

УДК 616. 155.1 – 097 – 092 – 053.31

**В. Ф. Мислицький**  
**О. Г. Чернюх<sup>1</sup>**Буковинський державний медичний  
університет,<sup>1</sup> - міський клінічний пологовий будинок  
№1, м. Чернівці**ОКРЕМІ ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ  
ПАТОГЕНЕЗУ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

**Ключові слова:** ГХН (гемолітична хвороба новонароджених), кон'югаційна жовтяниця, група крові, Rh-фактор, концентрація білірубину крові та його приріст.

**Резюме.** У результаті проведеного дослідження встановлено, що діти від матерів із негативним Rh-фактором крові, успадкували в 60 % позитивний Rh-фактор, як домінуючий у природі. Показано, що можливий розвиток ГХН від матерів із негативним Rh-фактором крові (за системою анти-D) залежно від вмісту білірубину в пуповинній крові є суто індивідуальним у зв'язку з широким діапазоном величини цього показника в новонароджених. Цікавим є той факт, що на 3-4 добу життя вміст загального білірубину знаходився в досить вузькому діапазоні значень, незалежно від ступеня тяжкості ГХН та початкового вмісту білірубину в пуповинній крові.

**Вступ**

Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) – захворювання, зумовлене імунологічним конфліктом, який є наслідком несумісності крові плода і матері за еритроцитарними антигенами, які направлені проти еритроцитів дитини та передаються трансплацентарно. Класифікація щодо первинного походження ГХН вимагає встановлення виду конфлікту (Rh-фактор, АВ0- чи інші антигенні системи крові) [5, 6].

Відомо 14 основних еритроцитарних групових систем, які об'єднують більше 100 антигенів. Зазвичай еритроцити плода мають певні антигени батька, які відсутні в матері [10].

У більшості випадків ГХН розвивається внаслідок несумісності плода і матері за резус- або АВ0-антигенами і рідко за іншими антигенними системами (внаслідок їх меншої імуногенності) - *Kell (Kell)*, *Duffy (Duffy)*, *MNSs*, *Kiddi (Kidd)*, *Lewis (Lewis)* тощо. Тому в кожному окремому випадку необхідне детальне серологічне обстеження [3, 10].

Як правило, ГХН виникає на фоні несумісності крові матері й плода за Rh-фактором: конфлікт за групою крові протікає для дитини в більшості випадків без особливих ускладнень. Відомо, що ГХН при Rh-несумісності зустрічається у 2-3 із 1000 новонароджених, а конфлікт за системою АВ0 – у 5-6 (на 1000 новонароджених).

ГХН за системою АВ0 зустрічається не рідше, а значно частіше, ніж за Rh-фактором, але її перебіг відбувається набагато легше і нерідко навіть не діагностується. За останні роки збільшилася кількість дітей з важкими формами ГХН за системою АВ0, особливо при діагностуванні у дитини В(III) групи крові [6, 10].

Rh-фактор у крові плоду людини визначається з третього місяця внутрішньоутробного розвитку. Rh-антигени виявляються на мембрані еритроцитів плоду вже на 30-й день вагітності, тобто ще до моменту остаточного формування Rh-фактору [5].

Антигенна система резус складається з шести основних антигенів (їх синтез визначається трьома парами генів), які позначаються або *C,c*; *D, d*; *E, e* (номенклатура Фішера), або *Rh'*, *hr'*; *Rh<sub>0</sub>*, *hr<sub>0</sub>*; *Rh''*, *hr''* (термінологія Віннера). Резус-позитивні еритроцити містять D-фактор (Rh<sub>0</sub>-фактор крові). Так звані резус-негативні еритроцити його не мають, хоча в них обов'язково мають бути присутні інші антигенні системи резус [3,10].

D – антиген – ліпопротеїн, розташований на внутрішній поверхні цитомембрани еритроцитів, тоді як АВ-антиген – на зовнішній. Саме наявність антигену D є причиною розвитку ГХН чи еритробластозу плода, при якому ключовим фактором є профілактичні міри запобігання алоїмунізації, оскільки можливості лікування є досить обмеженими та малоефективними [6,10].

Не дивлячись на великі досягнення імунологічної патології, проблема етіології та патогенезу гемолітичної хвороби не вирішена, існує багато діаметрально протилежних думок з цього приводу. Адже в розвитку даної патології мають значення індивідуальні особливості материнського організму (особливості судинної системи, наявність захворювань, перша чи повторна вагітність), а з іншого боку – функціональний стан плоду, особливості функціонування печінки, як важливий фактор у розвитку саме «жовтушної» форми ГХН [9, 10].

ГХН діагностують на основі врахування багатьох даних: акушерського анамнезу, серологічного обстеження крові матері й дитини, клінічних проявів захворювання, даних щодо обстеження дитини (гемограми, рівня білірубину). Найбільшу діагностичну цінність має визначення рівня білірубину в пуповинній і периферичній крові. Тяжкість протікання безпосередньо «жовтушної» форми ГХН знаходиться в прямій залежності від ступеня гіпербілірубінемії [3, 9].

#### Мета дослідження

Дослідити природний розподіл груп крові новонароджених за системою АВ0 та Rh-фактору в матерів із негативним Rh-фактором та відповідно кореляцію з рівнем загального білірубину і його приростом залежно від групи крові, якщо такий відбувався. Виявити чи існує взаємозв'язок та критичний рівень показника білірубину у пуповинній крові, залежно від групи крові, який можна врахувати як діагностичний і прогностичний критерій у розвитку «жовтушної» форми ГХН.

#### Матеріал і методи

Проведено дослідження материнської та пуповинної (обстеження дичячої крові в разі необхідності для гемотрансфузії при ГХН) щодо визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактором (за системою анти-D). Необхідно зауважити, що найбільш вираженими антигенними властивостями володіє саме фактор D.

У пуповинній та дитячій крові було визначено рівень загального білірубину та його фракцій, як одного з важливих біохімічних прогностичних критеріїв розвитку ГХН.

Дослідження щодо визначення групи та Rh-фактора проводилося згідно наказу №164 Міністерства охорони здоров'я України від 05.07.1999 р. «Про затвердження інструкцій, регламентуючих діяльність закладів служби крові України», а саме: «Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус» [1].

Групову приналежність крові пацієнтів досліджувалася реакцією аглютинації за допомогою реактивів: стандартними сироватками та стандартними еритроцитами й моноклональними антитілами (цоліклони анти-А, анти-В та анти-АВ).

Стандартні сироватки та еритроцити для визначення груп крові виготовляли в лабораторії при установі служби крові Чернівецького обласного центру служби крові (ЧОЦСК).

На всіх реагентах вказані серія, термін придатності та зазначено титр антитіл (для сироваток, що ізоаглютинують). Стандартні еритроцити готували з крові донорів (згідно інструкції щодо

забору і обліку крові, яку отримують від донорів, малими дозами, для приготування стандартних еритроцитів). Моноклональні антитіла – еритро-тест-цоліклони виробництва Російської Федерації, м. Москва «Гематолог», які сертифіковані на території України. Визначення Rh-фактору проводилось анти-Rh<sub>0</sub>(D) IgM моно-клональним реагентом фірми «Гематолог» [1,2].

Визначення білірубину та його фракцій проводилося згідно уніфікованої методики за методом Єндрашика набором реактивів виробника ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна). Як прилад для вимірювання оптичної густини розчинів використано фотоелектроколориметр КФК-2.

#### Обговорення результатів дослідження

За першу половину 2013 року (з січня по липень включно) на базі лабораторії міського клінічного пологового будинку №1 відділення реанімації та анестезіології з ліжками для палат інтенсивної терапії при обстеженні на групову та резус-приналежність було виявлено 205 груп крові з негативним Rh-фактором у жінок, пологи чи кесарський розтин яких були проведені в лікувальному закладі.

Розподіл груп крові та Rh-фактору в немовлят переважає домінуванням позитивного Rh-фактору відносно материнського негативного, що може бути пов'язано з фактом домінування позитивного резусу як у гомозиготній (DD), так і в гетерозиготній (Dd) формах.

Розподіл груп крові з негативним Rh<sub>0</sub>(D)-фактором у породіль та немовлят наведено в таблиці 1.

За даними літератури [3,5], Rh-несумісність у шлюбі спостерігається в 9,5-13% усіх випадків, а частота гемолітичної хвороби відмічається значно менше і становить лише 0,3-0,7%. Імовірно, для ізоімунації материнського організму і прояву гемолітичної хвороби в дитини необхідні додаткові умови та фактори.

Цікавим є той факт, що ризик Rh-імунації за умови Rh-фактору позитивної дитини у Rh-фактор негативної матері становить 2-3% при несумісності в них групи крові за системою АВ0, у той час при одній групі крові цей ризик зростає до 15% [6].

Народження дитини з позитивним Rh-фактором та несумісною групою з кров'ю матері за системою АВ0, знижує можливість імунації за рахунок змагання за антиген. Можливо, групові антигени ліквідують несумісні клітини, що локалізовані в моноклеарно-фагоцитарній системі, де відсутні імунокомпетентні клітини.

Не дивлячись на те, що комплекс детермінант резус-фенотипу прийнято рахувати лише струк-

Таблиця 1

**Природний розподіл груп крові та Rh-фактору в новонароджених від матерів із негативним Rh-фактором**

група крові та Rh-фактор		0(I) Rh(-) 61	A(II) Rh(-) 78	B(III) Rh(-) 46	AB(IV)Rh(-) 20
*0(I)	*Rh(+)	16	8	4	-
	*Rh(-)	14	4	4	1
*A(II)	*Rh(+)	13	43	2	6
	*Rh(-)	5	9	2	3
*B(III)	*Rh(+)	5	3	16	1
	*Rh(-)	6	2	15	2
*AB(IV)	*Rh(+)	2	10	4	1
	*Rh(-)	-	1	-	7

**Примітка.** \* – група крові та Rh-фактор новонароджених.

Таблиця 2

**Середній рівень загального білірубіну (мкмоль/л) у пуповинній крові залежно від групи крові та Rh-фактору**

0(I) Rh(-) M±m (n=20)	0(I) Rh(+) M±m (n=25)	A(II) Rh(-) M±m (n=12)	A(II) Rh(+) M±m (n=72)	B(III) Rh(-) M±m (n=26)	B(III) Rh(+) M±m (n=26)	AB(IV)Rh(-) M±m (n=5)	AB(IV)Rh(+) M±m (n=13)
44,7±5,4	32,9±6,7	34,9±7,9	35,9±6,2	37,1±8,2	38,0±6,6	35,3±3,5	43,2±5,6

турною характеристикою клітинної мембрани, вони, імовірно, впливають на властивості еритроцитів. Так, в осіб з фенотипом D<sub>null</sub>, у яких відсутні всі антигенні системи резус, виявляється сфероцитоз, порушення іонної проникливості еритроцитарної мембрани та гемолітична анемія [8].

Щодо розподілу груп крові, 50% і більше малюків успадковували материнську групу крові у випадках 0(I), A(II), B(III) груп крові. Новонароджені від матерів з AB(IV) групою крові успадковували в більше половині випадків або A(II), або AB(IV) групу крові.

Цікавим є той факт, що в породіллі з 0(I), A(II), та B(III) групами крові не було нащадків з AB(IV) Rh(-) групою крові за виключенням одного малюка від матері з A(II) групою – один випадок з 78 у цій групі. Цю рідкісну групу крові для нашого регіону та рецесивний резус-фактор спостерігали у випадку відтворюваності від породіллі з такими ж однотипними характеристиками, як один з можливих механізмів «генетичної» адаптації проти прояву ГХН.

Рівень загального білірубіну в пуповинній крові новонароджених коливався в широкому діапазоні значень: від 20,7 до 158,7 мкмоль/л, незалежно від групи крові та Rh-фактору. Середні величини рівня загального білірубіну в пуповинній крові згідно розподілу групи та Rh-фактору представлені в таблиці 2.

Не зважаючи на широкий діапазон індивідуальних величин вмісту загального білірубіну в сироватці пуповинної крові, середній його показ-

ник коливався від 32,9 до 44,7 мкмоль/л для всіх можливих варіантів розподілу груп та Rh-фактору крові, незалежно від наявності чи відсутності проявів ГХН та ступеня її тяжкості.

У семи випадках забір пуповинної крові не був проведений, в інших трьох випадках визначення рівня білірубіну не проводили у зв'язку з таким дефектом пуповинної крові як гемоліз.

Класична картина ГХН за системою АВ0 спостерігалась у дитини з 0(I) Rh(-) від матері AB(IV)Rh(-) групою крові, вміст загального білірубіну в пуповинній крові був критичним – 158,7 мкмоль/л. Через дві години після народження немовляті було проведено заміне переливання крові, адже крім високого рівня білірубіну його приріст становив 31,0 мкмоль/л за одну год. Через дві доби після народження було знову проведено повторне заміне переливання крові, одним з чинників для якого був повторний високий приріст білірубіну 10,8 мкмоль/л за одну год. Фракція прямого білірубіну не грала фактичної ролі в розвитку ГХН протягом перших 80-ти год від народження і коливалася в межах 5,3-9,5% від загального вмісту білірубіну. У подальшому дитину було переведено до іншого лікувального закладу.

За даними літератури при ГХН [3] вміст білірубіну в пуповинній крові складає 51 мкмоль/л і вище, за даними Шабалова Н.П. [10] при жовтушній формі погодинний приріст складає від 0,85 до 3,4 мкмоль/л, відмічається особливо інтенсивно в перші 72 год після народження.

Особливе місце серед патологічних жовтяниць новонароджених займають кон'югаційні, що виникають у віці 24 год і більше. Із усієї обстеженої групи жовтушна форма ГХН спостерігалася лише в 14 новонароджених, яким проводили неодноразовий забір крові для визначення рівня білірубину. Цікавим є той факт, що рівень білірубину в пуповинній крові за жовтушною формою коливався у них в широкому діапазоні значень: 29,9 до 158,7,0 мкмоль/л, а на 60-72 год після народження вміст білірубину при значному прирості коливався в значно вужчому діапазоні: 220,8-271,4 мкмоль/л із збереженням цих величин на четверту добу життя. Саме третя-четверта доби є переломними для величини приросту або спадання рівня білірубину як біохімічного показника «жовтушною» форми ГХН.

Новонародженим цієї групи для лікування проводилася фототерапія та ін'єкційні процедури без застосування гемотрансфузії.

За даними А.Л. Столбова найбільшу мінливість серед біохімічних показників крові людини виявляють сироваткові активності ферментів амінотрансфераз та вміст білірубину, коефіцієнти варіації яких складають 50% і вище [4]. Цей факт вираженої варіабельності якраз можна пояснити індивідуальними особливостями функціонування печінки, як основної біохімічної лабораторії організму, особливо в перші доби життя новонароджених за умов адаптації до позаутробного життя (ферментативна активність гепатоцитів, спадкові чинники, патологічний метаболізм інших систем та органів, вплив лікарських засобів) [8].

Серед даної групи вагітних четверо народили двійнят. Обидві дитини від матерів із негативним Rh-фактором успадкували однаковий Rh-фактор (трое двійнят – позитивний, одні – негативний), тобто внутрішньоутробного перерозподілу Rh-фактор не відбулося. У цих дітей не було виявлено проявів ГХН.

Так одна з пар двійнят була недоношеною і мала ризик резус-імунізації (діти від матері з групою крові А(II) та негативним Rh-фактором народилися з А(II) та позитивним Rh-фактором). Контрольний рівень загального білірубину крові в цих двійнят на четверту добу складав: 144,9 та 172,5 мкмоль/л відповідно до пуповинних величин: 39,0 та 32,2 мкмоль/л. Приріст білірубину був у нормі, що виключало розвиток ГХН за рахунок резус-конфлікту в поєднанні з недоношеністю двійнят.

Необхідно відмітити, що в групі досліджених вагітних (205 осіб) та їх немовлят ми не брали до уваги групові та резусні характеристики крові батька, первинна чи повторна вагітність та особливості її перебігу. Якщо резус-антиген батька

гомозиготний, то всі діти, на думку К. Штерна, будуть резус-позитивними [3].

Заслужує на увагу той факт, що у 2/3 підлітків, які перенесли ГХН, виявлено зниження фізичної працездатності в поєднанні з психовегетативним синдромом, що дозволяє віднести їх до групи високого ризику як зміни соціальної адаптації. Окрім того, у групі дітей, які перенесли ГХН, вищий рівень захворюваності, частіше відмічається неадекватна реакція на вакцинацію, у них виявлено хронічне ураження гепатобіліарної системи [3].

### Висновки

1. Діти від матерів з негативним Rh-фактором успадковують переважно позитивний Rh-фактор, як домінуючий.

2. У розвитку кон'югаційної форми жовтухи ГХН від матерів з негативним Rh-фактором крові, найважливішими аспектами є спадкова реакція утворення антитіл з одного боку, а з іншого – функціональний стан організму новонароджених.

3. Рівень загального білірубину в пуповинній крові, як домінуючий біохімічний показник у розвитку кон'югаційної форми ГХН від матерів з негативним Rh-фактором, є суто індивідуальним і коливається в достатньо широкому діапазоні значень від 29,9 до 158,7 мкмоль/л.

4. У майбутньому необхідним є використання гелевих технологій для виконання повноцінного спектру імуногематологічних досліджень щодо діагностики імуноконфліктної вагітності та ГХН на базі обласного перинатального центру, який створюється на базі міського клінічного пологового будинку №1, м. Чернівці.

### Перспективи подальших досліджень

Дослідити природний розподіл групи крові та резус-фактору в немовлят від матерів з 0(I) групою Rh-позитивним фактором крові та можливий розвиток імуноконфліктів на фоні гіпербілірубінемії.

**Література.** 1. Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 05.07.1999 №164 «Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність закладів служби крові України» – режим доступу: [mozdocs.kiev.ua/view.php?id=565](http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=565). 2. Мислицький В.Ф. Аналіз можливих недоліків при визначенні груп крові за системою АВ0 / В.Ф. Мислицький, О.Г. Чернюх, М.В. Дікал, І.В. Лопушинська, М.Д. Перепелюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII. – №2 (44). – С. 126-129. 3. Неонатальне жовтухи. Детская поликлиника №2. – режим доступу: <http://detka246264.narod.ru/4.htm>. 4. Столбов Л.А., Иванов К.П. Вариабельность нормальных значений биохимических показателей крови человека // Физиология человека. – 1991. – Т. 17. – №3. – С. 84 – 88. 5. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Триада – X, 2004. – 192 с. 6. Тамазаева Х.Н. Иммунологические аспекты течения беременности у женщин с резус-отрица-

тельной принадлежностью крови. Сб. «Естествознание и гуманизм» - 2008. – Т.5. – №1. – режим доступа: <http://teleconf.ru/zhiznedeyatel'nost-organizma-i-zdorove-cheloveka/immunnyie-aspektyi-techeniya-beremennosti-u-zhenschin-s-rezus-otritsatel'noy-prinadlezhnostyu-krovi.html>. 7.Траверсе Г.М., Нхал Мухаммед. Особенности функциональной активности печени в неонатальном периоде у детей с внутриутробным инфицированием вирусами герпеса // Врачебная практика. – 2005. – №3. – С. 9–12. 8.Чумакова С.П. Связь АВ0- и резус-фенотипов эритроцитов с выраженностью интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных / С.П. Чумакова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий (и др.) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №1. – С.40–42. 9.Чурилина А.В., Глуховська О.О. Аспекты етіопатогенезу кон'югаційних жовтяниць // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – №4. – С.51–54. 10.Шабалов Н.П. Неонатология. – СПб: «Специальная литература», 1997.– С. 100-123. – 556с.

#### НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

*В. Ф. Мыслицкий, О. Г. Чернюх*

**Резюме.** В результате проведенного исследования установлено, что дети от матерей с отрицательным Rh-фактором крови, наследовали в 60% положительный Rh-фактор, как доминирующий в природе. Показано, что возможное развитие ГБН от матерей с отрицательным Rh-фактором крови (по системе анти-D) в зависимости от содержания билирубина в пуповинной крови является сугубо индивидуальным в связи с широким диапазоном величины этого показателя у новорожденных. Интересен тот факт, что на 3-4 сутки жизни содержание общего билирубина находился в достаточно узком диапазоне значений, независимо от степени тяжести ГБН и начального содержания билирубина в пуповинной крови.

**Ключевые слова:** ГБН (гемолитическая болезнь новорожденных), конъюгационная желтуха, группа крови, Rh-фактор, концентрация билирубина крови и его прирост.

#### SOME IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS

*V.F. Myslytsky, O.G. Cherniuk<sup>1</sup>*

**Abstract.** As a result of carried out investigation it has been stated, that children of mothers with Rh-negative blood factor, inherited 60% of Rh-positive factor as dominant in nature. It has been shown that the possible development of HDN from mothers with Rh-negative blood factor (the system of anti-D), depending on the content of bilirubin in the cord blood is especially individual in connection with a wide range of this index value in neonates. Interesting is the fact that on the third-fourth day of life the content of total bilirubin was in a sufficient narrow range of values, irrespective of the severity of HDN and initial bilirubin in the cord blood.

**Keywords:** HDN (hemolytic disease of newborns), conjugated jaundice, blood group, Rh-factor, blood bilirubin concentration and its increase.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

<sup>1</sup> - Municipal Clinical Maternity Hospital № 1 (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.* - 2013. - Vol.12, №4 (46).-P.82-86.

Надійшла до редакції 01.12.2013

Рецензент – проф. О. М. Юзько

© В. Ф. Мыслицкий, О. Г. Чернюх, 2013