

© Коллектив авторов, 2009

Г.Е. Стоцкая, А.М. Литвинова, Л.А. Пестряева

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПОЭЗА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

ФГУ «НИИ охраны материнства и младенчества Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, РФ

Проведено исследование периферической крови у 20 новорожденных недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ – 500–850 г) при рождении в раннем неонатальном периоде. Группу сравнения составили 20 условно здоровых доношенных новорожденных, выписанных на 4–7-е сутки жизни из роддома. Выявлены достоверные различия практически всех гематологических показателей недоношенных с ЭНМТ и доношенных в раннем неонатальном периоде, достоверные различия по некоторым показателям в группах выживших и умерших детей с ЭНМТ. Истощение компенсаторных возможностей гемопоэза в раннем неонатальном периоде является прогностически неблагоприятным признаком дезадаптации.

Ключевые слова: новорожденные дети, экстремально низкая масса тела, гемограмма, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты.

Peripheral blood was examined in 20 neonates with extremely low body weight (ELBW) – from 500 to 800 g in early neonatal period. 20 conditionally healthy full-term neonates discharged from obstetric hospital in 4–7th days of life were examined as control group. Examination showed significant difference in practically all hematological parameters between neonates with ELBW and full-term neonates in early neonatal period. Some differences between survivors and dead neonates with ELBW were also significant. Exhaustion of compensatory hemopoietic capacity in early neonatal period is risk factor of unfavorable prognosis.

Key words: neonates, extremely low body weight, complete blood count, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes.

Минимальная масса тела (МТ) при рождении для жизнеспособных детей считается 500–600 г. По родовому весовому стандарту истинно недоношенные такой МТ относятся к 22–23-й неделе гестации. Однако среди детей с экстремально низкой МТ (ЭНМТ) при рождении значительное количество новорожденных имеют малую МТ, не соответствующую сроку гестации (26–28 недель).

ЭНМТ плода связана с такими факторами внешней среды, как социальный статус матери, предшествующие аборт и преждевременные роды, возраст женщины, инфекции, патология плаценты, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, истмико-цервикальная недостаточность. Из факторов, непосредственно связанных с плодом, доминирует многоплодие.

Выживаемость детей с ЭНМТ не превышает 25% [1, 2]. Высокая смертность обусловлена «эндогенными причинами» и в первую оче-

редь анатомио-физиологическими особенностями, незрелостью, особенностями иммунитета.

По имеющимся немногочисленным источникам, показатели периферической крови у недоношенных новорожденных отличаются большими индивидуальными колебаниями [3–8]. Данных о параметрах периферической крови у недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении мы не нашли.

В литературе укоренилось мнение, что любые изменения крови у недоношенных детей связаны с состоянием недоношенности и обусловлены незрелостью организма, несовершенством основных адаптационных систем и, в частности, недостаточным развитием кроветворных органов недоношенного ребенка. Изучение клинической картины различных патологических состояний недоношенных детей позволило бы дифференцировать показатели крови у отдельных групп недоношенных детей в зависимости от имеющейся у них пато-

Контактная информация:

Литвинова Алла Михайловна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела по разработке и внедрению медико-организационных форм перинатальной помощи ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»

Адрес: 620028 г. Екатеринбург, ул. Решина, 1

Тел.: (343) 371-96-43, E-mail: orgomm@mail.ru

Статья поступила 01.04.09, принята к печати 23.09.09.

логии. Цель исследования – изучить показатели периферической крови в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей с ЭНМТ.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование периферической крови у 20 недоношенных детей с МТ при рождении менее 1000 г в раннем неонатальном периоде (основная группа). Контрольную группу составили 20 условно здоровых доношенных новорожденных, выписанных на 4–7-е сутки жизни.

Исследования крови выполнены на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn 1700» (США), фракцию фетального гемоглобина (Hb) определяли на анализаторе «ABL-720» фирмы «Radiomet» (Дания).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Новорожденные дети основной группы были распределены на 2 подгруппы в зависимости от исхода: выжившие (12 детей, 1-я подгруппа) и умершие (8 детей, 2-я подгруппа).

В среднем гестационный возраст (ГВ) детей основной группы составил $26,86 \pm 0,69$ недель. Средняя МТ детей 1-й подгруппы была 820 ± 44 г, 2-й подгруппы – $641 \pm 50,9$ г.

Большинство детей основной группы (80%) родились путем операции кесарева сечения. Причинами досрочного родоразрешения явились гестоз тяжелой степени, хроническая фетоплацентарная недостаточность декомпенсированная форма, нарушения маточно-плацентарного кровообращения, отслойка плаценты.

Среди женщин, родивших детей с ЭНМТ, преобладала возрастная категория от 20 до 30 лет (50%), 40% матерей были старше 30 лет.

Анализ акушерского анамнеза и состояния здоровья женщин свидетельствовал о крайне высоком уровне акушерской и соматической патологии. 70% женщин, родивших глубоконедоношенных детей, были повторно беременными, с отягощенным акушерским анамнезом: у 40% в анамнезе были медицинские аборт, у 20% – регрессирующие беременности и преждевременные роды, у 15% – самопроизвольные выкидыши.

Течение настоящей беременности у 55% матерей сопровождалось угрозой прерывания, у 60% имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность, причем преобладала субкомпенсированная и декомпенсированная форма. У 40% женщин во время беременности отмечено нарушение маточно-плацентарного кровообращения, в основном II–III степени. Маркеры на хроническую внутриматочную инфекцию были положительными у всех пациенток, большинство из

них были носителями цитомегаловируса и вируса простого герпеса. Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречался хронический пиелонефрит (у 20%), вегето-сосудистая дистония (у 25%). Порок развития матки в виде двурогой матки был у 4 женщин (у 20%). Развитие антифосфолипидного синдрома имело место у 3 пациенток (15%). Следует отметить, что 4 (20%) детей были от многоплодной беременности. 3 (15%) детей появились при помощи экстракорпорального оплодотворения.

Все дети родились в тяжелом состоянии и поступили в отделение реанимации (ОРИТН). В ближайшие часы после рождения 75% детей потребовалось проведение ИВЛ. Продолжительность ее составила от 4 до 25 суток. Все дети имели гипоксическое поражение ЦНС – церебральную ишемию III степени.

В группу сравнения вошли 20 условно здоровых доношенных новорожденных. В среднем ГВ детей составил $39,86 \pm 0,29$ недель. Средняя МТ при рождении детей была 3535 ± 330 г.

В результате проведенного сравнительного анализа полученных данных выявлены достоверные различия практически всех гематологических показателей недоношенных и здоровых новорожденных в первые сутки жизни (см. таблицу).

У недоношенных новорожденных 1-й и 2-й подгрупп достоверно ниже, чем в контроле был уровень общего Hb ($156 \pm 6,0$ г/л в 1-й подгруппе, $p < 0,001$, и $179 \pm 9,9$ г/л во 2-й подгруппе, в контроле – $200,9 \pm 3,7$ г/л) и более высокое содержание фракции фетального Hb ($85,7 \pm 1,2\%$, $87,2 \pm 4,1\%$ и $67,5 \pm 2,9\%$ соответственно, $p < 0,05$). Морфометрические характеристики клеток красной крови (средний объем эритроцита – MCV, среднее содержание Hb в эритроците – MCH, средняя концентрация Hb в эритроците – MCHC, ширина распределения эритроцитов – RDW) также достоверно отличались как между доношенными и недоношенными новорожденными, так и между детьми 1-й и 2-й подгрупп (по MCV). MCV в 1-й подгруппе составил $111,9 \pm 2,0$ fl, во 2-й подгруппе – $117,4 \pm 1,8$ fl ($p < 0,05$), что в совокупности с более высоким уровнем нормобластов в периферической крови у детей 2-й подгруппы и появлением в крови морфологически измененных, физиологически незрелых клеток может свидетельствовать о чрезвычайной компенсаторной активации эритропоэза в процессе адаптации организма глубоконедоношенного ребенка к состоянию внутриутробной гипоксии и в процессе перехода к внеутробному существованию.

На 2-е сутки уровень Hb и количество эритроцитов повышалось ($180,58 \pm 25,0$ г/л; $4,38 \pm 0,89 \cdot 10^{12}/л$), фетальный Hb оставался на прежнем уровне ($85,7 \pm 10,9\%$), почти не менялся MCV ($111,38 \pm 8,21$ fl), незначительно снижались MCH и MCHC.

Таблица

Гематологические показатели в раннем неонатальном периоде у детей с ЭНМТ

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Дети с ЭНМТ	
		1-я подгруппа (выжившие) (n=12)	2-я подгруппа (умершие) (n=8)
1-е сутки жизни			
Лейкоциты, 10^9 /л	19,7±1,5	9,16±2,0 ¹	10,30±2,6 ¹
Эритроциты, 10^{12} /л	5,0±0,3	3,94±0,2	4,27±0,3
Hb, г/л	200,9±3,7	156±6,0 ¹	179±9,9 ¹
Гематокрит, %	65,9±2,1	43,9 ±2,0 ¹	50,5±7,9 ²
Фетальный Hb, %	67,5±2,9	85,7±1,2 ¹	87,2±4,1 ¹
Тромбоциты, 10^9 /л	323,7±23,8	184±14,0 ¹	170±26,7 ¹
MCV, fl	100,8±0,8	111,9±2,0 ¹	117,4±1,8 ^{1,2}
MCH, pg	34,7±0,9	39,9±0,8 ¹	41,9±1,0 ¹
MCHC, g/dl	342,9±7,5	357±6,0	357±9,0
RDW, %	16,9±0,44	17,7±0,6	18,3±0,5 ¹
Эозинофилы, %	1,0±0,5	0	0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	9,2±0,9	8,5±2,5	5,0±1,5 ¹
Сегментоядерные нейтрофилы, %	55,0±4,0	22,3±3,9 ¹	21,1±3,9 ¹
Лимфоциты, %	28,3±4,3	62,8±6,2 ¹	68,3±5,2 ¹
Моноциты, %	6,5±0,8	6,4±1,1	5,6±1,3 ²
Нормобласты/100 лейкоцитов · 10^9 /л	1,7±0,7	43,8±16,8 ¹	174,8±95,9 ¹
5–6-е сутки			
Лейкоциты, 10^9 /л	10,5±0,8	15,8±2,2 ¹	12,9±2,9
Эритроциты, 10^{12} /л	5,1±0,2	4,8±0,2	3,8±0,3 ^{1,2}
Hb, г/л	178,1±6,3	183,8±6,9	161,4±5,9 ^{1,2}
Гематокрит, %	56,2±1,5	50,4±1,8	43,03±4,0 ²
Фетальный Hb, %	65,3±4,9	75,9±6,9	84,8±2,8 ¹
Тромбоциты, 10^9 /л	340,3±29,4	148,8±29,7 ¹	162±35,7 ¹
MCV, fl	98,0±0,9	104,5±2,2 ¹	107,0±3,6 ¹
MCH, pg	34,7±0,5	38,0±0,9 ¹	41,6±1,8 ^{1,2}
MCHC, g/dl	354,4±3,6	364,5±8,4 ¹	390,9±19,2 ^{1,2}
RDW, %	16,3±0,6	22,3±1,7	18,0±0,7 ^{1,2}
Эозинофилы, %	1,5±0,25	0	0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7,0±1,1	7,7±1,6	8,9±1,2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	39,4±1,6	40,6±4,0	36,3±5,2
Лимфоциты, %	42,7±2,0	34,8±5,6	39,1±5,3
Моноциты, %	10,9±1,3	7,8±1,6	14,1±4,8
Нормобласты/100 лейкоцитов · 10^9 /л	0,2±0,1	5,5±1,9	28,4±19,4 ¹

Достоверность различия : ¹при сравнении показателей детей основной и контрольной групп; ²при сравнении показателей детей 1-й и 2-й подгрупп.

Количество нормобластов было выше, чем в 1-е сутки, и достоверно выше, чем у доношенных детей, что подчеркивает еще степень зрелости ребенка (чем выше процент нормобластов и фетальный Hb, тем ниже степень зрелости ребенка).

На 3-и сутки наблюдалось прогрессивное снижение Hb и эритроцитов ($161,0±29,3$ г/л; $3,73±0,85 \cdot 10^{12}$ /л; HbF 78,2%). Это приводило к более раннему и значительному снижению их величин по сравнению с доношенными детьми.

Эти отличия, наиболее выраженные во 2-й подгруппе (умерших детей), сохранялись и даже прогрессировали на протяжении всего периода наблюдения. К 5–6-м суткам жизни показатели красной крови детей 1-й и 2-й подгрупп достоверно отличались по уровню общего Hb, количеству эритроцитов, гематокриту, MCH, показателю анизцитоза эритроцитов (RDW), количеству нормобластов в периферической крови, что, возможно, свидетельствует об истощении компенсаторных

возможностей костного мозга детей этой группы.

Существует мнение, что анемия недоношенных обусловлена более короткой жизнью эритроцитов, которые подвергаются гемолизу. Раннюю анемию связывают с недостатком гуморальных факторов, регулирующих эритропоэз – эритропоэтинов. Дальнейшее прогрессивное снижение показателей идет за счет сниженной активности костномозгового кроветворения.

У детей основной группы количество тромбоцитов было достоверно ниже, чем в контроле при рождении, и это различие сохранялось на протяжении всего срока наблюдения. Причем у детей с ЭНМТ отмечалось дальнейшее снижение количества тромбоцитов и в возрасте 5–6-х суток снизилось до $148,8 \pm 29,7 \cdot 10^9/\text{л}$ в 1-й подгруппе, $162 \pm 35,7 \cdot 10^9/\text{л}$ во 2-й подгруппе, в контроле – $340,3 \pm 29,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$).

Количество лейкоцитов у недоношенных детей основной группы было достоверно ниже при рождении, чем в контроле ($p < 0,001$): $9,16 \pm 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в 1-й подгруппе, $10,30 \pm 2,6 \cdot 10^9/\text{л}$ во 2-й подгруппе, $19,7 \pm 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле. В лейкоцитарной формуле отмечалось повышенное количество лимфоцитов ($68,3 \pm 5,2\%$ у детей 2-й подгруппы, $62,8 \pm 6,2\%$ в 1-й подгруппе против $28,30 \pm 4,3\%$ в контроле, $p < 0,001$). Сдвиг формулы влево составил $9,2 \pm 0,9\%$ палочкоядерных нейтрофилов в контроле, у детей 1-й и 2-й подгрупп – $8,5 \pm 2,5\%$ и $5,0 \pm 1,5\%$ соответственно. Наиболее выраженный лейкоцитоз и сдвиг формулы влево появлялся у части недоношенных детей на 2–3-и сутки жизни и в среднем составлял $14,6 \pm 2,7\%$ палочкоядерных нейтрофилов у детей 1-й подгруппы, $16,4 \pm 2,4\%$ – 2-й подгруппы, в контроле – $10,5 \pm 0,7\%$, который можно объяснить инфекцией во время беременности и родов.

Повышенное количество лимфоцитов наблюдалось у детей с первых дней жизни, особенно у глубококонедоношенных и умерших детей. Преобладание лимфоцитов в первый день объясняют нарушением продукции нейтрофилов в костном мозге вследствие дефектов клеток-предшественниц; нарушением соотношения циркулирующих клеток и пристеночного пула; накоплением нейтрофилов в очагах воспаления (перераспределительный механизм); деструкцией в периферическом русле крови и в различных органах фагоцитами.

Первый перекрест у недоношенных происходит намного позже, чем у доношенных; у наиболее незрелых детей фаза нейтрофилов не наступает, и

первый перекрест кривой нейтрофилов и лимфоцитов у них отсутствует.

Колебания в дифференциальной формуле лейкоцитов в периферической крови под влиянием вегетативной нервной системы, эндокринных желез, бактериальных и неспецифических раздражителей отражены в так называемой «биологической лейкоцитарной кривой» – типичная реакция стресса (RindH, 1967), хотя некоторые авторы [7] утверждают о полном отсутствии у глубококонедоношенных детей «стрессовой реакции крови».

К 5–6-м суткам наблюдается снижение лейкоцитоза до уровня контроля у детей 2-й подгруппы (умерших), в то время как у детей 1-й подгруппы количество лейкоцитов было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($15,8 \pm 2,2 \cdot 10^9/\text{л}$ в 1-й подгруппе, $12,9 \pm 2,9 \cdot 10^9/\text{л}$ во 2-й подгруппе, $10,5 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ – в контроле).

Заключение

Таким образом, активные процессы гемопоэза у глубококонедоношенных детей с ЭНМТ, обусловленные как самим переходом к внеутробному существованию, так и сопутствующей патологией, – необходимое условие адаптации в раннем неонатальном периоде. Недостаточное костномозговое кроветворение, обусловленное недостатком гуморальных факторов в раннем неонатальном периоде (снижение Нб, количества эритроцитов, гематокрита, МСН, количества лейкоцитов, изменение морфометрических характеристик клеток крови – анизоцитоз, пойкилоцитоз, анизохромия эритроцитов, гиперсегментация ядер нейтрофилов), является прогностически неблагоприятным признаком и свидетельствует о декомпенсации и дезадаптации. У недоношенных детей с благоприятным процессом адаптации нормализация, как бы «успокоение», эритро- и миелопоэза наблюдается только к концу 1–2-го месяца жизни.

В целом система крови недоношенного ребенка с ЭНМТ готова к внеутробному существованию задолго до окончания срока беременности. Дети, родившиеся преждевременно, независимо от этого, обладают достаточно выраженными реакциями со стороны показателей периферической крови. Индивидуальные колебания количественных и качественных морфологических показателей зависят от неоднородности самой группы недоношенных детей, и большую роль играет причина, вызвавшая в каждом отдельном случае преждевременное окончание внутриутробного развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянова Т.Г., Румянцев А.Г., Авдеева Т.Г. Анализ смертности глубоко недоношенных детей на 1-м году жизни. Рос. пед. журнал, 2005; 2: 22–26.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2000.
3. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А. и др. Гематологический атлас. М.: Практическая медицина, 2008.
4. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х, 1998: 48–51.

5. Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Кровь здоровых детей разных возрастов. М.: Медицина, 1970: 190.
6. Климова Л.Н. Состояние периферической крови у недоношенных новорожденных в первые сутки жизни. Вopr. охр. матер. и детства. 1965; 5: 48–52.
7. Ковтун О.П., Шершнев В.Н. Динамические исследования показателей периферической крови у глубококонедоношенных детей в неонатальном периоде. Бюлл. сибирского отделения РАМН. Материалы конференции. Новосибирск, 2008: 15–17.