

DOI: 10.33454/1728-1261-2023-2-22-26
УДК 616.155.194.18-053.1/3-076

Клинический случай редкого гемолитического конфликта при гемолитической болезни новорожденного

Л. И. Бондарь¹, Н. М. Климкович²

¹ КГБУЗ «Перинатальный центр» имени профессора Г. С. Постола министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия
² КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Clinical case of rare hemolytic conflict in hemolytic disease of the newborn

L. I. Bondar¹, N. M. Klimkovich²

¹G. S. Postol Perinatal Center of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia
²Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Л. И. Бондарь – ORCID: 0009-0009-6672-3862; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru
Н. М. Климкович – ORCID: 0009-0009-7852-2945; e-mail: zdravdv@ipkz.khv.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

L. I. Bondar – ORCID: 0009-0009-6672-3862; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru
N. M. Klimkovich – ORCID: 0009-0009-7852-2945; e-mail: zdravdv@ipkz.khv.ru

Резюме

В статье представлены обобщающие данные по патогенезу и иммуногематологической диагностике возможного гемолитического конфликта между матерью и новорожденным (плодом) по эритроцитарным антигенам. Приведены результаты собственных наблюдений случая гемолитической болезни новорожденного по антигенам эритроцитов, редко являющихся причиной гемолитического конфликта между матерью и плодом.

Ключевые слова: беременность, гемолитическая болезнь новорожденных, иммуногематология, алгоритмы диагностики

Abstract

The article presents general data on the pathogenesis and immunohematological diagnosis of a possible hemolytic conflict between the mother and the newborn (fetus) for erythrocyte antigens. The results of our own observations of a case of hemolytic disease of the newborn by erythrocyte antigens, which are rarely the cause of hemolytic conflict between mother and fetus, are presented.

Keywords: pregnancy, hemolytic disease of the newborn, immunohematology, diagnostic algorithms

Гемолитическая болезнь новорожденного – это патологическое состояние, которое обусловлено несовместимостью крови матери и плода по эритроцитарным антигенам. Частота встречаемости гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПиН) в России составляет около 1 %, а показатели перинатальной смертности от данной патологии – 15–16 % [1]. В настоящее время уделяется особое внимание развитию и внедрению новейших технологий для ранней диагностики и профилактики этой гемолитической болезни у новорожденных. Основными задачами диагно-

стики иммуногематологических конфликтов в акушерской и неонатологической практике являются обеспечение иммуногематологической безопасности при проведении гемоконпонентной терапии, а также прогнозирование, профилактика и своевременное лечение в случае выявления гемолитической болезни новорожденного.

Гемолитическая болезнь новорожденно-го (ГБН) может быть вызвана несовместимостью матери и плода по следующим антигенам эритроцитов: системы АВ0, системы резус, по антигенам эритроцитов других систем. Груп-

повые антигены АВ0 представлены в эритроцитах плода уже со 2-го месяца эмбрионального развития, однако наибольшей активности – т.е. чувствительности к соответствующим антителам, они достигают лишь к 2–3 годам жизни ребенка. Агглютинабельная активность доношенных новорожденных составляет лишь 1/5 часть агглютинабельной активности взрослых [1].

В патогенезе ГБН по системе АВ0 отсутствует фактор сенсибилизации, так как антитела к этим антигенам постоянно присутствуют в крови матери. ГБН по системе АВ0 возможна не только для матерей группы 0 (I), но и групп А (II) и В (II).

ГБН по групповой несовместимости встречается довольно редко, так как оболочки и околоплодные воды обладают способностью концентрировать материнские групповые антитела в большей мере, чем Rh-антитела, однако тяжелые формы ГБН преобладают именно при этой форме несовместимости, которые требуют срочного заменного переливания крови.

Резус-фактор представляет собой целую систему антигенов. Наиболее часто встречающиеся антигены: антиген D (Rh) – содержится в крови 85 % людей, антиген С (Rh) – у 70 % людей, антиген Е (Rh) – у 30 % людей.

В патогенезе ГБН по системе резус обязательна сенсибилизация, которая происходит при первой беременности или трансфузии. Выработка антител происходит через 3–5 месяцев и позднее от момента попадания антигенов в кровь. Механизм иммунизации чужеродным для беременной женщины антигеном запускается в результате трансплацентарных геморрагий [1]. Существует понятие «иммунологическая толерантность к резус-фактору»: у резус-отрицательных женщин, родившихся от резус-положительных матерей, редко бывает изоиммунизация при беременности резус-положительным плодом. Агглютинабельность резус-антигенов у 5–6-месячных плодов выше, чем у взрослых. Антигены системы резус, в отличие от антигенов А и В, если и переходят в жидкость в организме, то в очень незначительных количествах, так как эти антигены нерастворимы в воде, в связи с чем сыворотка, плазма, амниотическая жидкость не могут нейтрализовать резус-антитела, проникающие от матери. ГБН может быть связана с несовместимостью крови матери и плода по антигенам системы резус D, С, Е, с, е. Наличие антител к антигенам D, с, Е – наиболее частая причина ГБН по системе резус, одна-

ко конфликт по антигенам С, е может быть реже, но тоже возможен [1].

ГБН по антигенам других систем, таких как система Келл: антиген К, который по частоте распространения занимает третье место и является самой распространенной причинной ГБН. Антиген К представлен уже на клетках – предшественниках эритроцитов. Для антигена К, с присутствием которого тоже может быть связано развитие ГБН, характерно угнетение клеток эритропоэза и развитие тяжелой анемии. При этом, как правило, титр антител невысокий, однако даже при небольших титрах – 1:4, 1:8 – поражение плода чрезвычайно тяжелое.

Более редко ГБН развивается из-за несовпадения плода и беременной по другим групповым системам крови: система Даффи: антиген Fy; система MNSS: антигены M, S, s; система Лютеран: антигены Lu; система Кидда: антигены Jk.

Наличие антиэритроцитарных аллоантител является маркером возможного конфликта матери и плода по эритроцитарным антигенам, а увеличение титра антител определенной специфичности в динамике указывает на вероятный иммунологический конфликт при данной беременности. Прямой корреляции между титром антител и тяжестью гемолитического конфликта не существует. Тяжелые варианты ГБН могут встречаться при небольших титрах (1:2, 1:4), тогда как при больших титрах антител (1:1024) и больше клинические проявления ГБН могут отсутствовать.

Алгоритм первого иммуногематологического обследования женщин при постановке на учет в связи с беременностью включает: а) определение АВ0, Rh(D)-принадлежности, фенотипирование беременной и биологического отца ребенка, при этом рекомендуется использовать гелевую методику; б) скрининг, идентификация и определение титра антител. Это исследование выполняется в непрямом антиглобулиновом тесте с панелью типированных эритроцитов, содержащих не менее трех видов клеток. По результатам обследования беременные распределяются на следующие группы: сенсибилизированные, с наличием антител; несенсибилизированные, у которых антитела не были выявлены.

Среди несенсибилизированных беременных выделяют две группы: а) с низким риском аллоиммунизации (антигены отца ребенка и беременной совместимы); б) с повышенным риском аллоиммунизации, т.е. когда антиге-

ны отца ребенка и беременной несовместимы или отсутствуют данные сведения об отце.

Сенсибилизированным беременным проводится идентификация антител с панелью типированных эритроцитов, содержащей не менее 10 видов клеток, титр антител определяется каждые 4 недели до 28-й недели беременности.

Обследование сенсибилизированных беременных в 28 недель включает: повторное определение АВ0, Rh(D)-принадлежности, при обследовании допускается использование моноклональных антител на плоскости; скрининг, идентификация, определение титра антител.

К несенсибилизированным беременным относят тех, у которых антитела при первом обследовании, а также при повторном скрининге не выявлены. Если у Rh-отрицательной беременной с повышенным риском аллоиммунизации на 28-й неделе антитела в гелевом тесте не выявлены, ей показано назначение иммуноглобулина антирезус (D).

Алгоритм диагностики ГБН следующий: если при повторном скрининге антитела выявлены, то проводят исследование титра антител каждые 14 дней до 36-й недели беременности, а затем каждые 7 дней до родов. Если титр антител не изменяется или нарастает, то возможна ГБН; если титр АТ снижается более чем на две ступени, то ГБН тоже возможна. При этом необходимо срочное сообщение лечащему врачу беременной [3, 4, 5].

Для лабораторной диагностики ГБН образцы крови матери и новорожденного доставляются в лабораторию не позднее двух часов с момента забора. Алгоритм иммунологической диагностики ГБН включает: а) определение АВ0, Rh(D)-принадлежности; б) типирование антигенов эритроцитов матери и ребенка. При этом рекомендуется гелевый метод, так как в образцах пуповинной крови может наблюдаться явление химеризма (т.е. могут присутствовать эритроциты матери) по антигенам эритроцитов.

Обнаружение у ребенка антигена, к которому у матери выявлены антитела, является возможной причиной ГБН, при этом проводится скрининг и идентификация антител у матери, который выполняется в непрямом антиглобулиновом тесте с панелью типированных эритроцитов, содержащих не менее 3 видов клеток. При положительном результате скрининга выполняется идентификация с панелью типированных эритроцитов, содержащих не менее 10 видов клеток. При несовместимости

по АВ0 проводят определение иммунных (IgG) анти-А, анти-В антител в сыворотке матери. Считается, что скрининг аллоиммунных антител к антигенам эритроцитов у новорожденных для установления причины ГБН малоинформативен, так как это материнские антитела, они уже фиксированы на несовместимых эритроцитах ребенка.

Технология интерпретации прямого антиглобулинового теста (ПАГТ) у новорожденного заключается в следующем: при конфликте по АВ0 прямой антиглобулиновый тест с эритроцитами новорожденного обычно отрицателен или слабоположителен, так как антитела системы АВ0 способны фиксировать комплекс, вызывая быстрый лизис эритроцитов; при конфликте по антигенам системы резус или других систем ПАГТ обычно положительный – он отражает наличие антител, фиксированных на эритроцитах ребенка. Положительный результат ПАГТ подтверждает диагноз ГБН, однако и отрицательный результат этот диагноз не опровергает.

Для подтверждения несовместимости по антигенам эритроцитов (кроме АВ0) выполняется непрямой антиглобулиновый тест (НАГТ) между эритроцитами ребенка и плазмой матери. Этот тест используется при невозможности определить наличие у ребенка антигена эритроцитов, к которому у матери обнаружены антитела, а также при неясной специфичности антител [3, 4].

Таким образом, серологические тесты играют ключевую роль в своевременной диагностике ГБН.

Клинический случай

Представляем клинический случай гемолитической болезни новорожденного, обусловленной редкой формой гемолитического конфликта между матерью и плодом.

Пациентка Х. находилась в отделении перинатального центра в феврале 2023 года с диагнозом: беременность 38 недель. Головное предлежание плода. Рубец на матке после двух ОКС. Ожирение I степени. Низкая локализация плаценты.

Из гинекологического анамнеза известно: 2007 год – беременность закончилась нормальными срочными родами; 2009 год – беременность + оперативное кесарево сечение, гипоксия плода; 2012 год – беременность + оперативное кесарево сечение, крупный плод; 2023 год – беременность настоящая.

По данным иммуногематологического обследования выявлено следующее: группа

крови А (II). Резус-фактор Rh (+) положительный. Фенотип С-с+Е+е-К: обнаружены антитела к тест-эритроцитам IDDiaceLL ФГБУ РосНИИГТФМБА России I, III типа, вероятно, к антигенам эритроцитов «е» системы резус, Fy системы Duffy, Le системы Lewis и (или) N системы MNS. Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) отрицателен, аутопроба на геле отрицательна. Данные иммуногематологического обследования биологического отца отсутствуют. Анамнестические данные об исследовании сыворотки пациентки на наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител и последующей идентификации также отсутствуют.

Наличие антиэритроцитарных аллоантител у sensibilizированной многопложавшей женщины при иммуногематологическом обследовании позволило думать о возможном конфликте крови матери и плода по антигенам эритроцитов.

В дальнейшем пациентке в плановом порядке в условиях спинальной анестезии проведена операция кесарева сечения. Родился мальчик с массой 3600 г, длиной 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, приложен к груди на первые сутки. По данным нейросонографии обнаружено внутрижелудочковое кровоизлияние I степени двустороннее, стадия лизиса, ишемический тип артериального церебрального кровотока.

В объективном статусе ребенка были выявлены: субиктеричность кожных покровов I степени, субиктеричность склер, при гистологическом исследовании следа обнаружено наличие оболочек с зеленым оттенком, с сероватыми утолщениями – всё это является косвенными клиническими признаками гемолиза.

Новорожденному было проведено иммуногематологическое обследование, установлено: группа крови 0 (II), резус-фактор Rh (+) положительный, фенотип: С+с+Е+е+К. При определении антиэритроцитарных антител обнаружены антитела к тест-эритроцитам IDDiaceLL ФГБУ РосНИИГТФМБА России I, III типа, предположительно к антигенам эритроцитов «е» системы резус, Fy системы Duffy, Le системы Lewis и (или) N системы MNS. Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) положительна ++++. Однако на пятый день по настоянию родителей ребенок был выписан домой под наблюдение участкового терапевта.

В возрасте одного месяца ребенок вновь поступил в стационар с диагнозом «парапроктит». При лабораторном исследовании обратили на себя внимание следующие лаборатор-

ные показатели: значительное снижение уровня гемоглобина до 114 г/л (норма 124–166 г/л) по сравнению с показателем при выписке – 183 г/л; увеличение показателя общего билирубина до 143,5 мкмоль/л по сравнению с возрастной нормой (до 70 мкмоль/л) за счет увеличения фракции непрямого билирубина; показатель прямого билирубина составил 5,85 мкмоль/л (в пределах референса), печеночные трансаминазы АЛТ и АСТ в пределах нормы: 26,6 и 43,9 Е/л соответственно.

По данным анамнеза и клинического наблюдения, лабораторных исследований, включая иммуногематологические, установлено, что у новорожденного имеет место редкий случай изоиммунизации по антигену эритроцитов «е» системы резус, в связи с чем, а также с учетом клинической классификации ГБН был установлен диагноз: другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного легкой степени, код по МКБ P55.8.

Находясь в стационаре, ребенок был осмотрен неврологом, трансфузиологом. Даны рекомендации по индивидуальному подбору эритроцитосодержащих гемокомпонентов: НАГТ по плазме матери, с обязательным исключением антигена, к которому у матери обнаружены антитела. Назначено адекватное лечение: фототерапия, коррекция анемии.

На фоне лечения уровень билирубина значительно снизился: со 143,5 мкмоль/л до 66,7 мкмоль/л, что еще раз подтвердило правильность диагностики заболевания и его лечения. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

Позитивная динамика показателя билирубина в сторону уменьшения на фоне проводимого лечения еще раз подтвердила правомерность установленного диагноза ГБН, которая проявлялась снижением показателя гемоглобина у месячного ребенка до 114 г/л (референс для этой возрастной группы 124–166 г/л).

Вывод

Таким образом, даже редкие формы изоиммунной гемолитической анемии, возникающие в случае несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, могут встречаться в практической деятельности медицинских специалистов, а своевременная лабораторная диагностика, включая иммуногематологическую, позволяет избежать возможных осложнений при гематологическом конфликте матери и плода, а также обеспечить безопасный менеджмент переливания крови пациенту.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волкова О. Я., Кутьина С. В., Роскова Е. Н. Алгоритмы иммуногематологической диагностики гемолитической болезни плода и новорождённого : метод. рекомендации. СПб. : Ред.-изд. центр ПСПбГМУ, 2018. 36 с.
Volkova OYa, Kutujina SV, Roskova EN. Algorithms for the immunohematological diagnosis of hemolytic disease of the fetus and newborn: guidelines. S. Petersburg. : Publishing Center of PSPbGMU, 2018. (In Russ.).
2. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого: диагностика, лечение, профилактика : учеб. пособие / сост. Н. Н. Володин [и др.] М. : Ред.-изд. центр РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2020. 92 с.
Hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnosis, treatment, prevention: textbook. Volodin NN et al. M.: Publishing Center center of N. I. Pirogov Russian Scientific-Research Medical University, 2020. (In Russ.).
3. История развития новорождённого : статист. учёт. форма № 097/у // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации : онлайн-сервис / АО «Кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/677017356> (дата обращения: 16.05.2023). Режим доступа: свобод.
The history of the development of the newborn: an statistic accounting. form No. 097/y. Electronic fund of regulatory, technical and legal information: online service / JSC «Kodeks». URL: <https://docs.cntd.ru/document/677017356> Accessed May 16, 2023. (In Russ.).
4. Медицинская карта беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях : статист. учёт. форма № 096/у-20 // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации : онлайн-сервис / АО «Кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/566162019/titles/A8A0NH> (дата обращения: 16.05.2023). Режим доступа: свобод.
Medical card of a pregnant woman, a woman in labor and a puerperal woman receiving medical care in a hospital: statistic accounting. form No. 096/y-20. Electronic fund of normative-technical and legal information: online service / JSC «Kodeks». URL: <https://docs.cntd.ru/document/566162019/titles/A8A0NH> Accessed May 16, 2023. (In Russ.).
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ М-ва здравоохранения РФ от 20 окт. 2020 г. № 1130н // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации : онлайн-сервис / АО «Кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/566162019> (дата обращения: 16.05.2023). Режим доступа: свобод.
On the approval of the Procedure for the provision of medical care in obstetrics and gynecology: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 20. 2020 No. 1130n. Electronic fund of regulatory, technical and legal information: online service / Codex JSC. URL: <https://docs.cntd.ru/document/566162019> Accessed May 16, 2023. (In Russ.).