

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.2.35>

И. А. Логинова¹, А. А. Устинович¹, Е. Н. Альферович¹,
Е. Ю. Долидович¹, М. П. Майтак², В. В. Хотько²,
Н. А. Скороварова¹, И. Н. Середич³

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПО СИСТЕМЕ РЕЗУС-ФАКТОРА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

УЗ «3-я детская городская клиническая больница»²

УЗ «5-я городская клиническая больница»³

Известно, что по виду иммунологического конфликта возможна несовместимость по системе АВО, по резус-фактору и по редким факторам крови. Следствием патологического гемолиза является высокая непрямая гипербилирубинемия и прогрессирующая анемия. Для ГБН характерно повышение уровня ретикулоцитов, что отражает компенсаторную реакцию эритроидного ростка костного мозга на факт гемолиза. Частота развития поздней анемии и степень ее выраженности при любом виде изоиммунологического конфликта довольно высока и достигает 83 %, при этом, дискуссионным остается вопрос об истинной регенераторной способности костного мозга у ребенка после перенесенной ГБН. Авторами статьи рассмотрен случай гемолитической болезни новорожденного по резус-фактору (желтушная форма тяжелой степени) с развитием анемии, «потребовавшей» двукратной гемотрансфузии в неонатальном периоде, проанализирована регенераторная функция кроветворения (уровень ретикулоцитов в абсолютных цифрах и в %, ретикулярный индекс, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR) у конкретного пациента.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, ретикулоциты, ретикулярный индекс, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR.

I. A. Loginova, A. A. Ustinovich, E. N. Alferovich, H. Y. Dolidovich,
M. P. Maytak, V. S. Khatsko, N. A. Skorovarova, I. N. Seredich

FEATURES OF HEMATOPOIETIC REGENERATIVE FUNCTION IN HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN DUE TO RH-FACTOR INCOMPATIBILITY: A CASE REPORT

Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is an isoimmune hemolytic anemia that occurs due to maternal-fetal blood group incompatibility based on erythrocyte antigens. In this condition, antigens are present on the fetal erythrocytes, while antibodies against them are produced in the mother's body. Depending on the type of immunological conflict, incompatibility may occur in the ABO system, Rh-factor system, or due to rare blood group antigens. Pathological hemolysis results in severe indirect hyperbilirubinemia and progressive anemia. A characteristic feature of HDFN is an increased reticulocyte count, which reflects a compensatory response of the erythroid lineage of the bone marrow to hemolysis. The frequency and severity of late-onset anemia following any type of isoimmune conflict are notably high, reaching up to 83 %. However, the true regenerative capacity of the bone marrow in infants after HDFN remains a matter of debate.

The authors present a case of Rh-factor hemolytic disease of the newborn (severe icteric form) complicated by anemia requiring two blood transfusions during the neonatal period. The study

analyzes the patient's hematopoietic regenerative function through reticulocyte parameters, including absolute reticulocyte count, reticulocyte percentage, reticulocyte index, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, and HFR.

Conflict of interests: The authors declare no conflicts of interest.

Key words: hemolytic disease of the fetus and newborn, reticulocytes, reticulocyte index, RET-He, Delta-He, IRF, LFR, MFR, HFR.

Известно, что гемолитическая болезнь – это изоиммунная гемолитическая анемия, возникающая в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, при этом антигены локализуются на эритроцитах плода, а антитела к ним вырабатываются в организме матери [2]. Впервые гемолиз вследствие материнской аллосенсибилизации был описан еще в XVII веке, а сведения о его различных проявлениях под названиями «водянка плода», «большая желтуха новорожденных», «ядерная желтуха» появились в медицинской литературе в 1890–1900 годах [1]. Однако объяснение причин гемолитической болезни новорожденных стало возможным только после открытия групп крови и определения вероятности иммунизации матери клетками плода. Возникновение изоиммунологического конфликта возможно при условии присутствия на эритроцитах плода антигенов, отсутствующих на мембранах клеток у матери. Несовместимость по эритроцитарным антигенам возможна по системе ABO, по резус-фактору и по редким факторам. Классический вариант развития ГБН – это наличие резус-положительного плода у резус-отрицательной матери (95 % всех случаев ГБН) [1]. Реализация ГБН по резус-фактору происходит обычно при повторных беременностях. Критерием сенсибилизации материнского организма в отношении D-антигена является наличие антирезусных антител в крови женщины, определение которых проводится не реже раза в месяц, а в 3-м триместре это исследование рекомендуется повторять каждые 2 недели [1]. Существует понятие «критического» титра антител, т. е. титра антител, ниже которого не было зарегистрировано

мертворождений и тяжелых поражений новорожденных; при этом, этот уровень индивидуален для каждой лаборатории [1]. Повышение титра свидетельствует о материнском ответе на стимуляцию резус-положительными клетками плода, проникающими через плаценту. Для диагностики ГБН учитывают данные иммунологического обследования беременной, УЗИ плода, доплерометрию плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, кардиотокографию, при необходимости проводят амниоцентез (с определением величины оптической плотности билирубина), кордоцентез (определение группы и резус-фактора крови плода, гемоглобина, гематокрита, проведение непрямой пробы Кумбса). По клиническим проявлениям заболевания выделяют отечную, желтушную и анемическую форму ГБН. Отечная форма (встречается только при резус-конфликте) характеризуется общим отеком (анасарка, асцит, гидроперикард, гидроторакс), выраженной «восковидной» бледностью, низкой оценкой по Апгар, тяжелой полиорганной недостаточностью. Критериями тяжести желтушной формы являются: уровень пуповинного билирубина, гемоглобин при рождении, почасовой прирост билирубина, время появления желтушного прокрашивания кожи и слизистых. При анемической форме желтуха отсутствует, а степень клинических проявлений зависит от степени анемизации ребенка. Серологическим подтверждением ГБН является положительная проба Кумбса. Прямая проба Кумбса положительна при наличии фиксированных антител на поверхности эритроцитов и является обязательной для установления диагноза ГБН по резус-фактору. При этом выраженность пробы

Кумбса не коррелирует с тяжестью ГБН [2, 6]. Непрямая проба Кумбса предназначена для выявления антител, присутствующих в исследуемой сыворотке. Это более чувствительный тест для выявления материнских антител, чем прямая проба [1]. Лабораторными критериями для выбора консервативной или оперативной тактики лечения являются исходные концентрации общего билирубина, его почасовой прирост, уровень гемоглобина при рождении [2, 3, 4].

Для ГБН характерно повышение уровня ретикулоцитов, что отражает компенсаторную реакцию эритроидного ростка костного мозга на факт гемолиза и может быть использовано как дополнительный, подтверждающий диагноз тест степени его выраженности [2, 5]. Нормальные значения уровня ретикулоцитов в первые дни составляют: у доношенных детей – 4–7 %, у недоношенных – 6–10 %. К 4-м суткам жизни уровень ретикулоцитов снижается до 1 %. При ГБН ретикулоцитоз достигает 10–40 % [2]. Описан и другой патогенетический вариант развития заболевания, при котором анемия у плода и новорожденного носит апластический характер. Этот вариант развивается при несовместимости матери и плода по Келл-системе (К-антиген). Анти-К-антитела вызывают не гемолиз эритроцитов, а угнетение эритропоэза, при этом гипербилирубинемия не наблюдается [1] (анемическая форма заболевания). Многочисленными наблюдениями установлено, что частота развития поздней анемии при любом виде иммунологического конфликта чрезвычайно высока (до 83 % [2, 6]), при этом, в доступной медицинской литературе недостаточно публикаций о состоянии ретикулярного звена у детей, перенесших гемолитическую болезнь, а вопрос о целесообразности стимуляции эритропоэза является дискуссионным.

Предметом нашего наблюдения и анализа был случай гемолитической болезни новорожденного по резус-фактору (желтуш-

ная форма тяжелой степени) с развитием анемии, «потребовавшей» двукратной гемотрансфузии в неонатальном периоде.

Пациентка родилась от 4-ой беременности 3-х преждевременных родов в сроке 36 недель; в анамнезе 1 медицинский аборт (16 лет назад). Мать ребенка имеет O(I)Rh-отрицательную принадлежность группы крови. Старший ребенок O(I)Rh-отрицательный (17 лет), средний – O(I)Rh-положительный (12 лет), описываемый нами младший ребенок O(I)Rh-положительный. Настоящая беременность протекала на фоне анемии в 3-м триместре, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестационной артериальной гипертензии, хронической никотиновой интоксикации. В сроке 30–31 недели у матери зафиксирован титр антирезусных антител 1:2048, в связи с чем беременная госпитализирована в учреждение 4-го уровня оказания перинатальной помощи с диагнозом «Резус-иммунизация, требующая предоставления помощи матери». На перинатальном ультразвуковом исследовании признаков анемизации плода не выявлено. Роды через естественные родовые пути, быстрые – за 2 ч. 28 мин. (1-й период 2 ч. 10 мин., 2-й период 8 мин, 3-й период 10 мин.). Масса девочки при рождении 2480 г, рост 49 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см, оценка по Апгар 8/8 баллов. Состояние при рождении удовлетворительное; в соответствии с группой риска гемолитической болезни взята пуповинная кровь для определения уровня билирубина и проведения прямой пробы Кумбса; проведен общий анализ крови. Полученные результаты: билирубин пуповинный 68,34 мкмоль/л, проба Кумбса положительная. В динамике через 6,5 часов отмечается появление иктеричности кожи и видимых слизистых, общий билирубин составил 157,56 мкмоль/л/час, почасовой прирост билирубина 13,6 мкмоль/л/час. Уровень гемоглобина при рождении 209 г/л. Ребенок переведен в анестезиолого-реанимационное отделение,

начата инфузионная терапия и непрерывная фототерапия. Проведен курс Октагама 800 мг/кг внутривенно трижды. На фоне проводимого лечения общий билирубин через 8 часов 183,71 мкмоль/л (прирост 3,2 мкмоль/л/час), еще через 5 часов – 188,36 мкмоль/л, затем через 6 часов – 177,08 мкмоль, еще через 4 часа в возрасте 28 часов – 150,26 мкмоль/л. Произведена отмена инфузионной терапии, а фототерапия продолжена. В возрасте 2 суток 4 часа жизни уровень общего билирубина составил 165,32 мкмоль/л, еще через сутки – 165,32 мкмоль/л, на 4-е сутки – 186,74 мкмоль/л, на 6-е сутки – 225,82 мкмоль/л, возобновлена инфузионная терапия. На 11-е сутки жизни уровень общего билирубина составил 126,02 мкмоль/л. Показатели «красной крови» представлены ниже: при рождении гемоглобин 209 г/л, эритроциты $5,35 \times 10^{12}/л$, гематокрит 59,8 %; через 16 часов, соответственно, 148 г/л, $3,81 \times 10^{12}/л$ и 41,6 %; на 3-и сутки – 136 г/л, $3,57 \times 10^{12}/л$ и 39,4 %; на 7-е сутки – 101 г/л, $2,67 \times 10^{12}/л$ и 27,6 %. На 11-е сутки жизни гемоглобин снизился до 69 г/л, эритроциты до $1,82 \times 10^{12}/л$, гематокрит – до 19,3 %. Девочке произведена гемотрансфузия эритроцитарной массы O(I)Rh-отрицательной принадлежности; показатели проконтролированы через 16 часов: уровень гемоглобина 119 г/л, эритроциты $3,54 \times 10^{12}/л$, гематокрит 33,7 %. На протяжении последующих 9 суток девочка находилась под наблюдением в отделении второго этапа. На 20-е сутки жизни уровень гемоглобина составил 102 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$, гематокрит 28,7 %. При анализе регенераторной функции кроветворения (ретикулоциты %) зафиксировано следующее: к концу 1-х суток жизни ретикулоциты составили 15,49 %, на 4-е сутки 4,42 %, на 11-е 16,74 % на 20-е 4,84 % (референтный интервал 2–20 %). Таким образом, самый высокий уровень ретикулоцитоза (16,74 %) был на «пике» тяжелой анемии (гемоглобин 69 г/л, эритроциты $1,86 \times 10^{12}/л$), а при прогрессировании ге-

молиза вновь снизился до 4,84 % (гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$). Расчетные величины ретикулярного индекса (произведение гематокрита и ретикулоцитов в процентном выражении) на 1-е, 4-е, 11-е и 20-е сутки составляли, соответственно, 9,2; 1,7; 3,2; 1,39 (референтный интервал более 2–3). Таким образом, уровень ретикулоцитоза при рождении был высокий, снизился на фоне прогрессирующего гемолиза, вновь повысился на «пике» тяжелой анемии, а после гемотрансфузии вновь снизился; это подтверждают значения ретикулярного индекса. По настоянию матери девочка выписана на амбулаторный этап. Окончательный клинический диагноз (основной): Гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, желтушная форма, тяжелой степени. ВПС (ДМПП вторичный множественный на фоне аневризмы МПП). Пограничные размеры перешейка аорты. СН Ост. Диагноз (сопутствующий): Недоношенность 36 недель.

В возрасте 24 дней в связи с прогрессирующей анемией ребенок госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации (гемоглобин 69 г/л, эритроциты $2,13 \times 10^{12}/л$, гематокрит 20,2 %). Cito проведено иммуногематологическое исследование матери и ребенка.

Мать: O(I)Rh-отрицательная фенотип по антигенам систем Rh, Kell – ccdee K-отрицательный; выявлены аллоиммунные антитела системы Rh анти-Rho(D) антитела; антиглобулиновый тест прямой отрицательный, непрямой – положительный. Ребенок: O(I), фенотип по антигенам систем Rh, Kell – K-отрицательный; выявлена химера по системе Rh и аллоиммунные антитела системы Rh Rho(D) антитела, аутоиммунные антитела IgG, титр прямой пробы Кумбса 1:30, риск гемолиза низкий; антиглобулиновый тест прямой отрицательный, непрямой – положительный. Рекомендовано при необходимости гемотрансфузии переливать эритроцитарные компоненты крови O(I) группы строго RhD отрицательные.

Клинический диагноз (основной): Анемия тяжелой степени на фоне ГБН по резус-фактору. Девочке произведена гемотрансфузия отмытых эритроцитов O(I) группы RhD-отрицательных по индивидуальному подбору; показатели «красной крови» после гемотрансфузии (на 25-е сутки жизни): гемоглобин 100 г/л, эритроциты $3,43 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 29,7 %. В динамике снижения показателей не зафиксировано: на 28-е сутки гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,46 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 30 %; в возрасте 1 месяц, соответственно, 103 г/л, $3,57 \times 10^{12}/\text{л}$, 30,2 %. Нами проанализированы показатели регенераторной функции кроветворения: ретикулоциты (% и RETабс.) на 24-е (на фоне анемии тяжелой степени), 25-е (сразу после гемотрансфузии), 28-е, 30-е сутки жизни составили, соответственно, 8,79 % ($0,187 \times 10^6/\text{л}$), 5,29 % ($0,181 \times 10^6/\text{л}$), 7,87 % ($0,272 \times 10^6/\text{л}$), 2,97 % ($0,106 \times 10^6/\text{л}$) (референтный интервал 2–20 %; $0,104–0,246 \times 10^6/\text{л}$), т.е. de-jure оставались в пределах возрастной нормы, однако, очевидно снижение их уровня в течение недели после гемотрансфузии до нижней границы референтного интервала. Ретикулярный индекс в этом же возрасте составил, соответственно, 1,77 (на фоне тяжелой анемизации), 1,57 (сразу после гемотрансфузии), 2,36 (в динамике); 0,89 (через неделю после гемотрансфузии). Таким образом, регенераторная способность кроветворения через неделю после гемотрансфузии резко снизилась. Уровень RET-He в том же возрасте составил, соответственно, 30,4 пг, 30,5 пг, 31,6 пг, 29,7 пг (референтный интервал 32–39 пг), т.е. средняя концентрация гемоглобина в ретикулоцитах оказалась сниженной, а гемотрансфузия не способствовала росту этого показателя. Уровень Delta-He (разница средней концентрации гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) и зрелых эритроцитах в этом же возрасте составил, соответственно, 0,1 пг, 3,4 пг, 4 пг, 3,7 пг (среднестатистический референтный интервал

1–3 пг), т.е. на фоне тяжелой анемии гемоглобинизация была существенно снижена, а после гемотрансфузии повысилась в 30–40 раз. Показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) на те же самые сутки составил, соответственно, 63,4 %, 58,5 %, 51,5 %, 22,3 % (референтный интервал 7–33 %), т.е. на «пике» тяжелой анемии был значительно выше возрастной нормы, а после гемотрансфузии и стабилизации состояния ребенка снизился до возрастной нормы. При анализе фракций ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции, средней (MFR) флюоресценции и высокой (HFR) флюоресценции выявлено следующее. Фракция ретикулоцитов низкой (LFR) флюоресценции составила в указанном выше возрасте, соответственно, 36,6 %, 41,5 %, 48,5 %, 77,7 % (референтный интервал 83–97 %), т.е. в 2,5 раза ниже возрастной нормы на фоне анемии тяжелой степени тяжести с увеличением практически до нижней границы референтного интервала в течение недели после гемотрансфузии. Фракция ретикулоцитов средней (MFR) флюоресценции, равнялась, соответственно, 20,7 %, 22 %, 21,3 %, 15 % (референтный интервал 2,9–15,9 %), т.е. была выше нормы на фоне тяжелой анемии и снизилась в течение недели после гемотрансфузии до нижней границы референтного интервала. Фракция ретикулоцитов высокой (HFR) флюоресценции, составила, соответственно, 42,7 %, 36,5 %, 30,2 %, 7,3 % (референтный интервал 0–1,7 %), т.е. этот показатель был значительно выше нормы на фоне тяжелой анемизации с тенденцией к снижению после гемотрансфузии. Известно, что суммарное значение фракций ретикулоцитов средней флюоресценции (MFR) и ретикулоцитов высокой флюоресценции (HFR) равняется фракции незрелых ретикулоцитов (IRF). Очевидно, что на фоне тяжелой гемолизической анемии уровень ретикулоцитов в абсолютных цифрах и процентном значении оставался в пределах нормы, фракция

незрелых ретикулоцитов была высокой за счет ретикулоцитов средней и высокой флюоресценции, при этом ретикулоциты низкой флюоресценции были ниже нормы, а после гемотрансфузии существенно повысились. Уровень общего билирубина составил на 24-е, 25-е, 28-е сутки, соответственно, 169,8 мкмоль/л, 145,8 мкмоль/л, 75,7 мкмоль/л.

Выводы:

1. Наличие показателей ретикулоцитов (в % выражении и абсолютных цифрах) в пределах возрастной нормы у новорожденного с гемолитической анемией не отражает истинное состояние регенераторной способности крови. Расчет ретикулярного индекса является необходимым в комплексной оценке ретикулярного звена и имеет большое прогностическое значение в отношении прогрессирования анемии.

2. Концентрация гемоглобина в ретикулоцитах (уровень RET-He) при ГБН у описываемого новорожденного ребенка оказалась снижена, а гемотрансфузия не способствовала росту этого показателя.

3. Гемотрансфузия не способствует повышению регенераторной функции кроветворения, о чем свидетельствуют сниженные показатели ретикулярного индекса через неделю после коррекции гемоглобинового буфера.

4. Показатель фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) на «пике» тяжелой гемолитической анемии в изучаемом случае был значительно выше нормы за счет повышенных значений ретикулоцитов средней (MFR) и высокой флюоресценции (HFR), при этом, фракция ретикулоцитов низкой флюоресценции была резко снижена. Гемотрансфузия способствует «перераспределению» указанных фракций с увеличением ретикулоцитов низкой флюоресценции и снижению ретикулоцитов средней и высокой флюоресценции до условных границ возрастной нормы.

Литература

1. Гольдинберг Б. М. Клинические аспекты изо-серологии в акушерстве и неонатологии (практическое пособие) / Б. М. Гольдинберг. – Минск: Право и экономика, 2012. – 220 с.

2. Клинические рекомендации. Неонатология / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 320 с.

3. Савельева Г. М., Адамян Л. В., Курцер М. А., Сичинава Л. Г. и др. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017. – 16 с.

4. Шабалов, Н. П. Неонатология: в 2-х т. Т. 2.: учебное пособие // Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-5771-9

5. Gomella T. L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. Medical Publishing Division, 2013. – 1113 p.

6. Hansen A. R., Eichenwald E. C., Stark A. R., Martin C. R. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. 8th ed. Wolters Kluwer, 2016. – 1124 p.

References

1. Goldinberg, B. M. Klinicheskie aspekty izoserologii v akusherstve i neonatologii (prakticheskoe posobie) [Clinical aspects of iso-serology in obstetrics and neonatology (practical guide)] / B. M. Goldinberg. – Minsk: Pravo i ekonomika, 2012. – 220 p. [in Russian]

2. Klinicheskie rekomendatsii. Neonatologiya [Clinical guidelines. Neonatology] / ed. by N. N. Volodin, D. N. Degtyarev, D. S. Kryuchko. – Moscow: GEOTAR-Media, 2021. – 320 p. [in Russian]

3. Saveleva, G. M., Adamyan, L. V., Kurcer, M. A., Sichinava, L. G. et al. Rezus-sensibilizatsiya. Gemoliticheskaya bolezнь ploda. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) [Rhesus sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines (protocol)] / G. M. Saveleva, L. V. Adamyan, M. A. Kurcer, L. G. Sichinava. – Moscow, 2017. – 16 p. [in Russian]

4. Shabalov, N. P. Neonatologiya: v 2-kh t. T. 2.: uchebnoe posobie [Neonatology: in 2 vols. Vol. 2: textbook] / N. P. Shabalov et al. – 7th ed., revised and supplemented – Moscow: GEOTAR-Media, 2020. – 752 p. – ISBN 978-5-9704-5771-9 [in Russian]

5. Gomella, T. L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. – 7th ed. – Medical Publishing Division, 2013. – 1113 p.

6. Hansen, A. R., Eichenwald, E. C., Stark, A. R., Martin, C. R. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. – 8th ed. – Wolters Kluwer, 2016. – 1124 p.

Поступила 17.02.2025 г.