

Ю.В. Петренко<sup>1</sup>, Д.О. Иванов<sup>1</sup>,  
Е.С. Чередникова<sup>2</sup>, И.В. Мызникова<sup>2</sup>

## Анализ течения гемолитической болезни новорожденных с конфликтом по АВ0-системе

<sup>1</sup>Федеральный центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт перинатологии и педиатрии Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлен анализ течения гемолитической болезни новорожденных по АВ0-системе, а также динамика показателей общего билирубина в крови новорожденных с данным заболеванием. Рассмотрена диагностика гемолитической болезни новорожденных с конфликтом по АВ0-системе. Проведена оценка лабораторных и иммунологических показателей в развитии гемолитической болезни по АВ0-системе.

Повышенные уровни титра анти-А или анти-В в крови у матерей выявлены во всех исследуемых случаях АВ0-конфликта. Анти-А-антитела определены в крови у 24 (63,2%) матерей, анти-В-антитела – у 12 (36,8%) матерей. Титр антител более 1:1024 выявлен в крови у 55,2% женщин и менее 1:1024 – у 44,8% женщин. Причем у матерей с уровнем титра антител в крови выше 1:1024 анти-А-антитела выявлены у 15 (75%) женщин и анти-В-антитела – у 5 (25%) женщин. А уровни титра антител в крови менее 1:1024 анти-А и анти-В-антитела диагностированы поровну по 9 (50%) женщин. У большинства матерей (63,2%) в крови выявлены анти-А антитела, что подтверждает большую активность антигена А по сравнению с антигеном В.

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь новорожденных, АВ0-конфликт, уровень общего билирубина, титр антител, прямая проба Кумбса, фототерапия.

**Введение.** Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) – заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови плода и матери по эритроцитарным антигенам. ГБН в России диагностируется приблизительно у 0,6% всех новорожденных [7].

Примерно в 1/3 случаев причиной развития ГБН является иммунологический конфликт по резус-фактору (Rh-ГБН) и в 2/3 случаев конфликт по системе АВ0 (АВ0-ГБН). Другие варианты иммунологического конфликта, по эритроцитарным антигенам Kell, Duffy, MNS, Kidd и др., встречаются значительно реже [2, 3]. Обычно АВ0-конфликт развивается при группе крови матери 0(I) и группе крови плода А(II) или В(III). Известно, что АВ0-конфликт при наличии 0(I) группы крови у женщины, а у плода – А(II), развивается в 2/3 случаев, а при наличии у новорожденных В(III) – в 1/3 случаев. Это обусловлено большей активностью антигена А по сравнению с другими, а также более высоким титром и меньшей молекулярной массой  $\alpha$ -агглютининов у лиц с 0(I) группой крови, что облегчает их прохождение через плацентарный барьер [5, 7].

Ранее тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных были обусловлены изоиммунизацией по Rh-фактору [10, 11]. Однако в связи с широким многолетним профилактическим введением анти-D-иммуноглобулина, снижается частота Rh-несовместимости и, соответственно, гемолитической болезни плода, обусловленной анти-RhD-антителами [4, 6, 12]. В связи с этим, возрастает относительная частота АВ0-несовместимости и регистрация встре-

чаемости более тяжелых и затяжных форм желтух при этом заболевании [12]. Авторы многочисленных исследований [15, 17, 18] указывают на то, что гемолитическая болезнь новорожденных по системе АВ0 протекает в большинстве случаев легко и ее нередко не диагностируют.

Проблема гемолитической болезни, связанной с изоиммунизацией по АВ0-системе, в настоящее время остается актуальной, так как относительно чаще стали регистрироваться среднетяжелые и тяжелые формы при АВ0-конфликте. Несмотря на то, что ГБН по АВ0-системе чаще развивается при А(II) группе крови плода, чем при В(III) группе крови, среднетяжелые и тяжелые формы АВ0-конфликта регистрируются чаще у новорожденных с В(III) группой крови [7].

Особенностью клинических проявлений ГБН по АВ0-системе является то, что заболевание развивается чаще при первой беременности. Желтуха появляется позднее (на 2–3 день жизни), что обусловлено незрелостью рецепторов эритроцитов новорожденных к групповым антиэритроцитарным антителам. Редко бывает увеличение печени и селезенки. Чаще чем при ГБН по резус-фактору наблюдаются постнатальные анемические формы болезни с незначительной желтухой и развитием анемии на 2–3 неделях жизни. Практически не бывает грозных осложнений в виде ядерной желтухи, ДВС-синдрома [2, 8, 15].

Диагностируют гемолитическую болезнь новорожденных по АВ0-системе на основании следующих методов: а – определения группы крови и резус-принадлежности матери и ребенка; б – клинического

анализа крови; в – иммунологического и биохимического исследования; г – выявления титра антител (анти-А или анти-В) в крови матери.

В мазке крови при ГБН обнаруживаются ретикулоцитоз, полихромазия, анизоцитоз, сфероциты, фрагменты разрушенных клеток. Увеличение количества ядерных эритроцитов может ошибочно трактоваться как лейкоцитоз при аппаратном подсчете форменных элементов. Сфероциты гораздо чаще выявляются при гемолитической болезни новорожденных по АВ0-системе. При тяжелом течении в мазке крови могут обнаруживаться шистоциты и эхиноциты [1, 3, 4, 6, 7].

В диагностике ГБН используют прямой (выявление антител, фиксированных на эритроцитах новорожденного) и непрямой (выявление антител в плазме крови) тесты Кумбса. При ГБН по Rh-несовместимости прямая проба Кумбса в большинстве случаев положительна, в то время как при ГБН по АВ0-системе она чаще слабopоложительна или отрицательна. Лишь у 20–40% новорожденных с АВ0-конфликтом проба Кумбса положительна. Это объясняется слабой экспрессией антигенов А и В у новорожденных. Положительная непрямая проба Кумбса мало информативна при конфликте по АВ0-системе [4, 6, 12]. Определение уровня билирубина является самым частым и информативным методом в диагностике гемолитической болезни новорожденного. Причем, по рекомендациям американской академии педиатрии (ААР), клиницист должен ориентироваться на уровень общего билирубина. Не рекомендуется вычитать из этого показателя уровень прямого билирубина, если он не превышает 50% от общего [9, 10].

**Цель исследования.** Анализ течения ГБН с конфликтом по АВ0-системе.

**Материалы и методы.** Проанализировано течение патологической гипербилирубинемии у 68 новорожденных детей. Из них 38 детей с ГБН по АВ0-системе включено в основную группу, 30 новорожденных составили контрольную группу с диагнозом желтуха неясного генеза. Все дети родились в срок, от матерей без отягощенного акушерского анамнеза. Диагноз ГБН по АВ0-системе устанавливался на основании: клинических данных (степени распространенности желтушного окрашивания кожи согласно классификации кожных зон по Крамеру). Результатов иммунологического обследования (выявление титра антител (анти-А или анти-В) в крови матери, определение прямой пробы Кумбса) и лабораторного обследования (повышение уровня ретикулоцитов в мазке крови ребенка, повышение уровня билирубина при биохимическом исследовании крови). ГБН по АВ0-системе у обследуемых детей протекала в желтушной форме и имела легкое течение.

С целью проведения анализа течения патологической гипербилирубинемии у новорожденных ГБН по АВ0-системе основная группа была разделена на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 17 новорожденных с началом развития гемолитической болезни в первые 36 ч. Во вторую подгруппу включен 21 ребенок с развитием ГБН по АВ0-системе со 2–3 суток жизни. Все новорожденные основной и контрольной групп получали только консервативную терапию.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у 44,7% новорожденных основной группы отмечалось распространение желтушного окрашивания кожных покровов (1–5 степени) согласно классификации Крамера, повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови и, соответственно, начало фототерапии (ФТ) в первые 36 ч жизни (рис.).

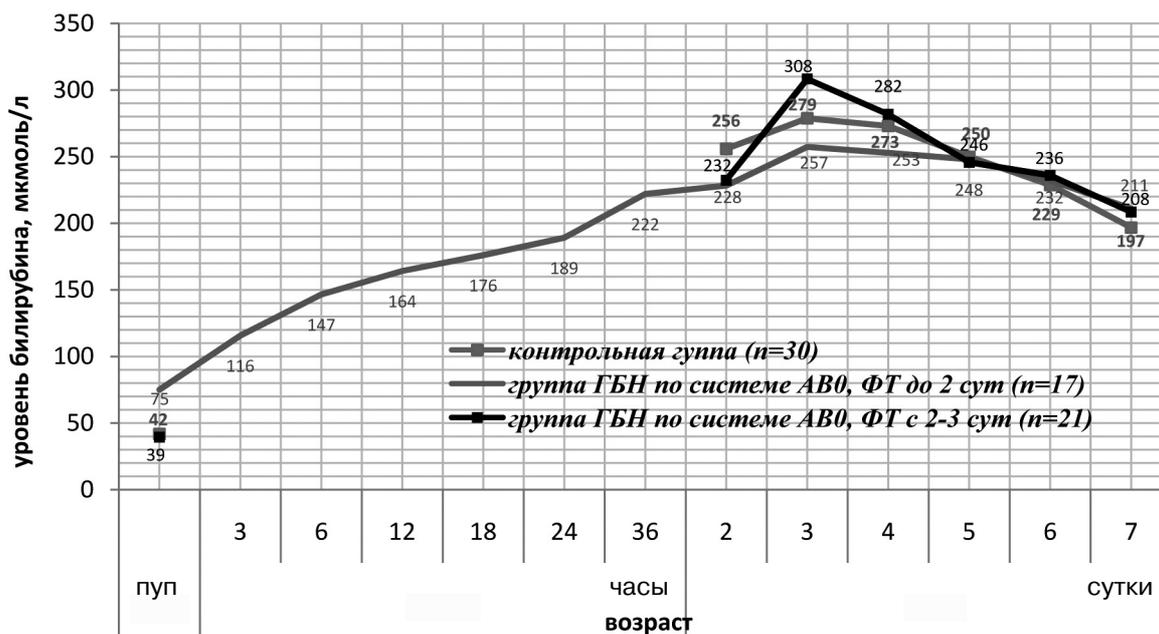


Рис. Динамика средних значений билирубина у обследованных новорожденных

При этом у 11 (64,7%) новорожденных АВ0-ГБН развилась в первые 6 ч жизни, а у 6 (35,3%) – в первые 18–36 ч жизни. У новорожденных с развитием ГБН по АВ0-системе в ранние сроки отмечались высокие титры антител (анти-А или анти-В) в крови их матерей, более 1:1024. Причем из них определение (анти-А) антител отмечено у 12 (70,6%) матерей, а (анти-В) антитела определены у 5 матерей, что доказывает большую активность антигена А по сравнению с антигеном В. Высокий уровень антител в крови матери (более 1:1024), по-видимому, может способствовать раннему развитию ГБН с АВ0-конфликтом.

Со 2–3 суток жизни у 55,3 % обследуемых новорожденных развилась гемолитическая болезнь по АВ0-системе. В зависимости от степени распространения желтухи и уровня общего билирубина в крови им начата ФТ. В контрольной группе детей с проявлением желтухи неясного генеза всем новорожденным ФТ была начата с 3–4 суток, причем, большая часть детей этой группы (73,4 %) получала лечение с 3 суток жизни.

Установлено, что в первой подгруппе у новорожденных с ранним началом АВ0-ГБН на фоне фототерапии отмечалось нарастание общего билирубина в сыворотке крови с максимумом на 3 сутки. Максимальное значение общего билирубина в крови к третьим суткам жизни у этих детей составило  $257 \pm 59,9$  мкмоль/л. У детей второй подгруппы консервативная терапия была начата со 2–3 суток жизни, в зависимости от степени распространения желтухи по Крамеру и уровня общего билирубина в крови. В этой подгруппе отмечалось резкое нарастание общего билирубина в крови с максимумом на 3 сутки. Максимальное значение общего билирубина в сыворотке крови у них составило  $308 \pm 50$  мкмоль/л. В контрольной группе ФТ была начата у большинства новорожденных с 3 суток жизни. Максимальное значение общего билирубина в крови у этих новорожденных достигала  $279 \pm 35$  мкмоль/л.

Максимальный пик значений общего билирубина в крови новорожденных во всех группах пришелся на 3 сутки. Однако максимальное значение общего билирубина в крови новорожденных 2-й подгруппы было значительно выше ( $308 \pm 50$ ) мкмоль/л, чем у новорожденных 1-й подгруппы ( $257 \pm 59,9$ ) мкмоль/л, но мало отличалось от максимального значения общего билирубина в крови у новорожденных в группе контроля ( $279 \pm 35$  мкмоль/л). Это подтверждает факт, что динамика средних значений общего билирубина в крови новорожденных второй подгруппы и контрольной групп, имеет сходную тенденцию. У всех новорожденных основной и контрольной групп показатель общего билирубина в крови нормализовался на 5–6 сутки жизни вне зависимости от начала ФТ.

Выявлено, что в основной группе детей с ГБН по АВ0-системе положительная прямая проба Кумбса была у 47,5% новорожденных, причем реакция в большинстве случаев была слабоположительная, а у 52,6% детей – отрицательная (табл. 1).

На динамику показателей общего билирубина в крови и течение заболевания проба Кумбса отчетливо

Таблица 1

### Диагностические значения исследуемых показателей у детей с ГБН по АВ0-системе

Титр А/т у матери		Прямая проба Кумбса		Ретикулоциты	
менее 1:1024	более 1:1024	положительная	отрицательная	повышение	норма
n=18	n=20	n=18	n=20	n=30	n=8
44,7%	55,2%	47,5%	52,6%	79%	21%

не влияет. Повышенные уровни титра анти-А или анти-В в крови у матерей выявлены во всех исследуемых случаях АВ0-конфликта. Анти-А-антитела определены в крови у 24 (63,2%) матерей, анти-В-антитела – у 12 (36,8%) матерей. Титр антител более 1:1024 выявлен в крови у 55,2 % женщин и менее 1:1024 – у 44,8% женщин. Причем, у матерей с уровнем титра антител в крови выше 1:1024 анти-А-антитела выявлены у 15 (75%) женщин и анти-В-антитела – у 5 (25%) женщин. А уровни титра антител в крови менее 1:1024 анти-А и анти-В-антитела диагностированы поровну по 9 (50%) женщин (табл. 2). У большинства матерей (63,2%) в крови выявлены анти-А-антитела, это подтверждает большую активность антигена А по сравнению с анти-

Таблица 2

### Оценка иммунологических факторов, n=38

А/т матери	Титр А/т		Прямая проба Кумбса	
	менее 1:1024	более 1:1024	положительная	отрицательная
Количество детей	18	20	18	20
Анти А	50%	75%	55,6%	45%
Анти В	50%	25%	44,4%	55%

геном В.

Диагностический уровень ретикулоцитов в мазке крови новорожденных зарегистрирован у 30 (79%) детей с ГБН по АВ0-системе. У 8 (21%) детей отмечались нормальные показатели ретикулоцитов в крови. Также отмечена связь между высоким титром антител в крови матерей и ранним появлением желтухи у детей с ГБН по АВ0-системе.

**Заключение.** Показано, что течение ГБН по АВ0-системе у 44,7% новорожденных имеет раннее начало (в первые 36 ч жизни), что несколько отличается от данных литературы, где указано типичное клинико-лабораторное проявление АВ0-ГБН на 2–3 сутки жизни детей и даже позже [6, 7, 15]. Хотя некоторые авторы [18] также отмечают случаи раннего проявления ГБН с конфликтом-АВ0, указывая на связь с тяжелым течением данного заболевания.

Нами не отмечено существенной разницы в динамике средних значений общего билирубина в крови

новорожденных с развитием ГБН по АВ0-системе со 2–3 суток в сравнении с группой контроля. Несмотря на консервативную терапию максимальные значения общего билирубина в крови всех новорожденных определены на 3 сутки жизни. На фоне ФТ показатели общего билирубина в крови новорожденных во всех группах нормализуются к 5–6 суткам жизни, вне зависимости от начала развития ГБН-АВ0.

Отмечена зависимость между высоким титром антител (анти-А или анти-В) в крови матери (более 1:1024) и ранним началом проявления и течением ГБН по АВ0-системе. [12, 18]. Хотя S.U. Sarici et al. [18], напротив, указывают на отсутствие связи между высоким титром антител в крови матери и течением заболевания по АВ0-системе.

Отчетливой диагностической значимости положительной прямой пробы Кумбса в течении ГБН по АВ0-системе не выявлено, что также подтверждается данными литературы [12, 18]. Только у 47,5 % исследуемых новорожденных прямая проба Кумбса была положительна, причем реакция в большинстве случаев являлась слабopоложительной. У 52,6 % новорожденных она была отрицательна, что также согласуется с мнением других авторов [5, 7, 12].

Окончание ФТ и нормализация показателей общего билирубина в крови новорожденных с ГБН-АВ0 соответствует 5–6 суткам жизни, вне зависимости от начала развития заболевания.

#### Литература

- Ветров, В.В. Аутогемодонорство в родильном доме / В.В. Ветров [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. № 1. С. 65–70.
- Иванов, Д.О. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – № 3. – С. 4–10.
- Иванов, Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.О. Иванов. – СПб: ГПМА, 1996. – 28 с.
- Кувшинова, Л.А. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико-практические аспекты / Л.А. Кувшинова, О.О. Шемякина, Ю.В. Петренко // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. – Т. 1 № 1. – С. 34–39.
- Курзина, Е.А. Показатели клинического анализа крови у новорожденных в период адаптации / Е.А. Курзина, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Ал-мазова. – 2012. – № 1. – С. 56–60.
- Петренко, Ю.В. История гемотрансфузиологии (два первых этапа) Этапы истории переливания крови в акушерстве и педиатрии / Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, Т.А. Федосеева // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. № 2. – С. 78–88.
- Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – № 5. – С. 46–56.
- Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Новости фармакотерапии. – 2000. – № 7. – С. 62–68.
- American academy of pediatrics, provisional committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn / Pediatrics. – 1994. – Vol. 94. – P. 558–565/
- American academy of pediatrics, subcommittee on neonatal hyperbilirubinemia. neonatal jaundice and kernicterus / Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 763–765.
- John, T. Queenan, protocols for highrisk pregnancies, fourth editions, blackwell publishing / T. John. – 2005. – P. 264–346.
- Koenig, J.M. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. In: Christensen RD (ed) / J.M. Koenig // Hematologic problems of the neo-nate. – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – P. 185–207.
- Linn, S. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia / S. Linn // Pediatrics. – 1985. – Vol. 75. – P. 770–774.
- Maisels, M.J. Epidemiology of neonatal jaundice / Maisels M.J., J.F. Watchko // Neonatal jaundice. Monographs in clinical pediatrics. – Amsterdam, the Netherlands: Harwood academic publishers, 2000. – P. 37–49.
- Maisels, M.J. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation / M.J. Maisels [et al.] // Pediatrics. – 1997. – Vol. 99. – P. 612.
- McDonnell, M. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility / M. McDonnell, S. Hannam, S.P. Devane // Arch. dis. child. fetal. neonatal. ed. – 1998. – Vol. 78. P. 220–221.
- Newman, T.B. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization / T.B. Newman [et al.] // Arch. pediatr. adolesc. med. – 2000. – Vol. 154. P. 1140–1147.
- Sarici, S.U. An early (sixth hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high risk population of newborns with ABO incompatibility / S.U. Sarici [et al.] // Pediatrics/ – 2002. – Vol. 109. – P. 53.

Yu.V. Petrenko, D.O. Ivanov, E.S. Cherednikova, I.V. Miznikova

#### Analysis of the hemolytic disease of newborn with conflicts AB0-system

**Abstract.** An analysis of the flow of hemolytic disease of the newborn on the AB0 system is represented in this article, also the dynamics of total bilirubin in the blood of newborns with this disease. Also we considered diagnosis of hemolytic disease of the newborn with the conflict of AB0-system. The evaluation of laboratory and immunological parameters in the development of hemolytic disease of the AB0-system is shown here.

Elevated levels of titers of anti-A or anti-B in the blood of mothers identifying HN in all studied cases AB0-conflict. Anti-A antibodies are identified in the blood of 24 (63,2%) mothers, anti-B antibodies – in 12 (36,8%) mothers. Titer of antibodies detected in a 1:1024 blood in 55,2% of women and less than 1:1024 – in 44,8% of women. With the level of maternal antibody titer levels are higher than 1:1024 anti-A antibodies were detected in 15 (75%) of women and anti-B antibodies – in 5 (25%) women. The levels of antibody titers in the blood less than 1:1024 anti-A and anti-B antibodies are diagnosed equally to 9 (50%) women. The majority of mothers (63,2%) had anti-A antibodies in the blood, which supports the idea of more active activity of antigen A.

**Key words:** hemolytic disease of the newborn, AB0-conflict, direct bilirubin level, antibody titer, direct Coombs, phototherapy.

Контактный телефон: 8 (812) 702-55-66; e-mail: alez1964@yandex.ru