

**Г.М. Савельева
А.Г. Конопляников
М.А. Курцер
О.Б. Панина**



**БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2013

ГЛАВА 1

Этиология и патогенез гемолитической болезни плода и новорожденного

Причиной развития ГБПиН является иммунизация материнского организма эритроцитами плода, содержащими антигены, отсутствующие у матери. Чаще всего это относится к системе резус (95%), реже к системе АВ0 и другим антигенным факторам эритроцитов.

Резус-фактор представляет собой систему аллогенных антигенов человека, независимую от факторов, обуславливающих группы крови системы АВ0, и других генетических маркеров (Lallemand M.A. et al., 2001; Maayan-Metzger A. et al., 2001; Turner M.J. et al., 2003).

Rh₀ (D) является липопротеином, состоящим из мелких субъединиц, расположенных на внутренней поверхности плазменной мембраны эритроцитов, реже — в лейкоцитах и тромбоцитах. Синтез антигенов Rh контролируется генами короткого плеча 1-й пары хромосом. Наличие Rh на мембране эритроцита кодируется шестью генами, сцепленными по три на одной хромосоме. Аллельными являются пары генов, контролирующие антигены D-d, C-c и E-e. Известно 36 возможных генотипов системы резус (Lallemand M.A. et al., 2001; Maayan-Metzger A., 2001; Turner M.J. et al., 2003), однако фенотипически обнаружено меньшее число антигенов, что обусловлено наличием гомозиготных локусов у индивидуума.

Необходимым условием развития ГБПиН является прохождение эритроцитов плода через плацентарный барьер. При этом первое попадание эритроцитов плода, содержащих Rh₀ (D), в кровотоки матери приводит к ее сенсибилизации, то есть к выработке антител, а повторное

может сопровождаться резус-конфликтом, то есть реакцией антиген-антитело, являющейся основой развития ГБПиН.

Известно, что антиген Rh₀ (D) неравномерно распространен среди представителей отдельных рас. Rh₀ (D) чаще встречается среди европейского населения (у 15%), реже — у негроидной (7%) и монголоидной (0,5–2%) рас. Исследования L.P. Rubin, K. Hansen (2003), S. Said, P. McParland (2006) показали, что подавляющее число жителей Азии являются носителями антигена Rh₀ (D), поэтому среди азиаток иммунологические конфликты по Rh-фактору встречаются гораздо реже, чем среди европейек.

Согласно современным представлениям (Кулаков В.И. и соавт., 2002; Хаитов Р.М. и соавт., 2002; Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2004; Avent N.D. et al., 2006), система резус состоит из 6 основных антигенов, обозначаемых по терминологии Фишера как C, c; D, d; E, e; по терминологии Винера — Rh₀, rh', rh'', Hr0, hr', hr''.

По данным Международного общества переливания крови, для обозначения гаплотипов системы Rh в настоящее время применяют систему Фишера: гаплотип Cde обозначается как R1, cDE — R2, CDE — Rz, cDe — Ro, Cde — r', cdE — r'', CdE — Ry, cde — r. Нередко обе номенклатуры используют одновременно (Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2004). В этом случае символы одного из обозначений помещают в скобки, например, Rh₀ (D).

Не вызывает сомнений, что Rh₀ (D) является основным антигеном в системе резус-фактор, имеющим наибольшее практическое значение. В связи с его наличием клиницисты выделяют резус-положительный тип крови. Кровь людей, эритроциты которых лишены этого антигена, относят к резус-отрицательному типу.

Антитела (АТ) к резус-фактору принадлежат к трем классам иммуноглобулинов: IgM, IgG и IgA (Iyer Y.S. et al., 1992; Greenough A. et al., 2001; Ziprin J.H. et al., 2005).

A.D. Schreiber и M.M. Frank (1972) установили, что неполные иммуноглобулины класса М в связи с большой молекулярной массой (900000 Да) не проникают через плаценту и, следовательно, не играют роли в патогенезе гемолитической болезни плода и новорожденного. Наиболее частой причиной заболевания являются легкие полные (молекулярная масса 150000 Да) резус-антитела класса IgG, проникающие через плаценту.

В последние годы (Debbia M. et al., 2005; Eder A.F., 2006; Coghlan G. et al., 2006; Nielsen L.K. et al., 2006) придается значение определению не только титра, но и подклассов анти-D-антител (IgG). Обще-

признанным является факт существования четырех подклассов иммуноглобулинов: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, содержание которых в суммарной фракции IgG составляет соответственно 66, 23, 7 и 4% (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 2003; Pollock J.M., Bowman J.M., 1990; Hadley A.G., Kumpel B.M., 1993; Lawlor G.J. et al., 1995).

Подклассы антител существенно различаются по длине шарнирного участка, которая составляет 5, 12, 62, 12 аминокислот в IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ соответственно (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 2003; Hadley A.G., Soothill P., 2002). Функциональная активность и подвижность подклассов IgG зависит от длины шарнирного участка (Hadley A.G., Kumpel B.M., 1993).

В экспериментальных исследованиях (Оловникова Н.И., Дерюгина Е.И., 1993; Lubenko A. et al., 1994; Lawlor G.J. et al., 1995) установлено, что молекулярная масса IgG₁ меньше, чем масса IgG₃, и это соответственно объясняет более быстрое и раннее проникновение первого подкласса антител через плаценту и появление их в плодовом кровотоке.

В клинической практике показано (Mattila P.S. et al., 1985; Pollock J.M., Bowman J.M., 1990), что у 2/3 беременных с резус-сенсibilизацией сыворотка крови содержит сочетание IgG₁ и IgG₃, у трети — только IgG₁. В то же время Н.И. Оловникова, Е.И. Дерюгина (1993), D. Voak et al. (1994) считали, что наряду с преобладанием IgG₁ и IgG₃, в анти-D-поликлональных сыворотках встречаются и IgG₂, и IgG₄.

Ряд авторов (Nance S.J. et al., 1984; Parinaud J. et al., 1985), исследуя взаимосвязь различных подклассов резус-антител с течением заболевания, обнаружили, что тяжесть ГБП коррелирует с циркуляцией IgG₁. Другие клиницисты (Garner S.F. et al., 1995; Lambin P. et al., 2002) показали, что уровень IgG₁ и IgG₃ в сыворотке матери составляет 90 и 10%, а у плода — 97 и 3%.

Анализ приведенных нами данных (табл. 2) определения подкласса анти-D-антител (у 92) показал, что у пациенток I–IV групп чаще были выявлены изолированно либо IgG₁, либо IgG₃ (у 49 из 54). Сочетание G₁ и G₃ подклассов антител в основном было характерно для беременных V–VII групп (у 36 из 38).

На основании наших данных можно утверждать, что величина титра иммуноглобулинов подклассов G₁ и G₃ коррелирует с тяжестью ГБ, и, следовательно, можно предположить их значимость в патогенезе ГБП.

Немало работ при изучении патогенеза ГБПиН посвящено определению факторов, способствующих проникновению эритроцитов плода в кровотоки матери.

Таблица 2. Подклассы анти-D-антител у пациенток с резус-сенсibilизацией при ГБП различной степени тяжести

Подклассы антител	Группы				
	Здоровые дети с Rh ⁺ - кровью	Гемолитическая болезнь			Всего
		желтушная форма		отечная форма	
		легкое течение	средне-тяжелое и тяжелое течение		
	II	IV	V-VI	VII	
	n=20	n=34	n=34	n=4	n=92
IgG ₁	15 (75%)	24 (70,6%)	—	—	39 (42,4%)
IgG ₃	3 (15%)	7 (20,6%)	2 (5,9%)	—	12 (13%)
IgG ₄ /IgG ₃	2 (10%)	3 (8,8%)	32 (94,1%)	4 (100%)	41 (44,6%)

В 1957 году E. Kleihauer et al., обобщив данные об этиологии и патогенезе ГБ, отметили, что проникновению антител способствуют самопроизвольное и искусственное прерывание беременности, отслойка плаценты до родов. Наиболее часто трансплацентарную трансфузию авторы наблюдали во время родов и, особенно, при оперативных вмешательствах (ручном отделении плаценты, кесаревом сечении). Известно, что иммунизация к резус-фактору может наступить также после внематочной беременности.

Э.К. Айламазян и соавт. (1993) предложили следующую систему оценки степени риска резус-иммунизации (табл. 3).

Таблица 3. Факторы риска резус-сенсibilизации

Фактор риска	Риск иммунизации, %
Самопроизвольный аборт	3–4
Искусственный аборт	2–5
Внематочная беременность	<1
Доношенная беременность (до родоразрешения)	1–2
Роды при совместимости по ABO-системе	16
Роды при ABO-несовместимости	2–3,5
Инвазивные процедуры	1–3
Переливание резус-положительной крови	90–95

Таким образом, наиболее значимым в развитии резус-иммунизации является переливание крови без учета резус-принадлежности, но для отдельно взятой пациентки каждый из указанных факторов может стать причиной первичного попадания в кровоток матери эритроцитов плода, содержащих резус-фактор.