

О. А. Платонова, Е. Н. Альферович, Л. В. Грак, И. Н. Евстигнеев,
Ю. И. Семенович, В. Г. Мирзозомогомедова, Е. А. Саржевская

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО, ОБУСЛОВЛЕННАЯ МАТЕРИНСКИМИ АНТИТЕЛАМИ АНТИ-RH"(E)

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

В статье описан редкий клинический случай гемолитической болезни новорожденного, обусловленной материнскими антителами анти-rh"(E). Благодаря иммуногематологическому мониторингу беременной был выявлен патологический титр антител анти-rh"(E). В сроке гестации 25 недель были выявлены антитела в титре 1:256. С целью уточнения

специфичности антител и фенотипирования эритроцитов женщина была направлена в РНПЦ «Гематологии и трансфузиологии». Установлен фенотип эритроцитов: CcDeekk, выявлены антитела системы резус анти- rh^(E) в титре 1:542. В динамике проводился контроль титра антител, наблюдался рост титра. К 32–33 неделе беременности титр составил 1:1024. В настоящее время в РНПЦ «Гематологии и трансфузиологии» используют методы выявления антител к антигенам эритроцитов и установления их специфичности с помощью идентификационных карт. Ребенку сразу при рождении были проведены следующие лабораторные обследования: группа крови матери O(I) Rh положительная и ребенка O(I) Rh положительная (совместимая по группе и резус принадлежности крови), уровень билирубина из пуповинной крови – составил 134 мкмоль/л. Общий анализ крови: Hb = 93 г/л, эритроциты 2×10^{12} /л, лейкоциты $23,2 \times 10^9$ /л, Ht = 29,3%, MCV = 143,6 фл, MCH = 45,6 пг, MCHC = 317 г/дл, тромбоциты 150×10^9 /л, нормобласты 446:100, ретикулоциты 40%. Прямая проба Кумбса положительная. В динамике первых двух часов жизни в биохимическом анализе крови у ребенка общий билирубин составил 179 мкмоль/л, неконъюгированный билирубин 164,1 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина 15 мкмоль/л/час. Учитывая тяжелое течение гемолитической болезни у новорожденного по системе резус, ребенку показано раннее проведение заменного переливания крови не менее двух раз.

Проведено фенотипирование эритроцитов матери и ребенка. Установлена несовместимость крови по E антигену системы резус. Что позволило при совместимой крови матери и ребенка по группе и резус принадлежности своевременно провести лабораторно-диагностические тесты при рождении ребенка, поставить диагноз и провести патогенетическую терапию.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь, антитела анти-rh^(E).

**O. A. Platonova, E. N. Alferovich, L. V. Grak, I. N. Evstigneev,
Yu. I. Semenovich, V. G. Mirzomogomedova, E. A. Sarzhevskaya**

HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN CAUSED BY MATERNAL ANTIBODIES ANTI-RH^(E)

The article describes a rare clinical case of hemolytic disease of a newborn caused by maternal anti-rh antibodies (E). In the gestation period of 25 weeks, antibodies were detected in a titer of 1:256. In order to clarify the specificity of antibodies and phenotyping of erythrocytes, a woman was sent to the Hematology and Transfusiology Research Center. The erythrocyte phenotype was established: CcDeekk; antibodies of the Rh anti-rh^(E) system were detected in a titer of 1:542. In the dynamics was carried out monitoring of antibody titer, an increase in titer was observed. By 32–33 weeks of pregnancy titer was 1:1024. Currently, the RSPC “Hematology and Transfusiology” uses methods to detect antibodies to erythrocyte antigens and to establish their specificity using identification cards. Due to immuno-hematological monitoring of the pregnant woman, a pathological antibody titer of anti-rh^(E) was detected. The following laboratory examinations were carried out immediately at birth: O (I) Rh positive mother’s blood group and O (I) Rh positive baby (group compatible and rhesus-compatible blood) positive, the cord blood bilirubin level was 134 $\mu\text{mol/L}$. Complete blood count: Hb = 93 g/l, erythrocytes 2×10^{12} /l, leukocytes 23.2×10^9 /l, Ht = 29.3%, MSV = 143.6 fl, MCH = 45.6 pg, MCHC = 317 g/dl, platelets 150×10^9 /l, normoblasts 446:100, reticulocytes 40%. The direct Coombs test is positive. In the dynamics of the first two hours of life in a biochemical analysis of the blood of a child, total bilirubin was 179 $\mu\text{mol/L}$, unconjugated bilirubin 164.1 $\mu\text{mol/L}$, hourly increase of bilirubin 15 $\mu\text{mol/L/hour}$. Given the severe course of hemolytic disease in the newborn according to the Rhesus system, the child is shown to have an early replacement blood transfusion at least two times.

Phenotyping of erythrocytes of mother and child was carried out. Blood incompatibility by E rhesus antigen was established. With the compatible blood of mother and child, it was possible to carry out laboratory and diagnostic tests at child birth, to make a diagnosis and to conduct pathogenetic therapy in a group and Rh affiliation in time.

Key words: newborns, hemolytic disease, anti-rh antibodies (E).

Проблема изосерологической несовместимости матери и плода представляет практический интерес для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и трансфузиологов [3–5].

К настоящему времени в литературе имеется множество сообщений, описывающих гемолитическую болезнь новорожденных, обусловленную анти-Rh₀ (D) антителами, образовавшимися у женщин с резус отрицательной кровью, вследствие повторных беременностей и – или гемотрансфузий. Данные многих авторов указывают, что в последние десятилетия достигнуты большие успехи в профилактике развития анти-Rh₀ (D) иммунизации у резус отрицательных лиц путем использования иммуноглобулина анти-Rh₀ (D), применение более качественных и надежных тест-систем и реагентов нового поколения, в том числе и на основе моноклональных антител [2, 3, 5].

Выделено 55 разновидностей антигенов системы Rh, которые выявляются с помощью соответствующих специфических для каждого варианта антисывороток. Установлена частота наиболее распространенных антигенов системы Rh в популяции: Rh₀ (D) – 85,93%, rh'(C) – 70,75%, hr'(c) – 84,05%, rh''(E) – 31,03%, hr''(e) – 96,7% [1].

Наследование резус антигенов определяется серией аллельных генов, расположенных тесно на одной хромосоме, причем гены D и d, C и c, E и e находятся во взаимоисключающих отношениях, т. е. при наличии гена D на хромосоме отсутствует ген d и наоборот. Все три гена одной хромосомы наследуются одновременно. Наследование резус антигенов идет не по отдельным антигенам D, C, e, а целым комплексом антигенов, соединенных вместе «D C e». Принимая во внимание 6 основных аллелей антигенов системы резус, выделяют 8 основных их комбинаций (таблица). Однако различные сочетания антигенов резус встречаются не с одинаковой частотой. Если принять во внимание, что ребенок наследует по одному гену от каждого родителя, то существует по крайней мере 36 возможных генотипов системы резус [1].

Таблица. Группы системы Резус

По системе Виннера	По системе Фишера	%
Резус положительные группы (Rh+)		
Rh ₀ ⁺	CcDEe, CCDEe, CcDEE, CCDEE	16,11
Rh ₀ ⁺	CcDee, CCDee	53,20
Rh ₀ ⁺	ccDEe, ccDEE	14,58
Rh ₀ ⁺	ccDee	2,05
Резус отрицательные группы (Rh-)		
rh	ccdde	12,36
rh'	Ccdee, CCdee	1,36
rh''	ccddEe, ccddEE	0,26
rh', rh''	CcddEe, CCddEe, CcddEE, CCddEE	0,08

По данным ведущих мировых центров сенсibilизация женщин репродуктивного возраста по антигенам системы резус встречается: анти-D – 25%, анти-C – 7, анти-E – 18, анти-c – 6% [2, 5].

Благодаря исследованиям генетической природы антигенов системы резус в настоящее время разработаны технологии, которые позволяют определить резус принадлежность плода по анализу материнской крови (по генам плода в материнской крови), а также по анализу клеток амниотической жидкости. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – основной метод для диагностики резус принадлежности. Для определения антигенов и антител системы резус существует целый ряд различных методов. Полные антитела выявляют методом агглютинации в солевой среде. Неполные антитела выявляют желатиновым методом, реакцией с применением полиглобулина, а также антиглобулиновым тестом (реакция Кумбса). Непрямую реакцию Кумбса используют для выявления антител в сыворотке крови у беременных женщин. В настоящее время наряду с применением вышеуказанных методов в РНПЦ «Гематологии и трансфузиологии» дополнительно используют методы выявления антител к антигенам эритроцитов и установления их специфичности с помощью идентификационных карт. Это позволяет провести диагностику не только иммунологического конфликта, обусловленного несовместимостью по антигену Rh₀ (D) системы резус, а также определить несовместимость крови матери и плода по системам Kell, Kidd, MNSs и другим антиэритроцитарным антигенам [1, 4].

Чаще указанные антитела образуются у лиц с резус положительной кровью в результате гемотрансфузий и или повторных беременностей.

В данной статье мы приводим редкий случай несовместимости крови матери и новорожденного обусловленного материнскими антителами анти-rh''(E).

Беременная женщина М., 29 лет, поступила в «УЗ 6-я ГКБ» г. Минска в отделение патологии беременных, вследствие патологического протекания беременности. Из анамнеза установлено: беременность 2, роды 2. Первая беременность закончилась рождением доношенного ребенка. Гемотрансфузиологический анамнез не отягощен. При обследовании в первом триместре беременности: группа крови O(I) Rh-положительная, аллоиммунных антител системы резус не обнаружено. Однако при повторном обследовании в сроке гестации 25 недель были выявлены антитела в титре 1:256. С целью уточнения специфичности антител и фенотипирования эритроцитов женщина была направлена в РНПЦ «Гематологии и трансфузиологии». Установлен фенотип эритроцитов: CcDeek, выявлены антитела системы резус анти-rh''(E) в титре 1:542. В динамике проводился контроль титра антител, наблюдался рост титра. К 32-33 неделе беременности титр составил 1:1024. Женщина консультирована в Минском городском кон-

сультативно-диагностическом центре гематологом. Рекомендован контроль титра антител в динамике через 10–14 дней. В случае гемотрансфузии показан индивидуальный подбор компонентов крови. В 35 недель беременности женщина госпитализирована с целью оценки состояния плода и решении вопроса о родоразрешении. По данным УЗИ плода и доплерографии сосудов маточно-плацентарной системы выявлено: многоводие, ХФПН, нарушение МППК 1а степени. Однако диссонанса в кровотоках маточно-плацентарно-плодового комплекса не выявлено. Учитывая степень сенсибилизации по резус анти- rh"(E), титр антител 1:1024 рекомендовано родоразрешение в сроке гестации 37–38 недель.

Роды произошли в сроке гестации 261 день через естественные родовые пути. Родился доношенный мальчик с массой тела 3610 г, 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. При рождении состояние тяжелое, обусловленное желтушным и анемическим синдромом. Сразу из родзала ребенок переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации. С первых часов жизни отмечается гепатоспленомегалия. В течение первых суток появились петехии на коже лица и живота.

Учитывая признаки сенсибилизации у матери ребенку сразу при рождении были проведены следующие лабораторные обследования: группа крови матери O(I) Rh положительная и ребенка O(I) Rh положительная (совместимая по группе и резус принадлежности кровь), уровень билирубина из пуповинной крови – составил 134 мкмоль/л. Общий анализ крови: Hb = 93 г/л, эритроциты $2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $23,2 \times 10^9/л$, Ht = 29,3%, MCV = 143,6 фл, MCH = 45,6 пг, MCHC = 317 г/дл, тромбоциты $150 \times 10^9/л$, нормобласты 446:100, ретикулоциты 40%. Прямая проба Кумбса положительная.

В динамике первых двух часов жизни в биохимическом анализе крови у ребенка общий билирубин составил 179 мкмоль/л, неконъюгированный билирубин 164,1 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина 15 мкмоль/л/час. КОС – признаки респираторного ацидоза. Гемостазиограмма компенсированна.

Учитывая, что в данном случае имеет место совпадение группы крови и резус принадлежности в «системе мать –ребенок», с целью уточнения фенотипа эритроцитов ребенка анализ крови был направлен в ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Получен результат: группа крови O(I) Rh положительная, выявлены аллоиммунные антитела анти-rh"(E) системы резуси аутоиммунные антитела IgG, ПАТ 1:300. Фенотип эритроцитов ребенка: CcDEe. Рекомендовано переливать эритроцитные компоненты крови по индивидуальному подбору.

Таким образом, на основании несовместимости крови матери и ребенка по антигену E системы резус, наличию материнских антител системы резус

анти- rh"(E) в титре 1:1024, выраженному желтушно-анемическому синдрому, гепатоспленомегалии при рождении у ребенка, а также признаков врожденной изоиммунной гемолитической анемии, патологическому почасовому приросту билирубина в первые часы после рождения был сформулирован клинический диагноз:

Основной: Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, изоиммунная несовместимость крови по антигену E системы резус, желтушно-анемическая форма, тяжелое течение.

Осложнения: ДН I ст. Гепатоспленомегалия. Перинатальное нарушение функции ЦНС 1–2 ст, острый период, синдром угнетения.

Сопутствующий: Морфо-функциональная незрелость, обусловленная укороченным сроком гестации.

Учитывая тяжелое течение гемолитической болезни у новорожденного по системе резус, о чем свидетельствовали следующие лабораторные параметры: пуповинный билирубин 134 мкмоль/л, Hb = 93 г/л в при рождении, почасовой прирост 15 мкмоль/л/час, ретикулоцитоз 40%, нормобластоз 446:100 лейкоцитов ребенку показано раннее и не менее двух ОЗПК.

На основании рекомендации трансфузиологов при проведении ОЗПК необходим индивидуальный подбор эритроцитных компонентов крови. В данном случае объем компонентов крови составил 3 ОЦК ребенка (870 мл). Эритроцитарная масса O(I) Rh положительная (отрицательная по E антигену) в объеме 580 мл и плазма АВ (IV) Rh отрицательная в объеме 290 мл.

С первых часов жизни ребенок находился в режиме кювеза, проводился мониторинг параметров жизнедеятельности (ЧД, ЧСС, АД, Sat. O₂, температура), начата консервативная терапия с помощью лампы «Малыш», внутривенное введение октагама в дозе 800 мг/кг, проведение инфузионной терапии в объеме жидкости потребления с целью коррекции уровня гликемии и электролитов под контролем массы тела и почасового диуреза, антигеморрагическая терапия (викасол, этамзилат).

Первое ОЗПК новорожденному проведено через 3 часа после рождения, состояние ребенка стабильное. Достигнуты следующие лабораторные показатели: уровень билирубина 133 мкмоль/л, Hb = 205 г/л, Ht = 60,7%.

Однако в результате своевременно проведенного ОЗПК стабилизировать уровень билирубина не удалось. В динамике отмечен рост билирубина: 220 мкмоль/л, 359 мкмоль/л при этом отмечен синдром сгущения желчи, так как прямая фракция билирубина составила 42,8 мкмоль/л. Проведено повторное ОЗПК на 2-е сутки жизни в объеме 3 ОЦК. На следующие сутки после второго ОЗПК отмечено выраженное снижение тромбоцитов ($27 \times 10^9/л$), в связи с чем проведена трансфузия тромбоконцен-

траты в объеме 54 мл. В динамике выявлен синдром сгущения желчи (прямая фракция билирубина 82 мкмоль/л) и к терапии добавлена урсодезоксихолевая кислота (урсором). С четвертых суток жизни новорожденного отмечено стойкое снижение уровня билирубина (общий билирубин 101 мкмоль/л, прямая фракция 45 мкмоль/л) в крови при адекватном уровне гемоглобина (141 г/л). В дальнейшем состояние с выраженной положительной динамикой.

Ребенок был переведен в специализированное педиатрическое отделение РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом:

Основной: гемолитическая болезнь плода и новорожденного, изоиммунная несовместимость крови по антигену E системы резус, желтушно-анемическая форма, тяжелое течение.

Осложнения: ДН I ст (купир.). Гепатоспленомегалия. Тромбоцитопения (купир.). Синдром сгущения желчи. Перинатальное нарушение функции ЦНС 1-2 ст, острый период, синдром угнетения.

Сопутствующий: морфо-функциональная незрелость, обусловленная укороченным сроком гестации. Высокая группа риска по анемии.

Выводы

1. Таким образом, появились новые возможности по проведению иммуногематологического обследования: выявление антител к антигенам эритроцитов и установление их специфичности с помощью идентификационных карт, а также возможность уточнения фенотипа эритроцитов матери и ребенка. Что позволило всех без исключения женщин на ранних сроках беременности не зависимо от их ABO и Rh принадлежности обследовать на наличие антиэритроцитарных антител. Данные обследования выполняются в ГУ «Республиканский научно-практиче-

ский центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

2. На современном этапе частота проявлений гемолитической болезни новорожденных по резус анти-Rh₀(D) антигену значительно снизилась благодаря проведению анти резус Rh₀(D) иммунопрофилактики. Однако современные методы исследования позволяют диагностировать несовместимость крови матери и плода по другим эритроцитарным антигенам разных систем группы крови. По данным зарубежной литературы частота встречаемости ГБН по другим эритроцитарным антигенам значительно возросла.

3. Современные иммуногематологические биотехнологии позволили в данном клиническом случае своевременно в антенатальном периоде провести диагностику сенсибилизации женщины по эритроцитарным антигенам и типировать фенотип эритроцитов матери и ребенка. Что дало возможность провести лабораторно-диагностические тесты при рождении ребенка, поставить диагноз и провести патогенетическую терапию.

Литература

1. Гольдинберг, Б. М. Пропедевтика. Клиническая трансфузиология. Вопросы и ответы. – Минск, Клиника, 2007. – С. 46–52.
2. Мороков, В. А., Пау И. В., Мороцкая М. Е. Гемолитическая болезнь новорожденного, обусловленная материнскими антителами анти-rh'(E) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 4. – С. 56–58.
3. Мороков, В. А. // Акушерство и гинекология. – 1993. – № 3. – С. 53–55.
4. Сидельникова, В. М., Антонов А. Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Триада X, 2004. – С. 20–31.
5. Avery's Neonatology. – 9th ed / ed. Christine A. Gleson, Sherin U. Devaskar. – Phil., Lond., W. B. Saunders Company, 2012. – 1498 p.