

*Е. Н. Альферович, О. А. Платонова, Е. А. Саржевская,  
И. А. Касюк, И. Н. Евстигнеев*

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО АВО-СИСТЕМЕ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
УЗ «6 ГКБ» г. Минска*

*Гемолитическое заболевание плода возникает вследствие образования в крови матери неполных изоиммунных антител к А и В антигенам и перехода их через плаценту к плоду. Наиболее частой несовместимой комбинацией групп крови матери и плода являются: О – А и О – В. В таком случае, гемолитический процесс начинается уже внутриутробно в результате активного плацентарного транспорта материнских изоантител. В качестве пренатальной диагностики необходим иммунологический мониторинг уровня противогрупповых антител и определение их специфичности. В статье проведен клиничко-лабораторный анализ 19 случаев гемолитической болезни по системе АВ0. В нашем анализе мы не установили прямой связи между титрами антител, выявленными в материнской крови и степенью тяжести гемолиза у детей, что обусловлено иммунологическими особенностями антигенов и антител при данном виде конфликта.*

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь, новорожденные, изоммунный гемолиз, клиничко-лабораторные тесты, особенности изоиммунного гемолиза.

*E. N. Alferovich, O. A. Platonova, E. A. Sarzhevskaya,  
I. A. Kasyuk, I. N. Evstigneev*

## MODERN ASPECTS OF THE DIAGNOSIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT OF HEMOLYTIC DISEASE AB0 SYSTEM FOR NEWBORNS

*Hemolytic disease of the fetus occurs due to the formation of incomplete isoimmune antibodies to A and B antigens in the mother's blood and their passage through the placenta to the fetus. The most common incompatible combination of maternal and fetal blood groups are: O – A and O – B. In this case, the hemolytic process begins already in utero as a result of active placental transport of maternal isoantibodies. As a prenatal diagnosis, immunological monitoring of the level of antigroup antibodies and determination of their specificity is necessary. The article provides a clinical and laboratory analysis of 19 cases of hemolytic disease according to the AB0 system. In our analysis, we did not establish a direct relationship between antibody titers detected in maternal blood and the severity of hemolysis in children, due to the immunological features of antigens and antibodies in this type of conflict.*

**Key words:** hemolytic disease, newborns, isoimmune hemolysis, clinical and laboratory tests, features of isoimmune hemolysis.

Несовместимость крови матери и новорожденного по системе АВ0 может привести к изоиммунной гемолитической анемии. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН), несовместимость по АВ0 системе возникает вследствие образования в крови матери неполных изоиммунных антител к А и В антигенам и перехода их через плаценту к плоду. Наиболее частой несовместимой комбинацией групп крови матери и плода являются: О – А и О – В. У матерей с кровью группы О

изоантитела преимущественно представлены 7S-Ig G, которые способны транспортироваться через плацентарную мембрану [4].

Возможность несовместимости по системе АВ0 имеет место в 12–15 % беременностей, но доказательства сенсбилизации плода (положительный прямой тест Кумбса) присутствует только в 3–4 % случаев. Частота гемолитической болезни вследствие несовместимости крови по системе АВ0 всегда была несколько большей, чем по системе резус и состав-

ляла 1:200 – 250 родов [2]. В последние годы отмечается относительный рост данной патологии, равно как и все большую роль играют редкие антигены (Kell, Duffy, E, C и c). Если учесть все случаи ранней желтухи, поражение плода антителами системы ABO наблюдается в 2–3 раза чаще, чем другими антителами. Наиболее часто конфликт развивается при наличии у матери O(I) группы крови, у отца ребенка и самого ребенка – A (II) группы [5, 6], так как A-антиген обладает более сильными антигенными свойствами. Этот факт можно объяснить более высоким титром анти-A-антител по сравнению с титром анти-B-антител. Групповые антитела системы ABO обнаруживаются в эритроцитах зародыша на ранних стадиях его развития – с 5–6 недель беременности.

Риск развития ГБН по ABO системе не увеличивается при последующих родах. Изоантитела существуют у матери от природы, поэтому они не зависят от предыдущего воздействия групповых антигенов несовместимой крови плода.

Конфликт по ABO системе может возникнуть уже при первой беременности, при нарушении барьерной функции плаценты в связи с наличием у матери соматической патологии, гестоза, способствующего развитию внутриутробной гипоксии плода.

Считается, что сенсибилизация к A или B антигенам может иметь место без беременности и гемотрансфузии. Факторами риска являются аллергические состояния, некоторые паразитарные инфекции кишечника у матери во время беременности, изоиммунизация пневмококковой вакциной, дифтерийно-столбнячным анатоксином. Образование антител возможно в результате иммунной стимуляции A и B субстанций, присутствующих в еде и в клеточных стенках грамм-отрицательных бактерий [3]. Таким образом, мы имеем гораздо больше факторов риска развития несовместимости по ABO системе, чем при резус-конфликте. В то же время значительное число детей, имеющих A и B антигены на эритроцитах, рожденные от ABO сенсибилизированных матерей, могут не иметь признаков гемолитической болезни новорожденных, что объясняется:

1. Высокой концентрацией A и B растворенных антигенов плода в тканях плаценты, плазме крови плода, околоплодных водах, что обеспечивает значительную ингибицию анти-A, анти-B антител матери, пересекающих плаценту.

2. Особенности структуры антигенов A и B у новорожденных, которая отличается от таковой у взрослых индивидов, поэтому эритроциты плода связывают малое количество антител, даже если их много.

3. Наибольшей чувствительностью Fc-рецепторов клеток тканей плаценты к IgG1 по сравнению с IgG2. Изучение сывороток беременных женщин показало, что почти все содержат IgG2 анти-A, анти-B антитела, поэтому даже высокие титры IgG2 анти-A или анти-B антител не вызывают тяжелую форму ГБН. Этот факт

объясняет, почему в некоторых случаях у новорожденных наблюдается антигенный титр, а ГБН отсутствует. С другой стороны, бывают случаи, когда при наличии ГБН прямой антигенный титр (проба Кумбса) отрицательный. Это обусловлено присутствием антител анти-A, анти-B IgG3 субкласса, количество которых может быть ниже, чем уровень, выявляемый с помощью ПАГТ.

Для подтверждения диагноза гемолитической болезни плода и новорожденного по ABO системе используют следующие критерии:

1. Наличие клинико-лабораторных доказательств заболевания у новорожденного. Клиническая форма заболевания обычно проявляется лишь после рождения в виде компенсированной мягкой гемолитической анемии с ретикулоцитозом, микросфероцитозом, нормобластозом и патологической желтухой в первые сутки жизни, обусловленной неконъюгированной гипербилирубинемией.

2. Наличие в сыворотке матери аллоантител, специфичность которых установлена.

3. Новорожденный имеет антиген эритроцитов, против которого у матери есть антитела (по результатам фенотипирования эритроцитов).

4. Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) у новорожденного положительный, как правило в первые часы жизни. Следовательно аллоантитела на эритроцитах присутствуют.

5. Результаты исследования элюата с эритроцитов новорожденного показывают, что специфичность их соответствует специфичности аллоантител матери.

До настоящего времени отсутствуют убедительные данные о причине многообразия клинических форм гемолитической болезни. Возможно, оно зависит от компетентности защитных механизмов, способствующих сохранению беременности, индивидуальных в каждом конкретном случае. Учитывая то, что гемолитическая болезнь плода и новорожденного является перинатальным заболеванием, начальная диагностика поражения плода наиболее актуальна. Вопрос о связи титра антител у матери с тяжестью гемолитической болезни плода остается неоднозначным и в настоящее время [5].

Среди неинвазивных методов оценки степени гемолитической активности антител – является метод определения их цитотоксичности (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay ADCC). Впервые этот тест был предложен W. Ouwehand в 1984 г, после чего внедрен в Нидерландах и проводится рутинно, наряду с определением титра антител. ADCC тест является лучшим неинвазивным тестом в оценке тяжести гемолитической болезни [5, 6].

Основными задачами при лечении гемолитической болезни новорожденного любого генеза являются: недопущение появления токсических концентраций непрямого билирубина в крови и своевременная коррекция анемии [1]. Основными эффективными методами снижения непрямого гипербилирубинемии

у новорожденного являются фототерапия, внутривенное введение стандартных иммуноглобулинов и заменное переливание крови. Фототерапию целесообразно начинать, когда уровень билирубина на 85 мкмоль/л ниже показателя, соответствующего показанию к заменному переливанию крови, либо как только установлен диагноз гемолитической болезни новорожденного. При назначении высоких доз внутривенных стандартных иммуноглобулинов можно избежать дальнейшего гемолиза благодаря блокированию Fc-рецепторов эритроцитов. При лечении гемолитической болезни новорожденного внутривенное введение иммуноглобулинов в дозе 800 мг/кг/сутки в течение 3-х дней + фототерапия почти вдвое снижает срок госпитализации и значительно снижает объем трансфузионной терапии. Операция заменного переливания крови, при которой из организма ребенка выводят свободные антитела и билирубин, является одним из эффективных методов лечения, особенно при тяжелой форме гемолитической болезни новорожденных. Показаниями к операции заменного переливания крови являются [1]: 1. Уровень билирубина в пуповинной крови более 76 мкмоль/л, Hb – менее 110 г/л. 2. Прирост билирубина 17 мкмоль/л/час, несмотря на фототерапию в течение 4–6 часов и инфузионную терапию. 3. Почасовой прирост билирубина более 10 мкмоль/л/час при наличии ацидоза и полиорганной дисфункции при уровне коэффициента билирубин (мг %)/альбумин (г %) более 7. 4. Прирост билирубина 8,5 мкмоль/л/час, несмотря на фототерапию при уровне Hb 110–130 г/л.

Нами был проведен анализ 19 историй болезни новорожденных с гемолитической болезнью, обусловленной несовместимостью по ABO-системе, рожденных за период 2018–2019 год в УЗ «6 ГКБ» г. Минска. Во всех случаях имел место конфликт по группе крови: принадлежность группы крови матерей – O(I) резус положительная, а детей – A(II) резус положительная. Всем детям проводился антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса), который имел разную степень выраженности: от слабо положительного до резко положительного, что в дальнейшем не всегда коррелировало со степенью гемолиза. Во всех случаях проведены изогематологические исследования крови матери и ребенка, и выявлены иммунные анти-A антитела в разных титрах от 1:8 до 1:512. У одного ребенка были выявлены аллоиммунные антитела анти-M системы MNS.

Все дети родились доношенными и были разделены по степени тяжести заболевания на три группы. В группе детей с легким течением клиническая картина заболевания проявилась в первые сутки жизни в виде патологической желтухи, обусловленной неконъюгированной гипербилирубинемией, лабораторно признаки гемолиза были слабо выражены: уровень Hb не опускался ниже 180 г/л, ретикулоциты 68 %. Пуповинный билирубин колебался в пределах 47–51 мкмоль/л, почасовой прирост составил

3–4 мкмоль/л/час, к концу первых суток цифра общего билирубина была в пределах 150–172 мкмоль/л. Изоммунный гемолиз был подтвержден низкими титрами иммунных антител к антигену A от 1:8 до 1:16. Поэтому в лечении использовалась только фототерапия общим курсом до 80 часов. К выписке уровень общего билирубина составил 115 мкмоль/л, уровень Hb выше 140 г/л, ретикулоциты 20 %. Все дети были выписаны на 12–14 сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

В группе детей со средне-тяжелым течением гемолитической болезни, желтуха появилась в первые часы жизни и в динамике нарастала. В ОАК на первые сутки средний уровень Hb составил 157 г/л, ретикулоциты 109–123 %. Положительная прямая проба Кумбса была от умеренно положительной до резко положительной. При изогематологическом исследовании крови матери выявлены иммунные антитела анти-A в титре 1:8. Уровень пуповинного билирубина у детей этой группы был значительно выше и составил от 63 до 103 мкмоль/л, почасовой билирубин в первые часы был высоким – 14 мкмоль/л/час. К концу первых суток общий билирубин в среднем был 134 мкмоль/л. Всем детям проводилась консервативная терапия (фототерапия и внутривенный иммуноглобулин (октагам) в максимальных дозах в течение 3-х дней). В двух случаях гемолиз был выраженным, что подтверждала резко-положительная проба Кумбса и снижение Hb до 103–109 г/л на 3–5 сутки жизни. Этим детям была проведена гемотрансфузия отмытыми эритроцитами O(I) группы крови с целью коррекции анемического синдрома. К 18 суткам жизни уровень общего билирубина составлял в среднем 81 мкмоль/л, Hb – 119 г/л, ретикулоциты 9,4–14 %. Начиная с конца второй недели жизни детям, имеющим анемию легкой степени была назначена фолиевая кислота в дозе 0,5 мг/сут. Все дети были выписаны на 18–21 день жизни в удовлетворительном состоянии. При выписке было рекомендовано продолжить прием фолиевой кислоты под контролем ОАК с определением количества ретикулоцитов, БАК 1 в месяц.

В катамнезе, именно у тех детей, которым была проведена гемотрансфузия, Hb к месяцу жизни составил 92–96 г/л, эритроцитов  $2,86 \cdot 10^{12}/л$ , Ht 28 %. Они продолжали получать фолиевую кислоту 0,5 мг/сут. Учитывая высокие цифры сывороточного железа и ферритина препараты железа им не назначали. В возрасте 8–12 недель, по литературным данным, может развиваться более выраженная «физиологическая» анемия.

Тяжелое течение гемолитической болезни имели только четыре ребенка. У всех детей была A(II) резус положительная группа крови. Все дети родились доношенными, трое от повторных беременностей и один от первой беременности. Желтушный синдром отмечен с рождения и в динамике резко нарастал. При этом уровень Hb составил 137 г/л, количество эритроци-

тов  $3,8-10^{12}/л$ , ретикулоцитов 192%. Прямая проба Кумбса была от умеренно положительной до резко положительной. Также проводилось изогематологическое обследование, выявлены АТ анти-А в титрах от 1:16 до 1:512. Среднее значение пуповинного билирубина составило 115 мкмоль/л, с колебаниями в интервале от 96 до 144 мкмоль/л. Почасовой прирост билирубина колебался от 13 до 18 мкмоль/л/час и через 2–3 часа после рождения средняя цифра общего билирубина составляла 168 мкмоль/л за счет неконъюгированного билирубина. Троице детям было показано заменное переливание крови, учитывая очень высокие цифры непрямого билирубина, продолжающийся прирост билирубина на фоне проводимой фототерапии. Компоненты крови для ОЗПК подбирались исходя из вида конфликта: эритроцитарная масса 0(I) резус отрицательная и плазма одногруппная с кровью ребенка в соотношении 2:1, в количестве 3 объемов циркулирующей крови ребенка. Все ОЗПК были проведены без осложнений.

Одному ребенку решено было продолжать только консервативное лечение в виде фототерапии, внутривенного введения октагама. Однако на 2-е сутки жизни, учитывая падение Hb до 116 г/л, эритроцитов  $3,06-10^{12}/л$ , ему была проведена коррекция анемического синдрома отмытыми эритроцитами 0(I) резус отрицательными.

Все дети, которым было проведено ОЗПК, были выписаны на 12–14 сутки жизни в удовлетворительном состоянии, без признаков анемии. Уровень общего билирубина не превышал 98 мкмоль/л, гемоглобин был выше 150 г/л. У ребенка, которому проводилась только консервативная терапия, были более низкие цифры Hb – 105 г/л, выписан он был на 18 сутки жизни, продолжая прием фолиевой кислоты.

### Выводы

1. Всем беременным женщинам с первой группой крови необходимо проводить иммунологический мониторинг с целью выявления противогрупповых иммунных изоантител.

2. В нашем анализе мы не нашли прямой связи между титрами антител, выявленными в материнской крови и степенью тяжести гемолиза у детей. Поэтому в плане прогноза тяжести течения ГБН целесообразно было бы рутинно использовать метод определения степени цитотоксичности антител.

3. В случаях тяжелого течения гемолитической болезни оправдано обменно-заменное переливание крови, несмотря на риски связанные с техникой проведения самой операции. Дети после заменного переливания крови быстрее поправлялись, у них были более низкие цифры билирубина и более высокие показатели гемоглобина и количества эритроцитов. К одному месяцу жизни у них также не было отмечено снижение гемоглобина.

4. Современные подходы к лечению гемолитической болезни новорожденных, включающие фототерапию, внутривенное введение иммуноглобулинов и, в отдельных случаях, ОЗПК позволяют обеспечить хорошие результаты в плане дальнейшего развития ребенка.

### Литература

1. Алгоритм диагностики и лечения резус-иммунизации у беременных и новорожденных (инструкция по применению) / Л. П. Касько, Г. А. Шишко, М. В. Артюшевская [и др.]. – Минск, 2008.
2. Гольдинберг, Б. М. Препедвтика клинической трансфузиологии: вопросы и ответы / Б. М. Гольдинберг. – Минск: Правовая экономика, 2007. – С. 374.
3. Минеева, Н. В. Группы крови человека (основы иммунологии) / Н. В. Минеева. – Санкт-Петербург, 2010. – 360 с.
4. Рооз, Р. Неонатология. Практические рекомендации; пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Процитте. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.
5. Сидельникова, В. М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: Изд-во «Триада-Х», 2004. – 195 с.
6. Levine, H. Serological factor as possible causes in spontaneous abortion / H. Levine // J. Hered. – 1984. – Vol. 34. – P. 71.