

DOI: 10.33454/1728-1261-2025-3-24-28

УДК 616.155.194.18-053.1-02:616.15-097(571.620)

Случаи гемолитической болезни новорожденного из-за несовместимости по минорным антигенам эритроцитов системы резус в Хабаровском крае

Е. А. Хмелева, О. В. Кожемяко, Е. И. Зейлер

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Резюме

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного до настоящего времени остается одной из актуальных проблем неонатологии и акушерства. В настоящей статье приведены случаи гемолитической болезни новорожденного, возникшие в результате несовместимости по минорным антигенам эритроцитов системы резус (с). Акцентируется внимание на необходимости иммуногематологического обследования беременных женщин независимо от Rh-принадлежности и женщин с отягощенным трансфузионным и акушерским анамнезом для прогнозирования вероятности развития и тяжести гемолитической болезни, оптимизации проведения гемотрансфузионной терапии новорожденному, осуществления подбора гемотрансфузионных сред женщине и ребенку. Показана необходимость дальнейшего изучения и поиска методов диагностики иммунологической несовместимости между матерью и плодом на антенатальном этапе по так называемым минорным антигенам эритроцитов.

Цель настоящего исследования обусловлена потребностью на примере клинических случаев повысить информированность врачей в отношении своевременной диагностики аллоиммунизации, обусловленной несовместимостью матери и плода по редким антигенам эритроцитов в связи с высокой вероятностью развития тяжелой формы ГБН.

Ключевые слова: эритроцитарные антигены, антиэритроцитарные антитела, сенсибилизация, гемолитическая болезнь плода, гемолитическая болезнь новорожденного, обменно-замещающее переливание компонентов крови

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е. А. Хмелева – ORCID: 0009-0000-3118-1252; e-mail: elena.khmeleva@bk.ruО. В. Кожемяко – ORCID: 0009-0000-0153-3982; e-mail: kspk-khv@mail.ruЕ. И. Зейлер – ORCID: 0009-0008-7123-0483; e-mail: elena.zeyle@mail.ru

Для цитирования: Хмелева Е. А., Кожемяко О. В., Зейлер Е. И. Случаи гемолитической болезни новорожденного из-за несовместимости по минорным антигенам эритроцитов системы резус в Хабаровском крае. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2025, 3: 24–28. DOI: 10.33454/1728-1261-2025-3-24-28

Cases of hemolytic disease of the newborn due to incompatibility of minor antigens of erythrocytes of the Rh system in Khabarovsk Krai

E. A. Khmeleva, O. V. Kozhemyako, E. I. Zeyler

Regional Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

Abstract

Hemolytic disease of the fetus and newborn remains one of the urgent problems of neonatology and obstetrics to this day. This article presents cases of hemolytic disease of the newborn that arose as a result of incompatibility of minor antigens of erythrocytes of the Rh (c) system. Attention is focused on the need for immunohematological examination of pregnant women regardless of Rh-affiliation and women with a burdened transfusion and obstetric history to predict the likelihood of development and severity of hemolytic disease, optimize the implementation of hemotransfusion therapy for the newborn, and select blood transfusion media for the woman and child. The need for further study and search for methods for diagnosing immunological incompatibility between mother and fetus at the antenatal stage for the so-called "minor" erythrocyte antigens is shown.

The purpose of this study is due to the need, using clinical cases as an example, to increase physicians' awareness of the timely diagnosis of alloimmunization caused by maternal-fetal incompatibility for rare erythrocyte antigens due to the high probability of developing a severe form of HDN.

Keywords: erythrocyte antigens, anti-erythrocyte antibodies, sensitization, hemolytic disease of the fetus, hemolytic disease of the newborn, exchange-substitution transfusion of blood components

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

E. A. Khmeleva – ORCID: 0009-0000-3118-1252; e-mail: elena.khmeleva@bk.ru

O. V. Kozhemyako – ORCID: 0009-0000-0153-3982; e-mail: kspk-khv@mail.ru

E. I. Zeyler – ORCID: 0009-0008-7123-0483; e-mail: elena.zeyler@mail.ru

To cite this article: Khmeleva E. A., Kozhemyako O. V., Zeyler E. I. Cases of hemolytic disease of the newborn due to incompatibility of minor antigens of erythrocytes of the Rh system in Khabarovsk Krai. Public Health of the Far East. 2025, 3: 24–28. DOI: 10.33454/1728-1261-2025-3-24-28

Актуальность проблемы

В основе гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) лежит иммунологический конфликт, возникающий при сенсибилизации матери антигеном эритроцитов, отсутствующим у нее и имеющимся у плода [1]. Сенсибилизация женщины наступает при попадании эритроцитов плода в ее кровоток при патологически протекающей беременности, во время родов, аборт или при предшествующих трансфузиях. При последующей беременности, если у плода имеется антиген, который вызвал сенсибилизацию ранее, происходит быстрый иммунный ответ, материнские IgG-антитела проникают к плоду через плаценту и вызывают гемолиз его эритроцитов [1]. Уровень гемолиза эритроцитов плода и новорожденного зависит от специфичности и класса антител, их концентрации, а также от количества антигенных детерминант на эритроцитах [2]. Интенсивность гемолиза определяет тяжесть клинической картины заболевания.

Наиболее частой причиной ГБН является гемолиз в результате выработки анти-D-антител у резус-отрицательной матери при беременности резус-положительным плодом [3]. Согласно клиническим рекомендациям, при сопровождении беременности у женщины с отрицательным резус-фактором, если у ее мужа/партнера резус-фактор положительный или неизвестный, осуществляется выявление и мониторинг анти-D-антител в динамике [4]. В конце и после каждой беременности не-сенсибилизированным женщинам вводят иммуноглобулин человека антирезус Rh0(D) для предотвращения сенсибилизации [2, 3]. Если женщина уже иммунизирована, внимание врачей направлено на диагностику и снижение тяжести развития ГБН. Диагностика гемолитической болезни плода осуществляется на основании многоводия у пациентки, анемии и/или водянки плода по данным УЗИ и доплерографии плодового кровотока, иммуногематологического исследования. При необходимости плоду проводят внутриутробные трансфузии, возможно досрочное родоразрешение [3]. Для возможной обменно-замещающей трансфузии

заранее, до родов, делают заявку на станцию переливания крови на эритроциты O(I) резус-отрицательной группы.

ГБН, развившиеся в результате несовместимости по другим антигенам эритроцитов (с, С, Е, е; Kell, Duffy, MNSs, Kidd, Lewis, P, Luth, Xg), считаются редкими [1].

Частота встречаемости антигенов системы резус: D – 85 %, С – 70 %, Е – 30 %, с – 80 %, е – 98 % [2]. При отсутствии любого из минорных антигенов системы резус у женщины и наличии его у плода у матери могут вырабатываться антитела, способные вызвать иммунологический конфликт. Антиген с характеризуется высокой иммуногенностью, и при частоте встречаемости в популяции до 80 % у женщин при его отсутствии на эритроцитах существует вероятность беременности с-положительным плодом.

При рождении ребенка с гемолитической болезнью, вызванной несовместимостью по минорным антигенам эритроцитов, врач-неонатолог может столкнуться с необходимостью проведения экстренной заменной трансфузии новорожденному из-за массивного гемолиза, не имея информации, эритроциты какого фенотипа для ребенка безопасны, так как при выявлении антиэритроцитарных антител их идентификация при наблюдении беременных не регламентирована. Отсутствие идентификации материнских антител потребует проведения срочного иммуногематологического исследования крови матери и ребенка и индивидуального подбора эритроцитов, что увеличивает время до начала трансфузии, усугубляет негативные последствия гемолиза и может привести к билирубиновой энцефалопатии.

Это подтверждают 2 случая тяжелой ГБН, вызванной несовместимостью к антигену с, которые произошли в родильных домах Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре.

В обоих случаях тяжелая форма гемолитической болезни новорожденных с высоким уровнем непрямого билирубина была диагностирована после рождения, что потребовало срочного проведения иммуногематологического исследования, индивидуальных подборов, а затем обменно-замещающих трансфузий.

Цель исследования

На примере клинических случаев повысить информированность врачей в отношении своевременной диагностики аллоиммунизации, обусловленной несовместимостью матери и плода по редким антигенам эритроцитов в связи с высокой вероятностью развития тяжелой формы ГБН.

1-й случай

25.10.2019 в 22.20 в Комсомольский-на-Амуре отдел КГБУЗ «КСПК» поступила заявка на подтверждение группы крови, выявление антиэритроцитарных антител у матери и новорожденного в связи с рождением ребенка с диагнозом «ГБН, неуточненная».

Беременная К., 37 лет, поступила в родильный дом Комсомольска-на-Амуре 24.10.2019 на сроке гестации 37 недель. Группа крови А(II) резус-положительная, фенотип C+CW+**c**-E-e+. Настоящая беременность – третья. Первая беременность закончилась выкидышем. В конце второй беременности проведено кесарево сечение, ребенок здоров. На 30-й неделе настоящей беременности у женщины выявлены антиэритроцитарные антитела II–III типа. Титр антител за период с 30-й по 35-ю неделю варьировал от 1 : 2048 до 1 : 8192. Идентификация антител не проведена.

25.10.2019 при сроке беременности 37–38 недель женщине была проведена операция кесарево сечение. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар – 5–7, гипоксия плода. После рождения ребенка, согласно пояснительной записке заведующего ОРИТН, ему был установлен диагноз «ГБН, неуточненная. Отечная форма». В соответствии с клиническими рекомендациями от 2017 года по жизненным показаниям ребенку было проведено частичное обменно-замещающее переливание крови в течение первых 20–40 минут после рождения эритроцитами O(I) Rh-отрицательной группы крови. Эффекта от трансфузии не было, состояние ребенка ухудшалось, поэтому была сделана заявка в КГБУЗ «КСПК» Комсомольского-на-Амуре отдела на подтверждение групповой и резус-принадлежности матери и ребенка, скрининг антител и индивидуальный подбор эритроцитсодержащих компонентов крови.

В лаборатории краевой станции переливания крови было установлено, что у матери группа крови А(II) резус-положительная, фенотип C+CW+**c**-E-e+, имеются неполные антитела к антигену **c**.

У ребенка (проба крови взята после проведенного частичного ОЗПК) определена группа крови O(I) резус-положительная D+C+**c**+E-e+. Прямая проба Кумбса положительная, выявлены неполные антиэритроцитарные антитела

к антигену **c** в титре 1 : 16. Индивидуальным подбором выбраны совместимые эритроциты O(I) Rh+ CCDee. Переливание резус-отрицательных эритроцитов было противопоказано.

Новорожденному были проведены две обменно-замещающие трансфузии индивидуально подобранных эритроцитов группы крови O(I) резус-положительных CCDee. Ребенок выписан, отдаленные последствия ГБН неизвестны.

2-й случай

31.12.2024 в 14.30 в экспедицию КСПК поступила заявка на эритроциты O(I) Rh-отрицательной группы и свежезамороженную плазму AB(IV) Rh-отрицательной группы для обменно-замещающей трансфузии ребенку Ш., 2-е сутки. Желтуха у ребенка с конца 1-х суток, билирубин от 31.12.2024 – 500 мкмоль/л. Hb 124, количество эритроцитов $3,3 \times 10^{12}$, Ht 38,4 %.

Наличие у ребенка и у матери одноименной группы крови и резус-фактора (O(I) резус-положительная) вызвало сомнение у врача в правильности выбора компонентов крови, о чем была проинформирована медсестра экспедиции. В анамнезе у матери 2 беременности, закончившиеся родами, новорожденные были с небольшими признаками желтухи, обменно-замещающие трансфузии не проводили. В августе 2024 года у женщины выявлены антиэритроцитарные антитела к клинически значимым антигенам системы резус в титре 1 : 16, специфичность антител не установлена. 31.12.2024 в родильном доме у матери и ребенка выявлены антиэритроцитарные антитела с эритроцитами I 2+, с эритроцитами II 3+, III 3+ неустановленной специфичности. Фенотип матери C+**c**-D+E-e+. Фенотип ребенка C+**c**+D+E-e+.

Большая вероятность развития ядерной желтухи из-за высокого уровня билирубина у новорожденного требовала срочного обменно-замещающего переливания компонентов крови с предварительной идентификацией антител и индивидуальным подбором эритроцитов. Разница в фенотипе матери и ребенка позволила предположить, что причиной несовместимости являются анти-**c**-антитела, но в то же время нельзя было исключать наличие и других антиэритроцитарных антител, образовавшихся в результате двух предшествующих беременностей и родов, и переливание эритроцитов O(I) Rh-отрицательной группы было неприемлемо.

Лабораторное исследование крови матери и новорожденного в иммуногематологической лаборатории КГБУЗ «КСПК» подтвердило наличие антител анти-**c** в титре 1 : 32 у ребенка и 1 : 64 у матери и дополнительно выявило у

матери антитела к антигенам Fyb, Jkb. Для обменно-замещающей трансфузии методом индивидуального подбора были выбраны эритроциты O(I) группы, резус-положительные, CCDee. После проведения ОЗПКК ребенок был переведен в перинатальный центр.

Обсуждение

Анализ случаев показал:

- тяжелая ГБН возможна при несовместимости по антигену **c** [2, 5], а также может быть по любому антигену эритроцитов, если он есть у плода и отсутствует у матери;

- обоим женщинам во время беременности был проведен скрининг антиэритроцитарных антител, который дал положительный результат, но не было оценено его значение для прогноза развития иммунологического конфликта крови матери и плода. Наличие антиэритроцитарных антител у женщины должно настораживать на вероятность развития ГБН [2, 5, 6];

- оба случая требовали экстренного обменно-замещающего переливания компонентов крови с предварительным индивидуальным подбором; идентификация антител на этапе сопровождения беременности выявила бы их клиническую значимость и позволила своевременно зарезервировать эритроциты для заменной трансфузии с учетом фенотипа и ускорить индивидуальный подбор [2, 5, 6];

- проведение прямого антиглобулинового теста во втором случае сразу после родов позволило бы оценить ситуацию своевременно, сделать индивидуальный подбор и провести ОЗПК, не дожидаясь подъема уровня билирубина;

- в случае развития у женщин во время родов острого массивного кровотечения им немедленно переливают эритроциты O(I) Rh-отрицательной группы крови, которые всегда находятся в запасе медицинской организации для экстренных случаев, но в данных случаях переливание таких эритроцитов неизбежно вызвало бы гемолиз из-за наличия анти-**c**-антител.

В представленных случаях ГБН была диагностирована несвоевременно из-за неполного лабораторного обследования матери и новорожденного [2] и несовершенства клинических рекомендаций [4].

Получение положительного результата при скрининге антиэритроцитарных антител позволяет сделать предположение о возможном иммунологическом конфликте по антигенам эритроцитов матери и плода. Необходимо выяснить, являются ли материнские антитела иммунным ответом к антигену эритроцитов (по итогам фенотипирования) плода или новорожденного. Положительный прямой антигло-

булиновый тест, проведенный сразу после рождения ребенка, подтвердит наличие антител на эритроцитах новорожденного. Клинические (анемия, желтуха) и лабораторные (уровень и почасовой прирост билирубина) признаки подтвердят наличие или отсутствие ГБН.

В клинических рекомендациях для сопровождения нормальной беременности [4] не упоминается о необходимости скрининга аллоиммунных антител у всех беременных женщин. Определение антиэритроцитарных антител предусмотрено только для женщин с отрицательным резус-фактором, если муж является резус-положительным. В Хабаровском крае скрининг антиэритроцитарных антител проводится у всех беременных женщин, но, как показали оба случая, отсутствует трактовка его положительного результата при сопровождении беременности и отсутствует настоятельность врачей акушеров-гинекологов к развитию иммунологического конфликта по другим, отличным от резус (D), антигенным системам.

Клинические рекомендации «Неонатология, ГБН» [1] фокусируют внимание на ГБН, возникшую из-за иммунологического конфликта преимущественно по резус-фактору (D) и ABO; рекомендуют проводить прямую пробу Кумбса из пуповинной крови только при отсутствии у матери резус-фактора (D); при ГБН, вызванной аллоиммунизацией к другим редким антигенам эритроцитов, рекомендуется индивидуальный подбор донорской крови. Это совершенно верно, но время на его проведение может быть ограничено из-за нарастания билирубинемии и опасности возникновения у ребенка ядерной желтухи. При отечной форме ГБН рекомендуется проведение частичной заменной трансфузии с эритроцитами O(I) Rh-отрицательной группы крови, что и было сделано в первом случае по жизненным показаниям. Данная рекомендация требует уточнения, что переливать ее можно только при ГБН из-за несовместимости по D-антигену.

Выводы

1. Проблема своевременной диагностики иммунизации, обусловленной несовместимостью матери и плода по редким антигенам, является актуальной в связи с высокой вероятностью развития тяжелой формы ГБН.

2. Необходимо внесение в клинические рекомендации обязательного скрининга антиэритроцитарных антител у всех беременных женщин, независимо от резус-принадлежности, женщин с отягощенным трансфузионным и акушерским анамнезом.

3. При выявлении антиэритроцитарных антител необходима настороженность врача

в плане вероятности развития несовместимости матери и плода по редким антигенам эритроцитов.

4. Внедрение идентификации антител позволит прогнозировать выбор фенотипа эритроцитов для возможного заменного переливания компонентов крови новорожденному и/или возмещения массивной кровопотери у матери. Антитела анти-D, анти-с, анти-K ассоциированы со значительными рисками для плода и новорожденного, такими как анемия, желтуха или перинатальная смерть. При выявлении клинически значимых антител (анти-D, анти-с, анти-K) важно получить информацию о фенотипе биологического отца для прогнозирования вероятности, что плод будет иметь соответствующий антиген эритроцитов.

5. Для диагностики ГБП, вероятно, следует изучить вопрос о назначении женщинам с антиэритроцитарными антителами комплекса

исследований, аналогичного тому, который проводится сенсibilизированным беременным женщинам с отрицательным резус-фактором.

6. При положительном результате скрининга антител у матери необходимо проведение прямого антиглобулинового теста новорожденным. Положительный результат ПАГТ до развития желтухи позволит своевременно заказать индивидуальный подбор эритроцитсодержащих компонентов крови и провести ОЗПК.

7. Иммуногематологические исследования женщин с беременностями, отягощенными трансфузионным или акушерским анамнезом плодов и новорожденных, помогают прогнозировать возможность развития и тяжесть гемолитической болезни, своевременно осуществить подбор гемотрансфузионных сред женщине и ребенку, а также оптимизировать проведение им гемотрансфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации по неонатологии (Протоколы) // Министерство здравоохранения Хабаровского края: сайт. URL: <https://zdrav.khv.gov.ru/motherhood-and-childhood/clinical-recommendations-for-neonatology> (дата обращения: 27.04.2025).

Clinical guidelines for neonatology (Protocols) // Ministry of Health of Khabarovsk Krai: website. URL: <https://zdrav.khv.gov.ru/motherhood-and-childhood/clinical-recommendations-for-neonatology>. Accessed: April 27, 2025.

2. Минеева Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. Изд. перераб. и доп. СПб.: Гангут, 2020. 358 с. ил.

Minneeva N. V. Human blood groups. Fundamentals of immunohematology. revised and enlarged ed. St. Petersburg: Gangut, 2020. 358 p. illustrated.

3. Резус-иммунизация. Гемолитическая болезнь плода: клинические рекомендации: утв. 2024 Минздравом РФ: одобрены Науч.-практ. Советом Минздрава РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. М., 2024. – 21 с.

Rhesus immunization. Hemolytic disease of the fetus: clinical guidelines: approved 2024 by the Ministry of Health of the Russian Federation: approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow, 2024. – 21 p.

4. Нормальная беременность: клинические рекомендации: утв. 2023 Минздравом РФ: одобрены Науч.-практ. Советом Минздрава РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. М., 2024. 58 с.

Normal pregnancy: clinical guidelines: approved 2023 by the Ministry of Health of the Russian Federation: approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow, 2024. 58 p.

5. Guideline for investigation and management of red cell antibodies in pregnancy: A British Society for Haematology guideline / F. Regan et al. DOI 10.1111/tme.13098 // *Transfusion Medicine*. 2025. Vol. 35, № 1. P. 3–23.

6. О порядке проведения иммуногематологических исследований у беременных, рожениц, плодов и новорожденных: письмо М-ва здравоохранения и соц. развития РФ от 10.10.2008 г. № 15-4/3118-09. URL: <https://base.garant.ru/4190308/?ysclid=mbemv8iz7r872207850> (дата обращения: 14.05.2025).

On the procedure for conducting immunohematological studies in pregnant women, women in labor, fetuses and newborns: letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 10.10.2008 No. 15-4/3118-09. URL: https://base.garant.ru/4190308/?ysclid=mbemv8iz7r872207850. Accessed: May 14, 2025.