

8. Александров А.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / А.А. Александров, В.А. Петеркова. – Москва : Практика, 2015. – 136 с.

9. Солнцева А.В. Инструкция по применению «Метод скрининговой диагностики эмоциональных нарушений у детей с ожирением» / А.В. Солнцева, Т.А. Емельянцева, А.В. Сукало. – Минск : РНПЦПЗ, БГМУ, 2014 – 9 с.

10. Tiggemann M. Body image across the adult life span: stability and change / M. Tiggemann // Body Image. – 2004. – Vol 1. – P. 29–41.

THE IMPACT OF BLOOD DOPAMINE LEVELS ON BODY IMAGE PERCEPTION AND DEPRESSION DEVELOPMENT IN OBESE PUBERTAL AGE CHILDREN

Viazava L.¹, Solntsava A.²

¹*Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy
Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In purpose to discover links, their gender and puberty features between blood dopamine levels, body image perception, and depression risk in children with obesity and normal weight, cross-sectional prospective study carried out in 106 adolescents (11.6–17.9 years, 2 – 5 Tanner puberty stage). Established gender and puberty features of the relationship between blood dopamine, body image negative perceptions, depressive episodes and depression rates make it possible math modeling to prognosis risk-groups of emotionally-depressive conditions development in children, regard to the body weight excess and psychological testing rates.

Key words: obesity, children, dopamine, eating behavior, depression.

Поступила 20.07.2018

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Гнедько Т.В.^{1,2}, Белуга М.В.², Ковшун Д.С.², Берестень С.А.²

¹*Национальная академия наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь*

²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Внутриутробные гемотрансфузии позволили значительно снизить смертность детей от гемолитической болезни плода и новорождённого (ГБН), улучшить состояние здоровья и прогноз жизни в этой группе пациентов.

Проведено комплексное обследование 31 младенца с ГБН вследствие изоиммунизации по резус-фактору, которым выполнялась внутриутробная коррекция анемии (основная группа) и 48 новорожденных без внутриутробной коррекции анемии (группа сравнения). Показатели физического и нервно-психического развития, особенности течения заболеваний в неонатальном периоде и на первом году жизни оценены у 16 детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь, анемия, внутриутробная гемотрансфузия.

Введение. В перинатологии назначение трансфузий эритроцитсодержащих сред имеет особенности, связанные с закономерностями эритропоэза эмбриона, плода,

новорожденного. Кроветворение у человека представляет собой последовательную смену стадий, каждая из которых характеризуется своим сроком, локусом и продуктом гемопоэза. Поочередно синтезируются 3 вида гемоглобина – эмбриональный, фетальный, гемоглобин взрослого типа. Структурные отличия между ними заключаются в строении полипептидных цепей белковой части молекулы (глобина), а функциональные – в различном уровне сродства к кислороду. Каждый из типов оптимален для условий кислородообеспечения организма на соответствующем этапе развития.

На ранних стадиях внутриутробной жизни образуется эмбриональный HbE. С 6–7 недели он постепенно сменяется на фетальный HbF ($\alpha_2\gamma_2$) по мере того, как печень замещает желточный мешок в качестве основного локуса эритропоэза. К концу беременности на HbF приходится около 75 % (от 53 до 95 %) общего количества гемоглобина. Затем происходит его быстрое снижение и к 6 месяцам жизни HbF определяется на уровне не более 2–3 %. Образование гемоглобина взрослого типа HbA ($\alpha_2\beta_2$) начинается на 9 неделе гестации. Снижается интенсивность синтеза γ цепей глобина, свойственных фетальному гемоглобину, и растёт выработка β цепей, присущих гемоглобину взрослого типа. В пуповинной крови новорожденного содержание HbA составляет около 25 % общего количества и уровень его продолжает расти, достигая к возрасту 9–12 месяцев 93 %. Смена типов гемоглобина строго сцеплена со сроком гестации и происходит синхронно во всех органах гемопоэза [1].

Структурные отличия типов гемоглобина определяют разницу функциональных возможностей молекул HbF и HbA, в частности способность связывать и освобождать кислород. За счёт более высокого сродства к кислороду фетальный гемоглобин осуществляет экстракцию O_2 из материнского кровотока. Он обеспечивает эффективную оксигенацию органов и тканей плода при сравнительно небольшом объеме циркулирующей крови, а также в условиях меньшего парциального давления кислорода в ней. Таким образом, HbF оптимален для внутриутробного периода существования.

Главным регулятором эритропоэза является эритропоэтин (ЭП). Его продукция у плода, ребёнка и взрослого человека регулируется степенью оксигенации тканей. Организм способен компенсировать гипоксемию (независимо от вызвавших её причин) повышением уровня продукции ЭП. В результате стимулируется эритропоэз и кислородтранспортная функция крови растёт.

Перенос эритропоэтина через человеческую плаценту не осуществляется, материнская и фетальная регуляция эритропоэза происходят во взаимной изоляции. В течение внутриутробной жизни уровень эритропоэтина растёт параллельно с уровнем гемоглобина. Для зрелого плода верхняя граница нормальных значений составляет около 50 МЕД/мл. В ситуациях, сопровождающихся внутриутробной гипоксией, уровень ЭП может быть компенсаторно более высоким [1,2].

Рождение ребёнка сопровождается переходом из условий относительной гипоксии к более высоким значениям pO_2 при дыхании атмосферным воздухом. Высокое сродство фетального гемоглобина к кислороду перестаёт быть необходимым. Тканевая гипоксия уменьшается и HbF уже не может эффективно освобождать кислород в органах и тканях, что отчасти компенсируется полицитемией и переключением эритропоэза в первые недели жизни с HbF на HbA, обладающего меньшим сродством к кислороду. Таким образом, по мере роста и развития ребёнка кислородная ёмкость крови уменьшается, уровень Hb падает, но при этом доставка кислорода в ткани, способность гемоглобина освобождать кислород растёт. Кроме того, HbA более устойчив к разрушению в физиологическом диапазоне pH и температур в сравнении с HbF, что также соответствует существенным изменениям условий окружающей среды после рождения.

В пуповинной крови и крови новорожденного первых суток жизни уровень ЭП значительно повышен относительно нормативов взрослого человека, что отражает

активный эритропоэз. На 2-е сутки жизни он снижается, иногда до неопределимых величин – это реакция организма на резкое улучшение оксигенации тканей при переходе на лёгочное дыхание. Вслед за падением уровня ЭП в первую неделю жизни снижается также количество ретикулоцитов, из периферической крови исчезают ядродержащие нормобласты, процент эритроидных предшественников в костном мозге уменьшается, экстрамедуллярный эритропоэз практически полностью угасает. Низкий уровень ЭП характерен для первого месяца жизни ребёнка, но конкретные значения показателя могут варьировать в широких пределах, так как любые гипоксические стимулы усиливают выработку гормона. Концентрация эритропоэтина находится в обратной зависимости от уровня гемоглобина. В норме при достижении уровня Hb 110–120 г/л происходит стимуляция синтеза ЭП, активизация эритропоэза, повышение числа ретикулоцитов. На протяжении второго месяца жизни значение ЭП растёт и устанавливается на уровне, присущем взрослому человеку.

Регуляция эритропоэза у детей, перенесших внутриутробную коррекцию анемии, имеет существенные отличия. Причиной относительной «нефизиологичности» трансфузий эритроцитсодержащих сред в антенатальном периоде является то обстоятельство, что плоду, кровь которого в норме содержит преимущественно HbF, переливаются донорские эритроциты, содержащие почти исключительно HbA. Для эффективной экстракции кислорода из материнского кровотока требуется существенная разница в уровне сродства гемоглобина к кислороду по разные стороны плацентарного барьера, что и обеспечивается у здорового плода преобладанием фетального типа гемоглобина. У детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию (ВГТ), содержание HbA избыточно, но функционально этот тип не оптимален для внутриутробной жизни. Таким образом, плод продолжает испытывать гипоксию, даже если уровень гемоглобина скорректирован до приемлемых значений.

В первые сутки жизни такие дети демонстрируют повышенную концентрацию эритропоэтина как маркер внутриутробной гипоксии. Необычно высокие содержания HbA обеспечивает резкое улучшение оксигенации органов и тканей сразу после рождения. Обратной стороной этих позитивных изменений является угнетение выработки эритропоэтина, а вслед за ним и собственно эритропоэза. Это происходит и в норме, но степень выраженности таких сдвигов при избытке HbA выходит за границы физиологического диапазона. Фактически имеет место транзиторная костномозговая аплазия (очевидным ее признаком является сниженный уровень ретикулоцитов), на преодоление которой требуется значительное время и значительные гипоксические стимулы [1,2].

Иванов Д.О. с соавт [3] показали, что у детей с ГБН после внутриутробных и постнатальных гемотрансфузий отмечается неадекватно низкая (относительно степени анемии) продукция ЭП. Назначение рекомбинантного эритропоэтина (рЭП) подкожно в разовой дозе 200 мг/кг трижды в неделю (курс лечения 10 инъекций) пациентам в возрасте $20,7 \pm 3,4$ (15–38) суток привело к тому, что через неделю от начала лечения в группе исследования зарегистрировано повышение уровня эритропоэтина и ретикулоцитов. Тогда как в группе сравнения, где дети не получали терапию рЭП, уровень ретикулоцитов остался прежним, а концентрация эритропоэтина даже снизилась. Через 3 недели от начала терапии у пациентов группы исследования достоверно повысилось количество эритроцитов и гемоглобина. Средний объем гемотрансфузий в этой группе был значительно меньше. Тогда как дети группы сравнения продемонстрировали усугубление явлений анемии за аналогичный период.

Помимо угнетения эритропоэза, у пациентов, перенесших ГБН, сохраняется гемолиз, связанный с продолжающейся циркуляцией антиэритроцитарных антител. При тяжелом течении заболевания антиэритроцитарные антитела обнаруживаются до 9–12 месяцев жизни, поддерживая длительное упорное течение анемии [4]. В результате сочетания гемолиза и угнетения эритропоэза к возрасту 1–3 месяцев

снижение уровня гемоглобина зачастую требует проведения гемотрансфузии. Гипорегенераторная анемия в этот период не связана с дефицитом железа, запасы которого достаточны. В дальнейшем анемия может трансформироваться в истинную железодефицитную форму, поэтому наряду с контролем содержания гемоглобина необходимо оценивать уровень ферритина для своевременного начала лечения препаратами железа.

Цель работы: оценить состояние здоровья детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, в динамике первого года жизни с учетом современных научных знаний о патогенезе развития анемии и опыта оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 31 младенца, родившегося в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с гемолитической болезнью новорожденного с изоиммунизацией по резус-фактору, которым проводилась внутриутробная коррекция анемии (основная группа) и 48 новорожденных без внутриутробной коррекции анемии (группа сравнения). Показатели физического и нервно-психического развития, особенности течения заболеваний в неонатальном периоде и на первом году жизни оценены у 16 детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии.

При обследовании детей использовались клинический, лабораторный и инструментальный методы исследования. Результаты обследования внесены в созданную компьютерную базу данных и обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение. Если распределение не соответствовало нормальному, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($LQ-UQ$), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Большинство обследованных младенцев обеих групп родилось от третьей и более беременности и вторых родов, преимущественно путем абдоминального родоразрешения в плановом порядке. Дети основной группы родились в сроке 36–37 недель, младенцы группы сравнения – в 37–38 недель. В основной группе достоверно меньше ($\chi^2=27,9$, $p<0,001$) родилось доношенных младенцев. В сроках 36–37 и в 33–35 недель беременности достоверно больше ($\chi^2=12,7$, $p<0,001$ и $\chi^2=4,5$, $p<0,05$, соответственно) родилось детей в основной группе.

Младенцы основной группы при рождении были достоверно меньше по длине тела и окружности головы. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни у младенцев основной группы была достоверно ниже по сравнению с детьми группы сравнения.

Внутриутробная гемотрансфузия плоду в основной группе однократно проводилась в 5/16,1 % случаях, двукратно и пятикратно в единичных случаях (3,2 %, соответственно). Трехкратно и шестикратно внутриутробная гемотрансфузия плоду была проведена в 7/22,6 % случаях, соответственно; четырехкратно – в 6/19,4 % случаях и семикратно – в 4/12,9 % случаях.

Основным заболеванием у детей обеих групп была гемолитическая болезнь новорожденного с изоиммунизацией по резус-фактору, желтушно-анемическая форма. Достоверно чаще ($\chi^2=7,4$, $p<0,01$) тяжелая и среднетяжелая степень заболевания отмечались у детей основной группы.

Среди осложнений у большинства детей основной группы и группы сравнения отмечалась церебральная ишемия. Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения диагностировалась у каждого второго ребенка, врожденная пневмония – у каждого третьего младенца обеих групп.

При оценке гематологических показателей периферической крови при рождении у детей основной группы отмечались достоверно более высокие показатели

эритроцитов и RDW. Достоверно ниже был уровень гемоглобина, число лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, показатели MCV и MCH в отличие от группы сравнения. Минимальный показатель гемоглобина у детей обеих групп регистрировался в среднем на 14 сутки жизни. У младенцев основной группы достоверно выше были показатели эритроцитов и RDW, достоверно ниже – число лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, показатели MCV и MCH. Доля младенцев с показателем гемоглобина менее 130 г/л при рождении в основной группе составила 29 %, в группе сравнения – 13 %.

Уровень общего билирубина в сыворотке крови у обследованных детей достоверно увеличивался с 1-х суток жизни. Максимальная концентрация общего билирубина в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения. Иктеричность кожных покровов достоверно дольше сохранялась в группе сравнения. Достоверное снижение общего билирубина на фоне проведенного лечения в основной группе отмечалось с 4 суток, в группе сравнения – с 5 суток.

Нормальные уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина свидетельствовали о том, что тканевые запасы и транспортный фонд железа у детей основной группы не снижены, нарастание анемии не было связано с дефицитом данного микроэлемента, а объяснялось повышенным гемолизом эритроцитов на фоне выраженного угнетения эритропоэза. О недостаточной активности костного мозга свидетельствовал низкий уровень ретикулоцитов и нормальные значения эритропоэтина на фоне анемии.

При анализе параметров кислотно-основного и газового состава крови у детей основной группы в 1 сутки жизни отмечались достоверно более низкие значения SaO_2 , на 2 сутки – лактата, чем у детей группы сравнения.

При выписке из стационара (в среднем на 20 сутки жизни) у младенцев основной группы отмечались достоверно более высокие значения эритроцитов и достоверно более низкие значения тромбоцитов, MCV и MCH, чем в группе сравнения. Значение гемоглобина менее 120 г/л отмечалось у 33 % детей основной группы и у 44 % – в группе сравнения.

В результате катамнестического наблюдения за 16 детьми первого года жизни, перенесшими внутриутробные гемотрансфузии по поводу ГБН с изоиммунизацией по резус-фактору, установлено, что младенцы родились в сроке $36,29 \pm 2,06$ недель гестации. Большинство детей родилось от третьей и более беременности и вторых родов путем абдоминального родоразрешения в плановом порядке. Основным заболеванием у этих детей была гемолитическая болезнь новорожденного с изоиммунизацией по резус-фактору, желтушно-анемическая форма тяжелой степени.

У всех младенцев в возрасте $\text{Me}=1,5$ (1,0–2,0) месяцев диагностировалась анемия различной степени тяжести. Каждый второй ребенок в возрасте 1,5 месяцев жизни был госпитализирован в стационар для проведения комплексного лечения, включая гемотрансфузии, введение иммуноглобулина и гормональную терапию. Уровень гемоглобина при поступлении в стационар был $\text{Me}=82,5$ (70,0–95,0) г/л.

Дети, перенесшие операцию заменного переливания крови в первые сутки жизни, в последующие 1–2 месяца имели анемию нормохромную смешанного генеза легкой или средней степени тяжести.

Среднее гармоничное физическое развитие к 12 месяцам жизни имели все обследованные дети и каждый второй – вторую группу здоровья. Каждый третий обследованный ребенок в возрасте 1 года не был вакцинирован по календарю.

При определении гематологических показателей периферической крови отмечалось достоверное увеличение числа эритроцитов и моноцитов, уровня гемоглобина и гематокрита к двум и двенадцати месяцам жизни на фоне проводимого лечения анемии, наряду с достоверным уменьшением билирубинемии ко второму месяцу жизни.

Заключение. У детей, рожденных после применения внутриутробных гемотрансфузий, отмечено угнетение эритропоэза с развитием анемии, что обусловлено использованием эритроцитсодержащих трансфузионных сред, производимых из крови взрослых доноров с преобладанием гемоглобина взрослого типа.

Внедрение в перинатальную практику фетальных высокотехнологических операций по лечению гемолитической болезни плода позволили значительно улучшить состояние здоровья рожденных детей.

Младенцы с антенатальной коррекцией анемии составляют новую категорию пациентов с особенностями течения постнатального периода и развития, что определяет необходимость персонализированного плана наблюдения на стационарном и амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Литература

1. Морщакова, Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах. / Е.Ф. Морщакова, Ф.Д. Павлов, Ф.Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 44 (3). – С. 12–16.

2. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов – Москва – 2003 – С. 160–171.

3. Иванов, Д.О. Руководство по перинатологии / Д.О. Иванов. – СПб.: «Информнавигатор». – 2015. – С. 674–676.

4. Иванова, А.В. Состояние здоровья и динамика гематологических показателей у детей младенческого возраста, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни по резус-фактору /А.В. Иванова // Автореф. дис. канд. мед. наук. – 2016. – 25 с.

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT AND MODERN METHODS OF CORRECTION OF ANEMIA IN HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN

Hnedzko T.V.¹, Beluga M.V.², Kovshun D.S.², Beresten S.A.²

*¹The National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus*

*²Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Intrauterine hemotransfusions allowed to significantly reduce the mortality of children from hemolytic disease of the fetus and newborn, improve health and prognosis of life in this group of patients.

A comprehensive examination of 31 infants with hemolytic disease due to Rh-isoimmunization was performed, which performed intrauterine correction of anemia (main group) and 48 infants without intrauterine correction of anemia (comparison group). Indicators of physical and neuropsychical development, especially the course of diseases in the neonatal period and in the first year of life were evaluated in 16 children born after fetal hemotransfusion.

Key words: newborn, hemolytic disease, anemia, intrauterine blood transfusion.

Поступила 06.07.2018