

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Шейбак Л.Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Среди важнейших проблем акушерства и неонатологии одно из первых мест занимает проблема иммунологии беременности и родов. Благодаря внедрению профилактики резус-сенсibilизации введением иммуноглобулина ее частота снизилась. Одновременно возрос интерес к редким антигенам. Интенсивное продолжение исследований в этой области подчеркивает значимость пренатальных профилактических мероприятий по предотвращению развития чрезмерной иммунизации плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, сенсibilизация, несовместимость по резус-фактору и группе крови, новорожденный.

Начиная с первых недель беременности, между зародышем и материнским организмом возникают сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые во многом определяют дальнейшее течение беременности, состояние матери, развитие плода и новорожденного ребенка. В ряде случаев иммунологическая несовместимость между матерью и плодом становится причиной тяжелых нарушений эмбриогенеза и постнатального развития.

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) – это пренатальное заболевание, которое вызывается изоиммунизацией в результате несовместимости крови матери и плода. Происходит образование изоантител в организме матери, направленных против эритроцитов ребенка и вызывающих их гемолиз, или резкое торможение их образования [2, 5].

В настоящее время известно 236 антигенов эритроцитов, которые обнаружены в 29 генетически независимых системах [2]. В подавляющем большинстве случаев гемолитическая болезнь плода и новорожденного вызывается сенсibilизацией матери антигенами системы резус и АВ0. Значительно реже она возникает при несовместимости крови матери и плода по другим антигенам.

Согласно теории Фишера-Рейса, имеются 6 Rh-генов, три доминантных гена C,D,E и, соответственно, три рецессивных c,d,e. Наибольшее значение имеет ген D, поскольку он является основной причиной конфликта между матерью и плодом. Антигены других систем (Kell, Duffy, Kidd и пр.), способные вызвать гемолитическую болезнь плода и новорожденного, вызывают иммунизацию в результате переливания крови женщине в разные периоды жизни или могут образовываться при трансплацентарных трансфузиях от плода к матери.

Частота гемолитической болезни вследствие несовместимости крови по системе АВ0 всегда была несколько большей и составляла 1:200 – 250 родов [5, 6]. Если учесть все случаи ранней желтухи, поражение плода антителами системы АВ0 наблюдается в 2-3 раза чаще, чем другими антителами. С тех пор как была внедрена анти-D-профилактика, еще больше возросла относительная частота АВ0-несовместимости, равно как и все большую роль играют редкие антигены (Kell, Duffy, E, C и c). При гетероспецифической беременности развитие гемолитической болезни плода и новорожденного более часто наблюдается при наличии у матери 0(I) группы крови, у отца (и плода) – А (II) группы [7, 9], так как А-антиген обладает более сильными антигенными свойствами. Этот факт можно объяснить более высоким титром анти-А-антител по сравнению с титром

анти-В-антител. Групповые антитела системы АВ0 обнаруживаются в эритроцитах зародыша на ранних стадиях его развития – с 5-6 недель беременности.

В настоящее время патогенез гемолитической болезни представляется следующим. Беременная женщина не имеет того антигена в крови, который есть у ее плода (это может быть определенный антиген группы крови, резус-антиген D и пр.). Ребенок получил этот антиген от отца. Так, например, происходит в том случае, если резус-отрицательная беременная (не имеющая резус-антигена D) вынашивает резус-положительного ребенка (он имеет резус-антиген D, полученный от отца), или в случае рождения у матери с I группой крови ребенка со II или III группой. Это наиболее частые варианты конфликта. Организм женщины начинает вырабатывать специальные белки-антитела против того антигена, который есть у плода и отсутствует у матери. Образовавшиеся антитела проникают через плаценту к ребенку и вызывают гемолиз эритроцитов. Развивающаяся анемия вызывает компенсаторную реакцию организма с возникновением очагов экстремедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалией. Однако в результате превалирования процессов разрушения эритроцитов над гемопоэзом, у плода развивается анемия. Из-за «перегрузки» печени железом, пигментами и развивающегося фиброза нарушается ее функция, особенно синтез белков, что ведет к гипопроteinемии, гипоальбуминемии, гипертензии в портальной и пупочных венах, усилению проницаемости сосудов. Возникающая сердечная недостаточность и увеличение размеров печени являются основными причинами, приводящими к выпотеванию жидкости в ткани и полости, развитию анасарки [1, 4-6].

В случае АВ0-конфликта образование анти-А и анти-В антител класса IgG объясняется иммунизацией А и В подобными антигенами, содержащимися в клеточных стенках бактерий [2]. Известно также, что ряд вакцин в связи с особенностями питательных сред, на которых выращиваются микробные культуры, содержат фактор А. Поэтому сенсibilизация женщин с первой (0) группой крови возникает достаточно часто еще до беременности и вне связи с гемотрансфузией. При внутривенном использовании наркотических препаратов также существует вероятность переноса чужеродных антигенов, что ведет к образованию специфических противогрупповых антител класса IgG [4]. Таким образом, мы имеем более высокий процент поражения новорожденных детей гемолитической болезнью, обусловленной АВ0 несовместимостью, по сравнению с частотой данного заболевания при резус-несовместимой беременности. В то же время

значительное число детей, имеющих А и В антигены на эритроцитах, рожденные от АВ0 сенсibilизированных матерей, могут не иметь признаков гемолитической болезни новорожденных, что объясняется:

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

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

□ Наибольшей чувствительностью Fc-рецепторов клеток тканей плаценты к IgG1 по сравнению с IgG2. Изучение сывороток беременных женщин показало, что почти все содержат IgG2 анти-А, анти-В антитела, поэтому даже высокие титры IgG2 анти-А или анти-В антител не вызовут 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-А, анти-В IgG3 субкласса, количество которых может быть ниже, чем уровень, выявляемый с помощью ПАГТ.

Другими изосерологическими системами крови, с которыми могут быть связаны те или иные формы иммунопатологии беременности женщины, являются системы Келл-Челлано (Кк), Даффи (F α -F β), Кидд (Ik), MNSs, Pp, Лютеран (L α ,L β). Частота Kell-1 сенсibilизации среди акушерских пациентов составляет 0,1% [5]. Анемия плода и новорожденного при Kell-гемолитической болезни не связана с гемолизом эритроцитов, а обусловлена уникальной способностью антител подавлять эритропоэз плода [8].

Как показали многочисленные исследования, эритроциты плода определяются в материнском кровотоке в III триместре беременности довольно регулярно, но иммунизация не всегда наступает. Критический уровень или доза антигена, необходимая для образования иммунного ответа у беременных, намного выше, чем у небеременных женщин (таблица).

Таблица. – Акушерские осложнения, способствующие развитию резус-сенсibilизации (В.М. Сидельникова, 2004)

I триместр	- внематочная беременность - самопроизвольный выкидыш - медицинский аборт
II триместр	- спонтанные и индуцированные прерывания беременности - генетический амниоцентез
III триместр	- роды - амниоцентез - отслойка плаценты - предлежание плаценты - токсикоз второй половины беременности - многоплодная беременность - наружный поворот плода - травма

По мнению большинства исследователей, у женщин наиболее вероятное время получения первичного стимула для иммунного процесса – послеродовой период. Известно, что различные оперативные вмешательства в родах,

особенно ручное отделение последа, кесарево сечение, намного увеличивают трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровь матери [5, 7].

Возможно влияние АВ0 несовместимости на развитие резус-иммунизации. Рождение ребенка с резус-положительной кровью у резус-отрицательной женщины и одновременная несовместимость по системе АВ0 снижает риск иммунизации. По мнению Stern и соавторов (1961), защитное действие АВ0-несовместимости связано с «клональным» соревнованием за антиген [2, 5]. Так, если резус-отрицательному реципиенту с 0(I) группой крови ввести резус-положительную кровь А(II) группы, то вследствие большого содержания антител анти-А в крови реципиента антиген А будет связываться с антителами анти-А и резус-антиген не достигает иммунокомпетентных клеток. Другое объяснение механизма защитного действия АВ0-несовместимости состоит в том, что антитела системы АВ0 разрушают несовместимые клетки в местах ретикулоэндотелиальной системы, где нет иммунокомпетентных клеток, например в печени [10].

Для лабораторного подтверждения диагноза ГБН по системе резус и другим значимым системам антигенов эритроцитов используют следующие критерии:

1. Наличие клинических доказательств заболевания у новорожденного.
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, следовательно, аллоантитела на эритроцитах присутствуют.

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

В МКБ-Х гемолитическая болезнь новорожденного учитывается в рубрике «Отдельные состояния, возникающие в перинатальный период», как вариант резус-иммунизации (P55.0) и АВ0-конфликта (P55.1), а также другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного (P55.8). Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью (P56). Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией (P56.0). Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью (P56.9).

Выделяют три основные формы гемолитической болезни:

- 1) гемолитическая анемия без желтухи и водянки;
- 2) гемолитическая анемия с желтухой;
- 3) гемолитическая анемия с желтухой и водянкой.

Наиболее легкая форма заболевания – гемолитическая анемия без желтухи и водянки. Основным ее симптомом является бледность кожных покровов в сочетании с низким количеством гемоглобина и эритроцитов. Анемия при этой форме развивается не столько по причине гемолиза, сколько в результате торможения функции костного мозга и задержки выхода из него незрелых и зрелых форм эритроцитов.

Наиболее частой формой гемолитической болезни новорожденного является гемолитическая анемия с желтухой. Важнейшими симптомами ее являются анемия, желтуха, гепатоспленомегалия. В развитии заболевания играет роль интенсивность почасового прироста билирубина. При гемолитической желтухе он колеблется от 8,5-17,1 мкмоль/л; у здоровых детей – 3,2 мкмоль/л. Установлено, что параллельно

лизм между нарастанием содержания билирубина в крови и падением концентрации гемоглобина отсутствует. Следовательно, при гемолитической болезни новорожденного увеличение содержания билирубина в крови происходит не только за счет гемолиза, но и в результате поражения печени [6].

Наиболее тяжелая форма гемолитической болезни новорожденного – гемолитическая анемия с желтухой и водянкой. Основные симптомы заболевания – анасарка, асцит, выраженная анемия, менее выраженная желтуха, гепатоспленомегалия, гемодинамические нарушения (гиперволемиа, повышение венозного давления, застой в малом и большом круге кровообращения, сердечно-легочная недостаточность). Часто при этой форме гемолитической болезни наблюдается геморрагический синдром.

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.

Несмотря на развитие новых современных методов оценки состояния плода, до настоящего времени большое значение в антенатальной диагностике гемолитической болезни имеют: акушерский анамнез и динамика титра антител в крови матери. Наличие в анамнезе женщины выкидышей, антенатальной смерти плода, мертворождений при предыдущих беременностях, либо рождение ребенка с гемолитической болезнью должно насторожить врача. Вопрос о связи титра антител у матери с тяжестью гемолитической болезни плода является предметом дискуссии до настоящего времени. Однако наиболее вероятным, по результатам статистического анализа и оценки критического уровня антител в крови у резус-отрицательных женщин, является заключение о том, что величина титра антител в крови матери не имеет решающего значения при определении степени тяжести заболевания плода [5].

Среди неинвазивных методов оценки степени активности антител вызывать гемолиз – метод определения цитотоксичности антител (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay ADCC). Впервые этот тест был предложен W.Ouwehand в 1984 г. [10], после чего внедрен в Нидерландах и проводится рутинно, наряду с определением титра антител. Сущность метода состоит в том, что резус-положительные эритроциты донора метятся радиоактивным хром-51 и смешиваются с неразведенной сывороткой матери. В качестве афферекторных клеток используются моноциты от пула доноров. IgG-сенсibilизированные эритроциты и моноциты смешиваются, центрифугируются и инкубируются при 37°C в 5% диоксиде углерода. После центрифугирования степень цитотоксического лизиса определяется путем подсчета хром-51 активности в супернатанте и выражается как процент лизиса поликлональными анти-D антителами по калибровочной кривой. При уровне ADCC $\leq 10\%$ плод здоров и риска гемолитической болезни нет. При показателях $\geq 50\%$ необходимо использовать не только УЗИ и доплерометрическое исследование, но и инвазивные тесты. По результатам мультилабораторного исследования [5,

8], ADCC тест является лучшим неинвазивным тестом в оценке тяжести гемолитической болезни [5].

При гемолитической болезни плода вследствие гемолиза и анемии изменяется вязкость крови, что формирует определенные гемодинамические изменения, выявляемые при доплерометрии. Наибольшую диагностическую ценность имеет доплерометрическая оценка кровотока в средней мозговой артерии плода, которая является решающей в тактике перехода от неинвазивных методов диагностики к инвазивным [3, 7, 9]. При анемии отмечается значительное повышение скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, которая коррелирует с тяжестью анемии при гемолитической болезни плода.

Из инвазивных методов можно использовать трансабдоминальный амниоцентез с целью забора околоплодных вод для исследования содержания билирубина, общего белка и глюкозы. Данные показатели при гемолитической болезни у плода повышены. Исследование крови плода, полученной путем кордоцентеза – внутриматочная пункция сосудов пуповины плода под ультразвуковым контролем, – позволяет перейти от инвазивного диагностического мероприятия к оперативному лечению плода путем переливания крови.

Лечение гемолитической болезни может проводиться в антенатальный и постнатальный периоды. Целью антенатального ведения является идентификация тяжелых форм заболевания и их лечение до оптимального времени родоразрешения. Показан положительный эффект плазмафереза для коррекции гипериммунных нарушений у женщин с высокой степенью резус-сенсibilизации. Определенное значение при этом имеет число операций плазмафереза, их системность, а также общий объем эксфузии плазмы. Происходит некоторое временное истощение продукции резус-антител.

Используется введение иммуноглобулина анти-Rh (D) беременным женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови, имеющим риск сенсibilизации резус-положительными эритроцитами плода. Профилактика выработки антител эффективна при соблюдении двух правил:

1. Иммуноглобулин анти- Rh (D) должен быть введен до того, как началась иммунизация.
2. Иммуноглобулин анти- Rh (D) должен быть введен в адекватной дозе.

Профилактическая доза иммуноглобулина анти-Rh(D), вводимая после родов, составляет в разных странах 100-300 мкг. Считается, что этого количества достаточно для предотвращения выработки антител при попадании в организм матери до 30 мл крови плода. При увеличении объема трансплацентарной трансфузии необходимо повышать дозу вводимого иммуноглобулина анти- Rh(D). Для оценки количества эритроцитов плода в кровотоке матери используют тест Клейнхауер-Бетке. Сроки введения и доза иммуноглобулина анти-Rh(D) во время беременности регламентируются нормативными документами для каждой страны.

При лечении гемолитической болезни новорожденного любого генеза необходимо решать две основные задачи: недопущение токсических концентраций непрямого билирубина в крови и своевременная коррекция анемии [1]. На современном этапе с позиций доказательной медицины можно выделить три эффективных метода снижения непрямого гипербилирубинемии у новорожденного:

1. Фототерапия.

2. Внутривенное введение стандартных иммуноглобулинов.

3. Заменное переливание крови.

Суть метода фототерапии заключается в том, что для снижения уровня неконъюгированного билирубина и уменьшения его кишечно-печеночной циркуляции в организме новорожденного его тело подвергают воздействию излучения ламп с диапазоном длины волны 480-58 нм. Спектр световых лучей данных ламп соответствует спектру поглощения билирубина. При светолечении в большой концентрации образуется люмирубин – водорастворимый фотоизомер, который не оказывает нейротоксического действия, хорошо выводится из организма. 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. Использование иммуноглобулина анти-резус-D новорожденным противопоказано.

Операция заменного переливания крови, при которой из организма ребенка выводят свободные резус-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 бо-

лее 76 мкмоль/л, Hb – менее 110г/л.

2. Прирост билирубина 17 мкмоль/л/час, несмотря на фототерапию в течение 4-6 часов и инфузионную терапию.

3. Почасовой прирост билирубина свыше 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.

Современный комплекс терапии гемолитической болезни новорожденных позволяет снизить интенсивность гемолиза (иммуноглобулин внутривенно, заменное переливание), удалить излишки билирубина (заменное переливание, гемосорбция, плазмаферез), уменьшить интенсивность кишечно-печеночной циркуляции (фототерапия, активированный уголь, очистительная клизма). Этот комплекс мер позволяет обеспечить хорошие результаты в плане выхаживания новорожденного и снижения инвалидности.

Однако, учитывая возможность диагностики данного заболевания в антенатальный период, следует проводить тщательное лабораторное тестирование беременных женщин при обращении в женскую консультацию. Раннее выявление иммунологического конфликта позволит снизить вероятность развития тяжелых форм гемолитической болезни у новорожденного и выбрать наиболее рациональную тактику ведения беременности.

С учетом большого значения прехищующей сенсibilизации в патогенезе гемолитической болезни новорожденного, а также наличия иммунологических механизмов развития заболевания каждую девочку следует рассматривать как будущую мать, поэтому переливание крови и ее препаратов должно проводиться только по жизненным показаниям.

Литература

1. Алгоритм диагностики и лечения резус-иммунизации у беременных и новорожденных (инструкция по применению). Касько Л. П., Шишко Г. А., Артюшевская М. В. и др. // Минск, 2008.

2. Минеева, Н. В. Группы крови человека (основы иммунологии) / Н. В. Минеева – Санкт-Петербург, 2010. – 360 с.

3. Михайлов, А. В. Внутриматочные переливания крови плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни / А. В. Михайлов, Н. М. Константинова, Т. В. Пигина // Акуш. и гинек. – 1990. – №7. – С. 41-44.

4. Рооз, Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.

5. Сидельникова, В. М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М., Издательство «Триада-X», 2004. – 195 с.

6. Таболин В. А. Гемолитическая болезнь новорожденных : автореф. дис. . д-ра мед. наук / В. А. Таболин М., – 1964. – 44 с.

7. Levine H. Serological factor as possible causes in spontaneous abortion / H. Levine // J. Hered. – 1943. – Vol.34. – P. 71.

8. Moise K. Non-anti D antibodies in red-cell alloimmunization / K. Moise // Europ. J. Obst. Gynec. and Reprod. Biology – 2000. – Vol. 92, №1. – P. 75-81.

9. Shyrin S. B. Hematologic problems in the fetus and

Literatura

1. Algoritm diagnostiki i lecheniya rezus-immunizacii u beremennyx i novorozhdennyx (instrukciya po primeneniyu). Kasko L. P., Shishko G. A., Artyushevskaya M. V. i dr. // Minsk, 2008.

2. Mineeva, N. V. Gruppy krovi cheloveka (osnovy immunologii) / N. V. Mineeva – Sankt-Peterburg, 2010. – 360 s.

3. Mixajlov, A. V. Vnutrimatochnye perelivaniya krovi plodu kak sposob lecheniya otechnoj formy gemoliticheskoj bolezni / A. V. Mixajlov, N. M. Konstantinova, T. V. Pigina // Akush. i ginek. – 1990. – №7. – S. 41-44.

4. Rooz, R. Neonatologiya. Prakticheskie rekomendacii: per. s nem. / R. Rooz, O. Gencel-Borovicheni, G. Prokitte. – M.: Med. lit., 2011. – 592 s.

5. Sidelnikova, V. M. Gemoliticheskaya bolezni ploda i novorozhdennogo / V. M. Sidelnikova, A. G. Antonov. – M., Izdatelstvo «Triada-X», 2004. – 195 s.

6. Tabolin V. A. Gemoliticheskaya bolezni novorozhdennyx : avtoref. dis. . d-ra med. nauk / V. A. Tabolin M., – 1964. – 44 s.

7. Levine H. Serological factor as possible causes in spontaneous abortion / H. Levine // J. Hered. – 1943. – Vol.34. – P. 71.

8. Moise K. Non-anti D antibodies in red-cell alloimmunization / K. Moise // Europ. J. Obst. Gynec. and Reprod. Biology – 2000. – Vol. 92, №1. – P. 75-81.

9. Shyrin S. B. Hematologic problems in the fetus and neonate / S. B. Shyrin // Chicago: Mosby- Year book. – 1992.

- neonate / S. B. Shyrin // Chicago: Mosby- Year book. – 1992. – P. 941-946. – R. 941-946.
10. Ouwehand W. H. The activity off IgG-1 and igg-3 antibodies in immunomediated destruction of cell (thesis) / W. H. Ouwehand //Amsterdam: Univ. of Amsterdam. – 1984. – P. 87–114. – R. 87–114.

MODERN CONCEPT OF HEMOLYTIC DISEASE FEATURES OF THE FETUS AND NEWBORN

Sheibak L.N.

Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

Immunology of pregnancy and childbirth is considered to be one of most important problems in obstetrics and neonatology. The frequency of the occurrence of this problem due to the introduction of prevention of rhesus sensitization immunoglobulin has decreased. Simultaneously the interest to rare antigens has increased. Intensive further research in this area demonstrated the importance of prenatal preventive measures against the development of excessive fetal and neonatal immunization.

Key words: *pregnancy, sensitization, Rh factor and blood group incompatibility, newborn.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: lsheibak@gmail.com

Поступила 20.12.2014