

Чистякова Г.Н., Касаткина Е.В.

## Современный взгляд на проблему иммунологической несовместимости при беременности

Отделение иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

*Chistjakova G.N., Kasatkina E.V.*

### Modern view at the problem of immune incompatibility by pregnancy

#### Резюме

В обзоре проанализированы данные литературы посвященные этиологии и патогенезу гемолитической болезни плода. Представлены перспективные направления диагностики данной патологии.

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь плода и новорожденного, иммунологическая несовместимость, резус-фактор, эритроцитарные антигены

#### Summary

The literature data of the etiology and pathogenesis of hemolytic disease of the fetus are analyzed in this review. The promising directions in the diagnosis of this pathology are also presented.

**Key words:** haemolytic disease of fetus and newborn, immune incompatibility, rhesus-factor, erythrocytic antigens

#### Введение

В структуре важнейших проблем перинатологии ведущая роль принадлежит иммунопатологической беременности. Практически с первых недель беременности между зародышем и материнским организмом возникают сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые определяют не только дальнейшее течение беременности, но и состояние матери, развитие внутриутробного плода и качество здоровья новорожденного ребенка. В ряде случаев иммунологическая несовместимость между матерью и плодом является причиной тяжелых нарушений эмбриогенеза и постнатального развития. В этой связи наибольшее клиническое значение принадлежит гемолитической болезни (ГБ) плода и новорожденного (ГБН) [1, 2, 3]. Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики, лечения и профилактики гемолитической болезни, проблема иммуноконфликта по эритроцитарным антигенам остается актуальной. В течение последних пяти лет заболеваемость ГБН в Российской Федерации сохраняется на одном уровне и составляет 0,6 – 0,8%.

Гемолитическая болезнь новорожденных – заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, в основе которого лежит гемолиз эритроцитов плода и новорожденного под влиянием материнских изоантител [4 - 7].

Первое описание случая гемолитической болезни новорожденного относится еще к 1609г., однако объяснение механизма этого заболевания стало возможным только по-

сле открытия групп крови АВ0 и системы резус-фактора. В 1901г. Карл Ландштейнер в работе «Об агглютинативных свойствах нормальной человеческой крови» впервые сообщил о том, что наличие реакции агглютинации обусловлено присутствием антигенов А и В в эритроцитах и двух соответствующих им антител (агглютининов анти-А и анти-В) в сыворотке. Так были открыты группы крови А, В и С. К группе С были отнесены люди, эритроциты которых не имеют антигенов А и В (в дальнейшем – первая группа крови). В 1906г. Я.Янский подтвердил существование особой группы крови у людей, чьи эритроциты содержали антигены А и В. В 1910 г. В. Мосс вторично открыл IV-ю группу крови и предложил обозначать группы крови человека римскими цифрами. Современная буквенная номенклатура групп была предложена в том же 1910г. Э. Дунгерном и Л. Гиршельдом. В дальнейшем К. Ландштейнер и А. Винер пришли к заключению, что эритроциты человека содержат еще один антиген, аналогичный антигену, имеющемуся у макак резусов – D-антиген, встречающийся у 85% популяции людей белой расы; данный антиген был назван ими резус-фактором. Эритроциты, содержащие D-антиген, было предложено обозначать как резус-положительные (Rh+), а не содержащие D-антиген – как резус-отрицательные (Rh-). С тех пор этот антиген стали называть «резус-фактор» (Rh – фактор), а соответствующий ему антитела – «анти-резус-антитела». В настоящее время известно 25 эритроцитарных групповых систем, объединяющих более 45 антигенов в системе резус и 200 групповых антигенов крови.

Резус-антигены – это группа полипептидов, нерастворимых в жидких средах организма, образующих сложный комплекс, расположенный на внутренней поверхности мембраны эритроцитов, тесно связанный с мембранными полипептидами. Этот комплекс принимает участие в организации мембраны фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, обеспечивает пассивный и активный транспорт катионов  $K^+$  и  $Na^+$ , Na-K-АТФазную активность мембран, обеспечивая нормальную гидротацию эритроцитов. У лиц, лишенных резус-фактора на эритроцитах, развивается резус-дефицитный синдром (Rh-SUPNULL), характеризующийся тяжелой хронической гемолитической анемией.

Антигенная система резус состоит из 6 основных антигенов, синтез которых определяют 2 пары генов, расположенных на первой хромосоме, обозначаемых C, c, D, d, E, e (терминология Фишера) или Rhl, hrl, Rh0, hr0, RhlI, hrlI (терминология Винера). При наличии на эритроцитах хотя бы одного из антигенов C, D, E кровь человека считается резус-положительной, при наличии антигенов d, c, e – кровь считается резус-отрицательной. Наиболее антигенным является фактор D, который встречается в крови у 83-85 % людей, 55 % резус-положительных людей являются гетерозиготами по D-антигену (Dd), 45 % – гомозиготы (DD). Значение этих данных является важным, поскольку 25% детей от резус-отрицательных матерей и резус-положительных отцов будут резус-отрицательными. Кровь резус-отрицательных лиц также обладает антигенными свойствами. Фактор «с» встречается у 85 % людей и является очень мощным антигеном.

Открытие резус-фактора положило начало теории изоиммунной этиологии ГБ плода и новорожденного, сущность которой состоит в следующем: Rh-фактор плода, попадая через плаценту в кровь матери, вызывает образование резус-антител; резус-антитела, в свою очередь, проникают через плаценту в кровоток плода, в связи с чем возникает гемолиз эритроцитов плода и новорожденного. Таким образом, основным условием развития ГБН является несовместимость крови матери и плода, наличие в крови матери антител, направленных против антигена эритроцитов ребенка, отсутствующего у нее.

В подавляющем большинстве случаев ГБ плода и новорожденного вызывается сенсibilизацией матери антигеном системы резус (Rh) (92%) и АВ0 (7%), и редко – другими антигенными системами. В настоящее время частота изоиммунизации по «минорным» антигенам равна или даже превышает частоту аллосенсibilизации к D-антигену, что, возможно, связано с широким внедрением в практику анти- и постнатальной профилактики резус-сенсibilизации антирезус-γ-глобулином в развитых странах мира. По данным Нью-Йоркского центра лечения ГБ, частота сенсibilизации у женщин репродуктивного возраста составляет 1,1% от всех беременностей, из них анти-D – 25%, анти-Kell – 28%, анти-C – 6%, анти-MNS – 6%, анти-Luteran – 2%, анти-Duffy – 7%, анти-E – 18 %, анти-c – 6%, анти-Kidd – 2% [9-16].

Гемолитическая болезнь по антигенам системы АВ0 встречается только у новорожденных от женщин с 0 (I)

группой крови. Сенсibilизация к антигенам А или В может развиваться при переливании или внутримышечном введении (аутогемотерапия) несовместимой по системе АВ0 крови (чего в последнее время практически не бывает) или в результате гетероспецифической беременности при наличии у плода А (II), В (III), АВ (IV) групп крови. Т.е. основным условием для развития АВ0-конфликта должно быть отсутствие у матери антигенов А и В и наличие их у плода. Сенсibilизация к антигенам А и В нередко выявляется у первобеременных женщин как результат вакцинации, при использовании сывороток и вакцин, содержащих сходные с групповыми антигенами вещества, обнаруженные у ряда бактерий, на клетках различных органов (мозг, селезенка, печень, почки) и биологических жидкостях (сперма, слюна, амниотическая жидкость, желудочный сок), либо эти антигены могут попасть в организм с пищей. Поэтому АВ0-ГБН может возникнуть уже при первой беременности в случае нарушения барьерных функций плаценты в связи с наличием у матери патологии, приведшей к гипоксии плода (гестоз, соматическая патология) [19-21].

Антигены системы АВ0 появляются у плода на 5-6 неделе беременности, однако их активность чрезвычайно низкая. Антиген А достигает активности взрослого человека к моменту рождения, а антиген В – только к 1-му году жизни ребенка. Антиген А обладает более сильными антигенными свойствами, поэтому АВ0-ГБН чаще всего встречается при группе крови плода А (II). Антигены А и В являются гликолипидами, расположены на наружной поверхности мембраны эритроцитов, способны растворяться в жидкостях организма. Описанные особенности АВ0-антигенов лежат в основе того, что ГБ по групповой несовместимости развивается антенатально очень редко – иммунные антитела матери связываются антигенами в сыворотке крови, в околоплодных водах и не достигают эритроцитов плода. После рождения ребенка этот механизм защиты исчезает и попавшие в кровоток плода антитела вызывают гемолиз эритроцитов и развитие ГБ в раннем неонатальном периоде. Если ГБН развивается при двойной несовместимости ребенка и матери (и по АВ0, и по Rh), то она, как правило, обусловлена групповыми антигенами и протекает легче. Механизм защитного действия АВ0-несовместимости против резус-иммунизации не совсем ясен. По мнению Woodrow (1968 г.), при попадании в организм реципиента крови, несовместимой по группе и резусу, АВ0-несовместимые эритроциты под влиянием групповых антител быстро удаляются из материнской циркуляции, поэтому резус-антиген не достигает иммунокомпетентных клеток и не имеет возможности стимулировать образование анти-D антител [22].

Из всех клинических форм ГБ, развивающейся в результате несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, наиболее часто и тяжело протекает ГБ при резус-конфликте. Резус-фактор обнаруживается у плода уже в 7-8 недель беременности. К 5-му месяцу внутриутробного развития степень активности резус-антигена в 300 раз превышает агглютинабельную активность взрослого человека. В крови человека есте-

ственные антитела к резус-фактору отсутствуют. Иммуные антирезус-антитела появляются в организме в ответ на попадание резус-антигена. Наличие в крови резус-отрицательных лиц антирезус-антител является показателем сенсибилизации организма к резус-фактору [23-25].

Сенсибилизация может являться следствием двух основных причин – внутривенного или внутримышечного введения несовместимой по резус-фактору крови (при современном уровне службы крови случаи такого рода изоиммунизации единичны) или плодово-материнского трансплацентарного переноса эритроцитов плода в кровотоки матери во время беременности или родов.

Эритроциты плода в III триместре беременности в материнском кровотоке определяются довольно регулярно (выявляются у 45% беременных женщин), однако иммунизация не наступает. Критический уровень или доза антигена, необходимая для вызывания иммунного ответа у беременных, намного выше, чем у небеременных женщин. Поэтому иммунизация наступает только у 1% женщин. Резус-сенсибилизации способствуют нарушение целостности ворсин хориона (гестозы, угроза прерывания беременности, экстрагенитальная патология) и некоторые диагностические процедуры (кордоцентез, амниоцентез, биопсия хориона, редукция эмбрионов). Наиболее часто трансплацентарная трансфузия происходит во время родов, особенно при оперативных вмешательствах (кесарево сечение, ручное отделение последа, наложение акушерских щипцов).

Частота иммунизации зависит от величины трансплацентарного кровотечения, после первой беременности резус-положительным плодом иммунизируется 10% резус-отрицательных женщин. Если сенсибилизация не произошла при первой беременности, то при последующей беременности резус-положительным плодом риск иммунизации также составляет 10%. Рождение ребенка с резус-положительной кровью, не совместимой с кровью матери по системе АВО, снижает частоту резус-сенсибилизации до 3,7%. Самопроизвольное или искусственное прерывание беременности в сроке более 7 недель вызывает иммунизацию у 3% резус-отрицательных женщин.

На развитие сенсибилизации так же влияют группа крови и генотип по резус-фактору у плода, пол плода, иммунологическая толерантность организма матери, снижение иммунной реактивности во время беременности, генетические факторы (примерно у 30-35% резус-отрицательных лиц нет реакции на резус-положительный антиген, они не могут быть иммунизированы).

Какими бы ни были пути развития резус-сенсибилизации, иммунное состояние, возникнув, остается на всю жизнь. У женщины, сенсибилизированной к резус-фактору, уже при первой беременности может развиться ГБ плода [21-23].

Процесс сенсибилизации рассматривается на основании клональной теории Wmnet (1959). При попадании антигена в кровотоки происходит его соединение с Т-лимфоцитами. Лимфоциты, затронутые антигеном, начинают размножаться – образуется клон лимфоидных

клеток. Однако дифференцировка лимфоцитов отсутствует, высвобождения антител не происходит. Размножающиеся лимфоидные клетки действуют как «клеточная память». В результате небольшого вторичного стимула они активизируют находящиеся в лимфатических узлах коротко живущие лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и начинают вырабатывать специфические антитела.

Иммунные антитела относятся к классу глобулинов М, G и А. На основании различия серологических свойств антитела делят на «полные» (солевые) и «неполные». «Полные» антитела способны агглютинировать эритроциты в солевой среде, они обычно выявляются на ранних стадиях иммунного ответа и относятся к фракции IgM. Их молекулы обладают большими размерами (относительная молекулярная масса равна 1 000 000), что препятствует их прохождению через плацентарный барьер. «Неполные» антитела (блокирующие и агглютинирующие) реагируют с эритроцитами в коллоидной среде, в сыворотке, в альбумине. Они относятся к фракциям IgG и иногда IgA. Блокирующие антитела обладают способностью сенсибилизировать эритроциты без их агглютинации. По мнению Wiener (1944), блокирующие антитела одновалентны, поэтому могут реагировать только с одним эритроцитом – происходит блокирование, а не агглютинация; агглютинирующие – двухвалентны, ведут к склеиванию эритроцитов. IgG-антитела обладают меньшей молекулярной массой, чем «полные» антитела (относительная молекулярная масса 160 000), поэтому они легко проникают через плаценту и являются основной причиной гемолитической болезни у плода.

На протяжении изучения ГБ плода и новорожденного существовало несколько теорий патогенеза. Гипотеза о прямом разрушающем воздействии изоантител беременной на эритроциты плода была сформулирована Р. Levine и А. Wiener еще в 40-х годах прошлого столетия. В начале 60-х годов Ф. Бернет высказал предположение, что при изоиммунном конфликте через плаценту в организм плода могут проникать иммунокомпетентные клетки матери, которые приживаются здесь и синтезируют антитела, повреждающие затем ткани ребенка, т.е. речь идет об образовании химеры, и патогенез ГБН оказывается близким реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) [27-29]. В настоящее время патогенез ГБ рассматривается с позиций реакций гиперчувствительности II типа по Кумбсу и Джеллу (гуморальные цитотоксические реакции): связывание антител с антигеном, экспонированным на поверхности клетки, может вызвать ее повреждение активированными макрофагами. Это происходит в результате снижения поверхностного заряда клетки, связывания фагоцитов с Fc-фрагментами антител или с присоединившимся к клетке C3-компонентом комплемента. Непосредственное повреждение мембраны вызывают компоненты C8 и C9, образующиеся в результате активации комплемента. Для лизиса одного эритроцита достаточно образование одного мембранообразующего комплекса. При попадании антигена в кровотоки матери наблюдается первичный иммунный ответ, заключающийся в появлении

антител – иммуноглобулинов класса М (Ig M), которые имеют высокую молекулярную массу и не могут проникать к плоду через плацентарный барьер. Первичный иммунный ответ развивается через определенное время (от 6 до 12 месяцев) после попадания антигена в кровоток матери. Этим объясняется возможность профилактического введения антирезус-иммуноглобулина матери вскоре после родов (или самопроизвольного или искусственного прерывания беременности) с целью блокирования иммунного ответа [30-34].

Риск развития ГБН у первородящих минимален. По P.L.Mollison (1967), вредные, разрушающие антирезус-антитела во время первой беременности вырабатываются лишь в 1% случаев. Вторичный иммунный ответ возникает, как правило, при повторной беременности: даже при незначительном поступлении через плаценту эритроцитов плода может образоваться большое количество антител, которые представлены иммуноглобулинами класса G (IgG), имеющими небольшую молекулярную массу и свободно проникающими через плацентарный барьер. Иммуноглобулины классов А и М через плаценту не проходят, поэтому не могут иметь материнского происхождения [36, 37, 38].

Антитела окружают эритроциты плода, делая их чувствительными к разрушающему действию ретикулоэндотелиальной системы. IgG участвуют в реакции агглютинации, преципитации, иммунном лизисе, фиксации комплемента. Иммуноглобулины этого класса состоят из 4 субклассов, которые значительно отличаются по степени их агрессивности в отношении эритроцитов. Чаще всего при резус-несовместимости образуются агрессивные IgG3 и IgG1, которые обладают способностью легко взаимодействовать с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток и активировать каскад протеолитических реакций, осуществляемых системой комплемента. При выраженном процессе плод может погибнуть внутриутробно в связи с развитием отечной формы ГБ.

Продолжает изучаться роль гиперчувствительности замедленного типа в патогенезе ГБН. Установлено, что у детей с ГБН имеется повышенное количество аутогемолизирующих клеток в крови, активирована Т-лимфоидная система. Вероятно, по крайней мере, у части детей в патогенезе ГБН участвуют и материнские сенсibilизированные лимфоциты, попавшие в кровоток плода. Полагают, что отечная форма ГБН обусловлена материнскими Т-киллерами, вызвавшими реакцию «трансплантат против хозяина», а также материнскими антителами к тканям плода.

АВО-ГБН обусловлена преимущественно антиэритроцитарными антителами матери, принадлежащими к субклассу IgG2, плохо фиксирующему комплемент и слабо опсонизирующему к фагоцитозу. Кроме того, антигены АВО к моменту рождения еще недостаточно экспрессированы на эритроцитах, поэтому ГБ при несовместимости по групповым антигенам встречается реже и протекает, как правило, легче. Механизм защитного действия АВО-несовместимости против резус-иммунизации не совсем ясен. По мнению Woodrow (1968 г.), при попадании

в организм реципиента крови, несовместимой по группе и резусу, АВО-несовместимые эритроциты под влиянием групповых антител быстро удаляются из материнской циркуляции, поэтому резус-антиген не достигает иммунокомпетентных клеток и не имеет возможности стимулировать образование анти-Д антител [22, 39].

До настоящего времени отсутствуют убедительные данные о причине многообразия клинических форм ГБН. Возможно, оно зависит от компетентности защитных механизмов, способствующих сохранению беременности, индивидуальных в каждом конкретном случае. На пути проникновения антител к плоду находится плацента, антитела вступают в реакцию взаимодействия с ее резус-антигеном, который имеется в достаточном количестве. Происходит связывание антител, этот процесс продолжается до тех пор, пока по закону действия масс не наступит равновесие, после чего избыток антител проникает к плоду. На этот процесс оказывает влияние реактивность материнского организма, его способность вырабатывать антитела большей или меньшей связывающей способности, степень проницаемости плаценты, срок беременности, при котором начали действовать антитела.

Таким образом, проникновение материнских антиэритроцитарных иммунных антител к плоду вызывает повреждение мембраны эритроцитов, приводя к повышению ее проницаемости и нарушению обмена веществ в эритроците. Измененные под действием антител эритроциты активно захватываются макрофагами печени, селезенки, костного мозга и преждевременно гибнут. Массивное разрушение эритроцитов приводит к развитию у плода нарастающей анемии. Компенсаторно в кровотоке плода повышается уровень эритропоэтина, что, в свою очередь, стимулирует гемопоэз, в результате чего появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, в основном, в печени и селезенке плода, которые существенно увеличиваются. Экстрамедуллярный гемопоэз характеризуется незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции молодых, незрелых форм красной крови – эриthroбластов. Снижается кислородная емкость крови, нарушается белково-синтетическая функция печени. Непрямой билирубин, образующийся при гемолизе эритроцитов плода, интенсивно выводится через плаценту, повышение его концентрации еще больше нарушает синтез белков в печени плода. Гипопротеинемия ведет к снижению онкотического давления плазмы крови и портальной гипертензии.

Снижение кислородной емкости вследствие анемии приводит к усилению анаэробного гликолиза в тканях, ацидозу, снижению буферных резервов крови, повреждению эндотелия капилляров и развитию хронической гипоксии. Под влиянием хронической гипоксии и ацидоза происходит компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема, и, как следствие, гипертрофия миокарда и постепенное развитие сердечной недостаточности. Повышается центральное венозное давление, что затрудняет ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам и отток интерстициальной жидкости. Накапливается жидкость в тканях и серозных поло-

стях плода, развивается генерализованный отек. При отсутствии адекватного лечения анемии плод погибает внутриутробно.

Если прогрессирующая анемия представляет опасность для развития и жизни внутриутробного плода, то гипербилирубинемия, возникающая вследствие повышенного гемолиза эритроцитов, может привести к необратимому повреждению клеток мозга новорожденного ребенка, что в периоде новорожденности способствует развитию билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи. [40].

Тактика ведения резус-конфликтной беременности направлена на выявление степени сенсибилизации, раннюю диагностику ГБП, проведение лечебных мероприятий и определение оптимальных сроков родоразрешения.

При оценке акушерского анамнеза женщины с резус-отрицательной кровью прогностически неблагоприятными в отношении заболевания плода являются гемотрансфузии, самопроизвольные прерывания беременности, мертворождения, рождение ребенка с ГБН, антенатальная гибель плода во время предыдущих беременностей [41]. Определенное значение для прогноза имеет генотип отца ребенка относительно резус-антигена: вероятность возникновения ГБ в 4 раза больше при гомозиготном типе крови отца.

Тяжелое течение ГБ можно диагностировать антенатально. Обследование в антенатальном периоде имеет 2 цели: обнаружение у беременной резус-иммунизации и оценка тяжести гемолитического процесса у плода, с учетом возможности быстрого развития фетальной анемии.

Все методы антенатальной диагностики ГБ плода делятся на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивным методам относят изучение анамнеза, определение титра резус-антител, определение резус-принадлежности плода по крови матери (слизи цервикального канала), ультразвуковые и доплерометрические исследования, исследование сердечной деятельности и биофизического профиля плода. Инвазивными методами являются амниоцентез и кордоцентез.

Выявить антиэритроцитарные-антитела можно при помощи прямой и непрямой пробы Кумбса с применением антиглобулиновой сыворотки (используется в клинической практике с 1945г.). При подозрении на ГБ в крови новорожденного проводится определение антител, фиксированных на мембране эритроцитов (прямая проба Кумбса). При обследовании беременных женщин для выявления антирезус-антител используется непрямая проба Кумбса В настоящее время антиглобулиновый тест может быть выполнен в классическом варианте или с использованием диагностических карт микротипирующей гелевой технологии Диамед. Данная технология позволяет выявить не только класс Ig, фиксированных на эритроцитах новорожденного, но и их субклассы, обусловившие развитие ГБН. Об активности антител судят по их титру, однако титр и биологическая активность антител необязательно совпадают: титр характеризует зафиксированное количество антител в реакции с эритроцитами

и не указывает на количество свободных антител в растворе, это зависит от связывающей способности антител, pH среды, температуры, числа антигенных сторон на эритроцитах.

Вопрос о связи титра антител с тяжестью ГБ плода остается дискуссионным до настоящего времени. Работами Л.С.Персианинова (1959), З.Ф.Васильевой (1972), E.Weiner (1945), F.Allen (1954), и др. выявлена определенная зависимость тяжести течения ГБ у ребенка от характера и титра антител у матери. Установлена прямая корреляция между временем появления антител и их титром и тяжестью ГБ только при первой беременности, при которой выявлена сенсибилизация [29, 42-44]. По данным Л.С.Волковой (1967), частая смена подъемов и спадов титра неполных антител («скачущий титр»), отмечаемая в первой половине беременности, является характерным признаком возникновения иммуноконфликтных реакций между организмами матери и плода [45]. Неблагоприятное прогностическое значение «скачущего титра» отмечают в своих работах Б.Г. Садыков (1993г.), В.М. Сидельникова (2004г.). При тяжелой форме ГБ чаще отмечается появление антител в начале беременности, высокий титр антител и нарастание его во время беременности. Прогностически неблагоприятным является значительное повышение титра антител, выявленное в процессе динамического наблюдения, или его значительное снижение, а также «скачущий титр», что может свидетельствовать о нарастании иммуногематологического конфликта матери и плода. Однако титр антител не всегда отражает степень тяжести ГБ, т.к. во многих случаях выраженной сенсибилизации и даже при нарастании титра антител рождается ребенок с резус-отрицательной кровью, несоответствие между тяжестью гемолитической болезни и титром антител можно объяснить неодинаковой способностью плаценты осуществлять защитную функцию.

Для оценки степени активности антител, вызывающих гемолиз у плода, существует метод определения цитотоксичности антител (АДСС). По данным P.Mollison (1991), АДСС тест является лучшим неинвазивным тестом в оценке тяжести ГБ [46].

В настоящее время разработаны технологии, позволяющие определить резус-принадлежность плода по анализу материнской крови (точнее – по генам плода в материнской крови), по анализу клеток амниотической жидкости, слизи цервикального канала и даже по исследованию одной клетки, полученной из бластомера в программе ЭКО (метод ПЦР). Внедрение этой технологии позволяет с точностью до 96% определить резус-принадлежность эмбриона по одной клетке, что важно в прогнозировании ГБН.

Большое значение в диагностике ГБ плода имеет ультразвуковая эхография, позволяющая выявить как изменение толщины плаценты, так и состояния плода. Однако диагностическую значимость этот метод имеет только для постановки тяжелой, отечной формы ГБ плода (плацентомегалия, отек подкожной клетчатки головы, туловища, конечностей, гепатоспленомегалия, асцит, многоводие).

Исследование биофизического профиля и кардиограммы плода позволяют выявить степень гипоксии плода, увеличивающуюся по мере нарастания тяжести ГБ плода.

Наибольшую диагностическую ценность среди неинвазивных методов имеет доплерометрическая оценка кровотока в средней мозговой артерии у плода. При анемии у плода максимальная систолическая скорость кровотока (МССК) в средней мозговой артерии выше, чем у здорового плода того же гестационного возраста (в связи с развитием гипердинамического состояния кровообращения). Степень изменения скорости кровотока находится в обратной корреляционной связи с уровнем гематокрита. Этот критерий, оцененный в динамике, используется как дополнительный маркер тяжелых форм анемии у плода и является решающим в тактике перехода от неинвазивных методов диагностики ГБ плода к инвазивным. Этот метод имеет принципиальное значение при Келл-сенсibilизации, поскольку в ее патогенезе ведущим фактором является угнетение гемопоэза (диагностировать заболевание методом амниоцентеза с использованием шкалы Lilly не представляется возможным).

Наиболее распространенным и наиболее безопасным инвазивным методом диагностики ГБ плода является амниоцентез. В околоплодных водах определяют группу крови и резус плода (методом ПЦР), оптическая плотность билирубина, проводятся тесты на зрелость легких. Анализ оптической плотности билирубина с 1961 года был основным методом диагностики степени тяжести ГБ плода. Однако в настоящий момент этот метод представляет исторический интерес, имеет относительное значение, поскольку он неинформативен при апластическом характере анемии у плода, промежуточные его значения не дают четких представлений о тяжести заболевания и требуют выполнения повторных инвазивных вмешательств, усиливающих сенсibilизацию. Поэтому его используют только в качестве дополнительного метода при диагностических кордоцентезах. Кордоцентез (пункция пуповины) является наиболее точным методом выявления ГБ плода и степени её тяжести. Единственным показанием к нему являются данные доплерометрии, свидетельствующие о наличии у плода анемии, поскольку только тяжёлая анемия является показанием к внутриутробному лечению. Другие показания к выполнению инвазивных вмешательств у сенсibilизированных пациенток отсутствуют, поскольку все они усиливают сенсibilизацию [47].

## Выводы

Таким образом, фундаментальные исследования этиологии и патогенеза гемолитической болезни плода

позволили определить актуальность дальнейшего развития своевременной диагностики гемолитической болезни, особенно ее начальных проявлений в антенатальном периоде. Вместе с тем, существующие современные методы диагностики иммунологического конфликта вследствие высокой частоты ложных результатов далеко не всегда позволяют установить диагноз ГБ плода. Инвазивные методы исследования обладают большей точностью, но могут спровоцировать трансплацентарный геморраж и, как следствие последнего, нарастание изосенсibilизации. В этой связи, до настоящего времени ведущее значение в антенатальной диагностике ГБ имеют неинвазивные рутинные методики, в частности, определение титра АТ в крови матери. Однако, величина титра анти-D антител имеет относительное значение в определении наличия резус конфликта между матерью и плодом и указывает лишь на вероятность развития ГБ плода. Широко используемые в акушерстве методы ультразвуковой диагностики иммунологического конфликта достаточно информативны при развитии тяжелых форм ГБ, в то время как при отсутствии тяжелой формы ГБ ни один из параметров фето- и плацентометрии не является достоверным критерием оценки степени тяжести ГБП. Кроме того, в РФ до сих пор не существует стандартизированных диагностических критериев развивающейся ГБ плода, которые были бы доступны врачу-перинатологу, не требовали проведения дополнительных диагностических исследований и не увеличивали стоимость скринингового обследования беременных с Rh-отрицательным типом крови. Существующие критерии диагностики носят частный и/или противоречивый характер и не позволяют практически врачу определить оптимальную тактику ведения Rh-сенсibilизированной беременной и прогнозировать степень вероятности возникновения ГБ плода и новорожденного.

Решение указанных вопросов позволит снизить процент перинатальных потерь и инвалидизации детей, исключить ложные результаты в диагностике ГБ плода, оптимизировать отбор беременных для проведения углубленного пренатального обследования и лечения в специализированных центрах. ■

*Газиева И.А. - к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург;  
Чистякова Г.Н. (д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург;  
адрес для переписки: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1, e-mail: uchsek@niiomm.ru Газиевой Ирине Александровне*

## Литература:

1. Стрижаков А.Н., Давыдова А.И., Белоцерковцева Л.Д. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. М: Медицина; 2000.
2. Айламазян Э.К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1999; 3: 6-11.

3. Mollison P.L. Engelfriet C.P., Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. Oxford London: Black Scientific Publication, 10 edition 1997; 1033.
4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: руководство для врачей. СПб.: Питер; 2000.
5. Жибурт Е.Б., Андреева Л.С., Савельева Г.М., Серебряная Н.Б., Сидоркевич С.В. Двухэтапное определение резус-принадлежности. Клиническая лабораторная диагностика 1996; 3: 29-30.
6. Мороков В.А., Рау И.В. Быстрый антиглобулиновый вариант идентификации фенотипа Du с использованием тест-систем на основе моноклональных анти-Rho (O)-антител. Гематология и трансфузиология 2002; 47 (2): 46-47.
7. Минеева Н.В., Пашкова И.А. Специфичность аллоантител беременных и особенности течения гемолитической болезни новорожденных. Гематология и трансфузиология 2002; 47(6): 35-36.
8. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: Триада-Х; 2004.
9. Меркулова Н.Н. Иммуносерологическая диагностика гемолитической болезни новорожденных. Акушерство и гинекология 2004; 5: 42-44.
10. Howard H., Martlew V., McFadyen J. et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell floimmunisation. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 1998; 78 (1): 62-6.
11. Mouro I., Colin Y. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. Nature Genet. 1993; 5: 62-5.
12. Karen J., Duguid M., Bromilow M. Laboratory measurement of fetomaternal hemorrhage and its clinical relevance. Transfusion Medical Reviews 1999; 13 (1): 43-8.
13. Савельева Г.М., Кулаков В. И., Стрижаков А. Н. Акушерство: учебник. М: Медицина; 2000.
14. Айламазян Э. К. Интенсивная терапия при ведении Rh-изоиммунизированной беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2003; LII (1): 56-9.
15. Dooren M.C., Huigpers R.W. Protection against immune haemolytic disease of newborn infants by maternal monocytes — reactive IgG antibodies (anti-HLA-DR). Lancet 1992; 339: 589-590.
16. Ulm B., Svolba G., Ulm M.R., Bernachek G., Panzer A. Male fetuses are particularly affected by maternal alloimmunization to D antigen. Transfusion 1999; 39: 169-3.
17. Gurevich P., Erina S., Gershon S., Zusman I. The role of the fetal immune system in the pathogenesis of RhD-hemolytic disease of newborns. Hum-Antibodies 1997; 8 (2): 76-89.
18. Жибурт Е.Б., Андреева Л.С., Савельева Г.М., Серебряная Н.Б., Сидоркевич С.В. К определению резус-принадлежности крови. Военно-медицинский журнал 1996; 4: 25-6.
19. Бирюков Ю.В. Современная тактика лечения гемотрансфузионных осложнений. Гематология и трансфузиология 2001; 46 (5): 28-2.
20. Воскресенский Л.С. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: учебное пособие. Минск: Книжный дом; 2004.
21. Wielgos M., Rokicki T., Bablok L., Bartkowiak R., Janekci J., Marianowski L. Computer-assisted analysis of cardiocotographic recordings in the course of fetal hemolytic disease. Ginekol-Pol. 1998; 69(9): 673-81.
22. Woodrow J., Donohoe W. Rh-immunisation by pregnancy: results of a survey and their relevance to prophylactic therapy. Brit. Med. J. 1968; 2: 139.
23. Минеева Н.В., Пашкова И.А. Специфичность аллоантител беременных и особенности течения гемолитической болезни новорожденных. Гематология и трансфузиология 2002; 47 (6): 35-6.
24. Ройт А. Основы иммунологии. М: Мир; 1991.
25. Хайтов П.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
26. Palti M., Hilden J.O., Gottvall T., Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin G in pregnancies at risk of Rh (D) hemolytic disease of nyt newborn. Am. J. Reprod. Immunol. 1998; 39 (5): 323-8.
27. Levine P. Serological factor as possible causes in spontaneous abortion. J. hered. 1943; 34: 71.
28. Levine P. On the Hr-factor and Rh-genetic theory. Scienc. 1945; 102 (2636): 1-4.
29. Weiner E. Differences between the activities of human monoclonal IgG1 and IgG3 sub-classes of anti-D (Rh) antibody in their ability to mediate red cell binding to macrophages. Immunology 1987; 62: 401-4.
30. Меркулова Н.Н. Исосерологическая диагностика гемолитической болезни новорожденных. Акушерство и гинекология 2004; 5: 42-44.
31. Миллер И. Иммуниетт человеческого плода и новорожденного. Прага: Авицenum; 1983.
32. Павлова Н.Г., Айламазян Э.К. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода. Пренатальная диагностика 2007; 3: 172-175.
33. Сидельникова В.М. Гемолитическая болезнь новорожденных, М.: Практическое акушерство; 1989.
34. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. М.: Медицина; 1989.
35. Пашкова И.А., Козина Г.В. Активация антителогенеза при резус-гомоспецифической беременности. Гематология и трансфузиология 2000; 5: 45-6.
36. Mollison P.L. Blood transfusion in clinical medicine. 4th ed. F.A. Davis Co. Philadelphia.; 1967.
37. Mollison P.L. Results of tests with different cellular bioassays in relation to severity of RhD haemolytic disease. Vox. Sang. 1991; 60: 225-9.
38. Oepkes D. Clinical Value of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of RhD alloimmunization. Am. Obstet. Gynecol. 2001; 184: 5.
39. Man G., Deter R.L., Carpenter R.L., Rahman F. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N. Engl. J. Med. 2000; 342 (1): 9-14.
40. Воробьев П. А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед; 2001.
41. Грищенко И.И., Гень С.А. Ведение беременности у женщин с изоантигенной несовместимостью по резус-фактору. Акушерство и гинекология 1975; 4: 55-7.
42. Персианинов Л.С., Сидельникова В.М., Елизарова И.П. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Л.: Медицина; 1981.
43. Васильева З.Ф. Антиген-несовместимая беременность и методы защиты плода и новорожденного при иммунологическом конфликте: автореф. дисс... д-ра мед. наук; 1972.
44. Allen F., Tippett P. A new Rh blood type which reveals the Rh antigen G. Vox. Sang. (Basel). 1958; 3: 321.
45. Волкова Л.С. Иммунобиологические взаимоотношения плода и материнского организма (клинико-экспериментальные исследования): автореф. дисс... д-ра мед. наук; 1967.
46. Detti L. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second untrauterine transfusion in fetuses with anemif from red cell alloimmunization. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 185: 5.
47. Chan F. Prenatal RHD gene determination and dosage analysis by PCR: clinical evaluation. Prenat. Diagn. 2001; 21 (4): 321-6.