохимические показатели сыворотки крови в возрасте
12 месяцев у доношенных наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)**

Показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=18)	Группа сравнения (n=21)	Уровень значимости (p)
АСТ, ед./л	42,24±7,62	46,93±7,39	44,95±9,88	37,44±5,18	p ₂₋₄ , p ₃₋₄ =0,001
АЛТ, ед./л	25,64±9,29	25,09±5,74	23,75±5,25	19,94±6,56	p ₂₋₄ =0,02, p ₃₋₄ =0,04
ЩФ, ед./л	253,56±33,53	243,97 ±54,01	222,66±65,36	204,09±43,51	p ₁₋₄ =0,01, p ₂₋₄ =0,02
ГГТ, ед./л	11,25±1,77	17,84±11,81	13,61±8,83	23,72±11,71	p ₁₋₄ , p ₃₋₄ =0,01
Общий белок, г/л	64,50±4,50	65,28±2,07	64,22±4,05	63,64±3,62	
Сахар, ммоль/л	5,20±0,42	4,64±0,46	4,75±0,44	4,84±0,45	p ₁₋₂ =0,02, p ₁₋₃ =0,03
Кальций, ммоль/л	2,44±0,11	2,52±0,24	2,69 ±0,26	2,43±0,17	p ₁₋₃ =0,03, p ₃₋₄ =0,001
Фосфор, ммоль/л	1,84±0,38	2,04±0,15	1,89 ±0,31	1,82±0,28	p ₂₋₄ =0,01
Билирубин общий, мкмоль/л	6,68±3,36	8,82±3,17	8,47±2,95	7,21±2,30	p ₃₋₄ =0,04
Билирубин непрямой, мкмоль/л	5,25±3,05	7,46±2,76	6,92±2,32	6,04±1,95	
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,42±0,55	1,36±0,50	1,49±0,82	1,15±0,42	p ₃₋₄ =0,03

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Уровень общего белка, достигший значений нормы у пациентов основной группы к 6-месячному возрасту, к году жизни также не отличался от показателей группы сравнения. По уровню глюкозы и ГГТ достоверных отличий выявлено не было.

Средние значения трансаминаз (АСТ, АЛТ) у пациентов с ГБН не выходили за пределы возрастной нормы, но были достоверно выше данных показателей группы сравнения во 2-й и в 3-й группе ($p < 0,05$), что, возможно, связано с большим процентом детей, имеющих функциональные нарушения гепатобилиарной системы.

Показатели уровня кальция и фосфора в сыворотке крови у детей основной группы, несколько сниженные с рождения и до 6 месяцев, к году жизни не имели достоверных отличий от группы сравнения. При оценке содержания ЩФ сохранялось достоверное повышение уровня данного

фермента в 1,2 раза у детей обеих групп с резус-конфликтом ($p < 0,05$ относительно группы сравнения), что, по-видимому, можно расценивать как маркер холестаза.

У недоношенных новорожденных из 2-й группы изменения биохимических показателей имели ту же направленность, что и у доношенных детей, но были более выраженными: уровень ЩФ составил $257,00 \pm 68,68$ ед./л, ГГТ – $13,14 \pm 7,03$ ед./л.

Таким образом, в возрасте 6 месяцев жизни:

- наиболее выраженные изменения в состоянии здоровья выявлены у детей с ГБН по резус-фактору, лечившихся консервативно (без ОЗПК), что, по-видимому, связано с пролонгированным течением гемоконфликта: 43,8% детей имели анемию, 18,8% – гипотрофию I степени, 25% – синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парализа; отмечались поздние сроки закрытия фетальных коммуникаций (ООО – в 20% случаев);
- нейро-сенсорная тугоухость, как осложнение гипербилирубинемии, выявлена в одинаково низком проценте случаев (по 1 ребенку) в обеих группах с резус-конфликтом;
- достоверных отличий в характере вскармливания детей отмечено не было – около 50% детей всех групп находились на естественном вскармливании;
- проявления рахита, атопического дерматита, дисфункции гепатобилиарной системы с одинаково высокой частотой зарегистрированы во всех основных группах, при этом достоверно чаще относительно группы сравнения рахит и атопический дерматит выявлены у детей с резус-конфликтом без ОЗПК;
- наличие функциональных нарушений со стороны ССС к 6 месяцам отмечено практически у половины детей всех групп с ГБН, достоверно чаще – при резус-кофликте и ОЗПК;
- по данным УЗИ печени, нарастание ее размеров к 6 месяцам выявлено только у детей с резус-ГБН, лечившихся консервативно, что подтверждает длительное

течение гемоконфликта у этих пациентов;

- процент детей с тимомегалией к 6 месяцам снижается, однако остается достоверно высоким во всех основных группах, максимально – при резус-конфликте без ОЗПК, что, по нашему мнению, является следствием прдолжающегося иммуноконфликта;
- к 6 месяцам происходит восстановление белково-синтетической функции печени, нормализация минерального обмена, однако сохраняются достоверно повышенные относительно группы сравнения, но не выходящие за пределы возрастной нормы, уровни ЩФ и ГГТ у детей 2-й и 3-й групп.

В возрасте 1 года жизни:

- практически все дети (85,7%), перенесшие ГБН, имели нормальный уровень физического развития;
- гипотрофия I степени, как и в 6 месяцев, в 4 раза чаще регистрировалась в группе с резус-ГБН без ОЗПК, по-видимому, являясь следствием продолжительного течения анемии в данной группе детей;
- наиболее выраженные изменения показателей здоровья зарегистрированы в группе с резус-конфликтом без ОЗПК, где все 100% детей имели соматическую и неврологическую патологию;
- неврологические нарушения в форме РЦОН сохранялись более, чем у 80% детей, перенесших ГБН, задержка моторного и речевого развития чаще регистрировалась в группах с резус-конфликтом;
- на естественном вскармливании находились около 40% детей всех групп, без достоверных межгрупповых отличий;
- проявления атопического дерматита с высокой, практически одинаковой частотой, сохранялись во всех группах с ГБН и не зависели от проведенной ОЗПК;
- частота перенесенного рахита была выше у детей с резус-конфликтом, что связано с сохраняющимися до 6 месяцев нарушениями минерального обмена в этой группе детей;

- частота функциональных нарушений со стороны ССС снижалась во всех группах, оставаясь в 4,5-7,6 раза выше у детей с ГБН относительно группы сравнения, наиболее часто данная патология выявлялась при резус-конфликте без ОЗПК;
- неизменно высоким на протяжении первого года жизни после перенесенной ГБН сохранялся процент детей с дисфункциями гепатобилиарной системы, без достоверных межгрупповых отличий;
- дети с нейро-сенсорной тугоухостью и транзиторным гипотиреозом к 12 месяцам жизни были сняты с учета сурдолога и эндокринолога;
- уровень эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у детей с ГБН не отличался от аналогичных показателей группы сравнения, что, наряду с показателями морфологии эритроцитов, свидетельствует о нормализации гемопоэтической функции костного мозга;
- сохраняющееся повышение содержания ЩФ у детей с резус-конфликтом относительно показателей детей без ГБН расценено нами как результат наличия холестатических нарушений, что подтверждается результатами УЗИ печени и желчного пузыря;
- по данным ЭКГ и ЭхоКГ, отмечалось снижение частоты метаболических нарушений, нормализация показателей систолической функции ЛЖ у детей с резус-конфликтом;
- по данным УЗИ вилочковой железы тимомегалия отмечена в единичных случаях, чаще – при групповом конфликте (не связана с течением ГБН), в группе с резус-конфликтом без ОЗПК выявлена задержка возрастной инволюции органа у 20,0% детей, что может быть следствием длительного постнатального течения иммуноконфликта;
- дети, перенесшие ГБН, в основном, составили II группу здоровья, при этом дети с резус-ГБН без ОЗПК – в 100% случаев, в группе с ОЗПК и с ГБН по АВО – в 96,4% и 94,4% случаев.

4.3. Характеристика клеточного и гуморального звена иммунитета у детей, перенесших ГБН, в динамике первого года жизни

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с ГБН в первые сутки жизни представлены в таблицах 44, 45.

По сравнению с параметрами новорожденных без ГБН (4-я группа), у доношенных детей с ГБН по резус-фактору без ОЗПК отмечалось статистически значимое снижение относительного числа В-лимфоцитов. Вместе с тем в периферической крови этих детей отмечалось повышенное содержание клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза CD95: относительное и абсолютное число CD95⁺ и CD3⁺CD95⁺-клеток превышало аналогичные параметры группы сравнения соответственно в 2,6 и 3,7 раза и 2,3 и 2,5 раза. У доношенных новорожденных, которым проводилась ОЗПК, отмечалось достоверное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов. Однако относительное и абсолютное содержание NK-клеток (CD16⁺CD56⁺) статистически значимо превышало таковые детей без ГБН соответственно в 1,9 и 2,7 раза (табл. 44).

Так же, как у новорожденных 1-й группы, у детей с ОЗПК относительное и абсолютное количество CD95⁺-клеток в общем пуле лимфоцитов превышало значения показателей группы сравнения (в 1,9 и 3,2 раза), однако содержание CD3⁺CD95⁺-популяции не отличалось от параметров детей без ГБН.

Следует отметить, что в отличие от новорожденных, лечившихся консервативно (без ОЗПК), у детей с ОЗПК количество клеток, несущих маркер CD54, было достоверно выше аналогичных параметров группы сравнения в 1,5 и 2,4 раза по относительному и абсолютному значениям.

Показатели клеточного звена иммунитета доношенных новорожденных
с ГБН на 1-е сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дети с резус - ГБН		3-я группа, дети с ГБН по АВ0 (n=19)	4-я группа - сравнения, без ГБН (n=32)	Уровень значимости (p)
	1-я группа, без ОЗПК (n=16)	2-я группа, с ОЗПК (n=16)			
Лейкоциты, абс.	16,88±5,55	17,37±7,30	17,72±4,91	19,20±4,86	
Лимфоциты, %	37,67±12,24	39,00±14,21	35,71±3,25	30,53±13,94	p ₃₋₄ =0,03
Лимфоциты, абс.	6,14±2,13	6,67±3,72	6,29±1,70	5,14±1,31	p ₃₋₄ =0,04
CD3, %	66,78±10,65	64,50±10,89	64,00±7,16	72,38±8,16	p ₂₋₄ =0,03 p ₃₋₄ =0,001
CD3, абс.	4,06±1,49	4,58±2,77	4,09±1,44	3,73±1,08	
CD19, %	11,14±3,64	15,33±4,18	16,29±7,34	14,44±6,40	p ₁₋₄ =0,036 p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,03
CD19, абс.	0,69±0,28	1,19±1,06	1,02±0,50	0,75±0,38	p ₁₋₃ =0,03
CD4, %	45,33±6,12	45,00±14,72	37,14±8,25	49,38±13,88	p ₁₋₃ =0,003 p ₃₋₄ =0,0004
CD4, абс.	2,77±0,99	3,00±1,63	2,34±0,81	2,55±1,02	
CD8, %	18,33±6,52	20,00±9,72	17,71±4,96	18,13±4,81	
CD8, абс.	1,17±0,74	1,41±1,29	1,11±0,40	0,91±0,25	
CD16,56, %	12,363±7,19	18,67±9,58	13,86±7,40	9,94±5,47	p ₂₋₄ =0,007
CD16,56, абс.	0,81±0,65	1,35±1,03	0,84±0,49	0,50±0,33	p ₂₋₄ =0,01 p ₃₋₄ =0,02
CD4/CD8	2,69±0,74	2,60±1,38	2,21±0,77	2,81±0,82	p ₃₋₄ =0,02
CD23, %	6,44±2,60	7,00±4,10	9,57±4,54	8,50±4,18	p ₁₋₃ =0,03
CD23, абс.	0,40±0,21	0,38±0,27	0,62±0,36	0,45±0,28	p ₁₋₃ =0,04
CD95, %	23,44±20,04	17,00±12,60	10,00±5,69	8,88±9,34	p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₄ =0,03 p ₁₋₃ =0,004
CD95, абс.	1,83±1,94	1,59±2,16	0,61±0,29	0,50±0,66	p ₁₋₄ =0,009 p ₂₋₄ =0,01 p ₁₋₃ =0,01
CD3CD95, %	13,11±9,35	9,17±7,94	6,29±4,57	5,75±6,43	p ₁₋₄ =0,005 p ₁₋₃ =0,009
CD3CD95, абс.	0,61±0,62	0,58±0,88	0,24±0,17	0,24±0,30	p ₁₋₄ =0,02 p ₁₋₃ =0,02
CD54, %	21,44±12,73	29,00±11,76	20,86±6,39	18,94±6,65	p ₂₋₄ =0,01 p ₂₋₃ =0,038
CD54, абс.	1,38±1,22	2,35±1,85	1,26±0,37	1,00±0,49	p ₂₋₄ =0,01
CD3CD54, %	4,11±5,35	2,67±1,75	2,43±1,40	2,56±1,36	
CD3CD54, абс.	0,20±0,32	0,11±0,07	0,10±0,09	0,09±0,05	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Анализ иммунограммы детей с ГБН по системе АВ0 показал, что на фоне повышенного содержания лимфоцитов относительное число Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперов (CD4⁺), а также значение иммунорегуляторного индекса были достоверно снижены (соответственно в

1,1, 1,3 и 1,3 раза) по сравнению с показателями детей без ГБН, абсолютное количество НК-клеток достоверно превышало параметры группы сравнения.

При сравнении параметров клеточного звена иммунитета между группами детей с ГБН было обнаружено, что в группе новорожденных с ГБН по резус-фактору без ОЗПК отмечается наименьшее количество В-лимфоцитов. Кроме того, процент $CD19^+$ -клеток, а также абсолютное и относительное содержание $CD23^+$ -лимфоцитов были достоверно снижены в сравнении с параметрами новорожденных по системе ABO, а доля $CD4^+$ -клеток и относительное и абсолютное количество $CD95^+$ - и $CD3^+CD95^+$ -клеток, напротив, существенно превышали параметры новорожденных 3-й группы.

В связи с тем, что в 56,8% случаев беременные женщины были родоразрешены досрочно вследствие развития ГБ плода, в ходе исследования выделена группа недоношенных новорожденных с ГБН по резус-фактору, потребовавших операции заменного переливания крови, и проведена оценка состояния иммунной системы этих детей. Проведенные исследования показали, что в периферической крови недоношенных детей отмечается наименьшее содержание лейкоцитов и лимфоцитов, абсолютная численность которых была достоверно снижена относительно показателей всех доношенных новорожденных с ГБН и детей группы сравнения.

Абсолютное содержание натуральных киллеров ($CD16^+CD56^+$) у недоношенных новорожденных с ГБН и ОЗПК хотя и не отличалось от аналогичных параметров группы сравнения, однако было достоверно ниже, чем у доношенных детей с ГБН. Процентное содержание Т-лимфоцитов ($CD4^+$) в этой группе детей также было сопоставимо с показателями группы сравнения, вместе с тем значение данного показателя было достоверно выше, чем у новорожденных с ГБН по резус-фактору, лечившихся консервативно, и детей с ГБН по системе ABO. Следует отметить, что у недоношенных новорожденных с ГБН и ОЗПК отмечалось наименьшее количество

лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации CD23, однако статистически значимые различия были выявлены для данного показателя только с группой детей с ГБН по системе АВ0.

Таблица 45

Показатели гуморального иммунитета доношенных новорожденных с ГБН на 1-е сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дети с резус - ГБН		3-я группа, дети с ГБН по АВ0 (n=19)	4-я группа - сравнения, без ГБН (n=32)	Уровень значимости (p)
	1-я группа, без ОЗПК (n=16)	2-я группа, с ОЗПК (n=16)			
IgA, г/л	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,07	
IgM, г/л	0,18 $\pm$ 0,26	0,07 $\pm$ 0,14	0,07 $\pm$ 0,19	0,12 $\pm$ 0,21	
IgG, г/л	9,38 $\pm$ 3,03	9,34 $\pm$ 3,96	9,89 $\pm$ 4,78	11,20 $\pm$ 3,81	p ₁₋₄ =0,047
IgE, г/л	3,16 $\pm$ 2,57	4,50 $\pm$ 2,53	6,25 $\pm$ 7,41	3,75 $\pm$ 7,08	p ₂₋₄ =0,02
ЦИК, усл.ед.	3,30 $\pm$ 6,77	0,88 $\pm$ 1,36	0,00 $\pm$ 0,00	4,24 $\pm$ 7,04	p ₂₋₄ =0,0097 p ₃₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,02 p ₁₋₃ =0,037
СН50, усл.ед.	39,42 $\pm$ 9,69	39,94 $\pm$ 10,33	32,82 $\pm$ 4,59	33,92 $\pm$ 6,26	p ₁₋₄ =0,025 p ₁₋₃ =0,01
СРБ, мг/л	1,12 $\pm$ 1,67	2,29 $\pm$ 2,48	2,98 $\pm$ 2,72	3,46 $\pm$ 4,10	p ₁₋₄ =0,005 p ₁₋₃ =0,03

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

В гуморальном звене иммунитета у новорожденных с ГБН по резус-фактору без ОЗПК отмечалось статистически значимое снижение содержания IgG, СРБ и повышение гемолитической активности комплемента относительно параметров группы сравнения. У детей, лечившихся оперативным путем, данные показатели не имели достоверных различий, хотя по сравнению с новорожденными без ГБН уровень IgG был снижен на 26,7%, а активность комплемента повышена на 25%.

У детей с ГБН по резус-фактору и ОЗПК отмечался достоверно повышенный уровень IgE и снижение количества ЦИК по сравнению с показателями детей без ГБН. Дети, родившиеся от женщин с групповой несовместимостью, характеризовались только отсутствием в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов, остальные параметры

гуморального звена иммунитета были сопоставимы с показателями группы сравнения и по уровню СРБ и СН50 достоверно отличались от аналогичных показателей новорожденных с ГБН без ОЗПК. Что касается недоношенных новорожденных от резус-конфликтной беременности и ОЗПК, то статистически значимые различия отмечались в содержании IgG, концентрация которого относительно показателей группы сравнения была снижена в 1,5 раза, и в снижении на 21,0% активности комплемента, по сравнению с параметрами детей, родившихся от резус-конфликтной беременности и лечившихся консервативно.

Таким образом, на основании проведенных иммунологических исследований можно заключить, что состояние иммунной системы при рождении у детей, перенесших ГБН, имеет ряд особенностей.

У новорожденных, родившихся от резус-конфликтной беременности, независимо от вида лечения (консервативное или с ОЗПК), выявлена повышенная экспрессия маркера готовности к апоптозу CD95 в общем пуле лимфоцитов в 1-е сутки жизни, по сравнению с показателями новорожденных из группы сравнения, что обусловлено длительной антигенной стимуляцией иммунной системы плода в периоде внутриутробного развития и является отражением текущего гемоконфликта.

Характерной особенностью состояния иммунной системы новорожденных, лечившихся консервативно, является снижение процентного содержания В-лимфоцитов, уровня IgG и СРБ относительно параметров группы сравнения, что указывает на недостаточность адаптивного гуморального иммунитета, и повышение гемолитической активности комплемента наряду с негативной активацией Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу CD3CD95.

У детей, впоследствии перенесших ОЗПК, по сравнению с показателями новорожденных без ГБН, на фоне достоверного снижения относительного содержания Т-лимфоцитов и уровня ЦИК отмечалось повышение численности

НК-клеток (CD16,56), уровня экспрессии молекул адгезии CD54 и содержания IgE.

В отличие от новорожденных с резус-ГБН, у детей с групповой несовместимостью отмечалась супрессивная направленность клеточного звена иммунитета, которая проявлялась в снижении относительного числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а так же значения иммунорегуляторного индекса, на фоне повышенной численности лимфоцитов. Так же, как у новорожденных с резус-ГБН и ОЗПК, снижение клеточного потенциала адаптивного иммунитета компенсировалось повышением количества НК-клеток. Значения параметров гуморального звена иммунитета у детей с ГБН по системе АВ0 были сопоставимы с показателями детей группы сравнения, за исключением уровня ЦИК.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- изменение численности натуральных киллеров ($CD16^{+}CD56^{+}$) и уровня экспрессии маркеров активации лимфоцитов CD54 и CD95 у новорожденных с резус-конфликтом указывает на вовлеченность иммунокомпетентных клеток в патологический процесс и характеризует тяжесть течения ГБН;
- снижение концентрации IgG и активности комплемента свидетельствует о более раннем начале гемолитического процесса.

Результаты иммунологического обследования наблюдаемых детей в возрасте 6 месяцев представлены в таблицах 46, 47.

К 6 месяцам жизни у доношенных детей с ГБН без ОЗПК, по сравнению с показателями детей без ГБН, обнаружено статистически значимое повышение абсолютного количества лимфоцитов, снижение относительного содержания $CD8^{+}$ -клеток, что обусловило повышение иммунорегуляторного индекса ($CD4/CD8$). Кроме того, в этой группе детей отмечалось статистически значимое увеличение количества клеток, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации ($CD23^{+}$ -, $CD54^{+}$ -, $CD95^{+}$ -, $CD3^{+}/CD95^{+}$ -лимфоцитов) (табл. 46).

Показатели клеточного звена иммунитета доношенных детей с ГБН
в 6 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дети с резус - ГБН		3-я группа, дети с ГБН по АВ0 (n=19)	4-я группа - сравнения , без ГБН (n=25)	Уровень значимости (p)
	1-я группа, без ОЗПК (n=16)	2-я группа, с ОЗПК (n=16)			
Лейкоциты, абс.	9,56±1,99	9,65±2,82	10,52±2,59	9,04±2,31	
Лимфоциты, %	71,38±8,45	69,80±15,19	71,00±9,04	67,27±9,59	
Лимфоциты, абс.	6,77±1,35	6,68±2,37	7,51±2,27	5,63±1,26	p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₄ =0,047 p ₃₋₄ =0,01
CD3, %	62,38±7,15	70,10±7,52	62,38±7,86	65,36±9,83	p ₁₋₂ =0,01 p ₂₋₃ =0,001
CD3, абс.	4,21±0,94	4,77±1,92	4,77±1,54	3,81±0,71	p ₃₋₄ =0,03
CD19, %	25,63±5,60	20,30±6,20	25,38±6,66	24,73±7,42	p ₁₋₂ =0,01 p ₂₋₃ =0,01
CD19, абс.	1,73±0,46	1,31±0,54	1,86±0,55	1,50±0,70	p ₁₋₂ =0,01 p ₂₋₃ =0,003
CD4, %	45,38±5,68	47,50±8,66	43,50±10,72	45,73±10,23	
CD4, абс.	3,04±0,60	3,14±1,12	3,29±1,19	2,64±0,52	p ₃₋₄ =0,03
CD8, %	16,23±3,61	21,80±7,48	16,56±5,55	20,82±5,25	p ₁₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,0 p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,027
CD8, абс.	1,14±0,45	1,54±0,83	1,27±0,72	1,22±0,39	
CD16,56, %	10,38±5,71	8,40±3,50	10,38±5,92	11,09±4,01	p ₂₋₄ =0,02
CD16,56, абс.	0,71±0,42	0,52±0,17	0,82±0,69	0,67±0,33	
CD4/CD8	2,96±0,92	2,73±1,51	2,95±1,43	2,31±0,70	p ₁₋₄ =0,02
CD23, %	21,86±4,26	14,90±4,63	19,25±6,30	16,91±5,86	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₄ =0,004 p ₂₋₃ =0,02
CD23, абс.	1,54±0,31	0,96±0,41	1,38±0,47	1,05±0,58	p ₁₋₄ =0,002 p ₁₋₂ =0,0001 p ₂₋₃ =0,008
CD95, %	20,75±13,61	20,80±19,13	12,94±13,84	9,36±9,91	p ₁₋₄ =0,006 p ₂₋₄ =0,02
CD95, абс.	1,48±1,06	1,26±1,20	1,04±1,29	0,64±0,94	p ₁₋₄ =0,01
CD3CD95, %	13,50±9,53	12,30±15,11	7,38±7,67	6,10±5,07	p ₁₋₄ =0,008
CD3CD95, абс.	0,67±0,49	0,56±0,73	0,36±0,41	0,24±0,24	p ₁₋₄ =0,006
CD54, %	32,00±7,64	21,30±7,86	27,75±7,76	26,36±8,78	p ₁₋₄ =0,04 p ₂₋₄ =0,04 p ₁₋₂ =0,00001 p ₂₋₃ =0,0009
CD54, абс.	2,24±0,48	1,38±0,66	2,02±0,68	1,61±0,75	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₄ =0,003 p ₂₋₃ =0,03
CD3CD54, %	2,86±1,35	3,00±1,56	2,88±1,09	3,45±2,46	
CD3CD54, абс.	0,13±0,07	0,14±0,09	0,13±0,05	0,12±0,09	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

У доношенных детей с резус-ГБН и ОЗПК, так же как у детей 1-й группы, отмечалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов. Повышенное при рождении количество NK и CD54⁺-лимфоцитов становилось к 6-месячному возрасту ниже таковых значений детей без ГБН. Содержание клеток, экспрессирующих молекулы поздней активации CD95, оставалось на прежнем уровне, превышая значения параметров детей без ГБН практически в 2 раза.

У детей с ГБН по системе АВ0, по сравнению с показателями детей без ГБН, наблюдалось повышение абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-клеток. Однако, доля Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) была достоверно снижена.

При сравнении параметров клеточного звена иммунитета у доношенных детей с ГБН по резус-фактору в зависимости от вида лечения было обнаружено, что в группе с ОЗПК относительное и абсолютное содержание CD19⁺-, CD23⁺-и CD54⁺-лимфоцитов, а также процент CD8⁺-клеток были достоверно ниже, чем в группе без ОЗПК, а доля Т-лимфоцитов, напротив, достоверно выше.

При сопоставлении параметров иммунной системы детей с резус-ГБН и детей с групповой несовместимостью достоверно значимые различия были выявлены только с группой с ОЗПК. Процентное содержание CD3⁺- и CD8⁺-лимфоцитов у этих детей достоверно превышало таковые показатели детей 3-й группы. Относительное и абсолютное количество CD19⁺-, CD23⁺- и CD54⁺-клеток у детей с резус-ГБН и ОЗПК было достоверно ниже аналогичных параметров детей с групповой несовместимостью.

Анализ параметров гуморального звена иммунитета показал, что у всех детей с ГБН по Rh-фактору отмечалась тенденция к снижению содержания основных классов иммуноглобулинов: IgA – в 2,0 и 1,5 раза, IgM – в 1,5 раза и IgG – в 1,6 и 1,2 раза (соответственно в 1-й и 2-й группе), однако, достоверные различия относительно концентрации всех классов иммуноглобулинов, по

сравнению с показателями детей без ГБН, были выявлены только у детей 1-й группы, у детей с резус-ГБН и ОЗПК статистически значимые различия обнаружены в уровне IgM (табл.47).

Таблица 47

Показатели гуморального иммунитета доношенных детей с ГБН
в 6 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дети с резус - ГБН		3-я группа, дети с ГБН по АВ0 (n=19)	4-я группа - сравнения , без ГБН (n=25)	Уровень значимости (p)
	1-я группа, без ОЗПК (n=16)	2-я группа, с ОЗПК (n=16)			
IgA, г/л	0,10±0,11	0,14±0,16	0,20±0,15	0,21±0,21	p ₁₋₄ =0,04
IgM, г/л	0,53±0,29	0,66±0,38	0,73±0,40	0,99±0,51	p ₁₋₄ =0,03 p ₂₋₄ =0,02
IgG, г/л	3,02±0,80	4,08±1,44	4,11±1,56	4,88±2,03	p ₁₋₄ =0,004 p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,02
IgE, г/л	33,19±27,45	12,70±10,71	7,42±9,11	9,70±10,45	p ₁₋₄ =0,003 p ₁₋₂ =0,009 p ₁₋₃ =0,001
ЦИК, усл.ед.	20,86±8,32	21,10±20,51	7,44±8,59	9,13±6,18	p ₁₋₃ =0,0002 p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,02 p ₂₋₃ =0,01
СН50, усл.ед.	48,87±7,58	50,44±8,57	47,86±7,91	40,66±6,66	p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₄ =0,0004 p ₃₋₄ =0,006
СРБ, мг/л	1,46±1,17	2,04±2,36	1,50±20,02	1,81±1,92	

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

У недоношенных новорожденных с резус-ГБН и ОЗПК уровень IgA и IgE практически не отличался от параметров детей группы сравнения, а содержание IgM и IgG также было несколько снижено – на 19,2% и 18,4%.

Обращает на себя внимание также тот факт, что в периферической крови детей с ГБН по резус-фактору без ОЗПК отмечалось достоверное повышение концентрации IgE, в сравнении с новорожденными, перенесшими ОЗПК. Это, вероятно, обусловлено сдвигом дифференцировки «наивных» Т-хелперов (Th0) в сторону преимущественного образования Th2, способствующих переключению В-лимфоцитов на синтез IgE вместо IgG, что подтверждается повышением содержания в периферической крови доли активированных

CD23⁺-клеток и снижением содержания IgG. Не фиксированный на поверхности клеток рецептор CD23 (растворимая форма) взаимодействуя с рецепторным комплексом В-клеток, в частности, с CD19, запускает сигнал к усилению пролиферации IgE⁺-В-клеток и секреции ими IgE. Кроме того, этому способствует снижение у детей с резус-ГБН без ОЗПК доли CD8⁺-клеток, обладающих супрессивной активностью в отношении синтеза IgE (эти клетки вырабатывают фактор с молекулярной массой 30000, который подавляет выработку IgE).

Гемолитическая активность комплемента в динамике периода адаптации повышалась у всех обследованных детей и к 6 месяцам жизни достоверно превышала значение этого показателя группы сравнения. Следует отметить, что содержание ЦИК в данный период жизни у новорожденных с ГБН по системе АВ0 не превышало значения данного параметра детей без ГБН, а у всех новорожденных с резус-ГБН выявлено достоверное повышение данного показателя.

Таким образом, анализируя параметры иммунной системы детей, перенесших ГБН, в возрасте 6 месяцев, можно заключить, что у детей всех основных групп отмечается повышение абсолютной численности лимфоцитов и гемолитической активности комплемента.

Независимо от проведенного лечения (консервативное или с ОЗПК), у детей с ГБН по резус-фактору сохраняется повышение экспрессии маркера готовности к апоптозу CD95 в общем пуле лимфоцитов, уровня ЦИК и снижение содержания IgM, что свидетельствует о повышенной антигенной нагрузке и продолжающемся иммунном гемоконфликте.

Особенностью состояния иммунной системы детей с резус-ГБН без ОЗПК является: повышение абсолютного числа лимфоцитов и иммуннорегуляторного индекса, снижение процентного содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), которое сопровождается, с одной стороны, готовностью Т-лимфоцитов к апоптозу, с другой стороны,

возрастанием уровня экспрессии молекул адгезии лимфоцитами крови, увеличением количества В-лимфоцитов, несущих маркер ранней активации CD23, переключением синтеза основных классов иммуноглобулинов на продукцию IgE (достоверное снижение IgA, IgM, IgG, сопряженное с повышением IgE, по сравнению с параметрами детей без ГБН).

В отличие от детей, лечившихся консервативно, в группе с ОЗПК на фоне выявленных общих изменений параметров иммунитета при резус-конflikте, отмечается снижение процентного содержания NK-клеток, абсолютного и относительного числа CD54⁺-лимфоцитов.

У детей с ГБН по системе АВ0 характерным является повышение абсолютной численности Т-лимфоцитов и Т-хелперов, снижение содержания цитотоксических лимфоцитов, отсутствие снижения концентрации иммуноглобулинов и повышения уровня ЦИК, что свидетельствует о завершении иммунного гемоконflikта.

К возрасту 12 месяцев жизни большинство показателей клеточного звена иммунитета детей с ГБН по резус-фактору без ОЗПК были достоверно ниже параметров детей без ГБН (табл.48).

У доношенных детей с ГБН по резус-фактору с ОЗПК регистрировалось повышенное содержание лейкоцитов относительно параметров группы сравнения. Численность лимфоцитов и основных Т- и В- популяций не отличалась от параметров детей без ГБН, за исключением относительного числа CD23⁺- и CD54⁺- клеток и абсолютного и относительного количества CD3⁺CD54⁺- лимфоцитов, которые были достоверно ниже.

В группе детей с ГБН по системе АВ0, так же как у детей с резус-ГБН и ОЗПК, абсолютное количество лейкоцитов было достоверно выше такового детей без ГБН. Однако содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов статистически значимо превышало аналогичные значения детей группы сравнения.

Показатели клеточного звена иммунитета доношенных детей с ГБН
в 12 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дети с резус - ГБН		3-я группа, дети с ГБН по АВ0 (n=18)	4-я группа - сравнения, без ГБН (n=21)	Уровень значимости (p)
	1-я группа, без ОЗПК (n=14)	2-я группа, с ОЗПК (n=16)			
Лейкоциты, абс.	5,56±0,97	9,72±2,15	9,85±2,66	7,90±2,09	p ₂₋₄ =0,02 p ₃₋₄ =0,01 p _{1-4, 1-2,} 1-3=0,001
Лимфоциты, %	65,00±0,87	66,75±11,79	69,09±7,93	69,77±6,86	p ₁₋₄ =0,001 p ₁₋₃ =0,02
Лимфоциты, абс.	3,61±0,64	6,46±1,82	6,73±1,67	5,46±1,34	p _{1-4, 1-2,} 1-3=0,0001 p ₃₋₄ =0,005
CD3, %	59,67±6,38	66,17±9,23	64,55±7,43	63,85±8,74	
CD3, абс.	2,23±0,62	4,23±1,36	4,42±1,45	3,48±0,86	p _{1-4, 1-2,} 1-3=0,0001 p ₃₋₄ =0,01
CD19, %	24,67±5,77	20,00±6,84	24,64±6,17	25,08±6,65	
CD19, абс.	0,88±0,15	1,25±0,56	1,60±0,36	1,39±0,60	p _{1-4,} 1-3=0,0001 p ₁₋₂ =0,04
CD4, %	34,67±6,73	40,75±8,74	42,09±8,09	40,31±11,04	p ₁₋₄ =0,037 p ₁₋₃ =0,002
CD4, абс.	1,29±0,39	2,63±1,00	2,87±1,04	2,21±0,81	p ₁₋₄ =0,01 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₂ =0,001 p ₃₋₄ =0,02
CD8, %	22,67±5,89	21,58±5,26	20,45±5,85	22,00±6,99	
CD8, абс.	0,86±0,32	1,38±0,53	1,42±0,64	1,16±0,31	p ₁₋₄ =0,003 p _{1-2, 1-3} =0,01
CD16,56, %	13,33±2,18	12,33±6,85	10,91±3,94	10,31±6,85	p ₁₋₄ =0,039
CD16,56, абс.	0,50±0,15	0,73±0,41	0,72±0,30	0,56±0,34	p ₁₋₃ =0,004
CD4/CD8	1,68±0,67	2,01±0,79	2,25±0,89	2,06±0,91	p ₁₋₃ =0,004
CD23, %	17,67±5,77	13,42±4,10	16,36±4,23	17,08±5,25	p ₂₋₄ =0,009 p ₁₋₂ =0,02
CD23, абс.	0,63±0,14	0,89±0,43	1,08±0,36	0,96±0,52	p _{1-4, 1-3} <0,005
CD95, %	8,00±1,73	8,33±4,68	7,18±2,27	7,62±3,64	
CD95, абс.	0,30±0,11	0,54±0,36	0,50±0,26	0,42±0,23	p _{1-4, 1-2} <0,05 p ₁₋₃ =0,001
CD3CD95, %	5,33±0,50	4,00±3,86	4,20±2,53	4,00±1,29	p ₁₋₄ =0,002 p ₁₋₂ =0,04
CD3CD95, абс.	0,12±0,04	0,19±0,19	0,18±0,14	0,13±0,06	
CD54, %	18,33±6,26	25,58±12,04	31,18±8,34	32,54±11,56	p _{1-2, 1-3,} p ₁₋₄ <0,005
CD54, абс.	0,64±0,18	1,59±0,81	1,92±0,75	1,87±1,07	p _{1-2, 1-4,} p ₁₋₃ <0,005
CD3CD54, %	3,33±2,00	3,17±1,47	5,18±4,05	5,54±3,73	p _{1-4, 2-4,} 2-3<0,05
CD3CD54, абс.	0,07±0,04	0,13±0,06	0,20±0,11	0,20±0,15	p _{1-4, 1-3, 2-4,} 1-2, 2-3<0,05

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

При сравнении показателей клеточного звена иммунитета всех групп новорожденных с ГБН было обнаружено, что у детей с резус-конфликтом, лечившихся консервативно, отмечалось наименьшее содержание абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, $CD3^{+}$ -, $CD19^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -, $CD95^{+}$ -, $CD54^{+}$ - и $CD3^{+}CD54^{+}$ -клеток, чем в периферической крови новорожденных 2-й и 3-й групп.

При анализе показателей клеточного звена иммунитета у недоношенных детей с ГБН по резус-фактору и ОЗПК было обнаружено статистически значимое повышение уровня экспрессии молекулы $CD95$ как в общем пуле лимфоцитов, так и на поверхности $CD3^{+}$ -клеток и достоверное снижение содержания $CD3^{+}CD54^{+}$ -лимфоцитов относительно параметров группы сравнения и детей с АВ0-ГБН.

По сравнению с показателями доношенных детей с резус-конфликтом и ОЗПК, у недоношенных детей абсолютное и относительное содержание $CD95^{+}$ - и $CD3^{+}CD54^{+}$ -клеток и процент $CD23^{+}$ -лимфоцитов был достоверно выше. Кроме того, в сравнении с показателями доношенных детей с резус-ГБН без ОЗПК, у недоношенных детей с ОЗПК отмечалось достоверное превышение абсолютной численности лимфоцитов и $CD95^{+}$ -клеток (в 1,7 и 4,5 раза соответственно), относительного и абсолютного содержания $CD3^{+}CD54^{+}$ -лимфоцитов (в 1,7 и 3,0 раза).

В показателях гуморального звена иммунитета только у детей с ГБН по системе АВ0 отмечалось достоверно значимое снижение активности комплемента по сравнению с параметрами детей без ГБН и детьми с резус-ГБН без ОЗПК, а также уменьшение содержания IgG, относительно показателей группы сравнения и детей с резус-ГБН и ОЗПК (табл. 49).

Следует отметить, что уровень IgE у детей с ГБН по Rh-фактору без ОЗПК в 6,2 раза превышал аналогичные значения детей без ГБН, однако вследствие большой вариабельности данного показателя статистически значимых различий обнаружено не было.

Показатели гуморального иммунитета детей с ГБН
в 12 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дети с резус - ГБН		3-я группа, дети с ГБН по АВ0 (n=18)	4-я группа - сравнения , без ГБН (n=21)	Уровень значимости (p)
	1-я группа, без ОЗПК (n=14)	2-я группа, с ОЗПК (n=16)			
IgA, г/л	0,31±0,04	0,23±0,10	0,24±0,11	0,26±0,21	p ₁₋₂ =0,03
IgM, г/л	1,11±0,45	0,87±0,52	0,95±0,46	1,13±0,74	
IgG, г/л	5,91±2,82	6,92±1,99	5,04±1,99	6,66±3,20	p ₂₋₃ =0,02
IgE, г/л	76,53±82,09	11,67±11,04	22,13±25,57	12,24±9,77	
ЦИК, усл.ед.	24,67±16,76	22,25±19,19	20,64±9,70	17,00±14,89	
СН50, усл.ед.	44,77±5,2	44,84±11,61	42,46±7,88	47,61±8,14	p ₃₋₄ =0,03 p ₁₋₃ =0,02
СРБ, мг/л	0,35±0,19	0,79±0,66	1,00±1,47	0,51±0,68	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,04

Примечание: p₁₋₄, p₂₋₄, p₃₋₄ – статистически значимые различия с группой сравнения, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – статистически значимые различия между основными группами.

Кроме того, уровень IgA в этой группе детей был достоверно выше, чем у детей, потребовавших ОЗПК.

Наиболее низкое содержание IgG отмечалось у детей с ГБН по системе АВ0, статистически значимые различия выявлены только с детьми 2-й группы.

У недоношенных детей с ГБН и ОЗПК обнаружено достоверное снижение гемолитической активности комплемента относительно параметров группы сравнения.

Таким образом, в результате проведенного иммунологического исследования было установлено, что к годовалому возрасту иммунная система детей, перенесших резус-ГБН и лечившихся консервативно, характеризуется выраженной недостаточностью клеточного звена иммунитета (снижением основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, уровня экспрессии ранних маркеров активации и молекул адгезии) и сохраняющейся повышенной готовностью к апоптозу Т-клеток, что указывает на высокий риск развития инфекционных заболеваний.

У детей с ГБН по резус-фактору, потребовавших операции заменного переливания крови, значения параметров иммунной системы не отличались от

показателей группы сравнения, за исключением повышения уровня лейкоцитов и снижения процентного и абсолютного количества CD54⁺ Т-клеток, что может свидетельствовать о нарушении процессов межклеточной кооперации.

При групповой несовместимости у детей с ГБН содержание CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов оставалось повышенным, относительно параметров группы сравнения. Кроме того, к годовалому возрасту отмечалось увеличение количества лейкоцитов, снижение уровня IgG и активности комплемента.

4.4. Корреляционные взаимосвязи между гематологическими, биохимическими параметрами и показателями иммунной системы детей, перенесших ГБН

Таблица 50

Корреляционные взаимосвязи между гематологическими, биохимическими параметрами и показателями иммунной системы детей с ГБН на 1-е сутки жизни

Корреляционные пары	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	г	р	г	р	г	р
Эритроциты - CD54	-	-	-0,84	0,037	-	-
Ві общий - CD95	-	-	0,89	0,017	-	-
Ві общий - CD54	-	-	0,85	0,032	-	-
Ві общий - CD16,56	-	-	0,61	0,017		
Ві не прямой - CD95	-	-	0,82	0,046	-	-
Ві не прямой - CD16,56	-	-	0,64	0,013		
Ві прямой - CD95	-	-	0,99	0,0000	-	-
ЦИК - IgG	0,77	0,001	-	-	-	-
ЦИК - IgM	0,85	0,001	-	-	-	-
ЦИК - CH50	0,64	0,04	-	-	-	-
ЦИК - CD16,56	0,86	0,003	-	-	-	-
ЦИК - CD95	0,83	0,006	-	-	-	-
ЦИК - CD54	0,89	0,001	-	-	-	-
IgM - CD16,56	-	-	0,91	0,01		
IgG - CD95	-	-	0,84	0,034	-	-
IgG - CH50	-	-	0,82	0,013	-	-
CH50 - CD16,56	0,73	0,025	-	-	-	-
CH50 - CD95	0,63	0,04	-	-	-	-
CH50 - CD54	0,72	0,028	-	-	-	-

Примечание: р - уровень значимости, г - коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей.

Определение зависимости признаков проводили с использованием гематологических, биохимических и иммунологических показателей, выраженных в условных единицах и в единицах системы СИ. Наибольший интерес для изучения механизма развития ГБН представляли корреляции между иммунологическими и биохимическими параметрами (табл. 50).

Анализ корреляционных взаимосвязей на первые сутки жизни показал, что у новорожденных, лечившихся консервативно, функциональных зависимостей между иммунологическими параметрами и уровнем эритроцитов и концентрацией билирубина обнаружено не было. При этом выявлены прямые корреляции содержания ЦИК с концентрацией IgM и IgG, активностью комплемента, а также с уровнем экспрессии молекул CD54 и CD95.

Фиксация материнских изоантител на эритроцитах новорожденного обуславливает активацию комплемента, связывание NK-клеток посредством Fc-рецептора, что приводит к повреждению мембраны эритроцита, фагоцитозу макрофагами и внутриклеточному разрушению (рис. 1).

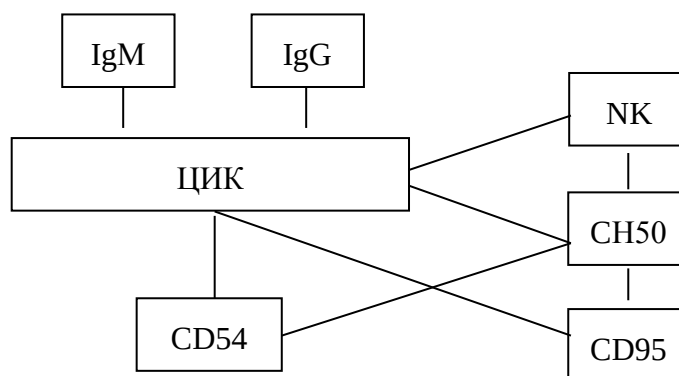


Рис.1. Корреляционные взаимосвязи показателей периферической крови новорожденных с ГБН по резус-фактору без ОЗПК на 1-е сутки жизни.

Кроме того, у ребенка в ответ на поступление IgG матери могут образовываться IgM, связывающие эритроциты, нагруженные IgG к резус-антигену, между собой, что также приводит к развитию агглютинации и

гемолизу эритроцитов.

В результате гемолиза нарастает интоксикация макроорганизма, следствием чего является повышение экспрессии активационных молекул (адгезивного рецептора ICAM-1, непосредственно участвующего в процессах межклеточного взаимодействия, и маркера поздней активации лимфоцитов CD95). Следует отметить, что готовность клеток к апоптозу является защитным механизмом, направленным на ограничение нежелательных иммунологических реакций, возникающих в результате иммунного гемоконфликта, поэтому повышение численности лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецептор, как в общем пуле клеток, так и популяции CD3⁺-клеток, свидетельствует о менее тяжелом течении ГБ.

У новорожденных с резус-ГБН, потребовавших впоследствии ОЗПК, абсолютная численность CD95⁺- и CD3⁺CD95⁺-клеток была практически такой же, как и в группе сравнения. Однако, в отличие от новорожденных 1-й группы, у детей с ОЗПК обнаружены сильные корреляционные зависимости между интенсивностью экспрессии CD95 на Т-лимфоцитах и в общем пуле клеток и уровнем общего билирубина и его фракций, что свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в патогенез ГБН (рис. 2).

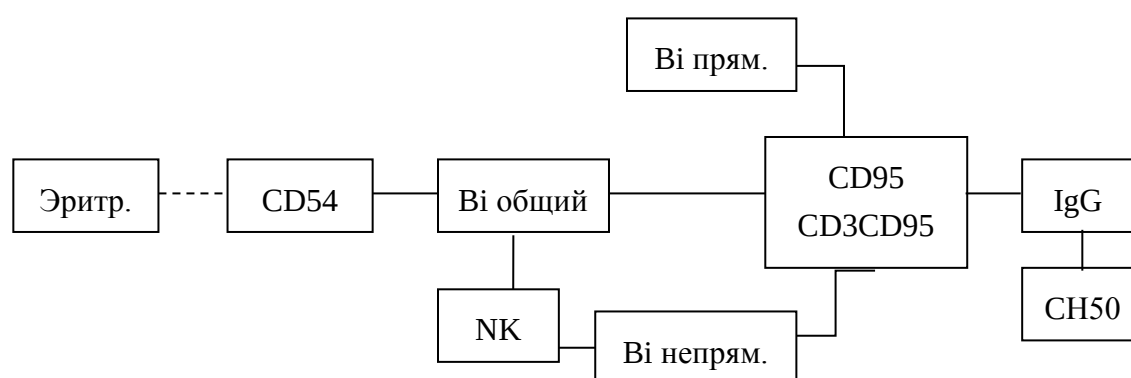


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи показателей периферической крови новорожденных с ГБН по резус-фактору и ОЗПК на 1-е сутки жизни.

Известно, что основным повреждающим фактором при гемолитической болезни новорожденного является гипербилирубинемия с повышением уровня неконъюгированного билирубина вследствие гемолиза эритроцитов, поэтому обнаруженные нами корреляции между биохимическими и иммунологическими параметрами могут быть обусловлены его токсическим действием на клетки.

Кроме того, выявленные корреляции: положительная – между содержанием общего билирубина и уровнем экспрессии рецептора CD54, содержанием общего и непрямого билирубина и количеством NK-клеток, отрицательная – между численностью лимфоцитов, экспрессирующих ICAM-1, и уровнем эритроцитов, возможно, свидетельствуют о более тяжелом течении патологического процесса.

Корреляционных взаимосвязей между биохимическими и иммунологическими параметрами, а также показателями клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных с ГБН по системе АВ0 и детей группы сравнения обнаружено не было.

На основании проведенного корреляционного анализа можно утверждать, что изменение численности натуральных киллеров и уровня экспрессии маркеров активации CD54 и CD95 у новорожденных с ГБН по резус-фактору указывает на вовлеченность иммуннокомпетентных клеток в патологический процесс и является косвенным признаком, характеризующим тяжесть течения гемолитической болезни.

При проведении корреляционного анализа в возрасте 6 месяцев жизни было установлено, что возрастающая антигенная нагрузка и связанное с ней повышение уровня заболеваемости детей определяли иную структуру межсистемных взаимосвязей (табл. 51).

В группе с резус-ГБН без ОЗПК отмечалось увеличение количества отрицательных межсистемных взаимосвязей между гематологическими, биохимическими и иммунологическими параметрами, что обусловлено

длительным постнатальным течением гемоконфликта и сохраняющимися функциональными нарушениями гепатобилиарной системы у детей.

Таблица 51

Корреляционные взаимосвязи между гематологическими, биохимическими параметрами и показателями иммунной системы детей с ГБН в 6 месяцев жизни

Корреляционные пары	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	г	р	г	р	г	р
Эритроциты-IgM			0,68	0,029	-	-
Эритроциты- CD16,56	-0,79	0,036	-	-	-	-
Эритроциты- CD54	-0,85	0,032	-	-	-	-
Ві общий- CD95	-0,78	0,04	-	-	-	-
Ві не прямой - IgM	-0,85	0,016	-	-	-	-
Ві не прямой- CD95	0,81	0,027	-	-	-	-
АСТ-IgM	-0,78	0,04	-	-	-	-
АСТ-IgG	-0,76	0,04	-	-	-	-
АСТ-ЦИК	-	-	0,64	0,048	-	-
АСТ-СРБ	-	-	0,68	0,029	-	-
АЛТ-CD23	-0,90	0,014	-	-	-	-
АЛТ-CD16,56	-	-	0,66	0,0000	-	-
ЩФ- CD16,56	-0,99	0,004	-	-	-	-
ГГТ-CD19	-	-	-	-	0,76	0,001
ГГТ-CD23	-	-	-	-	0,65	0,008
Тромбоциты-CD8	0,73	0,0000	-	-	-	-
Тромбоциты-CD54	0,90	0,036	-	-	-	-
Тромбоциты-CH50	-	-	0,70	0,0000	-	-
ЦИК- IgA	-	-	0,70	0,023	-	-
IgG- IgE	-0,92	0,008	-	-	-	-
IgA- CD16,56	-0,74	0,042	-	-	-	-
IgA- CD8	-0,74	0,038	-	-	-	-
IgM- CD3CD54	-0,84	0,014	-	-	-	-
IgG-CH50	-0,80	0,031	-	-	-	-
CH50- CD16,56			-0,70	0,038	-	-

Примечание: р - уровень значимости, г - коэффициент корреляции Спирмена, расчет проводился по абсолютным значениям показателей.

Повышение уровня непрямого билирубина, ферментов может быть связано как с нарушением функции печени, так и с активностью гемолиза эритроцитов. Несмотря на то, что содержание эритроцитов у детей с резус-ГБН, лечившихся консервативно, не отличалось от показателей группы сравнения, уровень гемоглобина у этих детей был достоверно снижен, а

количество тромбоцитов, напротив, повышено, что свидетельствует о текущем иммунном гемоконфликте и подтверждается высокой частотой встречаемости анемии у детей 1-й группы. Свидетельством этого являются обнаруженные нами отрицательные корреляции между содержанием эритроцитов и уровнем экспрессии молекул адгезии CD54 и количеством NK-клеток, что указывает на непосредственное участие последних в ограничении циркуляции в кровотоке эритроцитов, нагруженных материнскими IgG к резус-антигену.

Повышение уровня экспрессии молекул адгезии CD54 было сопряжено с возрастанием количества тромбоцитов, увеличение синтеза щелочной фосфатазы отрицательно коррелировало с количеством NK-клеток. Кроме того, выявлены отрицательные корреляционные зависимости между уровнем непрямого билирубина и АСТ и содержанием IgM, концентрацией АЛТ и уровнем экспрессии рецептора CD23, а также положительные взаимосвязи между содержанием непрямого билирубина и численностью CD95⁺-клеток (рис. 3).

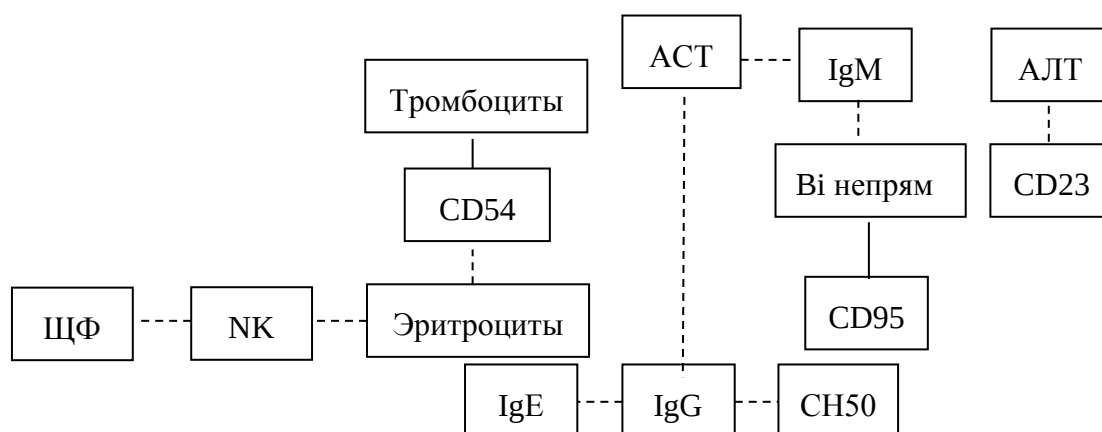


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи показателей периферической крови детей с ГБН по резус-фактору без ОЗПК в 6 месяцев жизни.

Следует отметить, что снижение количества IgG и IgM вследствие блокирования и агглютинации эритроцитов, а также нарастание уровня АСТ и непрямой фракции билирубина приводило к переключению синтеза данных

иммуноглобулинов в сторону продукции IgE и повышению активности комплемента, что подтверждается наличием функциональных зависимостей между данными параметрами.

Структура межсистемных взаимодействий у детей с ГБН по резус-фактору и ОЗПК характеризовалась наличием только положительных корреляционных взаимосвязей, что свидетельствует об устойчивости кооперации компарментов иммунной и ферментативной систем (рис. 4).



Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи показателей периферической крови детей с ГБН по резус-фактору и ОЗПК в 6 месяцев жизни.

Так же, как у детей 1-й группы, у детей с резус-ГБН и ОЗПК обнаружены корреляционные связи между показателями иммунитета и уровнем печеночных ферментов, что отражает наличие остаточных явлений неонатального холестаза у детей. Однако структурная организация межсистемных взаимосвязей носила иной характер. Уровень эритроцитов коррелировал с содержанием IgM, количество тромбоцитов – с активностью комплемента. Повышенные уровни АСТ, АЛТ и СРБ сопровождалось определенными сдвигами в гуморальном звене иммунитета – повышением гемолитической активности комплемента, снижением количества NK-клеток, возрастанием уровня ЦИК.

У детей с ГБН по системе АВ0 только к 6 месяцам жизни выявлены межсистемные корреляционные зависимости, количество которых, по сравнению с группами детей резус-ГБН, было значительно меньше (рис.5).



Рис. 5. Корреляционные взаимосвязи показателей периферической крови детей с ГБН по системе АВ0 в 6 месяцев жизни.

С одной стороны, это свидетельствует о том, что развитие гемолитической болезни у данной категории детей происходит постнатально, с другой – подтверждает наличие холестаза и высокую частоту атопического дерматита: ГГТ и CD19, ГГТ и CD23.

4.5. Прогноз течения анемии у детей первого года жизни, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных

В основе развития гемолитической болезни лежит проникновение материнских антиэритроцитарных иммунных антител к плоду, с повреждением мембран эритроцитов, приводящим к повышению их проницаемости и нарушению обмена веществ в клетках. Измененные под действием антител эритроциты активно захватываются макрофагами печени, селезенки, костного мозга и преждевременно гибнут. Массивное разрушение эритроцитов приводит к развитию у плода нарастающей анемии.

После рождения с целью коррекции анемии, предупреждения развития ядерной желтухи и выведения антирезус-антител проводится ОЗПК. Однако, часть детей, имеющих легкое течение ГБН, получают консервативную терапию.

По литературным данным, развитие анемии в возрасте 1-3 месяцев у детей, перенесших ГБН по резус-фактору, наблюдается чаще после

проведенной операции заменного переливания крови вследствие продолжающегося гемолиза эритроцитов, временно сниженной активности эритропоэза, дефицита витамина Е и железа [145, 112,117,99].

Разработку способа прогнозирования длительного течения анемии у детей первого года жизни, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных, проводили на основании наблюдения и обследования 57 новорожденных с ГБН по резус-фактору. В зависимости от вида терапии дети были разделены на две группы: в 1-ю группу включено 20 (35,1%) новорождённых, лечившихся консервативным путём (без ОЗПК); 2-ю группу составили 37 (64,9%) новорождённых, которым проводилась ОЗПК. Вопреки традиционному мнению, у детей без ОЗПК частота анемии на протяжении первого полугодия жизни оказалась выше. В возрасте 3 месяцев жизни у детей 1-й группы анемия регистрировалась в 81,3% случаев, тогда как у детей 2-й группы – 61,8%. К полугоду анемия сохранялась у 43,8% детей 1-й группы, во 2-й группе – только у 30%, что свидетельствует о более длительном течении гемоконфликта у детей без ОЗПК.

При использовании дискриминантного анализа были определены наиболее информативные параметры и разработан способ, позволяющий прогнозировать длительное течение анемии у детей до 6 месяцев, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных и не получавших ОЗПК, начиная с неонатального периода. Основу способа составляют: оценка массы тела при рождении, определение в периферической крови количества тромбоцитов и среднего объема эритроцитов, с последующим вычислением дискриминантной функции (D) по формуле:

$$D=K1 \times 0,00153 + K2 \times 0,00857 + K3 \times 0,04053 - 12,9658 ,$$

где **K1** – масса при рождении (в граммах)

K2 – количество тромбоцитов в возрасте 12- 14 суток жизни (в $10^9/\text{л}$)

K3 – MCV (средний объем эритроцита) в возрасте 12- 14 суток жизни (в мкм^3)

12,9658 – CONSTANT

При $D \leq 0$ (положительный прогноз) у новорожденного с ГБН по резус-фактору, не получившего ОЗПК в раннем неонатальном периоде, прогнозируется высокий риск анемии в возрасте 6 месяцев жизни.

При $D > 0$ (отрицательный прогноз) – низкий риск анемии в 6 месяцев.

Чувствительность метода – 80%. Специфичность метода – 78%.

Эффективность прогноза – 79%.

Клинический примеры:

1. Новорожденный А. Ребенок от V беременности. В анамнезе 1 срочные роды, 2 медицинских аборта, 1 самопроизвольный выкидыш. Роды II, самостоятельные, в сроке гестации 38 недель. У женщины резус-отрицательная кровь с титром антител 1:64, проведено 2 курса лечебного плазмофереза. Масса новорожденного 2980 г, длина 47 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Группа крови матери A(II) Rh⁻отр., группа крови ребенка A(II) Rh⁺пол. В крови ребенка после рождения обнаружены фиксированные на эритроцитах антитела. Ребенок перенес ГБН, желтушную форму, легкое течение; операция заменного переливания крови не проводилась (при рождении гемоглобин 186 г/л, билирубин 52,2 мкмоль/л). Выписан домой на 20-е сутки жизни, при выписке гемоглобин 131 г/л. В анализе периферической крови в возрасте 14 суток жизни: тромбоциты – $436 \times 10^9/\text{л}$, MCV – 95 мкм³.

Дискриминантная функция D составила:

$D = 2980 \times 0,00153 + 436 \times 0,00857 + 95 \times 0,04053 - 12,9658 = -0,81953$, т.е. $D < 0$, что указывает на вероятное наличие анемии в возрасте 6 месяцев жизни (положительный прогноз).

При обследовании ребенка в возрасте 6 месяцев выявлена анемия: гемоглобин – 105 г/л, гематокрит – 31,6%, эритроциты – $4,45 \times 10^{12}/\text{л}$.

2. Новорожденный Б. Ребенок от III беременности. В анамнезе 1 срочные роды, 1 медицинский аборт. Роды II, оперативные, в сроке гестации 37 недель в связи с выявленной гемолитической болезнью плода. У женщины резус-

отрицательная кровь с титром антител 1:16. Масса новорожденного 3400 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Группа крови матери A(II) Rh⁻отр., группа крови ребенка A(II) Rh⁺пол. В крови ребенка после рождения обнаружены фиксированные на эритроцитах антитела. Ребенок перенес ГБН, желтушную форму, легкое течение; операция заменного переливания крови не проводилась (при рождении гемоглобин 189 г/л, билирубин 87,0 мкмоль/л). Выписан домой на 17-е сутки жизни, при выписке гемоглобин 140 г/л. В анализе периферической крови в возрасте 12 суток жизни: тромбоциты – $584 \times 10^9/\text{л}$, MCV – 98 мкм³.

Дискриминантная функция D составила:

$D = 3400 \times 0,00153 + 584 \times 0,00857 + 98 \times 0,04053 - 12,9658 = 1,21302$, т.е. $D > 0$, что указывает на вероятное отсутствие анемии в возрасте 6 месяцев жизни (отрицательный прогноз).

При обследовании ребенка в возрасте 6 месяцев анемия не выявлена: гемоглобин – 127 г/л, гематокрит – 35,3%, эритроциты – $4,51 \times 10^{12}/\text{л}$.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет своевременно, еще в периоде новорожденности, среди детей с ГБН по резус-фактору без ОЗПК выделить группу риска по формированию анемии и ее пролонгированному течению, что дает возможность профилактировать развитие данного патологического состояния и сузить круг детей, требующих ежемесячного обследования.

С целью оценки эффективности способа прогноза анемии у детей первого года жизни, перенесших ГБН по резус-фактору без ОЗПК, проспективно методом случайной выборки была проведена проверка решающего правила. С этой целью обследовано 14 детей 6-месячного возраста, перенесших ГБН и лечившихся без ОЗПК, не входивших в обучающую выборку, с анализом медицинской документации и расчетом дискриминантной функции D на предмет вероятного наличия анемии. В возрасте 6 месяцев анемия выявлена у 6 детей (43%), не выявлена у 8 детей

(57%). По расчету дискриминантной функции D наличие анемии в возрасте 6 месяцев жизни предполагалось у 5 детей, ее отсутствие – у 6 детей; эффективность прогноза составила 79%.

Экономическая эффективность медицинской технологии обеспечивается ранним прогнозом длительного течения анемии до 6 месяцев у детей первого года жизни, перенесших ГБН по резус-фактору и лечившихся консервативно, что позволяет своевременно определить последующую тактику лечения и уменьшить затраты на дальнейшие лечебные мероприятия. При использовании прогноза течения анемии до 6 месяцев и своевременном назначении препаратов, стимулирующих эритропоэз и препятствующих гемолизу эритроцитов (витамин Е, фолиевая кислота в течение 1-1,5 месяцев), в последующем не требуется длительной ферротерапии (актиферрин в течение 1,5-2 месяцев), проведения курсов восстановительного лечения на базе стационара в связи с развитием тяжелой анемии, задержки физического и моторного развития, осложненного течения ОРВИ у данной категории детей в первые 6 месяцев жизни.

4.6. Алгоритм диспансерного наблюдения детей с ГБН на первом году жизни

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования детей с ГБН и способа прогноза длительного течения анемии был разработан алгоритм диспансерного наблюдения детей (рис.6).

Детям с ГБН по резус-фактору, лечившимся консервативно, в возрасте 12-14 суток жизни (перед выпиской из стационара) проводится общий анализ периферической крови и по значению тромбоцитов и MCV, с учетом массы тела при рождении, на основе предложенного правила прогнозируется длительное течение анемии до 6 месяцев жизни: дети с отсутствием анемии к 6 месяцам наблюдаются по стандарту, а детям с ее пролонгированным до 6 месяцев течением предлагается профилактическое лечение с неонатального

периода и наблюдение у гематолога.

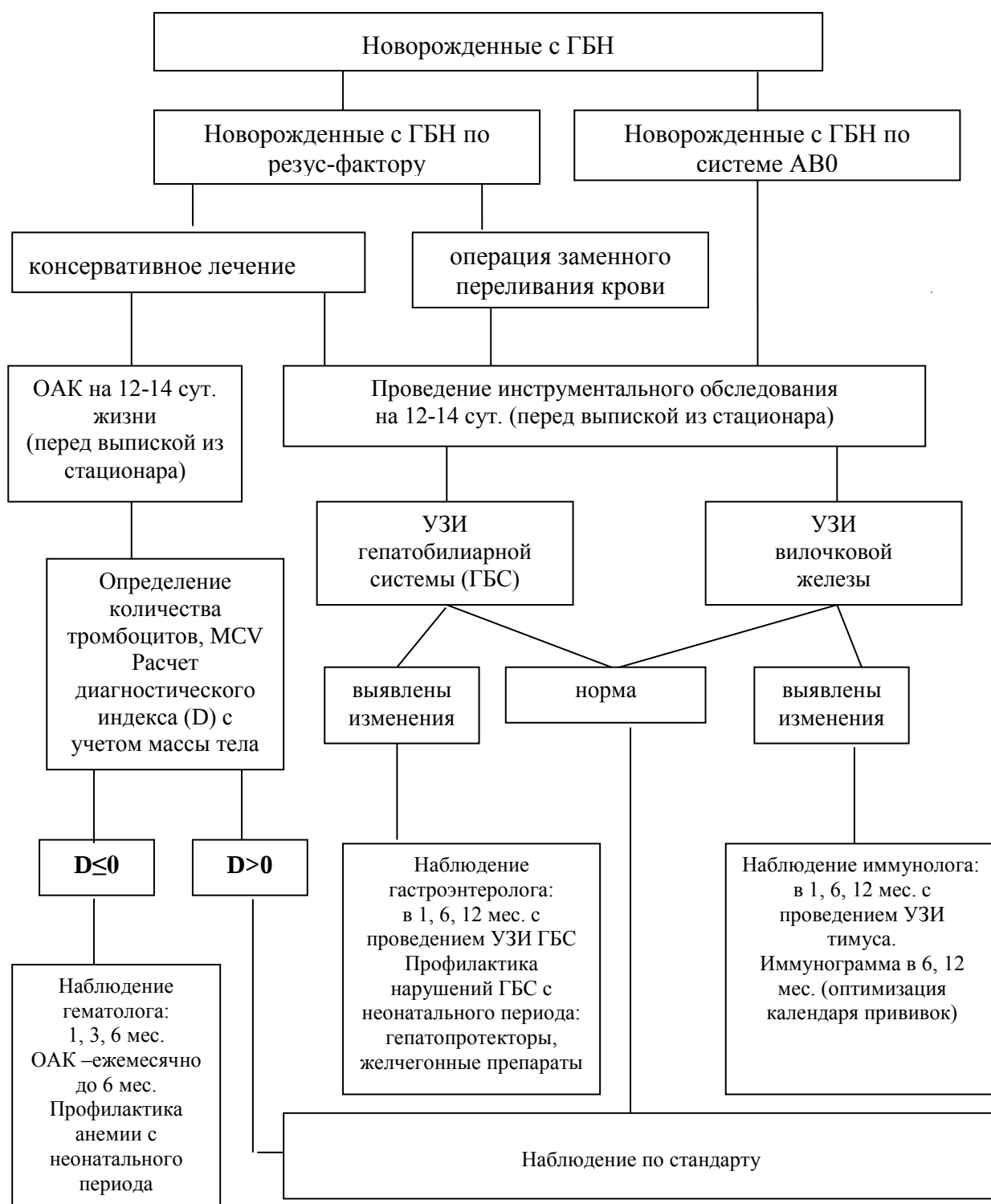


Рис.6. Алгоритм диспансерного наблюдения детей с ГБН на первом году жизни.

Всем детям с ГБН по резус-фактору, независимо от способа лечения (консервативный или с применением ОЗПК), и новорожденным с ГБН по системе АВО, проводится УЗИ гепатобилиарной системы на 12-14 сутки жизни (перед выпиской из стационара); при отсутствии изменений ребенок наблюдается по стандарту, при выявлении гепатомегалии, диффузных изменений печени, признаков застойного содержимого в желчном пузыре предлагается профилактическое лечение нарушений со стороны ГБС с неонатального периода и наблюдение у гастроэнтеролога.

Всем детям с ГБН по резус-фактору, независимо от способа лечения (консервативный или с применением ОЗПК), и новорожденным с ГБН по системе АВО, проводится УЗИ вилочковой железы на 12-14 сутки жизни (перед выпиской из стационара); при отсутствии изменений ребенок наблюдается по стандарту, при выявлении тимомегалии любой степени или гипоплазии вилочковой железы предлагается наблюдение у иммунолога (с целью оптимизации календаря профилактических прививок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено клинико-лабораторное обследование и наблюдение за детьми раннего возраста, перенесших гемолитическую болезнь новорождённых (ГБ): по резус-фактору без ОЗПК – 20 детей и с ОЗПК – 37 детей, по системе АВ0 – 22 ребенка. Группу сравнения составили 32 доношенных новорождённых без ГБ.

Проведенные исследования показали, что в структуре экстрагенитальной патологии у женщин, родивших детей с ГБН, достоверно чаще регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта и АФС. Акушерский анамнез был отягощен репродуктивными потерями (выкидыши, регрессирующая беременность, мертворождение), а также наличием урогенитальной инфекции. Искусственное прерывание беременности достоверно чаще встречалось у женщин с резус-конфликтной беременностью. Во всех группах с ГБН преобладали повторнобеременные и повторнородящие женщины. В 20% и 30% случаев женщины с резус-конфликтной беременностью (1-я и 2-я группа соответственно) в анамнезе имели детей с ГБН. В 50% (1-я группа) и 70% случаев (2-я группа) при резус-конфликтной беременности уже внутриутробно были выявлены признаки ГБП. У матерей, дети которых лечились консервативно, в 75% случаев титр антител составлял 1:16 – 1:64, женщины, дети которых потребовали ОЗПК – в 71% случаев имели титр 1:32 – 1:256. Высокая частота оперативного родоразрешения имела место у всех женщин с ГБ, однако достоверно чаще относительно группы сравнения – при резус-конфликте с ОЗПК, что было обусловлено внутриутробным страданием плодов.

Вследствие вынужденного досрочного родоразрешения, гестационный возраст новорожденных с ГБН и их антропометрические параметры были достоверно ниже, чем аналогичные параметры группы сравнения. Наименьшие значения показателей имели дети 2-й группы, большая половина которых родились недоношенными (56,8% случаев).

Все обследованные новорожденные (с ГБН и группы сравнения) родились в состоянии асфиксии умеренной степени тяжести, однако у детей с ГБН значения оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни были достоверно ниже показателей группы сравнения. Следует отметить, что дети с ГБН и ОЗПК, по сравнению с новорожденными 3-й группы, имели наиболее низкие показатели на 1-й минуте жизни.

Течение периода ранней адаптации новорожденных с ГБН характеризовались ранним развитием желтухи (у детей от резус-конфликтной беременности – при рождении, у новорожденных по системе АВО – к концу первых суток жизни). Вследствие проведения ОЗПК длительность течения желтухи у детей 2-й группы была достоверно ниже, чем у новорожденных 1-й и 3-й групп. Кроме того, у всех детей с ГБН отмечался отечный синдром, нарушение периферической гемодинамики, синдромом угнетения ЦНС. У новорожденных по групповой несовместимости, достоверно чаще, чем у детей группы сравнения, отмечался геморрагический синдром, у детей с ГБН без ОЗПК – синдром возбуждения ЦНС, у новорожденных с ГБН и ОЗПК – РДС. Синдром срыгиваний достоверно чаще наблюдался у детей 2-й и 3-й групп.

Нарушения кислотно-основного состояния и электролитного состава (гипонатриемия) периферической крови наиболее часто встречались у новорожденных от резус-конфликтной беременности, по сравнению с детьми без ГБН.

Раннее грудное вскармливание имело место только в группе детей с АВО-конфликтом. Большинство детей от резус-конфликтной беременности с рождения получали молочную смесь. После 3-х суток жизни достоверных различий в грудном вскармливании обнаружено не было.

Максимальная убыль массы тела в большем процентном отношении отмечалась у всех детей с ГБН, на более поздние сроки и с более поздним восстановлением регистрировалась в группах с резус-конфликтом.

К завершению раннего периода адаптации практически у всех детей с

ГБН сформировалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС II степени тяжести. В клинической картине поражения ЦНС в большинстве случаев у детей основной группы доминировал миотонический синдром. Следует отметить, что внутрижелудочковое кровоизлияние I степени достоверно чаще выявлялось у новорожденных с ГБН и ОЗПК.

Анемия при рождении и при выписке из стационара достоверно чаще регистрировалась у детей от резус-конфликтной беременности, по сравнению с показателями детей без ГБН. Максимальный процент случаев развития анемии при рождении отмечался у детей с ГБН и ОЗПК.

Из сопутствующей патологии в раннем периоде адаптации у новорожденных с ГБН достоверно чаще отмечалась острая респираторная инфекция, проявлявшаяся ринитом.

По данным инструментального обследования для всех детей с ГБН характерным было наличие гепатомегалии, диффузных изменений печени, а также признаков холестаза.

У новорожденных с резус-ГБН достоверно чаще, чем у детей группы сравнения, регистрировалось нарушение сердечного ритма в виде бради- и тахикардии. Снижение систолической функции миокарда ЛЖ, сопровождавшаяся метаболическими нарушениями, наиболее часто встречалось у детей с ГБН и ОЗПК, по сравнению с показателями детей без ГБН. Функционирующее овальное окно и аномальные хорды левого желудочка в достоверно большем проценте случаев отмечались у детей от резус-конфликтной беременности.

В отличие от детей группы сравнения, при резус-конфликте у новорожденных в большем проценте случаев выявлялась тимомегалия. При резус-ГБН без ОЗПК достоверно чаще встречалась тимомегалия II степени.

Анализ результатов клинического исследования периферической крови показал, что у всех новорожденных с ГБН отмечалось достоверное снижение

количества эритроцитов, уровня гемоглобина и показателя гематокрита, относительно показателей группы сравнения. Изменение показателей морфологии эритроцитов – увеличение MCV и MCH имело место у новорожденных с резус-ГБН и ОЗПК. Кроме того, отмечалось снижение значения MCHC и повышение количества нормобластов у детей с ГБН без ОЗПК и новорожденных с ГБН по АВ0, по сравнению с параметрами детей без ГБН.

В гемограмме детей от резус-конфликтной беременности отмечался сдвиг формулы влево с нарастанием относительного содержания юных форм и снижением зрелых (сегментоядерных) нейтрофилов. Следует отметить, что у детей с ГБН по системе АВ0 достоверных различий в данных показателях обнаружено не было, однако, по сравнению с параметрами детей без ГБН, наблюдалось достоверное повышение процента палочкоядерных нейтрофилов. Что касается содержания лимфоцитов, то у детей с ГБН и ОЗПК их относительное количество достоверно превышало параметры группы сравнения.

При выписке из стационара в периферической крови у всех доношенных детей с ГБН уровень гемоглобина и показатель гематокрита оставались достоверно сниженными относительно показателей группы сравнения. Количество эритроцитов у детей с ГБН и ОЗПК не отличалось от параметров новорожденных без ГБН, а у детей с ГБН без ОЗПК и у новорожденных с групповой несовместимостью этот показатель был достоверно низким.

Абсолютное количество тромбоцитов у всех детей с ГБН превышало таковые группы сравнения. Показатели гематокрита у детей основных групп оставались достоверно сниженными. Наиболее низкое значение данного параметра отмечалось у новорожденных с АВ0-ГБН. В отношении морфологии эритроцитов наблюдалась положительная динамика: у всех новорожденных с ГБН отмечалось снижение уровня MCV и MCH. Также в этих группах детей зарегистрировано снижение сегментоядерных

нейтрофилов, повышение процентного содержания лимфоцитов.

У детей с резус-ГБН и ОЗПК и у новорожденных с АВ0-ГБН выявлено снижение абсолютного количества лейкоцитов, повышение относительного числа моноцитов, по сравнению с параметрами детей без ГБН.

При биохимическом исследовании периферической крови новорожденных с ГБН было обнаружено, что уровень билирубина в 1-е сутки жизни и темпы его почасового прироста статистически значимо превышали параметры группы сравнения. У детей, получивших ОЗПК, данные показатели были достоверно выше аналогичных параметров детей 1-й и 3-й групп, что и послужило основанием для проведения операции заменного переливания крови.

При выписке новорожденных из стационара самые низкие показатели общего и непрямого билирубина регистрировались у детей с ОЗПК.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови на 5-7 сутки жизни у доношенных новорожденных с ГБН выявлено умеренное снижение содержания общего белка и достоверное повышение уровня ЩФ и ГГТ во всех основных группах, относительно показателей группы сравнения, что свидетельствует о снижении белково-синтетической функции печени и наличии синдрома неонатального холестаза, который подтверждался данными УЗИ. Следует отметить, что при сравнении содержания ЩФ в периферической крови детей с ГБН, статистически значимые различия были выявлены между показателями новорожденных с резус-ГБН: уровень данного фермента был достоверно выше у детей с ОЗПК, однако не превышал возрастную норму.

Уровень глюкозы в основных группах не отличался от такового группы сравнения. Средние значения трансаминаз (АСТ, АЛТ) во всех группах с ГБН не отличались от возрастных норм. Показатели минерального обмена у новорожденных с ГБН также оставались в пределах нормы, однако уровень фосфора в группе с резус-конфликтом и ОЗПК был достоверно ниже данных показателей в группе сравнения, что можно расценивать как фактор риска

нарушения формирования костной ткани в дальнейшем.

На основании проведенных иммунологических исследований выявлены особенности состояния иммунной системы при рождении у детей, перенесших ГБН.

Для всех новорожденных, родившихся от резус-конфликтной беременности, характерным является повышение уровня экспрессии маркера готовности к апоптозу CD95 в общем пуле лимфоцитов на 1-е сутки жизни, по сравнению с показателями здоровых новорожденных, что указывает на развитие защитных механизмов, направленных на ограничение нежелательных иммунологических реакций, возникающих в результате иммунного гемоконфликта.

Состояние иммунной системы новорожденных, лечившихся консервативно, характеризуется снижением процентного содержания В-лимфоцитов, уровня IgG и СРБ, относительно параметров группы сравнения, что указывает на недостаточность адаптивного гуморального иммунитета, повышением гемолитической активности комплемента, а также возрастанием численности Т-клеток, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу CD95.

Отличительной особенностью состояния иммунной системы при более тяжелом течении гемолитической болезни у детей, перенесших ОЗПК, является снижения относительного содержания Т-лимфоцитов, сопряженное с повышением численности CD16⁺CD56⁺-клеток, уровня экспрессии молекул адгезии CD54 и содержания IgE.

Иммунная система детей с групповой несовместимостью характеризуется супрессивной направленностью клеточных реакций (снижение численности лимфоцитов, относительного числа CD3⁺- и CD4⁺- популяций, значения иммунорегуляторного индекса) и повышением активности факторов врожденного иммунитета (возрастание количества NK-клеток).

Анализируя состояние здоровья детей в возрасте 6 месяцев жизни, можно заключить, что наиболее выраженные изменения выявлены у детей с

ГБН по резус-фактору, лечившихся консервативно – без ОЗПК, что, по-видимому, связано с пролонгированным течением гемоконфликта: 43,8% детей имели анемию, 18,8% – гипотрофию I степени, 25% – синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парепареза; отмечались поздние сроки закрытия фетальных коммуникаций (ООО – в 20% случаев).

Нейро-сенсорная тугоухость, как осложнение гипербилирубинемии, выявлена в одинаково низком проценте случаев (по 1 ребенку) в обеих группах с резус-конфликтом.

Проявления рахита, аллергического дерматита, дисфункции гепатобилиарной системы с одинаково высокой частотой зарегистрированы во всех основных группах, при этом достоверно чаще относительно группы сравнения рахит и аллергический дерматит выявлены у детей с резус-конфликтом без ОЗПК.

Достоверных отличий в характере вскармливания детей отмечено не было – около 50% детей всех групп находились на естественном вскармливании.

Функциональные нарушения со стороны ССС к 6 месяцам сохранялись практически у половины детей всех групп с ГБН, достоверно чаще – при резус-конфликте и ОЗПК.

По данным УЗИ печени, нарастание ее размеров к 6 месяцам выявлено только у детей с резус-ГБН, лечившихся консервативно, что подтверждает длительное течение гемоконфликта у этих пациентов.

Процент детей с тимомегалией к 6 месяцам снижается, но остается достоверно высоким во всех основных группах, наиболее высокая частота – при резус-конфликте без ОЗПК, что, по нашему мнению, является следствием продолжающегося иммуноконфликта.

К 6 месяцам происходит восстановление белково-синтетической функции печени, нормализация минерального обмена, однако сохраняются

холестатические нарушения, свидетельством чего являются повышенные относительно соответствующих показателей сравнительной группы уровни ЩФ и достоверно высокое содержание ГГТ у детей 2-й и 3-й групп.

В иммунном статусе у всех новорожденных с гемолитической болезнью в возрасте 6 месяцев отмечается повышение абсолютной численности лимфоцитов и гемолитической активности комплемента.

При резус-конфликтной беременности у новорожденных, независимо от проведенного лечения (консервативное или с ОЗПК), отмечаются лабораторные признаки текущего иммунного гемоконфликта: повышенная экспрессия маркера готовности к апоптозу CD95 в общем пуле лимфоцитов, увеличение концентрации ЦИК и снижение содержания IgM.

У детей с резус-ГБН, лечившихся консервативно, отмечается активация клеточного звена иммунитета (повышение абсолютного количества лимфоцитов, CD23⁺- CD54⁺-, CD3⁺CD95⁺-клеток, снижение процентного содержания цитотоксических Т-клеток), сопровождающаяся недостаточностью гуморальных реакций (снижение уровня IgA, IgM, IgG, сопряженное с повышением концентрации IgE).

В отличие от детей, лечившихся консервативно, у новорожденных с ОЗПК, на фоне выявленных общих изменений параметров иммунитета при резус-конфликте, регистрируется снижение процентного содержания NK-клеток, абсолютного и относительного числа CD54⁺ лимфоцитов, уровень IgA, IgG и IgE не отличается от показателей группы сравнения.

У новорожденных с ГБН по системе АВ0 отмечается повышение абсолютной численности CD3⁺- и CD4⁺-популяций, снижение содержания цитотоксических лимфоцитов, отсутствие снижения концентрации иммуноглобулинов и повышения уровня ЦИК.

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования новорожденных в возрасте 1 года жизни было установлено, что практически все дети (85,7%), перенесшие ГБН, имели нормальный уровень физического

развития. Гипотрофия I-й степени регистрировалась, как и в 6 месяцев, в 4 раза чаще при резус-ГБН без ОЗПК, по-видимому, являясь следствием продолжительного течения анемии в данной группе детей. На естественном вскармливании находилось около 40% детей всех групп, без достоверных отличий между группами.

Наиболее выраженные отклонения в состоянии здоровья к 12 месяцам жизни зарегистрированы в группе с резус-конфликтом без ОЗПК, где все 100% детей имели соматическую и неврологическую патологию.

В возрасте 1 года жизни неврологические нарушения в форме РЦОН сохранялись более, чем у 80% детей, перенесших ГБН, задержка моторного и речевого развития чаще регистрировалась в группах с резус-конфликтом. Проявления атопического дерматита с высокой, практически одинаковой частотой, сохранялись во всех группах с ГБН и не зависели от проведенной ОЗПК. Частота перенесенного рахита была выше у детей с резус-конфликтом, что связано с сохраняющимися до 6 месяцев нарушениями минерального обмена в этой группе детей. Частота функциональных нарушений со стороны ССС снижалась к 12 месяцам жизни во всех группах, оставаясь в 4,5-7,6 раза выше у детей с ГБН относительно группы сравнения, чаще – при резус-конфликте без ОЗПК. Неизменно высоким на протяжении первого года жизни после перенесенной ГБН сохранялся процент детей с дисфункциями гепатобилиарной системы, без достоверного отличия между группами. Дети с нейросенсорной тугоухостью и транзиторным гипотиреозом к 12 месяцам жизни были сняты с учета сурдолога и эндокринолога.

По результатам лабораторного исследования периферической крови было установлено, что уровень эритроцитов, гемоглобина и показатель гематокрита у детей с ГБН в возрасте 12 месяцев не отличался от аналогичных параметров группы сравнения, что, наряду с показателями морфологии эритроцитов, свидетельствует о нормализации гемопоэтической функции костного мозга.

Некоторое повышение содержания ЩФ у детей с резус-конфликтом относительно показателей детей без ГБН расценено нами как результат сохраняющихся холестатических нарушений, что подтверждается результатами УЗИ печени и желчного пузыря.

По данным ЭКГ и ЭхоКГ, к 1 году жизни отмечалось снижение частоты метаболических нарушений, нормализация показателей систолической функции ЛЖ у детей с резус-конфликтом, закрытие фетальных коммуникаций.

По данным УЗИ вилочковой железы, тимомегалия к возрасту 12 месяцев отмечена в единичных случаях, чаще – при групповом конфликте (не связана с течением ГБН), в группе с резус-конфликтом без ОЗПК выявлена задержка возрастной инволюции органа у 20,0% детей, что может быть следствием длительного постнатального течения иммуноконфликта.

В результате проведенного иммунологического исследования было установлено, что к годовалому возрасту иммунная система новорожденных, перенесших резус-ГБН и лечившихся консервативно, характеризуется выраженной недостаточностью клеточного звена иммунитета (снижение основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, уровня экспрессии ранних маркеров активации и молекул адгезии) и сохраняющейся повышенной готовностью к апоптозу Т-клеток (по относительному уровню), что, возможно, является отражением длительности течения гемоконфликта.

У детей с ГБН по резус-фактору, потребовавших операции заменного переливания крови, изменения параметров иммунитета были минимальны (повышение уровня лейкоцитов и снижение процентного содержания CD54⁺-клеток), что указывает на более раннее завершение иммунного гемоконфликта.

При групповой несовместимости на фоне повышенного количества лейкоцитов и содержания CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов отмечается снижение уровня IgG и активности комплемента, что свидетельствует о недостаточности гуморальных и неспецифических факторов на фоне увеличения количества иммунокомпетентных клеток.

ВЫВОДЫ

1. Для новорожденных с ГБН в неонатальном периоде характерно наличие церебральной ишемии II степени, гепатомегалии с диффузными изменениями ткани печени, дисфункции желчного пузыря и тимомегалии. У детей с резус-ГБН, лечившихся консервативно, в 44% случаев отмечается пролонгированное течение анемии до 6 месяцев жизни.

Вне зависимости от вида конфликта, у детей с ГБН к 1 году жизни сохраняется высокая частота неврологических нарушений в форме РЦОН – более 83%, дисфункций гепатобилиарной системы – более 50%, повышенная инфекционная заболеваемость с формированием группы часто болеющих детей – более 22%.

2. Особенностью иммунного реагирования детей с резус-ГБН, лечившихся консервативно, является: повышенная готовность лимфоцитов к апоптозу, увеличение гемолитической активности комплемента в течение первого полугодия жизни, активация клеточного звена иммунитета ($CD95^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD23^+$, $CD54^+$) и снижение содержания основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) при повышенном уровне IgE в 6 месяцев жизни, снижение численности основных субпопуляций лимфоцитов и уровня экспрессии маркеров активации в возрасте 1 года.

3. У новорожденных с резус-ГБН, потребовавших ОЗПК, имеет место повышение численности NK-клеток, количества лимфоцитов, экспрессирующих молекулы ранней ($CD54$) и поздней активации ($CD95$), концентрации IgE; в 6 месяцев – снижение IgM, повышение гемолитической активности комплемента.

4. У детей с групповой несовместимостью при рождении отмечается повышение количества NK-клеток, снижение значения иммунорегуляторного индекса; во втором полугодии жизни – увеличение Т-лимфоцитов и Т-хелперов ($CD4^+$), которое сохраняется до 1 года и сопровождается повышением количества лейкоцитов и уменьшением продукции IgG;

повышение гемолитической активности комплемента в 6 месяцев с дальнейшим снижением к возрасту 1 года.

5. В схему обследования детей с ГБН в неонатальном периоде необходимо включить: УЗИ гепатобилиарной системы и вилочковой железы, для детей с ГБН по резус-фактору, лечившихся без операции заменного переливания – контроль гематологических показателей на 12-14 сутки жизни с оценкой риска длительного течения анемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска длительного течения анемии у детей, перенесших ГБН по резус-фактору, лечившихся без операции заменного переливания крови, рекомендуется определение количества тромбоцитов и показателя среднего объёма эритроцитов в возрасте 12-14 суток жизни; далее, с учетом массы тела при рождении, вычисление дискриминантного показателя (D) по предложенной формуле с прогнозом длительного течения анемии.

2. С целью оптимизации наблюдения детей, перенесших ГБН, предлагается алгоритм диспансерного наблюдения данной категории детей на первом году жизни, включающий проведение клинического и инструментально-лабораторного обследования в периоде новорожденности и привлечение к наблюдению за детьми смежных специалистов (гематолога, гастроэнтеролога, иммунолога).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агафонова Е.В.* Иммуный статус в раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных детей / Е.В.Агафонова, Н.С.Ананьева, Т.А.Велижинская // Мед. иммунология. - 2004.- № 3. - 5.- С. 372.
2. *Айламазян Э.К.* Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода / Э.К.Айламазян // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.- № 3.- С. 6 – 11.
3. *Айламазян Э.К.* Интенсивная терапия при ведении Rh-изоиммунизированной беременности / Э.К.Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней.- 2003. - № 1.- С. 55 – 60.
4. *Айламазян Э.К.* Кордоцентез в антенатальной диагностике, терапии и хирургии болезней плода / Э.К.Айламазян // Вестник РАМН.- 2004.- № 3.- С. 65 - 68.
5. *Анастасевич Л.А* Желтухи у новорожденных / Л.А.Анастасевич, Л.И.Симонова // Лечащий врач.- 2006.- № 10.- С. 66 – 71.
6. *Антонов А.Г.* Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов в терапии гемолитической болезни новорожденных по резус-фактору и АВО-системе / А.Г.Антонов, В.Л.Им // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2006.- № 3.- С. 15 – 17.
7. *Ариас Ф.* Беременность и роды высокого риска / Ф.Ариас.- М.: Медицина, 1989.- 656 с.
8. *Аряев Н.Л.* Усовершенствование метода специфической профилактики резус-конфликта на основе определения величины фетоматеринской трансфузии / Н.Л.Аряев, Н.Л.Мерикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1994.- № 6.- С. 10 – 13.
9. *Баранов А.А.* Детские болезни / А.А.Баранов.- М.: Медпресс, 2002.- 632с.

10. *Белкина Е.В.* Система резус: у кого и как определять резус-принадлежность / Е.В.Белкина, Н.И.Оловникова, И.Л.Чертков // Гематология и трансфузиология.- 1993.- № 9.- С. 46 – 48.
11. *Бессонова М.А.* Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью / М.А.Бессонова, Г.Н.Буслаева, Е.В.Никушкин // Педиатрия.- 2008.- № 1.- С. 17 – 21.
12. *Блохина И.Н.* Иммунологический дисбаланс новорожденного и его коррекция в системе предупреждения неонатальной заболеваемости и младенческой смертности / И.Н.Блохина // Вестник РАМН.- 1999.- № 5.- С. 37 – 40.
13. *Ваганов Н.Н.* Клинико-иммунологическая характеристика детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция / Н.Н.Ваганов, М.И.Мартынова, В.Я.Арион // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2006.- № 3.- С.59 –60.
14. *Ваганов П.Д.* Особенности метаболизма у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы / П.Д.Ваганов, М.И.Мартынова, И.Г.Михеева // Педиатрия.- 2000.- № 6.- С.15 – 20.
15. *Вейсман И.В.* Введение в иммунологию / И.В.Вейсман.- М.: Высшая школа, 1983.- 160 с.
16. *Вельтищев Ю.В.* Иммунитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям / Ю.В.Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1993.- № 5.- С. 9 – 11.
17. *Вельтищев Ю.В.* Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы: лекция № 2 / Ю.В.Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1996. – Приложение.- 70 с .
18. *Володин Н.Н.* Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева // Педиатрия.- 2001.- № 4.- С. 4 – 8.

19. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н.Володин // Педиатрия.- 2004.- № 3.- С. 56 – 60.
20. Володин Н.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики / Н.Н.Володин, А.В.Дегтярева, Д.Н.Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2004.- № 5.- С.18 – 23.
21. Володин Н.Н.Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева, Д.Н.Дегтярев // Int. J. of Immunorehabilitation.- 1999.- № 11.- С. 82 – 89.
22. Володин Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева, А.С.Симбирцев // Int. J. of Immunorehabilitation.- 2000.- № 1.- Р. 175 – 185.
23. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии / И.М.Воронцов // Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей.- М. : Славянский диалог, 2001.- С. 36 – 38.
24. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль : учебное пособие / С.Л. Воскресенский.- Минск : Книжный дом, 2004.- 304 с.
25. Гарифуллина Д.И. Значение изоантигенных сочетаний крови матери и ребенка в генезе аллергодерматозов у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Д.И.Гарифуллина. - Казань, 1982.- 17 с.
26. Геворкян И.А. Информативность клинических и иммунологических маркеров гемолитической болезни плода и новорожденного : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.01 / И.А.Геворкян.- Новосибирск, 2005.- 25 с.

27. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С.Гланц.- М.: Практика, 1999. - 455 с.
28. *Гомелла Т.Л.* Неонатология / Т.Л.Гомелла, М.Д.Каннигам .- М.: Медицина, 1998.- 339 с.
29. *Грак Л.В.* Особенности гемодинамики у новорожденных с гемолитической болезнью новорожденных / Л.В.Грак / Здоровоохранение Белоруссии.- 1983. - № 12.- С. 27 – 29.
30. *Грак Л.В.* Особенности кровообращения у новорожденных с гемолитической болезнью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Л.В.Грак. - Смоленск, 1985.- 21 с.
31. *Гублер Е.В.* Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В.Гублер. - Л. : Медицина, 1990 .- 176 с.
32. *Гуревич П.С.* Иммунологические данные о патогенезе гемолитической болезни новорожденных / П.С.Гуревич, А.И.Осипов, А.В.Желябин // Педиатрия.- 1988.- № 8.- С. 10 – 14.
33. *Даминова С.И.* Изменение функционирования, состояния печени при неонатальных гипербилирубинемиях различного рода генеза и методы их коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / С.И.Даминова.- Казань, 2003.- 20 с.
34. *Девизорова А.С.* Биохимические показатели функции печени у матери и ребенка при резус-сенсibilизации / А.С.Девизорова, К.Н.Груздева // Вопросы охраны материнства и детства.- 1979.- № 11.- С. 58 – 60.
35. *Дегтярева М.В.* Комплексное исследование противовоспалительных иммуноцитокинов и функционального состояния лимфоцитов у новорожденных детей в норме при патологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / М.В.Дегтярева. - М., 1995.- 32 с.
36. *Дементьева Г.М.* Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных : лекция для врачей / Г.М.Дементьева, Ю.Е.Вельтищев.- М., 2003 .- 75 с.

37. *Добронравов А.В.* К вопросу о состоянии клеточной проницаемости при гемолитической болезни новорожденных и некоторых гемолитических состояниях у старших детей / А.В.Добронравов // Вопросы охраны материнства и детства.- 1973.- № 6.- С. 56 – 59.
38. *Ерина С.А.* Клинико-иммунологические критерии ранней диагностики гемолитической болезни новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / С.А.Ерина.- М., 1990.- 23 с.
39. *Жесткова И.В.* Система гемостаза у беременных и новорожденных при изосенсибилизированной беременности / И.В.Жесткова, В.С.Артамонов // Вопросы охраны материнства и детства.- 1990.- № 11.- С. 7 – 10.
40. *Заплатников А.Л.* Иммуноглобулины для внутреннего введения в практике педиатра: критерии выбора и показания к применению / А.Л.Заплатников // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2001.- № 4.- С. 47 – 52.
41. *Иванова В.В.* Иммунный статус при рождении и заболеваемость острыми инфекциями в течение 1 года жизни / В.В.Иванова, Г.Ф.Железникова, Г.С.Благословенский // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1993.- № 1.- С. 22 – 24.
42. *Ивановская Т.Е.* Патология тимуса у детей / Т.Е.Ивановская, О.В.Зайратьянц, Л.В.Леонова.- СПб. : СОТИС, 1996.- 271с.
43. *Ивашкин В.Т.* Использование препарата урсосан в лечении больных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря / В.Т.Ивашкин, С.А.Иноземцев, В.Л.Кузьмичев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 2004.- № 1.- С. 41 – 46.
44. *Им В.Л.* Высокие дозы стандартных внутривенных иммуноглобулинов в комплексной терапии гемолитической болезни новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / В.Л.Им.- М., 2006.- 26 с.
45. *Иммунитет новорожденных детей* / под ред. Э.Н.Шляхова.- Кишинев : Штиинца, 1986.- 192 с.

46. *Калижнюк Э.С.* Катамнез детей, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных / Э.С.Калижнюк, В.Д.Копп, З.А.Лушникова // Вопросы охраны материнства и детства.- 1975. - № 5.- С. 56 – 59.
47. *Калиничева В.И.* Патохимические принципы терапии гемолитической болезни новорожденных / В.И.Калиничева, Е.С.Филиппов, А.И.Панченко // Педиатрия.- 1984.- № 11.- С. 53 – 55.
48. *Каллаева А.Х.* Состояние эритроцитарных мембран у плодов с гемолитической болезнью / А.Х.Каллаева, И.Б.Куш, О.А.Азизова // Вопросы охраны материнства и детства.- 1991.- № 4.- С. 48 - 53.
49. *Каретникова Н.А.* Методические и клинико-лабораторные аспекты изучения крови плода / Н.А.Каретникова, А.М.Стыгар // Акушерство и гинекология.- 2002.- № 2.- С. 28 – 31.
50. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии : справочник / А.И. Карпищенко.- СПб.: Изд-во «Интермедика», 1998. – 504с.
51. *Климова К.Н.* Об определении резус - принадлежности крови человека / К.Н.Климова, Н.В.Минеева, В.А.Мороков // Гематология и трансфузиология.- 1995.- № 6.- С. 38 – 39.
52. *Клинические методы исследования в клинике : справочник / под ред. В.В. Меншикова.*- М.: Медицина, 1987.- 228 с.
53. *Ковальчук Л.В.* Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных / Л.В.Ковальчук, Л.В.Ганковская, И.В.Табеев // Иммунология.- 2000.- № 3.- С. 12 – 15.
54. *Коноплянников А.Г.* Гемолитическая болезнь плода при резус – сенсibilизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики / А.Г.Коноплянников // Акушерство и гинекология.- 2005.- № 6.- С. 63 – 68.
55. *Коноплянников А.Г.* Гемосорбция в профилактике тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных у беременных с резус-

- сенсibilизацией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А.Г. Коноплянников.- М., 1993.- 25с.
56. *Коноплянников А.Г.* Современные методики диагностики и лечения гемолитической болезни плода / А.Г.Коноплянников, В.Б.Евтеев, М.В.Лукашина // Акушерство и гинекология.- 1999.- № 6.- С. 22 – 26.
 57. *Копилова Е.Б.* Клинико-иммунологические критерии комплексной оценки и прогноз здоровья доношенных детей первого года жизни в зависимости от зрелости при рождении : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 /Е.Б. Копилова.- Иваново, 1991.- 23 с.
 58. *Коровина Н.А.* Железодефицитные анемии у детей : руководство для врачей / Н.А. Коровина, А.Л.Заплатникова, И.Н.Захарова.- М., 2001.- 64 с.
 59. *Кошель И.В.* Гемолитическая болезнь новорожденных / И.В.Кошель.- М.: Медицина, 1993.- 145с.
 60. *Кузнецова Ю.В.* Оценка эритроцитарных параметров автоматического анализа крови и их применение в диагностики анемий / Ю.В.Кузнецова, Е.С.Ковригина, Ю.Н.Токарев // Гематология и трансфузиология.- 1998.- № 5.- С. 44 – 47.
 61. *Кулаков В.И.* Акушерско-гинекологическая помощь / В.И.Кулаков.- М.: МЕДпресс, 2000.- 512 с.
 62. *Малле Э.* Сравнение Диамед гелевой технологии и желатинового метода при скрининге антител / Э.Малле, В.С.Мусатова // Гематология и трансфузиология.- 1998.- № 6.- С. 44 – 45.
 63. *Маркова И.В.* Клиническая фармакология новорожденных / И.В.Маркова, Н.П.Шабалов.- СПб. : Сотис, 1998.- 301 с.
 64. *Мартыненко Л.Г.* Диагностика, прогнозирование и отдаленные результаты гемолитической болезни новорожденных по АВ0-несовместимости : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Л.Г.Мартыненко. - Киев, 1981.- 25 с.

65. *Медведь В.И.* Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И.Медведь.- Киев: Авиценна, 2004.- 169с.
66. *Меркулова Н.Н.* Изосерологическая диагностика гемолитической болезни новорожденных / Н.Н.Меркулова // Акушерство и гинекология.- 2004.- № 5.- С. 42 – 44.
67. *Миерсон Ф.З.* Повреждение сердечной мышцы при экспериментальной анемии и их предупреждение с помощью антиоксиданта ионола / Ф.З.Миерсон, М.Е.Евсеева // Архив патологии.- 1983.- № 5.- С. 26 – 31.
68. *Милер И.* Иммуитет человеческого плода и новорожденного / И.Милер.- Прага : Авиценум, 1983.- 228 с.
69. *Минеева Н.В.* Антигены эритроцитов. Методы определения групп крови и резус-принадлежности / Н.В. Минеева.- СПб., 1999.- 40 с.
70. *Минеева Н.В.* Группы крови человека. Основы иммуногематологии / Н.В.Минеева.- СПб., 2004.- 188 с.
71. *Минеева Н.В.* Редкий случай анемии, обусловленной гемолитической болезнью новорожденного по с-антигену эритроцитов, осложненный наличием аутоиммунной гемолитической анемии у матери / Н.В.Минеева, И.А.Пашкова, Г.В. Козина // Гематология и трансфузиология.- 2003.- № 6.- С. 43 – 44.
72. *Минеева Н.В.* Специфичность аллоантител беременных женщин и особенности течения гемолитической болезни новорожденных / Н.В.Минеева, М.А.Пашкова // Гематология и трансфузиология.- 2002.- № 6.- С. 35 – 36.
73. *Михайлов А.В.* Внутриматочные переливания крови плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни / А.В.Михайлов, Н.М.Константинова, Т.В.Пигина // Акушерство и гинекология.- 1990.- №7.- С. 41 – 44.
74. *Михайлов А.В.* Объем печени плода : методы определения на основе ультразвукового исследования, изменения во второй половине

- неосложненной беременности / А.В.Михайлов // Акушерство и гинекология.- 1990.- № 5.- С. 49 – 51.
75. Михайлова З.М. Иммунитет новорожденных детей / З.М.Михайлова, Л.Г. Афонина, П.М.Стратукат.- Кишинев : Штиинца, 1980.- 122 с.
 76. Мороков В. А. Минорные эритроцитарные антигены : сенсibiliзирующая активность, рейтинг в практике трансфузиологии / В.А.Мороков // Гематология и трансфузиология.- 1993.- № 2.- С. 36 – 39.
 77. Мороков В.А. Антиген Rh" (Е) как причина гемотрансфузионной реакции и гемолитической болезни новорожденных (2 случая) / В.А.Мороков, И.В.Рау, Е.П.Козлова // Гематология и трансфузиология.- 2002 .- № 6.- С. 45 – 47.
 78. Мороков В.А. Гемолитическая болезнь новорожденного, обусловленная материнскими антителами анти-rh" (Е) / В.А.Мороков, И.В.Рау, М.Е.Мороцкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.- № 4.- С. 56 – 58.
 79. Мороков В.А. Иммуноконфликтная беременность, обусловленная аллосенсибилизацией к минорным эритроцитарным резус-детерминантам / В.А. Мороков // Акушерство и гинекология.- 1993.- № 3.- С. 53 – 55.
 80. Мороков В.А. Три случая аллоиммунизации антигеном с (Rh4, hr"), выявленных перинатально / В.А.Мороков, И.В.Рау, Е.П.Козлова // Гематология и трансфузиология.- 2002.- № 5.- С. 44 – 46.
 81. Моршакова Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах / Е.Ф.Моршакова, А.Д.Павлов, А.Г.Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.- № 3.- С. 12 – 16.
 82. Мхитарян В.С. Статистика: учебник / В.С.Мхитарян.- М. : Экономистъ, 2005.- 671 с.

83. *Неонатальные желтухи : пособие для врачей.- М. : ИД «Медпрактика», 2004.-52 с.*
84. *Неонатология : национальное руководство / Под ред. Н.Н.Володина.- М. : Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 848 с.*
85. *Никонова М.Ф. Особенности популяции Т-лимфоцитов у детей с цитомегалией/ М.Ф.Никонова, И.М.Данько, П.Д.Ваганов //Иммунология.- 2008.- №4.- С.201 – 206.*
86. *Никулин Л.А. Применение иммуноглобулинов в терапии гемолитической болезни новорожденных / Л.А.Никулин, Н.В.Бойко, А.А.Рубан // Педиатрия.- 2008.- № 1.- С. 75 – 78.*
87. *Нисевич Л.Л. Затяжные желтухи у недоношенных новорожденных / Л.Л.Нисевич, Г.В.Яцык, А.А.Аширова // Педиатрия.- 1998.- № 6.- С.59 – 61.*
88. *Новаковский А.Л. Лазерная фототерапия гипербилирубинемии новорожденных детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09/ А.Л.Новаковский.- М., 2000.- 139с.*
89. *Оловникова Н.И. Антигены эритроцитов человека / Н.И.Оловникова, Т.Л. Николаева // Гематология и трансфузиология.- 2001.- № 5.- С. 37 – 45.*
90. *Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет : методические рекомендации / Р.Т.Бабина, Г.М.Насыбулина, Н.О.Кочева, Н.Е.Санникова, И.В.Вахлова.- Екатеринбург – Челябинск, 2005.- 82с.*
91. *Павлова Н.Г. Доплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни / Н.Г.Павлова, Е.В.Шелаева, С.В.Нагорнева // Пренатальная диагностика.- 2007.- № 3.- С. 176 – 180.*
92. *Павлова Н.Г. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода / Н.Г.Павлова, Э.К.Айламазян // Пренатальная диагностика.- 2007.- № 3.- С. 172 – 175.*

93. *Папаян А. В.* Анемии у детей : руководство для врачей / А.В.Папаян, Л.Ю. Жукова. — СПб. : Питер, 2001. — 221с.
94. *Пахальянц Т.Э.* Показатели клеточного иммунитета у новорожденных детей / Т.Э.Пахальянц, Г.А.Михеева // XII Всесоюзный съезд детских врачей : тез.докл.- М., 1988.- С.171.
95. *Пахальянц Т.Э.* Функции нейтрофилов у новорожденных детей при гнойно-септических заболеваниях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.Э.Пахальянц .- М., 1989.- 20 с.
96. *Пашкова И.А.* Активация антителогенеза при резус-гомоспецифической беременности / И.А.Пашкова, Г.В.Козина // Гематология и трансфузиология. - 2000.- № 5.- С. 45 – 46.
97. *Персианинов Л.С.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / Л.С. Персианинов, В.М.Сидельникова, И.П.Елизарова.- М.: Медицина, 1981.- 123с.
98. *Поздняков А.А.* Эффективность гипербарической оксигенации в комплексной терапии ГБ, сочетанной с гипоксическим поражением ЦНС новорожденных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / А.А.Поздняков.- Воронеж, 2007.- 31 с.
99. *Полачек К.* Физиология и патология новорожденных детей / К.Полачек // Прага : Авиценум, 1986.- 543с.
100. *Посисеева Л.В.* Иммунология беременности / Л.В.Посисеева, Н.Ю.Сотникова // Акушерство и гинекология.- 2007.- № 5.- С. 42 – 45.
101. *Починок Т.В.* Патогенетические механизмы нарушения иммунитета у часто болеющих детей / Т.В.Починок, Л.И.Чернышова // Doctor.- 2006.- № 1.- С. 15 – 18.
102. *Прахов А.В.* Функциональное состояние миокарда левого желудочка у новорожденных с гипербилирубинемией / А.В.Прахов, Ю.Д.Гиршович // Педиатрия.- 2004.- №1.- С. 23 – 28.

103. *Прямкова Ю.В.* Фетальный иммунный ответ на протяжении 22-40 недели гестации / Ю.В.Прямкова, Г.А.Самсыгина // Педиатрия.- 2007.- № 1.- С. 7 – 15.
104. *Ройт А.* Иммунология : пер. с англ. / А.Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл.- М.: Мир, 2000.- 593 с.
105. *Ройт А.* Основы иммунологии : пер. с англ. / А.Ройт.- М.: Мир, 1991.- 327 с.
106. *Румянцев А.Г.* Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии / А.Г.Румянцев, В.А.Аграненко.- М., 2002.- 875с.
107. *Рыпсова О.Б.* Современные методы определения группы крови и резус-принадлежности крови / О.Б.Рыпсова, Е.А.Семикина // Российский педиатрический журнал.- 2008.- № 5.- С. 42 – 47.
108. *Савельева Г.М.* Акушерство / Г.М.Савельева.- М.: Медицина, 2000.- 718 с.
109. *Савельева Г.М.* Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации / Г.М.Савельева, М.А.Курцер, О.Б.Панина // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2006.- № 6.- С. 73 – 78.
110. *Савельева Г.М.* Современные методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсibilизации / Г.М.Савельева, П.А.Клименко, М.А.Курцер // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2004.- № 4.- С. 65 – 72.
111. *Садыков Б.Г.* АВО-конфликт и гемолитическая болезнь новорожденных / Б.Г.Садыков, Л.Р.Абдрахманова // Здравоохранение Башкортостана.- 1998.- 5-6.- С. 101 – 115.
112. *Садыков Б.Г.* Беременность, иммуноконфликт, нейросенсibilизация / Б.Г.Садыков // Казанский медицинский журнал.-1993.- № 4.- С. 241 – 248.

113. *Севастьянова О.Ю.* Механизмы формирования и пути оптимизации аллостаза при гестозе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Севастьянова О.Ю. - М., 2005.- 38 с.
114. *Сепиашвили Р.И.* Функциональная система иммунного гомеостаза / Р.И.Сепиашвили // Аллергология и иммунология.- 2003.- № 2.- С. 5 – 14.
115. *Серов В.Н.* Практическое акушерство / В.Н.Серов.- М.: Медицина, 1989 .- 342с.
116. *Сидельникова В.М.* Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации и меры ее профилактики / В.М.Сидельникова // Акушерство и гинекология .- 2005 .- № 5 .- С. 55 – 60.
117. *Сидельникова В.М.* Гемолитическая болезнь новорожденных / В.М.Сидельникова //Практическое акушерство .- М.: Медицина,1989 .- С. 266 – 288.
118. *Сидельникова В.М.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В.М.Сидельникова, А.Г.Антонов .- М.: Триада-Х, 2004 .- 191 с.
119. *Сичинава Л.Г.* Ультразвуковая плацентометрия во время беременности / Л. Г. Сичинава // Акушерство и гинекология .- 1989 .- № 9 .- С. 32 – 35.
120. *Сичинава Л.Г.* Особенности дыхательной активности плода у беременных с резус-сенсibilизацией / Л. Г. Сичинава, И. Г. Мясникова // Вопросы охраны материнства и детства .- 1984 .- № 5 .- С. 48 – 51.
121. *Слотник Р.* Изоиммунизация : пер. с англ. / Р. Слотник; под ред. К. Нисвандера, А.Эванса // Акушерство. — М.: Практика, 1999. — С. 433 – 439.
122. *Соботюк Н.В.* Иммунный статус доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с неблагоприятно протекавшей беременностью в онтогенезе / Н.В.Соботюк, Л.И.Веримеевич, С.А.Голочалова // Иммунология .- 1997 .- № 1 .- С. 44 – 46.

123. *Стефани Д.В.* Иммунология и иммунопатология детского возраста : руководство для врачей / Д.В.Стефани, Ю.Е.Вельтищев .- М.: Медицина, 1996 .- 384 с.
124. *Стрижаков А. Н.* Клинические лекции по акушерству и гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И.Давыдова, Л.Д.Белоцерковцева. - М. : Медицина, 2000.- 123с.
125. *Стрижаков А. Н.* Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике / А.Н. Стрижаков, А.Г.Бунин, М. В.Медведев .- М.: Медицина, 1990 .- 239 с.
126. *Суханова Л.П.* Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период / Л.П. Суханова .- М.: Канон + Реабилитация, 2006 .- 272 с.
127. *Таболин В.А.* Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В.А.Таболин, Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева // Int.J.of Immunorehabilitation.- 1997.- № 6.- С.112 –122.
128. *Таболин В.А.* Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорожденных детей: реальность и перспективы / В.А.Таболин, Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева // Int. J. of Immunorehabilitation .- 1998.- № 10.- С.174 – 182.
129. *Таболин В.А.* Оценка метаболических нарушений при гемолитической болезни новорожденных и их коррекция при заменном переливании крови /В.А.Таболин, Г.М.Савельева, М.С.Ефимов // Педиатрия .- 1974 .- № 9 .- С. 30 – 34.
130. *Тихонова Н.К.* Исследование гидратации эритроцитов в оценке состояния детей раннего возраста с тяжелой дефицитной анемией при определении показаний к заместительной терапии / Н.К.Тихонова, Н.Ф.Фаращук // Вестник новых медицинских технологий .- 2005 .- № 1 .- С. 51 – 52.

131. *Ткаченко С.К.* Становление иммунитета у детей первого года жизни, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных / С.К.Ткаченко, М.П.Алферова, И.М.Головко // Педиатрия .- 1986 .- № 1 .- С. 11 – 19.
132. *Ткешелашвили Т.С.* Особенности иммунологической реактивности и антигены системы HLA у детей с аллергическим (экссудативно-катаральным) диатезом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.С.Ткешелашвили. – Тбилиси, 1988 .- 24 с.
133. *Федорова М.В.* Особенности центральной и периферической гемодинамики у новорожденных с гемолитической болезнью / М.В.Федорова, Е.К.Котикова, М.В.Саляева // Педиатрия .- 1992 .- № 1.- С. 25 – 29.
134. *Хаитов Р.М.* Иммунология / Р.М.Хаитов .- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 .- 311 с.
135. *Хаитов Р.М.* Иммунология / Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатьева, И.Р.Сидорович .- М.: Медицина, 2000 .- 430 с.
136. *Харченко В.П.* Болезни вилочковой железы /В.П.Харченко, Д.С.Саркисов.- М.: Триада-Х, 1998.- 231с.
137. *Хватова А.В.* Цитокиновый статус беременных с резус-сенсibilизацией и особенность течения гемолитической болезни новорожденных / А.В. Хватова, А.Г.Конопляников, М.В.Алексеевкова // Мать и дитя : материалы VII Российского форума.- М., 2005 .- С. 278 – 279.
138. *Чайка В.К.* Возможности применения эфферентной терапии: 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике / В.К.Чайка, С.В.Черемных, Т.Н.Демина // Медико-социальные проблемы семьи .- 2009.- № 2 .- С. 5 – 12.
139. *Челидзе Т.Т.* Оптимизация методов пренатальной диагностики гемолитической болезни плода и новорожденного : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.Т.Челидзе.- Пермь, 2007 .- 21 с.

140. *Черкасская Р.С.* Клинико-бактериологическая и иммунологическая характеристика здоровья новорожденных и их матерей / Р.С.Черкасская, Е.В.Павлова, К.А.Сотникова // Педиатрия .- 1990 .- № 4.- С. 21 – 25.
141. *Чистякова Г.Н.* Иммунные механизмы формирования перинатальной патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36; 14.00.09 / Г.Н.Чистякова.- Челябинск, 2005 .- 50 с.
142. *Шабалдин А.В.* Влияние иммунных взаимодействий по антигенам HLA в системе мать-плод на развитие беременности / А.В.Шабалдин, Л.М.Казакова, А.Н.Глушкова // Педиатрия.- 1998 .- № 5 .- С. 4 – 7.
143. *Шабалдин А.В.* Развитие иммунопатологии у детей раннего возраста – продолжение иммунных взаимодействий между матерью и плодом / А.В.Шабалдин, Л.М.Казакова, А.Н.Глушков // Педиатрия .- 1999 .- № 5 .- С. 26 – 29.
144. *Шабалин В.Н.* Клиническая иммуногематология / В.Н.Шабалин, Л.Д.Серова .- Л.: Медицина, 1988 .- 312 с.
145. *Шабалов Н.П.* Неонатология : учебное пособие в 2 - т. / Н.П.Шабалов .- 3-е изд., испр. и доп.- М.: МЕДпресс-информ, 2006 .- 608 с.
146. *Шабалов Н. П.* Обмен билирубина и факторы риска возникновения ядерной желтухи у новорожденных / Н.П.Шабалов // Педиатрия .- 1982 .- № 6 .- С. 71 – 74.
147. *Шевченко Ю.Л.* Безопасное переливание крови / Ю.Л.Шевченко, Е.Б.Жирбут .- СПб.: Питер, 2000 .- 308с.
148. *Шерашенидзе Ц.П.* Глюкокортикаидная активность надпочечников у рожениц, новорожденных и детей грудного возраста, больных пневмонией, с АВ0-изоантигенной несовместимостью крови матери и плода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ц.П.Шерашенидзе.- Тбилиси, 1989 .- 24 с.
149. *Широкова Е.Н.* Эффективность использования УДХК в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и

- первичным билиарным циррозом / Е.Н.Широкова, Е.А.Кузнецова, И.Д.Васина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии .- 2007 .- № 3 .- С.52 – 54.
150. *Шлома Д.В.* Роль клеток-супрессоров в системе мать-плод / Д.В.Шлома, О.И.Терпиляк, О.А.Соданский // Акушерство и гинекология .- 1991 .- № 2 .- С. 13 – 15.
 151. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии/А.А.Ярилин.- М.: Медицина, 1999.- 608с.
 152. *Яцык Г.В.* Практическое руководство по неонатологии / Г.В. Яцык .- М.: МИА, 2008 .- 129 с.
 153. *Alaiyan S.* Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease / S.Alaiyan, A.Omran // J. Perinat-Med .- 1999 .- Vol.27, №2 .- P. 112-115.
 154. *Alcock G.S.* Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates / G.S.Alcock, A.W.Liley // Cochrane .- 2005.
 155. *Alistair G.S.* Neonatology/ G.S.Alistair.- New York: Garden City, 1980. - 563p.
 156. *Alpay F.* High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice / F.Alpay, S.Sarici, V.Okutan // Acta Pediat .- 1999 .- Vol.88 .- P.216 - 219.
 157. *Alshimmiri M.M.* Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization / M.M.Alshimmiri, M.S.Hamoud, E.A.Al-Saleh // J. Perinat .- 2003 .- Vol.23, № 7 .- P.536-540.
 158. *Avent N.D.* Antenatal genotyping of the blood groups of the fetus / N.D.Avent // Vox-Sang .- 1998 .- Vol.74, № 2 .- P. 365 - 374.
 159. *Babinszki A.* Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies : report of five cases / A.Babinszki, R.L.Berkowitz // Prenat-Diagn .- 1999 .- Vol.19, № 6 .- P. 533 - 536.

160. *Berlin G.* Rhesus haemolytic disease treated with high – dose intravenous immunoglobulin / G.Berlin, A.Selbing // *Lancet* .- 1985 .- Vol. 843, № 1.- P. 1153.
161. *Bob van Dijk I.* Preventing RhD haemolytic disease of the newborn. Give anti-rhesus (D) immunoglobulin to all pregnant women who are Rh negative / I.Bob van Dijk // *BMJ* .- 1997 . Vol. 315 .- P. 1480 - 1481.
162. *Bot A.* Immune response of neonates elicited by somatic transgene vaccination with naked DNA / A.Bot, S.Antohi, C.Bona // *Frontiers in Bioscience*.- 1997 . – Vol.2. - P.173 - 188.
163. *Bowman J.M.* Historical Overviews : Hemolytic Disease of the fetus and newborn / J. M.Bowman, M.S.Isaili, S.Wilson // *Perinatal transfusion medicine* .- 1990 .- Vol.2.- P. 1 - 52.
164. *Carton J.* Rh-deficiency syndrome / J. Carton // *Inserm* .- 1998 .- Vol.76.- P. 750 - 755.
165. *Chan F.* Prenatal RhD gene determination and dosage analysis by PCR: clinical evaluation *Prenat* / F. Chan // *Prenat. Diagn.* - 2001.- Vol.21, № 4 .- P. 321 - 326.
166. *Chidini A.* Complication of fetal blood sampling / A.Chidini, N.Sepulveda // *Am. J. Obstet. Gynecol* . - 1993 .- Vol. 168 .- P. 1339 - 1344.
167. *Chilcott J.* The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative / J.Chilcott, P.Tappenden, M.Lloyd // *BJOG* .- 2004 .- Vol.111, № 9. - P. 903 - 907.
168. *Crombach G.* Fetal RhD genotyping on amniocytes in alloimmunised pregnancies using fluorescence duplex polymerase chain reaction / G.Crombach // *Br. J. Obstet. Gynecol* .- 1997 .- Vol. 104 .- P.15 - 19.
169. *Crombach G.* Reability and clinical application of fetal RhD genotyping with two different fluorescent duplex polymerase chain reactions assay: three years experience / G.Crombach // *Am. J.Obstet. Gynecol* .- 1999 .- Vol.180, № 2 .- P.435 - 440.

170. *Dalman C.* Neonatal hyperbilirubinaemia — a vulnerability factor for mental disorder? / C.Dalman, J.Cullberg // *Acta Psychiatr. Scand* .- 1999 .- Vol.100, № 6 .- P. 469 - 471.
171. *Daniel W.* Fetal transfusion therapy / W.Daniel // *Obstet. and Gynecol.* – 1996 .- Vol.51, № 3 .- P. 181 - 189.
172. *Denarello C.A.* Production of leukocytic pyrogen from phagocytes of neonates / C.A.Denarello, M.Shparber, E.F.J. Kent // *J. Infect. Dis* .- 1981 .- Vol. 144 .- P.337 - 343.
173. *Detti L.* Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization / L. Detti // *Am. J. Obstet. Gynecol* .- 2001 .- Vol.185 .- P. 5.
174. *Dhodapkar K.* Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin / K.M.Dhodapkar, F.Blei // *J. Pediatr. Hematol. Oncol* .- 2001.- Vol.23, № 1 .- P. 69 - 70.
175. *Di Maio M.* Management of hyperbilirubinemia of the term newborn in maternity wards / M.Di Maio, L.Langevin // *Arch Pediatr* .- 1998 .- Vol.5, № 10 .- P.56 - 61.
176. *Dormer C.* Feto-maternal alloimmunization : role of cordocentesis / C.Dormer, R. Kadri // *Rev. Med. Brux* .- 1992 .- Vol.13, № 4 .- P. 124 - 128.
177. *Ergaz Z.Z.* Hyperbilirubinemia in premature infants: relevance to blood transfusion / Z.Z.Ergaz, J.Arada // *Biol. Neonate* .- 1994 .- Vol. 66, № 2-3 .- P. 71 - 75.
178. *Funato M.* Follow-up study of auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic newborns treated with exchange transfusion / M.Funato, S.Teraoka, H.Tamai // *Acta Pediatr. J.*- 1996 .- Vol.38, № 1 .- P.17 - 21.
179. *Gores G.J.* Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid / G.J.Gores // *J.Hepatol.* – 2000.- Vol.32, № 2.- P.11 - 13.

180. *Gottstein R.* Systematic review of intravenous immunoglobulin in hemolytic disease of the newborn // R.Gottstein, R.Cooke // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal .- 2003 .- Vol.88 .- P. 6 - 10.
181. *Gottval T.* Alloimmunization during pregnancy treated with high dose intravenous immunoglobulin. Effects on fetal hemoglobin concentration and anti-D concentration in the mother and fetus / T. Gottval, A.Selbing // Acta. Obstet. Gynecol. Scand .- 1995 .- Vol. 74, № 10.- P. 777 - 783.
182. *Gurevich P.* The role of the fetal immune system in the pathogenesis of RhD-hemolytic disease of newborns / P.Gurevich, S.Erina, S.Gershon // Hum-Antibodies. - 1997. - Vol.8, № 2 . - P. 76 - 89.
183. *Guseinov S.H.* New data on thymus pathophysiology in children / S.H.Guseinov // Thymus.- 1990.- Vol.16.- P.55 - 58.
184. *Hanton – Lundbery K.* Association of ABO – incompatibility with elevation of nucleated red blood cells counts in term neonates / K.Hanton – Lundbery, R.Kirby // Am. J. Obstet. Gynecol .- 2000 .- Vol.183, № 6.- P.1923 - 1935.
185. *Howard H.* Consequences for fetus and neonate of maternal red cell alloimmunisation / H.Howard, V.Martlew, J.McFadyen // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed .- 1998 .- Vol.78, № 1 .- P. 62 – 66.
186. *Howels M.R.* Erythropoietin in pregnancy / M.R.Howels, S.E.Jones, J.A.F.Napier // Br. J. Haematol .- 1986 .- Vol. 64 .- P. 595 - 599.
187. *Karen J.* Laboratory measurement of fetomaternal hemorrhage and its clinical relevance / J.Karen, M.Duguid, M.Bromilow // Transfusion Medical Reviews .- 1999 .- Vol. 13, № 1 .- P. 43 - 48.
188. *Kling C.* Adverse effects of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: acute reactions and role of autoimmunity / C.Kling, J.Steinmann, E.Westphal // Human Reproduction .- 2006 .- Vol. 21, № 2.- P. 429 - 435.

189. *Kollamparambil T.* Anti-C(w) alloimmunization presenting as hydrops fetalis / T.G.Kollamparambil, B.R.Jani, M.Aldouri // *Acta Paediatr .-* 2005 . -Vol. 94, № 4.- P. 499 - 501.
190. *Kornstad L.* Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans : immunocytochemical correlations /L.Kornstad//*Acta Obstet. Gynecol. Scand.-* 1983.- Vol. 62.- P. 431- 436.
191. *Lee S.* Prenatal diagnosis of Kell blood group genotypes: Kell 1 and Kell 2 / S.Lee, Ph.Bennett, T.Overton // *Am. J. Obst. Gynecol .-* 1996 .- Vol.175, № 2 .- P.455 - 460.
192. *Luban N.* Hemolytic disease of the newborn: progenitor cells and late effects / N. Luban // *N.Engl. J. Med.-* 1998 .- Vol. 338 .- P. 830 - 831.
193. *Maisels M.* Neonatal jaundice effective care of newborn infant / M.Maisels.- Bracken – Oxford – N.Y. – Tokyo, 1992 – 564p.
194. *Mari G.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization / G.Mari // *Ultrasound Obstet. Gynecol. —* 1995. — Vol.5 - 6. — P. 400 - 405.
195. *Mari G.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses / G.Mari, R.L.Deter, R.L.Carpenter // *N.Engl. J. Med.-* 2000 .- Vol. 342 .- P. 9 - 14.
196. *Maxwell D.* Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication / D.Maxwell, P.Jonson // *Br. J. Obstet. Gynecol .-* 1991 .- Vol. 98 .- P. 892 - 897.
197. *Mayne K.* The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy / K.Mayne, P. Bowell, G.Prett // *Clin. Lab. Haematol .-* 1990 .- Vol. 12 .- P. 379 - 385.
198. *Mitchell S.* Severe hemolytic disease from rhesus anti-C antibodies in a surrogate pregnancy after oocyte donation. A case report / S.Mitchell, A.James // *J. Reprod. Med.-* 1999 .- Vol. 44, № 4 .- P. 388 - 390.

199. *Moise K.* Non – anti-D antibodies in red-cell alloimmunization / K. Moise // *Europ. J. Obst. Gynec. and Reprod. Biology* .- 2000 .- Vol.92, № 1 .- P. 75 - 81.
200. *Mollison P.L.* Blood transfusion in clinical medicine / P.L.Mollison, C.P.Engelfriet, M.Contreras.- Oxford-London: Black Scientific Publication, 1997 .- 1033 p.
201. *Myara M.* Erly changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isoneers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light / M.Myara // *Biol. Neonatel* . - 1997 .- Vol. 71, № 2.- P. 75 - 82.
202. *Newman T.B.* Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kemicterus : lessons about practice guidelines / T.B.Newman, M.J.Maisels // *Pediatrics* .- 2000 .- Vol. 105, № 1.— P. 242 - 245.
203. *Nicolaides K.H.* Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemis is rhesus isoimmunisation / K.H.Nicolaides // *Am. J. Obstet. Gynecol* .- 1988 .- Vol. 158 .- P. 920 - 926.
204. *Nicolaides K.H.* Maternal serum anti-D antibody concentration and asseaament of isoimmunisation / K.H.Nicolaides, C.H.Rodeck // *Br. Med. J.*- 1992 .- Vol. 304 .- P. 1155 - 1156.
205. *Oepkes D.* Clinical Value of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of RhD alloimmunization / D.Oepkes // *Am. Obstet. Gynecol* .- 2001 .- Vol. 184 .- P. 5.
206. *Oepkes D.* The use of ultrasonsgraphy and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia : a multivariate analysis / D.Oepkes, R.Brand // *Br. J. Obstet. Gynecol* .- 1994 .- Vol. 101, № 8 .- P. 680 - 684.
207. *Oktay R.* The risk of bilirubin encephalopathy in neonatal hyperbilirubinemia / R.Oktay, M.Satar, A.Atici // *Turk. J. Pediatr* .- 1996 .- Vol. 38, № 2 .- P. 199 - 204.
208. *Onderoglu L.* Rh disease : intrauterine intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis / L.Onderoglu, C.Onculoglu // *Turk. J. Pediatr* .- 1999 .- Vol. 41, № 1 .- P. 61 - 65.

209. *Queenan J.* Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 24 to 40 weeks gestation / J.Queenan // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 168, № 5. - P. 1370 - 1376.
210. *Raes M.* Lymphocyte subpopulation in healthy newborn infants: comparison of cord blood values with values five days after birth / M.Raes, P.Alliet, P.Gillis // *J. Pediatr.* - 1993. - Vol.123, № 3. - P.465 - 467.
211. *Rhee C. K.* Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses / C.K.Rhee, H.M.Park, Y.J.Jang // *Laryngoscope.* - 1999. - Vol. 109, № 12. - P. 2005-2008.
212. *Robson S.* Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis / S.Robson, D.Lee // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 1998. - Vol. 105. - P. 129 - 134.
213. *Shurin S.B.* Hematologic problems in the fetus and neonate /S.B.Shurin // *Neonatal-perinatal medicine disease of the fetus and infants.*- Chicago: Mosby-Years book, 1992. – 234 - 254p.
214. *Stanworth S.* Severe haemolytic disease of the newborn due to anti Js^b / S.Stanworth, P.Fleetwood, M.Silva // *Vox. Sanginis.* - 2001. - Vol.81. - P.134 - 135.
215. *Tan K.* Efficacy of bidirectional fiber-optic phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia / K.Tan // *Pediatrics.* - 1997. - Vol. 99, № 5.- P. 13.
216. *Taslimi M.* Immunoglobulin G subclasses and isoimmunized pregnancy outcome / M.Taslimi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1986. - Vol. 154. - P. 1327 - 1332.
217. *Tuladhar R.* Interpretation of the direct antiglobulin test in neonates with haemolytic disease of the newborn / R.Tuladhar, S.K.Ratole, J.S.Whitehall // *Int. J. Clin. Pract.* - 2000. - Vol. 54, № 1. - P. 64.
218. *Ulm B.* Twenty-For cordocentesis in one women / B.Ulm, M.Ulm // *Fetal diagnosis and therapy.* - 1999. - Vol. 14, № 5.- P. 283 - 285.

219. *Urbaniak S.* ADCC (K-cell) lysis of human erythrocytes sensitized with rhesus alloantibodies. Investigation into the mechanism of lysis / S.Urbaniak // *Br. J. Haematol.*- 1979 .- Vol.42, № 2 .- P. 315 - 325.
220. *Urbaniak S.* RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn / S.Urbaniak, M. A.Greiss // *Blood Rev* .- 2000 .- Vol. 14, №1 .- P. 44 - 61.
221. *Van der Veyver I.* Single – cell analysis of the RhD blood type for use in preimplantation diagnosis in the prevention of the hemolytic disease of the newborn / I.Van der Veyver // *Am. J. Obstet. Gynecol* .- 1995 .- Vol.172, № 2 .- P.533 - 544.
222. *Vaughan J.* Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia / J.Vaughan // *N. Engl. J. Med.*- 1998 .- Vol.338 .- P.798 - 803.
223. *Volpe J.* Neurologic disorders / J.Volpe // *Neonatalog.* – Philadelphia, 1988 .- P.1073 - 1132.
224. *Waldron P.* ABO Hemolytic disease of the newborn: a unique constellation on findings in short bowel syndrome in children / P.Waldron, P.de Alarcon // *Am. J. Surg.*- 2002 .- Vol.184, № 6 .- P. 582 - 586.
225. *Wedgwood J.F.* Development of the ability to make IgG and IgA in infants / J.F.Wedgwood, R.Palmer, B.Weinberger // *The Mount Sinai Journal of Medicine* .- 1994 .- Vol.61, № 5 .- P.409 - 415.
226. *Whitecor P.W.* Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization / P.W.Whitecor, K.J.Moise // *Obstet. Gynecol. Surv* .- 2000 .- Vol. 55, № 4.- P. 401 - 404.
227. *Wielgos M.* Computer-assisted analysis of cardiotocographic recordings in the course of fetal hemolytic disease / M.Wielgos, T.Rokicki, L.Bablok// *Ginekol.Pol* .- 1998 .- Vol. 69, № 9.- P. 673 - 681.
228. *Yang Y.* CD40 ligand-dependent T cell activation: requirement of B7-CD28 signalling through CD40 / Y.Yang, J.M.Wilson // *Science* .- 1996 .- Vol. 273 .- P. 1862 - 1864.