

М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування гемолітичної хвороби плода

Гемолітична хвороба (ГХ) плода й новонароджених – захворювання, що характеризується гемолізом еритроцитів і/або пригніченням гемопоєзу під впливом антитіл, які утворюються в організмі матері до антигенів еритроцитів плода, що взаємно проникають через плацентарний бар'єр; проявляється анемією, збільшенням кількості бластних форм еритроцитів, зростанням рівня білірубіну в крові плода/новонародженого, токсичним ураженням життєво важливих органів (мозку, печінки, нирок, селезінки) продуктами гемолізу.

Синоніми: аллоімуна еритропенія, еритробластоз плода, гемолітична жовтяниця новонародженого.

У МКХ-10 цей стан зареєстровано під кодами P55 «Гемолітична хвороба плода та новонароджених» і P55.0 «Резус-ізоімунізація плода та новонароджених». Частота виникнення ГХ становить 1,5% від усіх вагітностей, частота в пологах – 1:200-300, на ГХ припадає 3,5-7% у структурі неонатальної смертності.

Сучасні уявлення про етіологію ізоімунізації при вагітності

ГХ плода й новонародженого є різновидом аллоімуноної цитопенії, зумовленої імунізацією організму матері клітинами крові плода, які несуть на мембранах антигени, відсутні у вагітної. Цей процес може бути викликаний різними антигенами, розташованими на мембрані еритроцитів та інших клітин крові (тромбоцитів, нейтрофілів) плода, які потрапляють трансплацентарно в кровообіг матері й зумовлюють утворення у неї антитіл. Найчастіше спостерігаються аллоімуни еритропенії, пов'язані з несумісністю крові плода й матері за антигенами системи АВО й Резус (Rhesus).

Характер анемії плода, що розвивається (гемолітичний, апластичний), залежить від антигену або антигенів, що її спричиняють. При цьому у плодів, які мають еритропенію різного генезу, спостерігаються подібні клінічні прояви захворювання, доступні неінвазивним та інвазивним методам верифікації.

У патогенезі захворювання основне значення мають відмінності крові матері і плода за антигенами еритроцитів.

На сучасному етапі розвитку імуногенетології відомо понад 250 антигенів еритроцитів, які прийнято розподіляти в 29 генетично незалежних систем. Кожна система кодується одним або кількома генами. Антигени еритроцитів є протеїнами (наприклад, система Резус), глікопротеїнами або гліколіпідами (система АВО).

Експертним комітетом з біологічних стандартів ВООЗ рекомендовано до використання класифікацію Резус-антигенів Фішера-Рейса. Вона заснована на припущенні про наявність у Rh-хромосомі трьох місць для трьох генів. При цьому кожен генний комплекс складається з трьох антигенних детермінант: D або його відсутність – d, C або c, E або e в різних комбінаціях.

Саме аллоімунізація за антигенами еритроцитів є основною причиною розвитку анемічного синдрому у плода.

Таким чином, для адекватної оцінки наявності ізоімунізації необхідно насамперед здійснити пошук та ідентифікацію еритроцитарних антитіл, що циркулюють у крові вагітної.

Процес утворення імунних антитіл до антигенів еритроцитів плода залежить від наявності антигену, відсутнього в матері, його імуногенності, а також кількості еритроцитів плода, що потрапляють у кровообіг вагітної.

Антитіла до антигенів еритроцитів (аллоантитіл) бувають природні (регулярні) та імунні (нерегулярні). Так, у сироватці крові людей (крім індивідуумів, які мають групу крові АВ) постійно наявні вроджені природні антитіла до антигенів А і/або В системи АВО, що складається з чотирьох антигенів.

Захворювання у плода і в подальшому у новонародженого зумовлене несумісністю

еритроцитів матері і плода за системою антигенів АВО в 10-20% випадків. При цьому в 40 разів частіше ГХ плода/новонародженого розвивається у разі групи крові 0 (I) у жінки та іншої групи крові в чоловіка.

Найбільше клінічне значення в патогенезі тяжких форм ГХ плода й новонародженого мають антигени системи Резус, що налічує 48 антигенів. Розвиток резус-ізоімунізації можливий при вагітності резус-негативної (D-негативної) матері резус-позитивним плодом, тобто при утворенні в крові матері антитіл до антигенів еритроцитів системи Резус. Подібна акушерська ситуація виникає за наявності в резус-негативної жінки резус-позитивного чоловіка.

Частота наявності резус-негативного фактора крові в популяції залежить від етнічної приналежності. Найчастіше його виявляють в іспанських басків – у 30-32%, значно рідше в африканців – 7%, майже відсутній в індіанців і народів Азії – 1%, а в європейській популяції зустрічається у 15-17% населення.

За даними різних авторів, найчастіше (у 12-18% випадків) D-негативну кров виявляють у жінок європейської раси, які проживають у Європі та Північній Америці. Загалом несумісність з плодом за D-антигеном спостерігається приблизно у 10-13% вагітних, при цьому ізоімунізація розвивається у 5-8% жінок. Тяжкий перебіг захворювання у плода й новонародженого найчастіше (в 95% випадків) зумовлений утворенням антитіл у крові матері саме до антигену D еритроцитів плода. Цей антиген має найбільш виражені імуногенні властивості серед антигенів системи Резус.

Ризик розвитку захворювання плода й новонародженого у резус-конфліктної подружньої пари, у якій мати має негативний резус-фактор, різний і залежить насамперед від зиготності батька за Rh0 (D). Якщо батько є гомозиготним носієм Rh0 (D) (генотип DD), то всі діти у резус-негативної матері (генотип dd) матимуть резус-позитивну кров (генотип Dd). Якщо ж батько в подружній парі гетерозиготний (генотип Dd), то ризик мати резус-позитивну кров у потомства становить близько 50%. Гомозиготними носіями Rh0 (D) є близько 45% людей із резус-позитивною кров'ю.

У низці випадків, найчастіше при АВО-несумісності, сенсibiliзація настає вже при першій вагітності. За даними різних авторів, для розвитку імунізації при першій вагітності достатньо проникнення в материнський кровообіг 80-150 мл крові плода. При цьому відомо, що у жінок, які мають групу крові 0 (I) і партнера з групою крові А, В або АВ, спостерігається на 50-75% нижчий ризик розвитку резус-імунізації, ніж у вагітних з іншою групою крові.

Тяжкість ізоімунізації залежить від імуногенності антигену, що її зумовлює. У порядку спадання імунологічної активності перші два місяці серед усіх антигенів еритроцитів посідають антигени А і В (система АВО), які наявні в тканинах ембріона з 5-6-го тижня вагітності. Далі слідує D-антиген (система Резус), який виявляється у тканинах плода вже з 30-45-го дня вагітності.

Причиною розвитку ізоімунізації під час вагітності можуть бути антигени й інші еритроцитарні системи, такі як Даффі

(Duffy), Кідд (Kidd), Келл (Kell) та інші. Однак ці системи антигенів рідко викликають клінічно значущі форми захворювання у плода й новонародженого.

Раніше вважали, що анти-Е антитіла нечасто призводять до розвитку тяжких форм ГХ плода, оскільки рідко зумовлюють розвиток у нього тяжкої анемії. Однак виявилось, що вони здатні викликати тяжку гіпербілірубінемію у новонароджених, що вимагає інвазивного постнатального лікування.

Решту антигенів системи Резус, К-антиген системи Келл (Kell) і кілька антигенів інших систем низка авторів відносять до так званих малих еритроцитарних антигенів. Вони зустрічаються порівняно рідко, однак іноді спричиняють навіть більш тяжкий перебіг ГХ плода й новонародженого, ніж захворювання, зумовленого D-антигеном.

Антитіла до антигенів системи MNS представлені переважно анти-N, анти-U, анти-S, анти-s антитілами, які також не здатні викликати захворювання у плода й новонародженого або зумовлюють його в легкій формі. При цьому існують анти-M антитіла цієї системи, які здатні спричинити ГХ з дуже тяжким перебігом у новонароджених. Проте подібний патогенез захворювання зустрічається вкрай рідко, і в літературі описано лише кілька таких випадків.

Легкі форми захворювання викликають антитіла до антигенів систем Lewis, Diego, Duffy і Kidd. Це пояснюється їх низькою концентрацією або повною відсутністю на мембрані еритроцитів у плодів і новонароджених.

Особливе місце серед еритроцитарних антигенів належить антигенам системи Келл (Kell), які виявляють у 7-9% імунізованих жінок. Вони можуть зумовлювати тяжкий перебіг ГХ плода, що супроводжується розвитком у нього не гемолітичної, а апластичної аллоімуноної анемії. Антитіла до всіх антигенів еритроцитів системи Келл (Kell) є клінічно значущими і викликають тяжкі форми ГХ плода й новонародженого з огляду на свою високу імуногенність.

Найбільше значення в клінічній практиці має К-антиген, оскільки антитіла до нього в 95-98% випадків належать до агресивних



М.П. Веропотвелян

субкласів імуноглобулінів. Частота захворювання, зумовленого К-антигеном системи Келл (Kell), становить 1:10 000-1:20 000 пологів. Потрапляючи у кров плода, анти-К антитіла призводять до пригнічення у нього еритро- і тромбопоєзу.

Таким чином, аллоімуна анемія, у тому числі ГХ плода, може бути викликана несумісністю крові матері і плода не тільки за одним, а й за кількома антигенами як однієї, так і декількох систем еритроцитарних антигенів одночасно.

Патогенез ізоімунізації при вагітності

У патогенезі ізоімунізації можна виділити низку послідовних стадій:

- 1) аллоімунізація матері;
- 2) трансплацентарне перенесення антитіл до плода;
- 3) руйнування або пригнічення вироблення клітин крові плода під дією імунних механізмів;
- 4) розвиток у плода клінічних проявів захворювання;
- 5) гемоліз (руйнування) еритроцитів;
- 6) розвиток анемії;
- 7) гіпербілірубінемія, гіперволемія, екстрамедулярне кровотворення в печінці й селезінці плода;
- 8) гіпоксія і поліорганна недостатність.

Аллоімунізація матері

Ізоімунізація вагітної може розвиватися з двох причин: ятрогенної, зумовленої переливанням у минулому пацієнтці донорських еритроцитів, несумісних за антигенами з її власними, або в результаті плодово-материнських трансфузій.

На сьогодні основною причиною виникнення ГХ плода й новонародженого є плодово-материнські трансплацентарні трансфузії, які спостерігаються протягом вагітності і можуть бути викликані як ятрогенними, так і спонтанними патологічними факторами (табл. 1), кожному з яких властивий різний ступінь ризику резус-ізоімунізації (табл. 2).

Продовження в наступному номері.

3

Таблиця 1. Фактори, що зумовлюють розвиток резус-сенсibiliзації

Мимовільні трансплацентарні кровотечі	Травматичні (ятрогенні) трансплацентарні кровотечі
При пологах При відшаруванні плаценти Антенатальний трансплацентарний перехід еритроцитів через плацентарний бар'єр у III триместрі вагітності При звичних викиднях При антенатальній загибелі плода	При біопсії ворсин хоріона При амніоцентезі При кордоцентезі При артифіціальних абортів При інструментальній ревізії порожнини матки При внутрішньоутробному переливанні крові плода При виконанні зовнішнього повороту плода При різних акушерських маніпуляціях

Таблиця 2. Ступінь ризику резус-імунізації

Фактори ризику імунізації	Ризик імунізації, %
Самовільний аборт	3-4
Штучний аборт	2-5
Позаматкова вагітність	<1
Доношена вагітність (до розродження)	1-2
Пологи при сумісності за АВО-системою	16
Пологи при АВО-несумісності	2-3,5
Інвазивні процедури	1-3
Переливання резус-позитивної крові	90-95