

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

Платонова О.А., Альферович, Е.Н., Грак Л.В.,

Саржевская Е.А., Евстигнеев, И.Н.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска»

Минск, Беларусь

childill2@bsmu.by

*В статье описан редкий клинический случай гемолитической болезни новорожденного, обусловленной материнскими антителами анти-rh"(E). Благодаря иммуногематологическому мониторингу беременной выявлен патологический титр антител анти-rh"(E), который к 32–33 неделе беременности составил 1:1024. У матери O(I) Rh- положительная кровь. Ребенку сразу при рождении были проведены следующие лабораторные обследования: группа крови O(I) Rh- положительная, уровень билирубина из пуповинной крови – составил 134 мкмоль/л, Hb=93 г/л, нормобласты 446:100, ретикулоциты 40%. Прямая проба Кумбса положительная. 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).

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

Platonova O.A., Alferovich E.N., Grak L.V., Sarzhevskaya E.A., Evstigneev I.N.

Belarusian State Medical University,

6<sup>nd</sup> City Clinical Hospital of Minsk

Minsk, Belarus

childill2@bsmu.by

*The article describes a rare clinical case of hemolytic disease of a newborn caused by maternal anti-rh" antibodies (E). Due to the immunohematological monitoring of the pregnant woman, a pathological titer of the anti-rh" (E) antibodies was detected, which by 32–33 weeks was 1:1024. The mother had O(I) Rh-positive blood. The following laboratory examinations were carried out for the child immediately at birth: O(I) blood group Rh-positive, the cord blood bilirubin level was 134  $\mu\text{mol/l}$ , Hb=93 g/l, normoblasts 446:100, reticulocytes 40%. The direct Coombs test is positive. 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 a childbirth, to make a diagnosis and to conduct pathogenetic therapy.*

**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].

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. 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].

По данным ведущих мировых центров сенсибилизация 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 0(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: 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. Женщина консультирована в Минском городском консультативно-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  $2,0 \times 10^{12}/л$ , 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 резус и 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 желтушноанемическому 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.

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. O<sub>2</sub>, 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: 220–359 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 тромбоконцентрата 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».

### **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 АВО и Rh принадлежности обследовать на наличие антиэритроцитарных антител. Данные обследования выполняются в ГУ «Республиканский научно-практический 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) иммунопрофилактике. 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.

### **Список литературы**

1. Гольдинберг, Б. М. Пропедевтика. Клиническая трансфузиология. Вопросы и ответы. – Минск, 2007. – С. 46–52.
2. Мороков, В. А., Рау 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.