

Показатели эритроидного кроветворения у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности

Е.Н.Серебрякова, А.И.Рыжкова,
Д.К.Волосников
Южно-Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск

Изучены показатели эритроидного кроветворения у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Показано, что в позднем неонатальном периоде интенсивность эритроидного кроветворения у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН снижается, а у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН активность эритроидного кроветворения сохраняется в течение всего неонатального периода, в то время как у новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имеет место выраженное снижение всех показателей эритроидного кроветворения, обусловленное, вероятно, формированием неконтролируемого иммунного ответа и дисбалансом между системным воспалительным и системным противовоспалительным ответом.

Ключевые слова: новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, эритроидное кроветворение.

Indicators of the Erythroid Hematopoiesis in Newborns Depending on the Severity and the Outcome of Multiple Organ Dysfunction Syndrome

E.N.Serebryakova, A.I.Ryzhkova,
D.K.Volosnikov
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk

The parameters of erythroid hemopoiesis in newborns were studied depending on the severity and outcome of the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). It is shown that in the late neonatal period the intensity of erythroid hemopoiesis in newborns with mild manifestations of MODS decreases, while in ne-

wborns with severe manifestations of MODS the activity of erythroid hemopoiesis persists throughout the entire neonatal period, whereas in neonates with a fatal outcome in the late neonatal period there is a pronounced decrease in all parameters of erythroid hemopoiesis, probably due to the formation of an uncontrolled immune response and an imbalance between the systemic inflammatory and systemic anti-inflammatory response.

Keywords: newborn, multiple organ dysfunction syndrome, erythroid hemopoiesis.

Введение

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является одной из актуальных проблем в неонатологии [1, 2]. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от СПОН имеют место у новорожденных детей [1, 3]. Особенности эритроидного кроветворения у новорожденных в условиях патологии полностью не изучены [4].

Цель настоящего исследования – изучить показатели эритроидного кроветворения у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Челябинской областной детской клинической больницы, отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №1, №2, отделения патологии новорожденных. В исследование включено методом сплошной выборки 118 новорожденных детей, поступивших в раннем неонатальном периоде с ноября 2010 г. по май 2011 г. в отделения реанимации и интенсивной терапии ЧОДКБ, у которых имело место развитие СПОН в раннем неонатальном периоде. Все включенные в исследование новорожденные ежедневно с момента поступления оценивались по шкале NEOMOD [5], учитывались наихудшие показатели за прошедшие сутки. Наличие в раннем неонатальном периоде у включенных в исследование новорожденных дисфункции двух и более систем органов (наличие или отсутствие которых оценивалось по шкале NEOMOD), наличие двух и более клинических критериев синдрома системного воспалительного ответа [6] определялось как СПОН. Умеренными проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде считали максимальную оценку по шкале NEOMOD 4 и менее баллов, тяжелыми проявлениями СПОН – максимальную оценку по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде 5 и более баллов [5]. В зависимости от тяжести СПОН и исхода сформировано три группы новорожденных. Группа «Mod» – новорожденные с умеренными проявлениями СПОН, с исчезновением органных дисфункций в динамике (n=51); группа «Sev» – новорожденные с тяжелыми проявлениями СПОН, с исчезновением органных дисфункций в динамике (n=52); группа «Let» – новорожденные с СПОН, с наступлением летального исхода (n=15).

Определение количества и степени зрелости ретикулоцитов проводилось на люминисцентном микроскопе «Nikon Eclipse E 200» (Япония) на 7, 15, 28-е сутки жизни. Непосредственно перед исследованием проводилась суправитальная окраска эритроцитов акридиновым оранжевым. Степень созревания ретикулоцитов определяли по морфологическим характеристикам, выделяли 4 группы ретикулоцитов по степени зрелости. К фракции незрелых ретикулоцитов (IFR, immature fraction reticulocyte) относили ретикулоциты I и II группы [7]. Индекс про-

Рис. 1. Динамика изменения общего количества ретикулоцитов (в %) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН

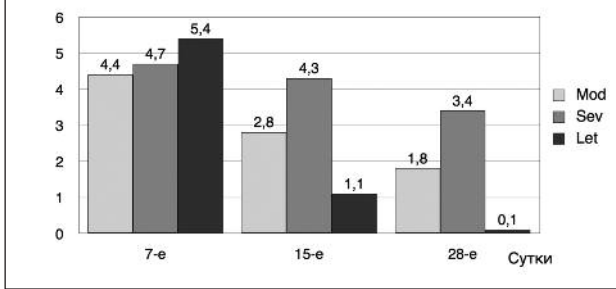


Рис. 2. Динамика изменения фракции незрелых ретикулоцитов (IRF, %) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН

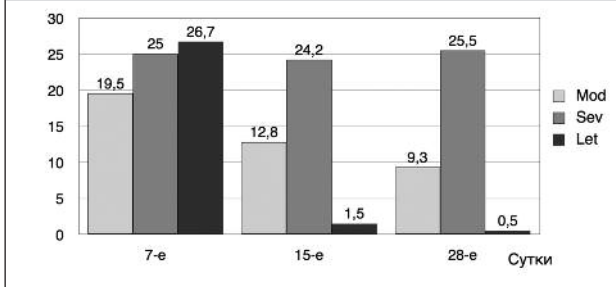
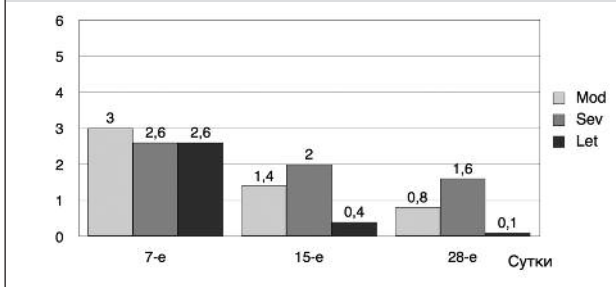


Рис. 3. Динамика изменения индекса продукции ретикулоцитов (PRI) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН



дукции ретикулоцитов (PRI, reticulocyte production index) рассчитывали по следующей формуле [7]:

$$PRI = \%Rt \times Ht \text{ пациента} / Ht \text{ в норме} / BCP,$$

где: PRI (reticulocyte production index) – индекс продукции ретикулоцитов; % Rt – количество ретикулоцитов в % от общего количества эритроцитов; Ht пациента – уровень гематокрита новорожденного, включенного в исследование; Ht в норме – среднее значение гематокрита, характерное для новорожденного с учетом постнатального и гестационного возраста. BCP – время созревания ретикулоцитов в периферической крови в сутках.

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов.

Обсуждение результатов

Новорожденные в группах «Mod», «Sev», «Let» были сопоставимы по полу ($p > 0,2$, критерий χ^2), сроку гестации ($p > 0,3$, тест Краскелла–Уоллиса) на всех этапах исследования. Следует отметить, что статистически значимых различий у включенных в исследование новорожденных с СПОН в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении по показателям эритроидного кроветворения выявлено не было ($p > 0,05$, тест Краскелла–Уоллиса).

На рис. 1 представлена динамика изменений общего количества ретикулоцитов в неонатальном пе-

риоду у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

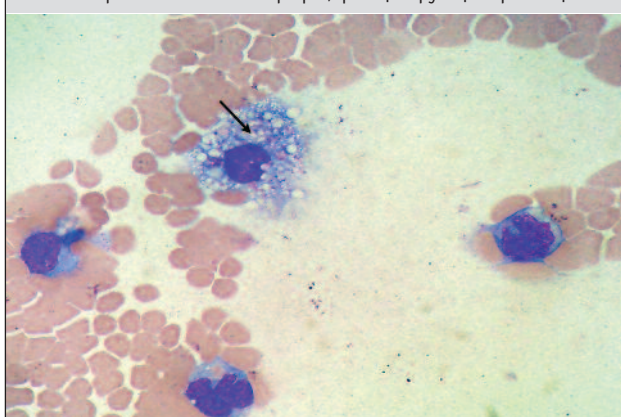
Как показано на рис. 1, уровень ретикулоцитов у новорожденных в группах снижается в динамике, однако статистически значимые различия получены при сравнении показателей уровня ретикулоцитов в группах Mod и Let ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона), статистически значимых различий по уровню ретикулоцитов в неонатальном периоде в группе Sev не получено ($p > 0,05$, тест Фридмана). Различий в уровне ретикулоцитов у новорожденных в группах в зависимости от тяжести и исхода СПОН на 7-е сутки жизни нет ($p > 0,05$, тест Краскелла–Уоллиса). На 15-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия в уровне ретикулоцитов у новорожденных в группах в зависимости от тяжести и исхода СПОН ($p < 0,001$, тест Краскелла–Уоллиса). Парное сравнение в группах методом Манна–Уитни выявило различия между группами Mod и Sev, Sev и Let ($p < 0,01$), различий между группами Mod и Let нет ($p > 0,05$). На 28-е сутки жизни также получены статистически значимые различия в уровне ретикулоцитов как в относительных, так и в абсолютных показателях в группах новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН ($p < 0,001$, тест Краскелла–Уоллиса). Парное сравнение в группах методом Манна–Уитни выявило различия между группами Mod и Sev, Mod и Let, Sev и Let ($p < 0,01$).

На рис. 2, 3 представлена динамика изменений фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) и индекса продукции ретикулоцитов (PRI) в неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН.

Как показано на рис. 2, у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН (группа Mod), фракция незрелых ретикулоцитов (IRF) на 7-е сутки ниже, чем у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН (группа Sev) и у новорожденных с летальным исходом (группа Let), статистически значимые различия получены между группами Mod и Sev, Mod и Let ($p < 0,01$), различий между группами Sev и Let ($p > 0,05$) нет, тест Манна–Уитни. IRF у новорожденных в группе Mod снижается в динамике ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона). IRF у новорожденных в группе Sev в динамике не изменяется ($p > 0,05$, тест Фридмана). IRF у новорожденных в группе Let значительно снижается в динамике на 15-е сутки жизни ($p < 0,001$, тест Вилкоксона), и низкие значения IRF сохраняются на 28-е сутки жизни, значительно не изменяясь ($p > 0,05$, тест Вилкоксона). На 15-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия по показателю IRF между группами Mod и Sev, Sev и Let ($p < 0,01$), различий между группами Mod и Let нет ($p > 0,05$, тест Манна–Уитни). На 28-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия показателя IRF между группами Mod и Sev, Sev и Let, Mod и Let ($p < 0,01$, тест Манна–Уитни).

Как показано на рис. 3, индекс продукции ретикулоцитов (PRI) снижается в динамике во всех группах новорожденных ($p < 0,05$, тест Фридмана, тест Вилкоксона). Различий по уровню PRI в группах новорожденных на 7-е сутки жизни нет ($p = 0,9$, тест Краскелла–Уоллиса). На 15-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия по показателю PRI между группами Mod и Sev, Sev и Let ($p < 0,05$), различий между группами Mod и Let нет ($p > 0,05$, тест Манна–Уитни). На 28-е сутки жизни выявлены статистически значимые различия показателя IRF между группами Mod и Sev, Sev и Let, Mod и Let ($p < 0,05$, тест Манна–Уитни).

Рис. 4. Микрофотография мазка периферической крови новорожденного Д., 8-е сутки жизни, гестационный возраст 34 нед, подгруппа №2 Let, 1000 МИ, окраска по Романовскому-Гимза. Стрелкой показан макрофаг, фагоцитирующий тромбоциты



Таким образом, анализ показателей эритроидного кроветворения в динамике выявил некоторые особенности у новорожденных в зависимости от тяжести и исхода СПОН. У новорожденных с СПОН на 7-е сутки жизни вне зависимости от тяжести и исхода СПОН различий по уровню ретикулоцитов и индексу продукции эритроцитов не выявлено, однако фракция незрелых ретикулоцитов выше у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН и летальным исходом, что указывает на более выраженную напряженность эритропоэза, чем у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН. В позднем неонатальном периоде у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН показатели эритроидного кроветворения снижаются, в то время как у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН напряженность эритропоэза сохраняется в течение всего неонатального периода: не изменяется в динамике уровень ретикулоцитов и фракция незрелых ретикулоцитов, имеет место только некоторое снижение индекса продукции ретикулоцитов к концу неонатального периода. У новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имеет место выраженное снижение всех показателей эритроидного кроветворения. Учитывая современные представления о патогенезе СПОН как о нарушении баланса системного воспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов [8], следует предполагать, что в группе новорожденных с летальным исходом нарушение баланса системного воспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов было наиболее выраженным. Незрелость иммунной системы и несбалансированность реакций, регулирующих иммунный ответ, характерны для детей, особенно для новорожденных, в том числе родившихся преждевременно [9]. В ряде работ показано, что эритропоэз, имеющий место в физиологических условиях, подвержен ингибирующему влиянию провоспалительных цитокинов [10]. Для компенсаторного противовоспалительного ответа характерна, в частности, активация синтеза интерлейкина 4, являющегося, в целом, по данным ряда авторов, негативным регулятором гемопоэза [8, 11]. Нарушение гемопоэза со снижением клеточности костного мозга и увеличением количества активно фагоцитирующих макрофагов с нарушением нормальной архитектуры костного мозга описано у взрослых пациентов с СПОН [12]. Выявление гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови у пациентов с активацией системного воспалительного ответа описано другими авторами [13].

Следует отметить, что при анализе мазков периферической крови новорожденных с СПОН мы неоднократно выявляли гемофагоцитирующие макрофаги (рис. 4). Выявление гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови новорожденных ассоциировалось с тяжелыми проявлениями СПОН, наличием неонатального сепсиса и летальным исходом. Выявление гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН, вероятно, можно трактовать как формирование неконтролируемого иммунного ответа, при котором активация макрофагов сопровождается гемофагоцитозом клеток крови и их предшественников.

Заключение

Для новорожденных с СПОН вне зависимости от срока гестации в раннем неонатальном периоде имеет место активация эритроидного кроветворения, более выраженная у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН. В позднем неонатальном периоде интенсивность эритроидного кроветворения у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН снижается, а у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН активность эритроидного кроветворения сохраняется в течение всего неонатального периода. У новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде имеет место выраженное снижение всех показателей эритроидного кроветворения, обусловленное, вероятно, формированием неконтролируемого иммунного ответа и дисбалансом между системным воспалительным и системным противовоспалительным ответом.

Литература

1. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных. Вестн. анестезиологии и реаниматологии. 2012; 9: 4: 36–42. / Aleksandrovich Ju.S., Parshin E.V., Pshenishnov K.V. Prognostirovanie rannih ishodov kriticheskikh sostojanij u novorozhdennyh. Vestn. anesteziologii i reanimatologii. 2012; 9: 4: 36–42. [in Russian]
2. Пшениснов К.В. Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке : автореф..... канд. мед. наук. С-Пб.: 2009; 24. / Pshenishnov K.V. Diagnostika i intensivnaja terapija poliorgannoj nedostatochnosti u novorozhdennyh, nuzhdajushhhsja v mezhgospital'noj transportirovke : avtoref..... kand. med. nauk. S-Pb.: 2009; 24. [in Russian]
3. Bestati N., Leteurtre S., Duhamel A. et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. Crit Care. 2010; 14: 6: R202.
4. Strauss R.G. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood Rev. 2010; 24: 6: 221–225.
5. Janota J., Simak J., Stranak Z. et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. Ir. J. Med. Sci. 2008; 177: 1: 11–17.
6. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6: 4: 2–8.
7. Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 720. / L'juis S.M., Bjejn B., Bjeits I. Prakticheskaja i laboratornaja gematologija. M.: GJeOTAR-Media, 2009; 720. [in Russian]
8. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. Curr. Opin Crit Care. 2011; 17: 2: 153–159.
9. Дорофеева, Е.И., Демихов Е.И., Демихова Е.В. и др. Особенности гемостаза у новорожденных детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2013; 1: 44–47. / Dorofeeva, E.I., Demihov E.I., Demihova E.V. et al.

hova E.V. i dr. Osobennosti gemostaza u novorozhdennyh detej. Tromboz, gemostaz i reologija. 2013; 1: 44–47. [in Russian]

10. Morceau F., Dicato M., Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis [Electronic resource]. Mediators Inflamm. 2009; 2009:405016. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830572/> (15.03.2013).
11. Tse K.F., Inayat M.S., Morrow J.K. et al. Reconstitution of erythroid, megakaryocyte and myeloid hematopoietic support function with neutralizing antibodies against IL-4 and TGF β , in long-term bone marrow cultures infected with LP-BM5 murine leukemia virus. Virus Res. 2005; 113: 1: 1–15.
12. Amos R.J., Deane M., Ferguson C. et al. Observations on the haemopoietic response to critical illness. J. Clin Pathol. 1990; 43 : 10: 850–856.
13. Kuwata K., Yamada S., E. Kinuwaki E. et al. Peripheral hemophagocytosis: an early indicator of advanced systemic inflammatory response syndrome/hemophagocytic syndrome. Shock. 2006; 25: 4: 344–350.

Сведения об авторах:

Серебрякова Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Рыжкова А.И. – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинической лаборатории ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

Волосников Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск