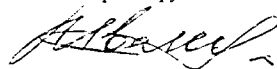


На правах рукописи



Иванова Анастасия Викторовна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ДИНАМИКА
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ
МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ
ВНУТРИУТРОБНОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ ПО ПОВОДУ
ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПО РЕЗУС-ФАКТОРУ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

18 ЯНВ 2017



006662204

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Аронскинд Елена Витальевна – доктор медицинских наук, главный врач ООО МЦ «Здоровое детство».

Волосников Дмитрий Кириллович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «7» Февраля 2017 года в 10 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17 и на сайте университета www.usma.ru, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «3» января 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.108.02,

доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных (ГБН) в Российской Федерации в течение последних лет сохраняется на одном уровне и составляет 0,6 – 0,8%, имея удельный вес 2,17% в структуре заболеваемости новорожденных [1,2]. При этом общая летальность от ГБН составляет 0,65%, среди недоношенных – 3,95%. В структуре перинатальной смертности ГБН занимает пятое место – 2,5% [1,2,3,4].

В настоящее время перспективным в профилактике тяжелых форм заболевания является раннее выявление признаков гемолитической болезни плода (ГБП) [1,2,4]. Современным методом лечения гемолитической болезни при прогрессировании анемии у плода является внутриутробное внутрисосудистое переливание крови (ВПК) [1,3,5,7]. Технология проведения ВПК на территории Российской Федерации повсеместно не внедрена.

В нашей стране, начиная с 60-70-х годов, проблеме гемолитической болезни плода и новорожденного посвящено немало работ. Благодаря многочисленным исследованиям улучшена диагностика и лечение гемолитической болезни.

Но в современной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи кратности ВПК и динамики показателей гемограммы, кислород-транспортной функции эритроцитов. Не выявлены сроки нормализации данных показателей после трансфузий чужеродной крови. Вместе с тем, оценка участия эритроцитов в реакциях ранней адаптации новорожденного, перенесшего ВПК, представляет несомненный интерес.

Не определена продолжительность выявления фиксированных антиэритроцитарных антител, возможные сроки восстановления собственной группы крови у детей, перенесших ВПК.

Не проведены катамнестические исследования, которые дали бы возможность оценить влияние ВПК на формирование соматического, неврологического статуса ребенка на первом году жизни.

Не разработан алгоритм наблюдения за детьми, перенесших ВПК, на первом году жизни.

Все выше изложенное определяет актуальность представленного исследования.

Цель работы

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования изучить структуру заболеваемости, динамику гематологических показателей, оценить физическое, нервно-психическое развитие у детей

первого года жизни, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по реузс-фактору, для оптимизации тактики диспансерного наблюдения за детьми с гемолитической болезнью в амбулаторно - поликлинических условиях.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические данные и особенности течения неонатального периода у детей, получивших ВПК.
2. Исследовать особенности морфологического состояния и транспортную функцию эритроцитов, уровни эритропоэтина и ферритина у новорожденных, получивших ВПК.
3. Установить структуру заболеваемости, динамику гематологических показателей, оценить физическое, нервно-психическое развитие у детей на первом году жизни, получивших ВПК.
4. Определить сроки появления собственной группы крови и длительность циркуляции антиэритроцитарных антител у детей на первом году жизни, получивших ВПК.
5. Установить закономерности изменений гематологических показателей на протяжении первого года жизни у детей, получивших ВПК.
6. Выявить информативные признаки, позволяющие прогнозировать развитие анемии, требующей проведения гемотрансфузии в первом полугодии жизни, и разработать алгоритм наблюдения за детьми, получившими ВПК на первом году жизни.

Научная новизна

Впервые установлено, что у детей, перенесших ВПК, в течение первого года жизни наблюдается изменение морфологических характеристик эритроцитов в виде снижения общего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, что свидетельствует о наличии в популяции циркулирующих эритроцитов у ребенка эритроцитов донора (взрослого человека). Впервые показано, что эритроциты, полученные от донора в результате ВПК, не могут обеспечить полную утилизацию кислорода из материнской крови, что способствует развитию внутриутробной гипоксии у плода. Однако, после рождения, с началом самостоятельного дыхания эритроциты донора, имеющие меньшее сродство к кислороду, способствуют улучшению передачи кислорода в ткани, предотвращая развитие тяжелой тканевой гипоксии в условиях сниженного содержания гемоглобина.

Выявлено повышенное содержание эритропоэтина при рождении, что является компенсаторно-приспособительной реакцией организма в ответ на длительно текущую гипоксию, связанную с гемолитической болезнью плода.

Установлено высокое содержание ферритина в сыворотке крови у детей в периоде новорожденности, что свидетельствует о перенасыщении организма ребенка железом в результате многократных гемотрансфузий, продолжающегося гемолиза эритроцитов.

Впервые проведено катamnестическое наблюдение за детьми, перенесшими ВПК, в течение первого года жизни. Показано, что циркуляция антиэритроцитарных антител у детей, получивших ВПК №1-2, сохраняется до 9 месяцев, а у получивших ВПК 3 и более раз - до 12 месяцев жизни. Выявлено, что «истинная», т.е. собственная группа крови у детей, получивших ВПК №1-2, появляется к 3 месяцам жизни, а после многократных ВПК – к 9 месяцам жизни.

Установлено, что изменение морфологических характеристик эритроцитов сохраняется на протяжении первого полугодия жизни.

Обнаружена взаимосвязь между кратностью ВПК и динамикой показателей эритропоэтина и ферритина на первом году жизни.

Выявлены высокие уровни ферритина на протяжении всего первого года жизни у детей, получивших ВПК, что свидетельствует об отсутствии дефицита железа, в отличие от недоношенных детей без гемоконфликта.

Показано, что на протяжении первого года жизни происходит снижение и нормализация уровня эритропоэтина, что свидетельствует об адекватности гемопоэза к концу первого года жизни.

Определены информативные признаки, позволяющие на доклиническом этапе прогнозировать развитие анемии тяжелой степени, требующей дополнительной гемотрансфузии в первом полугодии жизни.

Практическая значимость

Практическому здравоохранению предложен способ прогноза развития анемии тяжелой степени, требующей дополнительной гемотрансфузии в первом полугодии жизни у детей, получивших ВПК.

На основании разработанного способа прогноза предложен алгоритм наблюдения за детьми на первом году жизни в амбулаторно-поликлинических условиях, получившими ВПК.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Период новорожденности у детей, получивших ВПК, требует проведения интенсивной терапии, в том числе, операций заменного

переливания крови и гемотрансфузий. Гемограмма детей характеризуется изменениями морфологических характеристик и кислород-транспортной функции эритроцитов, повышенным содержанием эритропоэтина и ферритина в сыворотке крови.

2. На протяжении первого года жизни у детей, получивших ВПК, сохраняется длительная циркуляция антиэритроцитарных антител, изменение морфологических характеристик эритроцитов, повышенное содержание ферритина, снижение, относительно повышенного уровня в неонатальном периоде и нормализация уровня эритропоэтина. Нормализация эритропоэза наблюдается к концу первого года жизни.

3. Разработан способ доклинического прогнозирования анемии тяжелой степени с необходимостью дополнительной гемотрансфузии в первом полугодии жизни на основании лабораторных исследований (уровня гематокрита и среднего объема эритроцита) в периоде новорожденности.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения патологии новорожденных и отделения детей раннего возраста ФГБУ «Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества», используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и циклах повышения квалификации врачей.

Подготовлено пособие для врачей: «Тактика наблюдения за детьми первого года жизни, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору».

Подана заявка на патент № 2016128420 от 12.07.2016 года «Способ прогнозирования риска развития вторичной анемии тяжелой степени, требующей проведения гемотрансфузии, в первом полугодии жизни у детей, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору».

Апробация работы

Основные положения работы доложены на V Российско-Германском Конгрессе акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества» (Екатеринбург, 2013), на научно-практической конференции «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Екатеринбург, 2014). В 2015 году на Международном конгрессе «Репродуктивное здоровье семьи – гарантия безопасности государства» доклад по теме работы удостоен диплома I степени за участие в конкурсе молодых ученых. По теме исследования опубликовано 6 печатных

работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах текста, содержит 27 таблиц, 7 рисунков, 5 клинических примеров. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 171 источник, в том числе 138 отечественной и 33 иностранной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 46 новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору (2012-2014 гг.).

Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (заведующий отделением Засл. врач РФ, к.м.н. Русанов С.Ю.), отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая отделением, к.м.н. Касаткина Е.В.) ФГБУ «НИИ Охраны материнства и младенчества» МЗ РФ (директор – д.м.н., проф., Засл. врач РФ Башмакова Н.В.). Операции ВПК проводились с 20 до 34 недель гестации на базе отделения гинекологии (заведующий отделением к.м.н. Пацок О.В.) с привлечением специалистов отделения биофизических и лучевых методов исследования (заведующая отделением к.м.н. Косовцова Н.В.).

Критериями включения в исследование являлось: гестационный возраст 33-36 недель, наличие гемолитической болезни плода и новорожденного по резус-фактору, проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду.

Критериями исключения являлось лечение ребенка в периоде новорожденности препаратами эритропоэтина, несоответствие критериям включения.

Исследование сравнительное, проспективное, когортное.

Всего обследовано 69 новорожденных.

Основную группу составили 46 детей, получивших ВПК, которые в процессе исследования были разделены на 2 группы:

Группа 1 - дети с ГБН по резус-фактору, которым проводилась ВПК № 1-2 (n=25).

Группа 2 - дети с ГБН по резус-фактору, которым проводилось ВПК № 3 и более раз (n=21).

Группу сравнения составили 23 недоношенных новорожденных, сопоставимых по сроку гестации, без клинико-лабораторных признаков ГБН.

Критериями исключения из исследования для группы сравнения являлись: наличие хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена веществ, выявленные антенатально пороки развития.

Для изучения анамнестических данных проведен анализ медицинской документации: индивидуальные обменные карты беременных женщин (форма 113/у), истории родов, истории развития новорожденных (форма 027/у), индивидуальные карты развития детей (ф. 112/у). Всем новорожденным проводилась оценка антропометрических показателей при рождении в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием оценочных таблиц и регрессионных шкал (Дементьева Г.М., Короткая Е.А., 1980) и центильных таблиц (Дементьева Г.М. 1980, Fenton T.R., 2013).

Физическое развитие детей на первом году жизни оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и региональных шкал физического развития (Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. Оценка физического развития детей в Свердловской области от 0 до 16 лет: Екатеринбург, 2005).

Верификация характера неврологической патологии проводилась в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

Нервно-психическое развитие детей оценивалось по таблицам Лексиной и по скрининговой шкале КАТ\КЛАМС (от англ. CAT\CLAMS - The Clinical Adaptive Test\ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанной Американской Академией педиатрии как унифицированное скрининговое тестирование для детей до 2 лет.

Лабораторные методы. Исследование проводилось на базе лабораторий: клиническо-диагностической (зав. отделением, к.б.н. Пестряева Л.А.), иммунологии и клинической микробиологии (зав. отделением д.м.н., проф. Чистякова Г.Н.), отделения переливания крови и гравитационной хирургии (зав. отделением Устьянцева Н.Ю.).

Исследование гемограммы проводили с использованием анализатора «ABX Micros 60-OT18» (Франция) на 1-е, 5-7 сутки жизни, третьей неделе жизни, в возрасте 3,6,9,12 месяцев.

Анализировались следующие показатели «красной» крови: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (ширина гистограммы, показатель анизоцитоза) (RDW). Дополнительно оценивалось содержание ретикулоцитов по методу А.Я. Альтгаузена (1956).

Для определения показателей кислотно-основного и газового состава пуповинной крови использовалась проба крови, полученная из вены пуповины при рождении. Исследование проводили на газоанализаторе ABL 700 фирмы Radiometer.

Определялось парциальное напряжение кислорода (pO_2 , мм рт. ст.) в артериальной крови, отражающее адекватность поглощения кислорода в легких. Показатели транспорта кислорода кровью определялись по следующим данным: общей концентрации гемоглобина в крови (сHb, г/л), насыщению кислородом гемоглобина (sO_2 , %), концентрации кислорода в артериальной крови (с tO_2 , мл/дл), фракции карбоксигемоглобина (FCO Hb , %), фракции метгемоглобина (F $MetHb$, %), фракции фетального гемоглобина (F HbF ,%), фракции дезоксигемоглобина (F Hb ,%), фракции оксигемоглобина (FO $_2Hb$,%), напряжение полунасыщения или напряжение кислорода при 50% десатурации крови. Анализ состояния кислородзависимого метаболизма в тканях оценивался по уровню лактата в крови.

Определение уровня эритропоэтина и ферритина проводили на ИФА анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США). Исследование проводили в пуповинной крови на 1-е сутки и далее в пробе венозной крови на 5-7 сутки жизни, третьей неделе жизни, в возрасте 3,6,9,12 месяцев.

Биохимическое исследование сыворотки крови включало: определение уровня общего белка, глюкозы, кальция, фосфора, ферментов – аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина и его фракций. Данное исследование проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) на 5-7 сутки жизни, в возрасте 3,6,9,12 месяцев.

Определение группы крови и фиксированных антиэритроцитарных антител осуществляли гелевым методом (ID гелевые карты) на 1-е сутки, третьей неделе жизни, в возрасте 3,6,9,12 месяцев.

Всем детям при комплексном обследовании проводили ультразвуковые исследования головного мозга, сердца, органов брюшной полости.

Нейросонография (НСГ) по стандартной методике с помощью ультразвукового аппарата GE Medical Sistem Vivid S5 (Израиль) проводилась при поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей и при выписке, а затем ежеквартально.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США) по стандартным методикам во время пребывания в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (12-14 суток жизни), а затем ежеквартально.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10», IBM SPSS Statistics 22 с применением вариационного статистического анализа. На предварительном этапе оценивалась нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова-Смирнова и равенство генеральных дисперсий в группах по F-критерию Фишера. При нормальном характере распределения данные представлены в виде средних величин (M), стандартного отклонения (σ). Так как большинство исследуемых показателей имели распределение, отличающееся от нормального, проводили интерквартильный анализ с вычислением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ($P25\%$ - $P75\%$). Значимость различий определялась по параметрическим критериям проверки гипотез и дисперсий по t – критерию Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) применялся непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, точный критерий Фишера с вычислением достоверности различий. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений учитывали поправку Бонферрони (различия считались статистически значимыми, если уровень значимости $p < 0,017$). Для выявления взаимосвязи между переменными использовали коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Расчет решающего правила прогноза производился методом дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин на момент наступления беременности составил $30 \pm 3,8$ лет. Достоверно чаще у матерей, родивших недоношенных детей без гемоконфликта, выявлялись неблагоприятные факторы, способствующие невынашиванию беременности: наличие искусственного прерывания беременности (1-я группа - 28%, 2-я группа - 19%, группа сравнения - 56,5%, $p_{1-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,015$), репродуктивные потери в анамнезе (1-я группа - 28%, 2-я группа - 14,2%, группа сравнения - 56,5%, $p_{1-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,005$), преэклампсия различной степени тяжести (1-я группа - 0%, 2-я группа - 9,5%, группа сравнения - 52,1%, $p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3}=0,003$), ХФПН (1-я группа - 20%, 2-я группа - 9,5%, группа сравнения - 60,8%, $p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,001$). Значимых отличий в структуре экстрагенитальной патологии у матерей не выявлено.

В анамнезе у 20% женщин 1 группы и 28,5% женщин 2 группы наблюдалась гибель детей от гемолитической болезни, а у 28% женщин 1 группы и 33% женщин 2 группы дети от предыдущих беременностей имели гемолитическую болезнь новорожденного. Отмечена более высокая частота выявления маркеров TORCH - комплекса у женщин 2 группы, по отношению к группе сравнения (1-я группа - 56%, 2-я группа - 71,4%, группа сравнения - 26%, $p_{2-3}=0,006$), что является дополнительным фактором, способствующим более ранней реуз-сенсбилизации.

Сроки появления титра антиэритроцитарных антител были различны (от 6 до 28 недель гестации). У большинства женщин преобладали высокие титры антирезусных антител (от 1:32 до 1:16384). Уровень титра антител не являлся показательным при прогнозировании наступления анемии, особенно при повторных беременностях, не обнаружена корреляционная связь между титром антиэритроцитарных антител и кратностью ВПК.

По нашим данным впервые признаки анемии у плода выявлялись на 26 ± 3 неделе гестации. Корреляционная связь между сроками появления титра антител и кратностью ВПК не обнаружена. Первое ВПК проводилось в сроке $27,6 \pm 2,3$ недель гестации.

Основные антропометрические показатели при рождении и гестационный возраст детей, исследуемых групп, приведены в таблице (таблица1).

Таблица 1 - Основные антропометрические показатели при рождении и гестационный возраст детей, исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=21)	Группа сравнения (n=23)	Уровень значимости (p)
Гестационный возраст, недель	34,1±0,82	34±0,8	34±0,72	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,62 p ₂₋₃ =0,68
Масса, г	2536±238	2158±324	2135±223	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,06
Длина, см	45,6±1,6	43±2,8	43,2±1,7	p ₁₋₂ = 0,13 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,09
Окружность головы, см	32,4±0,66	30,8±1,5	31,5±1,4	p ₁₋₂ = 0,015 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,039
Окружность груди, см	31,7±0,7	30±1,6	29,2±1,7	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,039

Примечание: p₁₋₂ уровень значимости различий между основной группой, p₁₋₃, p₂₋₃ уровень значимости различий с группой сравнения.

Гестационный возраст наблюдаемых детей не отличался. Все новорожденные 1-й группы при рождении имели средние показатели физического развития, соответствующие сроку гестации. У детей из 2-й группы антропометрические показатели были достоверно ниже, чем у детей 1-ой группы, что связано с более ранним началом и тяжелым течением гемолитической болезни плода, длительным воздействием внутриутробной тканевой гипоксии, однако не различались с детьми группы сравнения.

Достоверных различий в оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-ой минутах жизни не выявлено. В структуре тяжести асфиксии во всех группах преобладала умеренная асфиксия (в 1-й группе – 61%, во 2-й группе – 58%, в группе сравнения – 61%, p₁₋₂=0,48, p₁₋₃=0,94, p₂₋₃=0,62). В единичных случаях выявлена асфиксия тяжелой степени (в 1-ой группе - 7%, во второй группе - 14%, в группе сравнения - 9% детей, p₁₋₂=0,32, p₁₋₃=0,86, p₂₋₃=0,71).

При анализе течения гемолитической болезни в основной группе различий в частоте встречаемости анемической и желтушной формы ГБН не наблюдалось. Анемическая форма в 1-й группе составила 23% (6 детей), во 2-й - 25% случаев (5 детей). Желтушная форма встречалась в 77% (19 детей) и 75% (16 детей) случаев в первой и второй группах соответственно (p₁₋₂=0,49).

В ходе наблюдения за детьми с ГБН, получившими ВПК, установлено, что однократно операция заменного переливания крови (ОЗПК) чаще

проводилась новорожденным 1-й группы (68%), чем 2-й (47,6%), $p_{1-2}=0,005$. Повторная операция заменного переливания крови потребовалась 12% детей 1-й группы и 24% детей 2-й группы ($p=0,61$). Каждому пятому новорожденному проведена только гемотрансфузии без ОЗПК (1-я группа - 20%, 2-я группа - 28,5%, $p=0,19$). Кратность проводимых гемотрансфузий без ОЗПК в обеих группах одинакова, что связано с равной частотой регистрации анемической формы гемолитической болезни.

В неонатальном периоде при анализе сопутствующей патологии достоверных различий с детьми группы сравнения не установлено. Наиболее часто у детей основной и сравнительной групп регистрировались РДС, заболевания ЛОР-органов (ринит, отит). В неонатальном периоде гемолитическая анемия (нормохромная, микроцитарная) была выявлена у 100% детей основной группы, тогда как в группе сравнения у 26% детей выявлена ранняя анемия недоношенных (нормохромная, нормоцитарная).

Выявлена высокая частота гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы средне-тяжелой и тяжелой степени, сопровождавшегося церебральными кровоизлияниями различной степени тяжести. В основной и в сравнительной группах пациентов чаще диагностировалась церебральная ишемия II степени (1-я группа - 72%, 2-я группа - 71,4%, группа сравнения - 60,8%, $p_{1-2}=0,92$, $p_{1-3}=0,78$, $p_{2-3}=0,82$). Достоверных различий по частоте встречаемости ишемии тяжелой степени не получено. Среди церебральных кровоизлияний преобладали внутрижелудочковые кровоизлияния I степени, без достоверных различий между группами (1-я группа - 20%, 2-я группа - 9,5%, группа сравнения - 8,6%, $p_{1-2}=0,32$, $p_{1-3}=0,26$, $p_{2-3}=0,92$).

В первые часы жизни (до проведения ОЗПК или гемотрансфузии) у детей основной группы при определении группы крови и резус-фактора были выявлены трансфузионные эритроцитарные химеры, что связано с одновременным пребыванием в кровяном русле двух популяций эритроцитов (собственные эритроциты ребенка и эритроциты донора), отличающихся по антигенному составу.

Трансфузионные эритроцитарные химеры достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялись у новорожденных 2-й группы в 76% случаев (16 детей), что связано с большей частотой ВПК. В 1-й группе химеризм выявлен лишь у 8% (2 детей). Соответственно достоверно чаще ($p<0,05$) у детей 1-й группы обнаруживались фиксированные антиэритроцитарные антитела в 100% (25 детей) случаев, когда во второй группе - 28% (6 детей).

Результаты исследования гемограммы у детей, получивших ВПК, при рождении представлены на рисунке (рис. 1).

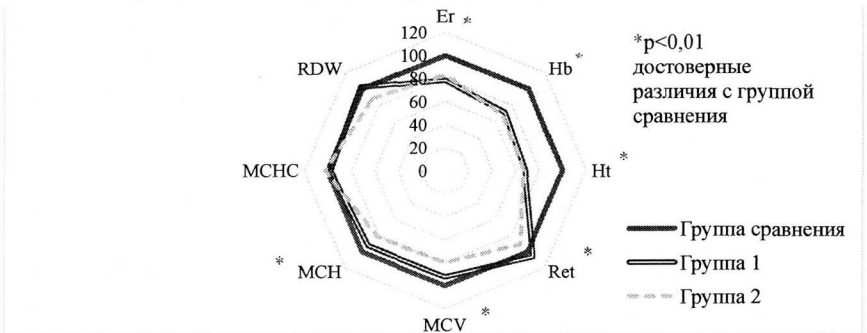


Рисунок 1 - Показатели гемограммы у детей с ГБН, получивших ВПК, при рождении

В первые часы жизни, независимо от кратности ВПК, было выявлено снижение содержания эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Наблюдалось изменение показателей морфологии эритроцитов: снижение MCV (средний объем эритроцитов) и MCH (средний уровень гемоглобина в эритроците), что свидетельствует о наличии популяции эритроцитов донора с более низкими значениями показателей MCV и MCH, являющимися нормой для взрослого человека. Наиболее ярко эти изменения регистрировались у детей, получивших многократные ВПК (более 3). При этом показатель MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), оставался в норме, так как этот показатель не зависит от объема эритроцита. У новорожденных основной группы определялось достоверно высокое содержание нормобластов в периферической крови, что являлось следствием активированного гемопоэза в период внутриутробной жизни в ответ на течение гемолитической анемии за счет повышения деятельности костного мозга и появления очагов экстрамедуллярного кроветворения. Содержание ретикулоцитов у детей, получивших ВПК 1-2 раза, достоверно не различалось с показателями детей группы сравнения. У детей, получивших многократные ВПК, содержание ретикулоцитов было достоверно низким, что, возможно, связано с угнетением собственного гемопоэза множественными гемотрансфузиями. Таким образом, наиболее выраженные изменения морфологии эритроцитов выявлены у новорожденных, получивших многократные ВПК, что объясняется более ранним началом внутриутробного гемолиза эритроцитов и большим количеством ВПК плоду.

В тоже время, уровень тромбоцитов, лейкоцитов и формула крови в первые часы жизни у детей основной группы не отличались от показателей детей группы сравнения.

Для оценки адекватности поступления, транспорта и утилизации кислорода тканями анализировались показатели газового гомеостаза в пуповинной крови (рисунок 2).

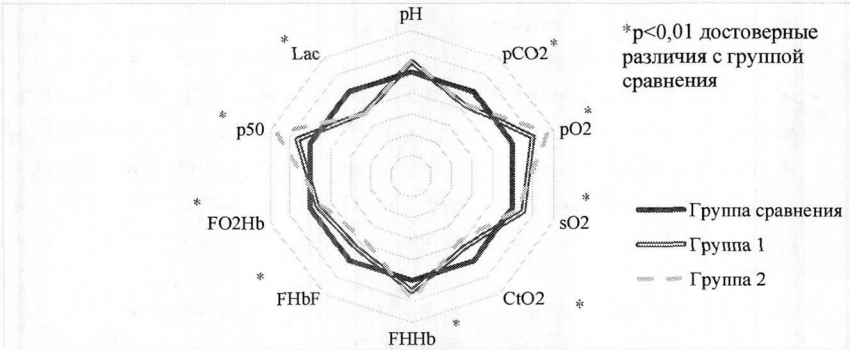


Рисунок 2 - Показатели газового гомеостаза пуповинной артериальной крови у новорожденных исследуемых групп

Дети группы сравнения достоверно чаще при рождении имели признаки респираторного ацидоза, чем новорожденные основной группы. Парциальное давление кислорода (pO_2) в артериальной крови пуповины в основной группе было достоверно выше, так как эритроциты донора имеют меньшее сродство к кислороду, т.е. гемоглобин связывает достаточное для нормальной оксигенации тканей количество кислорода (уровень sO_2 в группах не имеет отличий) при более высоком парциальном давлении последнего. Концентрация кислорода (ctO_2) в артериальной крови пуповины у детей, перенесших ВПК, была достоверно ниже, чем в группе сравнения, что объясняется меньшим количеством эритроцитов и гемоглобина из-за течения анемии. В группе детей, получивших ВПК, отмечалось достоверное снижение фракции фетального гемоглобина (FНбF), в связи с внутриутробными переливаниями донорской крови плоду и уменьшением количества собственных эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин. Выявлено повышение фракции дезоксигемоглобина (FННб) во 2-й группе, вызванное более интенсивным процессом отдачи кислорода тканям. Фракция оксигемоглобина (FO_2Hb) достоверно выше в группе сравнения, что говорит о свойстве эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, лучше связывать кислород из

артериальной крови при более низком парциальном давлении кислорода, чем отдавать его в ткани. Содержание фракций метгемоглобина (FMetHb) и карбоксигемоглобина (FCOHb) достоверных отличий в группах не имело.

Показатель напряжения полунасыщения кислородом артериальной крови пуповины в основной группе (p50) был достоверно выше, что доказывает преобладание эритроцитов донора, одним из свойств которых является облегченное освобождение кислорода в тканях.

Таким образом, эритроциты донора, циркулирующие в крови плода, не могут обеспечить наиболее полную утилизацию кислорода из материнской крови, что может приводить к развитию внутриутробной гипоксии. Однако после рождения и начала самостоятельного дыхания эритроциты донора способствуют лучшей передаче кислорода в ткани, что предотвращает развитие тяжелой тканевой гипоксии в условиях сниженного содержания гемоглобина.

Уровень ферритина и эритропоэтина у новорожденных исследуемых групп представлен в таблице (таблица 2).

Представленные данные показывают, что у новорожденных, перенесших ВПК, регистрируются высокие уровни ферритина, свидетельствующие о перенасыщении организма железом, что связано с проведенными внутриутробно гемотрансфузиями, гемолизом собственных эритроцитов. Наиболее высокое содержание ферритина выявлено в группе детей, получивших 3 и более ВПК.

Таблица 2 - Показатели ферритина и эритропоэтина у детей исследуемых групп в 1-е сутки и 21-е сутки жизни (Me(25-75))

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=21)	Группа сравнения (n=23)	Уровень значимости (p)
При рождении (1 сутки)				
Ферритин, нг/мл	266,6 (221-335,1)	547 (400,2- 645,5)	117 (84-126)	p ₁₋₂ =0,000003 p ₁₋₃ =0,000009 p ₂₋₃ =0,000002
Эритропоэтин, мМЕ/мл	57,2 (20,1-70,4)	52,3 (14,6-69,5)	34,8 (12,2-40,4)	p ₁₋₂ =0,06 p ₁₋₃ =0,000002 p ₂₋₃ =0,007
На 21-е сутки жизни				
Ферритин, нг/мл	558,6 (458,6-621)	830,5 (545,3- 870,7)	327,2 (235,9-399,7)	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,000001 p ₂₋₃ =0,001
Эритропоэтин, мМЕ/мл	16,5 (12,5-19,4)	13,4 (8,8-18,2)	18,4 (14,7-20,1)	p ₁₋₂ =0,18 p ₁₋₃ =0,21 p ₂₋₃ =0,07

Примечание: p₁₋₂ уровень значимости различий между основными группами, p₁₋₃, p₂₋₃ уровень значимости различий с группой сравнения.

К третьей неделе жизни у детей, перенесших ВПК, происходит дальнейшее нарастание уровня ферритина, вследствие дополнительного проведения гемотрансфузий после рождения на фоне продолжающегося гемолиза эритроцитов. У детей группы сравнения повышение уровня ферритина вызвано физиологической сменой фетального гемоглобина на гемоглобин взрослого.

Уровень эритропоэтина при рождении оказался достоверно выше в группе детей, перенесших 1-2 ВПК, чем в группе сравнения ($p_{1-3}=0,000002$), что можно расценить как компенсаторно-приспособительную реакцию в ответ на длительно текущую внутриутробную гипоксию на фоне гемолитической болезни плода и связанную с ней анемию. На протяжении неонатального периода происходит снижение содержания эритропоэтина, что связано с нормализацией уровня гемоглобина на фоне лечения гемолитической болезни, в том числе, с использованием гемотрансфузий.

У детей перенесших ВПК 3 и более раз отсутствие достоверных различий по уровню эритропоэтина вызвано угнетением эритроидного роста кроветворения длительно текущей внутриутробной гемолитической анемией, множественными гемотрансфузиями, высоким уровнем ферритина.

Получены корреляционные связи между кратностью ВПК и уровнем ферритина и эритропоэтина. Чем выше кратность ВПК, тем больше уровень ферритина (прямая сильная корреляционная связь $r=0,86$, $p=0,005$), но ниже уровень эритропоэтина (обратная умеренная корреляционная связь $r = - 0,64$, $p=0,001$). Также получена обратная умеренная по силе корреляционная связь между уровнем эритропоэтина и ферритина при рождении ($r = - 0,6$, $p=0,001$).

К концу неонатального периода содержание эритроцитов, гемоглобина и гематокрит у детей, перенесших ВПК, повышается, что является следствием проводимой коррекции анемии. Выявленные при рождении изменения морфологии эритроцитов сохраняются и наиболее выражены у детей, получивших многократные ВПК. В этой же группе детей сохраняется снижение содержания ретикулоцитов, что свидетельствует о сохраняющейся депрессии выхода молодых форм эритроцитов в кровотоки.

По содержанию лейкоцитов, тромбоцитов и формуле крови достоверных различий в исследуемых группах не выявлено.

При анализе показателей физического развития к возрасту 12 месяцев жизни отмечено, что средние антропометрические данные у детей, получивших ВПК 1-2 раза, были достоверно выше, по сравнению с детьми, получившими многократные ВПК, и детьми группы сравнения. Средняя

масса тела у детей 1-й группы составила $9870 \pm 215,6$, 2-й группы - $9590 \pm 332,2$, группы сравнения $9595 \pm 457,3$ ($p_{1-2}=0,009$, $p_{1-3}=0,003$, $p_{2-3}=0,18$). Аналогичные тенденции получены в отношении длины тела.

Дети, перенесшие ВПК, на первом году жизни чаще находились на искусственном вскармливании, чем дети группы сравнения. К году жизни в основной группе частота грудного вскармливания оказалась в два раза ниже (13%), чем в группе сравнения (25%) ($p=0,04$). Искусственное вскармливание проводилось современными адаптированными молочными смесями.

В основной группе, независимо от кратности ВПК, в структуре заболеваемости преобладали гемолитическая анемия, рецидивирующие респираторные инфекции, болезни органов пищеварения, нарушение обмена веществ (рахит).

При анализе гемограммы в возрасте 3 месяцев жизни анемия достоверно чаще встречалась у детей основной группы: 1-я группа 72% (18 детей), 2-я группа - 81% (17 детей), группа сравнения - 39% (9 детей), ($p_{1-2}=0,48$, $p_{1-3}=0,02$, $p_{2-3}=0,005$). В основной группе анемия носила гемолитический характер и сохранялась из-за продолжающейся циркуляции антиэритроцитарных антител. В 1-ой группе в 8% случаев (2 ребенка) и во 2-ой группе в 28,5% (6 детей) потребовалось проведение дополнительных гемотрансфузий в связи с анемией тяжелой степени. В группе сравнения анемия носила железодефицитный характер (поздняя анемия недоношенных).

Уровень эритропоэтина в возрасте 3 месяцев жизни оставался достоверно высоким, по сравнению с детьми группы сравнения, что связано с продолжающимся гемолизом эритроцитов и анемией у детей, получивших ВПК.

К 6 месяцам жизни количество детей с анемией снизилось во всех группах, оставаясь самым высоким во второй группе: 1-я группа - 32% (8 детей), 2-я группа - 52% (11 детей), в группе сравнения - 22% (5 детей), ($p_{1-2}=0,44$, $p_{1-3}=0,42$, $p_{2-3}=0,014$), что вызвано ранним началом и длительным течением гемолитической анемии. К 12 месяцам жизни достоверных различий по частоте выявления анемии не найдено.

К возрасту 6 и 12 месяцев уровень эритропоэтина снижался и не имел достоверных отличий от показателей детей группы сравнения.

При определении группы крови и длительности циркуляции антиэритроцитарных антител, установлено, что у детей, получивших 1-2 ВПК, собственная группа крови и резус фактор регистрировались уже в 3 месяца жизни. У детей, получивших многократные внутриутробные гемотрансфузии,

собственная группа крови определялась к 9 месяцам жизни, что объясняется большим объемом перелитой внутритрубно O(I)Rh(-) эритроцитарной массы и дополнительными трансфузиями O(I)Rh(-) эритроцитарной массы в первом полугодии жизни.

Частота выявления фиксированных антител в обеих группах снижается на протяжении первого года жизни. У детей, получивших ВПК №1-2, они окончательно исчезают к 9 месяцам жизни, а при многократных ВПК – к 12 месяцам жизни. Таким образом, «повреждающее» воздействие антиэритроцитарных антител прослеживается длительно и является фактором, способствующим длительному течению анемии у наблюдаемых детей.

При анализе морфологии эритроцитов в возрасте 3 месяцев жизни отмечается снижение показателя среднего объема эритроцита (MCV), особенно во 2-й группе ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,000005$), что свидетельствует о сохраняющейся циркуляции эритроцитов донора. Показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) находился в пределах нормы и не имел отличий в группах, что подтверждает течение гемолитической нормохромной анемии у детей основной группы. Показатель анизоцитоза повышен ($p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,002$), что связано с развитием анемии и преобладанием микроцитов в периферической крови. Уровень ретикулоцитов в основной группе достоверно выше, чем в группе сравнения ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,016$). Уровень тромбоцитов у детей основной группы достоверно выше ($p_{1-3}=0,0000001$, $p_{2-3}=0,0000002$), чем в группе сравнения, но соответствует норме.

В возрасте 6 месяцев жизни достоверных различий в группах по количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов не выявлено. В 1-й и 2-й группах показатели MCH и MCHC достоверно выше, чем в группе сравнения. Содержание тромбоцитов оставалось достоверно повышенным в 1-й и 2-й группах ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,0001$), относительно группы сравнения, при этом не выходя за пределы возрастной нормы. Таким образом, к 6 месяцам жизни выявлена тенденция к нормализации показателей гемограммы.

К 12 месяцам жизни уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, ретикулоцитов и показатели, характеризующие морфологию эритроцитов (MCV, MCH, MCHC, RDW), нормализовались и не имели достоверных отличий между группами. Сохранялось повышение уровня тромбоцитов, не выходящее за пределы возрастной нормы, что можно расценить как компенсаторную реакцию на длительно текущую анемию. Таким образом, у

детей, перенесших ВПК, к 12 месяцам жизни происходит полная нормализация показателей «красной крови».

На протяжении первого года жизни уровень ферритина у детей, получивших ВПК, постепенно снижается, оставаясь достоверно выше показателей детей группы сравнения (рисунок 3).

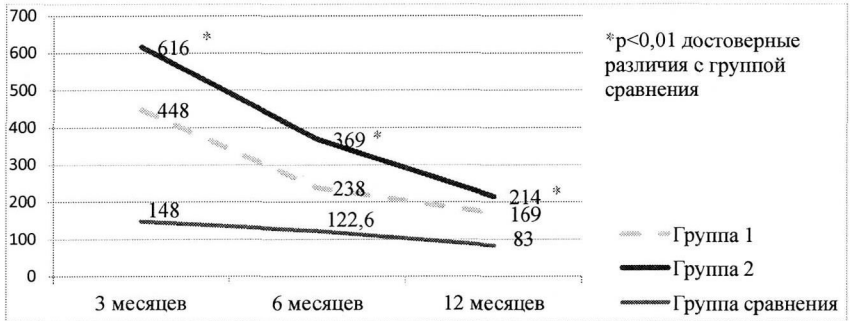


Рисунок 3 - Динамика показателей эритропоэтина и ферритина на первом году жизни

При оценке результатов инструментальных методов исследования (УЗИ печени и желчного пузыря), у детей получивших ВПК, достоверно чаще при рождении и до 12 месяцев жизни регистрировалась гепатомегалия и диффузные изменения в паренхиме печени ($p < 0,05$), свидетельствующие о длительном вовлечении гепатоцитов в патологический процесс. Достоверно чаще ($p < 0,05$) у детей основной группы выявлено застойное содержимое желчного пузыря, свидетельствующее о наличии синдрома холестаза, сохраняющегося на протяжении первого года жизни.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа были выделены информативные показатели и разработан способ, позволяющий прогнозировать развитие анемии тяжелой степени, требующей проведения гемотрансфузии в первом полугодии жизни у детей, получивших ВПК. Основу способа составляет определение уровня гематокрита при рождении, среднего объема эритроцита в периферической крови в возрасте 14-21 суток жизни, с последующим вычислением дискриминантной функции по формуле:

$$F = 0,529 \times X_1 - 0,221 \times X_2 + 3,256, \text{ где}$$

X_1 - уровень гематокрита при рождении (в %);

X_2 - MCV (средний объем эритроцита) в возрасте 14-21 суток жизни (в $\mu\text{м}^3$);

3,256 - constant.

При $F < 0$ - низкий риск развития тяжелой анемии в первом полугодии

жизни у ребенка, получившего ВПК.

При $F > 0$ - высокий риск развития тяжелой анемии, требующей гемотрансфузии в первом полугодии жизни у ребенка, получившего ВПК. Чувствительность метода - 89,2%. Специфичность метода – 82%.

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования детей и способа прогноза, разработан алгоритм наблюдения за детьми первого года жизни, получившими ВПК (рисунок 4).

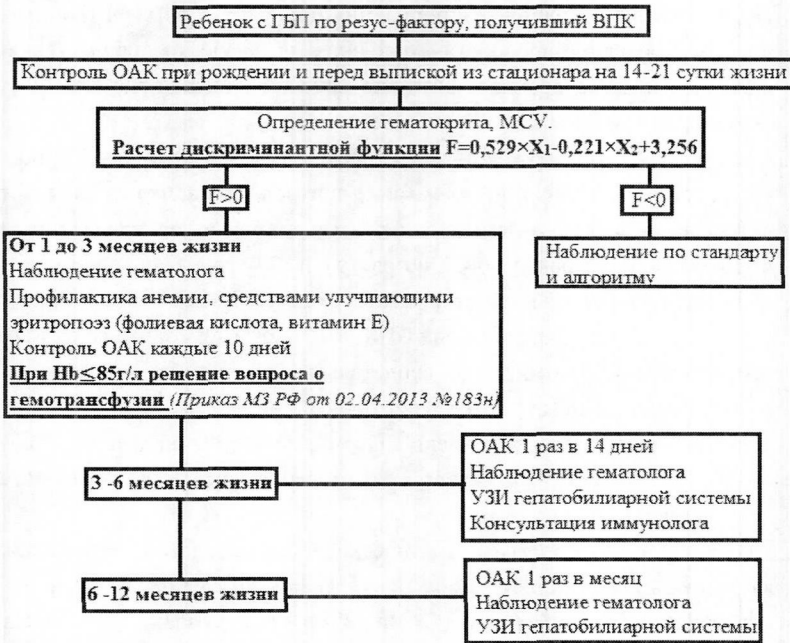


Рисунок 4 - Алгоритм наблюдения за детьми первого года жизни, получившими ВПК.

В алгоритме определяется кратность исследования гемограммы у детей, перенесших ВПК. Обосновано диспансерное наблюдение врача – гематолога, назначение средств, улучшающих эритропоэз. Учитывая высокую частоту встречаемости на первом году жизни морфологических изменений со стороны паренхимы печени, рекомендовано проведение УЗИ гепатобилиарной системы. Для составления индивидуального плана вакцинации в возрасте 3-6 месяцев жизни необходима консультация врача – иммунолога

Выводы

1. У детей, получивших ВПК, при рождении в 100% случаев выявляется анемия. Дети требуют проведения интенсивной терапии, в том числе, ОЗПК (80%), гемотрансфузий (26%).

2. В раннем неонатальном периоде у детей, перенесших ВПК, наблюдается изменение морфологических характеристик эритроцитов, в виде снижения среднего объема эритроцита и среднего уровня гемоглобина, что свидетельствует о наличии в популяции циркулирующих эритроцитов клеток донора. Последние способствуют лучшей передаче кислорода тканям после рождения и предотвращают развитие тяжелой тканевой гипоксии в условиях анемии.

3. У новорожденных, перенесших ВПК, в 1-е сутки жизни наблюдается повышенное содержание эритропоэтина, что свидетельствует об активации эритропоэза в ответ на анемию. Уровень эритропоэтина остается высоким до 3 месяцев жизни. К возрасту 6 и 12 месяцев уровень эритропоэтина снижается и не отличается от показателей детей без гемоконфликта.

4. У детей, перенесших ВПК, в 1-е сутки жизни наблюдается высокое содержание ферритина, что свидетельствует об избыточном поступлении железа после многократных гемотрансфузий и гемолизе эритроцитов. На протяжении первого года жизни содержание ферритина у детей, получивших ВПК, снижается, но остается достоверно выше показателей группы сравнения.

5. Особенностью соматического статуса детей, перенесших ВПК, является высокая частота гемолитической анемии, преимущественно в первом полугодии жизни: в 3 месяца (70% и 83% в 1 и 2 группах); в 6 месяцев (30% и 44%). К концу первого года жизни частота анемии снижается: в 9 месяцев (10% и 17% в 1 и 2 группах); в 12 месяцев (5% и 6%).

6. На протяжении первого года жизни наблюдаются различия в сроках появления собственной группы крови и длительности циркуляции антиэритроцитарных антител: у детей, получивших ВПК 1-2 раза, собственная группа крови появляется в 3 месяца, а циркуляция антител прекращается к 9 месяцам жизни, а у детей, перенесших ВПК 3 и более раз, сроки появления собственной группы крови затягиваются до 9 месяцев, а циркуляция антител прекращается только к 12 месяцам жизни.

7. Изменение морфологических характеристик эритроцитов в виде снижения MCV, MCH у детей, перенесших ВПК, сохраняются в течение 6 месяцев жизни. К концу первого года жизни наблюдается нормализация гемопоэза.

8. На основании гематологических показателей (гематокрит при рождении, MCV, на 14-21 сутки жизни) в неонатальном периоде возможно прогнозирование развития анемии тяжелой степени, требующей дополнительной гемотрансфузии в первом полугодии жизни. Алгоритм наблюдения за детьми, перенесших ВПК, предусматривает мультидисциплинарный подход с привлечением гематолога и иммунолога, динамическое исследование гемограммы, профилактику анемии тяжелой степени и своевременное направление в стационар для решения вопроса о проведении гемотрансфузии.

Практические рекомендации

1. Дети, получившие ВПК по поводу гемолитической болезни по резус-фактору, в амбулаторно-поликлинических условиях должны находиться на диспансерном учете гематолога и иммунолога.

2. С целью своевременной диагностики и назначения адекватного лечения анемии необходимо динамическое исследование гемограммы: в первые 3 месяца - 1 раз в 10 дней, до 6 месяцев - 1 раз в две недели, до 12 месяцев - 1 раз в месяц. При снижении уровня гемоглобина менее 85 г/л, пациента следует направить в стационар для решения вопроса о необходимости проведения гемотрансфузии.

3. Используя предложенные диагностические признаки и решающее правило в амбулаторно-поликлинических условиях, целесообразно проведение расчета риска возможного развития анемии тяжелой степени на доклиническом этапе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Иванова А.В. Особенности гематологических показателей у детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору / А.В. Иванова, С.Ю. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - №4, - С. 157-158.

2. Иванова А.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, по поводу гемолитической болезни плода / А.В. Иванова, С.Ю. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - №1. – С. 44-48.

3. Иванова А.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, по поводу гемолитической болезни плода. Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» 24-27 сентября 2013 г., Москва.

4. Иванова А.В. Анамнез и особенности течения беременности у женщин с гемолитической болезнью плода / А.В. Иванова, С.Ю. Захарова, Н.В. Косовцова // «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии»: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Р.А. Малышевой.- Екатеринбург, 2014. – С. 26-27.

5. Иванова А.В. Учебно-метод. пособие «Интенсивная помощь детям с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела при рождении в родовом зале». / Якорнова Г.В., Борисова Л.Г., Захарова Л.Н., Иванова А.В. // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Часть III: сборник учебно-методических пособий, методических рекомендаций и пособий для врачей. Под редакцией Н.В.Башмаковой, Г.Б. Мальгиной - Екатеринбург, 2015. - 140 с. ISBN 978-5-89918-035-4.

6. Иванова А.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода / А.В. Иванова, С.Ю. Захарова // «Перинатальная медицина: союз науки и практики»: материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию присвоения статуса «Повивально-гинекологического института». - Екатеринбург, 2016.- С.22-24.

7. Иванова А.В. Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови / А.В. Иванова, С.Ю. Захарова, Л.А. Пестряева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - №1.- С.22-24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВПК – внутриутробное переливание крови
 ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных
 ГБП – гемолитическая болезнь плода
 ОАК – общий анализ крови
 ОЗПК – операция заменного переливания крови
 РДС – респираторный дистресс-синдром
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 MCV – средний объем эритроцита
 MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците
 MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
 RDW – ширина распределения эритроцитов по объему (ширина гистограммы, показатель анизоцитоза)

Иванова Анастасия Викторовна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ДИНАМИКА
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ
МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ
ВНУТРИУТРОБНОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ ПО ПОВОДУ
ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПО РЕЗУС-ФАКТОРУ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Автореферат напечатан по решению диссертационного совета ФГБОУ
ВО «УГМУ» Минздрава России от 29.11.2016г.**