

30. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample / T.A. Wills et al. // Drug Alcohol Depend. – 2019. – Vol. 194. – P. 363–370.

31. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction / T. Alzahrani et al. // Am. J. Prev. Med. – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 455–461.

32. Ndunda, P.M. Electronic cigarette use is associated with a higher risk of stroke [Electronic resource] / P.M. Ndunda, T.M. Muutu // Stroke. – 2019. – Vol. 50, Suppl. 1. – Abstract 9. Available at: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/str.50.suppl\\_1.9](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/str.50.suppl_1.9).

Даты обращения к электронным ресурсам:  
20.05.2019–12.06.2019.

*Бельдиев Сергей Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-904-016-10-23; e-mail: sbeldiev@yandex.ru.*

УДК 616.155.18-053.3

Е.Л. Кривошеина<sup>1</sup>, Л.К. Антонова<sup>1</sup>, С.Ю. Кольцова<sup>2</sup>, Т.Н. Ушакова<sup>3</sup>,  
И.Б. Сорокина<sup>2</sup>, Н.Л. Добринова<sup>2</sup>, Т.С. Михайлова<sup>3</sup>

## РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ НЕСОВМЕСТИМОСТИ КРОВИ МАТЕРИ И ПЛОДА ПО «МИНОРНЫМ» ЭРИТРОЦИТАРНЫМ АНТИГЕНАМ

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России,

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь,

<sup>3</sup>Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Тверь

Представлены клинические наблюдения пациентов с гемолитической болезнью новорожденных (ГБН) в результате иммунизации плода по редкому антигену эритроцитов (Лютеран) и резус-антигену «с». Особенностью 1-го случая является наличие в гемограмме новорожденного гиперлейкоцитоза с выраженным регенеративным сдвигом нейтрофилов влево до единичных бластных форм, тромбоцитопении, высокого ретикулоцитоза (более 1000‰) и большого количества ядерных форм эритроцитов (нормобластов). Во 2-м случае мать и ребенок имели группу крови В (III) и резус-принадлежность по D-антигену отрицательную, но у ребенка среди эритроцитарных антигенов обнаружен отсутствующий у матери резус-антиген «с+», выявлены анти-с антитела и положительная реакция Кумбса. Несмотря на высокий титр антиэритроцитарных антител у матери, ГБН протекала в легкой (анемической) форме. Типичные клинические признаки и изоэрологическая несовместимость матери и плода по антигенам эритроцитов явились основанием для своевременной диагностики и адекватного лечения ГБН.

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь новорожденных, иммунизация плода по редким антигенам эритроцитов (Лютеран, резус-антиген «с»).

## RARE CLINICAL OBSERVATION OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN WITH BLOOD INCOMPATIBILITY OF MOTHER AND FETUS IN THE «MINOR» ERITHROCYTE ANTIGENS

Ye.L. Krivosheina<sup>1</sup>, L.K. Antonova<sup>1</sup>, S. Yu. Kol'tsova<sup>2</sup>, T.N. Ushakova<sup>3</sup>, I.B. Sorokina<sup>2</sup>,  
N.L. Dobrinova<sup>2</sup>, T.S. Mikhaylova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University

<sup>2</sup>E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre, Tver

<sup>3</sup>Children's Regional Clinical Hospital, Tver

There are clinical observations of hemolytic disease of the newborn (HDN) as a result of fetus immunization with low-frequency erythrocyte antigen (Lutheran) and Rh-antigen «с». The special aspect of the first case is the presence of hyperleukocytosis with evident regenerative shift of neutrophils to the left to singular blastic variants, thrombocytopenia, high reticulocytosis (more than 1000‰) and a great number of nucleated red blood cells (normoblasts) in the newborn's hemogram. In the second case the mother and the baby had blood group B (III) and Rh (D) negative, but Rh-antigen «с+», missing by the mother, anti-с antibodies and positive Coombs' test were found among baby's erythrocyte antigens. Despite high titre of mother's anti-erythrocyte antibodies, the newborn's HDN form was mild (anemic). Typical clinical signs and isoserological incompatibility of mother and fetus in erythrocyte antigens provided basis for early diagnostics and adequate treatment of HDN.

**Key words:** hemolytic disease of the newborn, fetus immunization with low-frequency erythrocyte antigens (Lutheran, Rh-antigen «с»).

## Введение

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) представляет собой изоиммунную гемолитическую анемию, возникающую в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, при этом антигены локализуются на эритроцитах плода, а антитела к ним, направленные против эритроцитов ребенка и вызывающие их гемолиз, вырабатываются в организме матери. Известно 236 антигенов эритроцитов, которые обнаружены в 29 генетически независимых системах. Среди них выделяют 65 разновидностей антигенов системы резус. В России ГБН диагностируется примерно у 0,6% новорожденных. Возникновение конфликта, лежащего в основе ГБН, возможно, если мать антиген-отрицательна, а плод – антиген-положительный [1, 2].

В подавляющем большинстве случаев ГБН вызывается сенсibilизацией матери антигенами системы резус и АВ0. Эритроцитарные антигены системы Rh ассоциированы с комплексом генов, тесно связанных между собой (Dd, Cc, Ee). Термин «Rh-положительный» относится к D-антигену, который является основной причиной конфликта между матерью и плодом. Значительно реже ГБП возникает при несовместимости крови матери и плода по другим антигенам. Антигены Kell, Daffi, Kidd и другие также способны вызвать ГБН, вызывая иммунизацию в результате переливания крови женщине в разные периоды жизни, антитела могут также образовываться при трансплацентарных трансфузиях от плода к матери. После внедрения анти-D-профилактики возросла роль редких антигенов (система Келл–Челлано, Даффи, Кидд, MNSs, Лютеран, Левис и другие; E, C, c). При этом оперативные вмешательства в родах намного увеличивают трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровь матери [2]. Первая беременность обычно протекает без клинических признаков конфликта [3].

Несовместимость матери и плода может быть вызвана практически любым антигеном эритроцитов. Если мать и новорожденный имеют одинаковую групповую и резус(D)-принадлежность (при клинических признаках ГБН) – вероятно несовместимость по другим антигенам системы резус (C, c, E, e), а также по антигенам систем Келл, Даффи и другим редким антигенам. По мере снижения частоты анти-D-иммунизации удельный вес таких случаев возрастает. Антитела к «минорным» антигенам эритроцитов чаще образуются у лиц с резус-положительной кровью. Следовательно, проблема своевременной диагностики иммунного конфликта, обусловленного несовместимостью матери и плода по «минорным» эритроцитарным антигенам (все, кроме А и В системы АВ0, а также Rh0 (D) резус-системы), сохраняет свою актуальность [3, 4]. Повышенная деструкция эритроцитов вызывает увеличение содержания токсичного непрямого билирубина в сыворотке крови и анемию с последующей гипоксией и кардиоваскулярными расстройствами. Эти два фактора определяют тяжесть ГБН [5].

## Описание клинического случая № 1

*Новорожденный Андрей Е. в первые сутки жизни переведен из роддома г. Удомли в детскую областную клиническую больницу (ДОКБ) г. Твери, где находился на лечении 41 койко-день с диагнозом: «гемолитическая болезнь новорожденных по редкому фактору (Lutheran), желтушная форма, тяжелая; холестатический синдром; врожденный порок сердца (болезнь Толочинова–Рожге); функционирующее овальное окно; острый средний отит слева».*

*Ребенок от III беременности на фоне анемии и кандидамикоза, плановое кесарево сечение (I беременность – оперативные роды, ребенок здоров; II – самопроизвольный выкидыш). Масса тела при рождении 2890 г, оценка по Апгар 8/8 баллов. Бледность кожи, умеренное зеленоватое окрашивание пуповины. Вакцинирован против гепатита В. Билирубин пуповинной крови 130 мкмоль/л (прямой – 42,5). Hb – 75 г/л, Ht – 0,26 л/л. PLT –  $48 \times 10^9$ /л, ретикулоцитоз 920%. Проводилась фототерапия. Через 4 часа иктеричность и бледность усилились, появились единичные петехии на теле и конечностях. Состояние тяжелое, мышечная гипотония, гипорефлексия, гепатоспленомегалия, почасовой прирост билирубина 7 мкмоль/л – признаки ГБН, и с этим диагнозом доставлен в ДОКБ (через 19 часов после рождения). Желтуха интенсивная, одышка в покое 78 в минуту, Sat O<sub>2</sub> 98%, частота сердечных сокращений – 150 в мин.*

*Группа крови матери А (II) Rh – положительный; группа крови ребенка 0 (I) Rh – положительный. Фенотип ребенка: 0 (I) αβ Rh+ (D+ C– c+ E+ e+ Kell– Lu+). Методом агглютинации в геле обнаружены анти-Lutheran антитела в сыворотке ребенка. Прямая проба Кумбса положительная.*

*Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень 69 мм, паренхима повышенной эхогенности, желчный пузырь с уровнем взвеси, стенки уплотнены. Селезенка 52×23 мм. Пиелоктазия слева: лоханка D – 6 мм, S – 13 мм, в динамике: D – 6 мм, S – 8 мм. Анализ мочи и кала без патологии.*

*Рентгенография грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений нет.*

*ЭХО-КГ: дефект в мышечной части межжелудочковой перегородки, функционирующее овальное окно.*

*Невролог: перинатальное поражение ЦНС II ст.*

*НСГ: правый боковой желудочек 3,2 мм, III желудочек – 5 мм. Сосудистое сплетение слева деформировано.*

*Окулист: диски зрительных нервов в норме, артерии сужены; в динамике глазное дно без патологии.*

*Сурдолог: слух сохраненный.*

*Гиперрегенераторная анемия: Hb – 73 г/л (ретикулоциты – 1050%, нормобластоз – 953–432/100 лейкоцитов), RBC –  $2,34 \times 10^{12}$ /л, PLT –  $82 \times 10^9$ /л, нейтрофильный гиперлейкоцитоз –  $197 \times 10^9$ /л со сдвигом влево (бластные клетки – 2%, промиелоциты – 1%, миелоциты – 2%, метамиелоциты – 1%, палочко-*

ядерные нейтрофилы – 43%, сегментоядерные – 47%, лимфоциты – 3%, моноциты – 1%).

Свертываемость по Сухареву 2/3". Длительность кровотечения по Дуже 45". Билирубин сыворотки 351,0 мкмоль/л (прямой – 78,0, непрямой – 273,0), свободный Hb 0,2 г/л, белок сыворотки 56,2 г/л, мочевины 5,8 ммоль/л.

Произведена костномозговая пункция: препараты пункта костного мозга клеточные (миелокариоциты 99 000 в 1 мкл), мегакариоциты единичные в препаратах (6,5 в 1 мкл). В 21% встречаются двухъядерные нормобласты с уродливой формой ядра, с межъядерными мостиками, клетки митоза красного ростка. Анизоцитоз и полихромазия выраженные. Тельца Жолли. Макроцитоз. Бластной метаплазии нет (бластные клетки – 0,5%, мц – 1,25%, юные – 0,5%, п/я – 4,0%, с/я – 2,5%; э – 1,0%, лф – 0,25%), клетки красного ростка составляют 90% (эритробласты – 0,25%, нормобласты: базофильные – 1,0%, полихроматофильные – 86,75%, ортохромные – 2,0%). Лейко-эритробластическое отношение 1:9,7 (в норме 2,91).

Осмотр гематолога: состояние тяжелое, паренхиматозные органы увеличены (печень +4 см, селезенка +2 см из-под реберного края), систолический шум вдоль левого края грудины. Убыль массы тела за 1-е сутки – 180 г. Диурез достаточный.

Заключение: нельзя исключить ГБН по редким эритроцитарным антигенам. Рекомендации: операция заменного переливания крови (ОЗПК) с индивидуальным подбором донора, инфузионная терапия в объеме 300–350 мл/сутки, гепарин равномерной инфузией из расчета 100 ЕД/кг/сут, витамин Е по 10 мг/кг/сутки – 10 дней.

Операция ЗПК проведена в день поступления: эритроцитарная масса 0 (I) Rh(–) с индивидуальным подбором (350 мл) и свежесзамороженная плазма (СЗП) 0 (I) в объеме 170 мл. После ОЗПК: Hb – 170 г/л, Ht – 0,51 л/л.

По результатам исследования миелограммы к лечению добавлена фолиевая кислота 1 мг/сут, продолжена инфузионная терапия с уменьшением ее объема по мере перорального получения необходимой жидкости до отмены.

На 5-е сутки жизни пациента печень увеличилась до +5 см, селезенка +2 см ниже реберного края, появилось интенсивное окрашивание мочи, при исследовании в ней обнаружены желчные пигменты, уровень прямого билирубина сыворотки достиг 219 мкмоль/л, что характерно для синдрома сгущения желчи. Среди других исследованных биохимических показателей сыворотки отмечалось незначительное снижение белка при максимальной гипербилирубинемии и повышение свободного гемоглобина до шестых суток жизни, а также изменения в электролитном обмене (гипокалиемия и гипокальциемия). Уровень трансаминаз без существенных отклонений от нормы, содержание глюкозы, холестерина и показатели азотистого обмена не изменены. Анализ крови на HBs-антиген и антитела-HCV – отрицательны.

В результате постепенного снижения гемоглобина на третьей неделе жизни у ребенка развилась легкая нормохромная анемия, ретикулоцитоз значительно уменьшился к 4-му дню жизни, но после перенесенного отита достигал 96%. Минимальные значения числа тромбоцитов ( $20 \times 10^9/\text{л}$ ) определялись одновременно с максимальным нарушением билирубинового обмена и сопровождалось выраженной эозинофилией. Количество тромбоцитов в гемограмме нормализовалось на 10-е сутки жизни. Тромбоцитопения возможна при наиболее тяжелой (отечной) форме ГБН [5] и тяжелой желтушной форме заболевания [6], имевшейся у пациента. Наличие гиперлейкоцитоза у больного может быть объяснено содружественной реакцией гранулоцитопоза при резко выраженном гемолизе, о чем свидетельствует необычно высокое число ретикулоцитов в периферической крови (до 1050%) и нормобластов (до 953/100 лейкоцитов). Не исключено также влияние гипоксии вследствие тяжелой анемии к моменту рождения ребенка, способствовавшей выходу созревающих форм гранулоцитов из костного мозга в периферическую кровь (наличие бластных форм и промиелоцитов в гемограмме; при гиперлейкоцитозе в периферической крови – клеточность миелограммы в пределах нормы, белый росток кроветворения в костном мозге резко сужен: лейко-эритробластическое отношение равно 1:9,7 при норме 1:2,91).

На 3-й неделе жизни ребенок перенес острый средний неперфоративный гнойный отит слева, наложен парацетез. Получал антибактериальную терапию (фортум, амикацин, цефазолин), биопрепараты, ферменты, рибоксин, левокарнитин, сернокислую магнезию внутрь и прочие симптоматические средства.

Постепенно иктеричность и размеры паренхиматозных органов уменьшились (печень +2 см из подреберья), рефлексы восстановились, психомоторное развитие по возрасту, масса тела при выписке 3652,0 (+762 г), окружность головы 37,0 см.

Анализ крови при выписке: Hb – 100 г/л, RBC –  $3,29 \times 10^{12}/\text{л}$ , ретикулоциты – 96%, нормобласты – 3/100 лейкоцитов, анизоцитоз; PLT –  $247 \times 10^9/\text{л}$ , WBC –  $14,1 \times 10^9/\text{л}$ , NEUT: п/я – 5%, с/я – 25%; EO – 10%, LYMPH – 54%, MONO – 6%, СОЭ – 5 мм/ч. Билирубин сыворотки – 51 мкмоль/л (прямой – 35,0), АЛТ – 2,09 ммоль/л (N до 1,8), АСТ и сахар в пределах нормы.

НСГ: размеры желудочков и межполушарной щели нормализовались, сосудистые сплетения слева несколько деформированы.

При выписке был рекомендован прием мембраностабилизаторов в течение месяца, урсофальк (суспензия) по 1 мл вечером в течение 2 месяцев. Контроль клинического и биохимического анализа крови и мочи через месяц; наблюдение педиатра, невролога, уролога, гематолога.

В 1 год физическое и психомоторное развитие ребенка без отклонений от нормы.

### Обсуждение

Клинические проявления ГБН варьируют от незначительного пожелтения кожных покровов до тяжелых нарушений, приводящих к инвалидности или даже смерти ребенка. Антиэритроцитарные антирезус антитела, принадлежащие к Ig класса G, способны преодолевать плацентарный барьер. При ГБН специфичность антиэритроцитарных антител чаще определяется к антигену D, антигенам DC, затем к антигену «с» [4]. Анти-с антитела реже встречаются у населения, но высоко иммуногенны, так же, как и анти-D [7]. Анемическая форма ГБН наименее распространена, характеризуется относительно легким течением и благоприятным прогнозом. Характерны бледность кожных покровов, иногда транзиторная желтуха, вялость, плохое сосание, тахикардия, гепатоспленомегалия, возможны приглушенность тонов сердца и систолический шум. Анемическая форма болезни развивается в случаях поступления небольшого количества материнских антител в кровоток плода незадолго до родов. При этом гемолиз не носит интенсивного характера, а печень новорожденного ребенка достаточно активно выводит свободный билирубин. При рождении гемоглобин близок к нормальному. Анемия появляется на 2-й неделе, реже – между 3-й и 8-й неделями жизни [1, 5]. По-видимому, в этих случаях среди антиэритроцитарных антител преобладает подкласс IgG1, проявляющих в сравнении с IgG3 значительно меньшую способность активировать комплемент и взаимодействовать с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток (что и определяет их способность разрушать эритроциты плода) [8]. Анемия гиперрегенераторная, норма- или гиперхромная, могут быть лейкоцитоз и тромбоцитопения [1, 5], но иногда наблюдается гипорегенераторная анемия (в этих случаях отсутствует ретикулоцитоз и нормобластоз), что объясняется торможением функции костного мозга и задержкой выхода из него незрелых и зрелых форм эритроцитов. Уровень непрямого билирубина обычно нормальный или умеренно повышенный [5].

### Описание клинического случая № 2

*Матвей С. родился 13.02.18 г. в областном клиническом перинатальном центре им. Е.М. Бакуниной от II беременности, 1 родов. Женщина встала на учет по беременности в 28 недель, выявлено носительство аHCV, изосенсибилизация по резус-фактору с титром 1:1024 и нарастанием титра антирезус-антител к моменту родов – 1:8192. По УЗИ плода патологии не обнаружено. Срочные роды в 38–39 недель. Околоплодные воды светлые. Однократное нетугое обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении 3220 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, состояние средней тяжести. Общий билирубин при рождении – 39,5 мкмоль/л, гемоглобин – 174 г/л.*

*Группа крови матери B (III) Rh – отрицательный; группа крови ребенка B (III) Rh – отрицательный. Фенотип ребенка C– c+ D– E– e+ Kell– Sw–,*

*обнаружены анти-с антитела. Прямая проба Кумбса положительная.*

*После осмотра гематолога установлен диагноз: ГБН по резус-фактору (минорный антиген «с»), анемическая форма, легкое течение. Перинатальный контакт по а-HCV.*

*В течение 5 дней ребенок находился в физиологическом отделении. В 1-е сутки получил внутримышечно викасол. На 6-е сутки отмечалось снижение гемоглобина до 126 г/л, общий билирубин – 171,1 мкмоль/л, прямой – 6,6 мкмоль/л. Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Состояние мальчика средней тяжести. Кислородной зависимости нет, Sat O<sub>2</sub> – 97%. При осмотре потягивается, крик громкий, вяловат. Кожные покровы чистые, бледно-розовые с субиктеричным оттенком. Степень зрелости соответствует гестационному возрасту. Голова округлой формы, большой родничок 1,0×1,0 см, не напряжен, швы сомкнуты. Мышечный тонус умеренно снижен. Рефлексы новорожденных вызываются (Бабкина+, хватательный+, Моро+, опоры+, ходьбы+). В легких дыхание равномерно проводится во все отделы, ЧД – 44 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС – 140 в мин. Живот мягкий, перистальтика кишечника выслушивается. Печень +1,5 см из-под правой реберной дуги, селезенка +1 см. Половые органы развиты по мужскому типу. Стул желтый, кашицеобразный. Мочится.*

*Клинический анализ крови (6-е сутки): RBC –  $4,5 \times 10^{12}/л$ , Hb – 126 г/л, ЦП – 0,9; Ht – 40,0; PLT –  $334 \times 10^9/л$ , WBC –  $12,2 \times 10^9/л$ , NEUT: n/я – 1%, с/я – 51%; LYMPH – 40%, MONO – 8%. На 7-е сутки ретикулоциты – 14%, позднее – 18%.*

*Клинический анализ крови (13-е сутки): RBC –  $4,75 \times 10^{12}/л$ , Hb – 127 г/л, ЦП – 0,8; Ht – 41,4; PLT –  $343 \times 10^9/л$ , WBC –  $15,5 \times 10^9/л$ , EO – 2%, NEUT: n/я – 4%, с/я – 38%; LYMPH – 50%, MONO – 6%.*

*Биохимический анализ крови (7-е сутки): общий белок – 55,3 г/л, глюкоза – 4,0 ммоль/л, общий билирубин – 158,3 мкмоль/л (прямой – 6,6; непрямой – 151,7); трансаминазы, показатели азотистого обмена и электролиты в норме. Железо сыворотки – 19,3 мкмоль/л.*

*Биохимический анализ крови (13-е сутки): общий белок – 56,6 г/л, общий билирубин – 108,5 мкмоль/л (прямой – 5,9; непрямой – 102,6); трансаминазы, мочевины, креатинин, электролиты, СРБ в норме. Гептоглобин (14-е сутки) 0,49 г/л (N – 0–2,38 г/л).*

*Кровь на аHCV (14.02.18): обнаружены IgG? (ОП пробы = 2,9; ОП критическая = 0,218).*

*ИФА инфекции (02.03.18): обнаружены IgG к ЦМВ 2,2 (N = 0,9–3,5), авидность 84% (высокоавидные), IgG к ВПГ 1,2 типа 1,1 (N = 0–0,17), авидность 95% (высокоавидные).*

*Общий анализ мочи и копрограмма (20.01.18) в норме.*

*НСГ (20.02.18): передние рога боковых желудочков – D 2,3 мм, S 2,6 мм; затылочные рога – D 9,0 мм, S 9,3 мм. Полость прозрачной перегородки*

не расширена. III желудочек 1,8 мм. МПЩ не расширена. Сосудистые сплетения не деформированы. Заключение: без патологии.

Невролог: синдром угнетения.

Окулист (22.02.18): без патологии.

УЗИ брюшной полости (20.02.18): без патологии.

ЭКГ (21.02.18): ритм синусовый, правильный.

Отклонение ЭОС вправо.

В отделении встает ребенок с положительной динамикой. Кормился молочной смесью, сосал хорошо. Вес 3350 г. Прибавка веса в отделении составила +150 г. Стал активнее, открывает глаза, потягивается, крик громкий. Остается легкий субиктеричный оттенок кожи. По органам без патологии.

Получал лечение: режим кровати-грелки, внутрь левокарнитин 30% по 3 капли × 3 раза/день. Учитывая нормальные значения уровня билирубина в пуповинной крови, назначено наблюдение с определением его прироста по клиническому протоколу «гемолитическая болезнь новорожденных». Патологического прироста билирубина не выявлено, ребенок проведен консервативно. Выписан домой с выздоровлением по основному заболеванию в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано: клинический анализ крови 1 раз в месяц, определение числа ретикулоцитов; консультация гематолога в 6 месяцев. Остальные рекомендации по стандартному наблюдению детей 1-го года жизни.

В возрасте 1–3 месяцев у ребенка наблюдались минимальные цифры: Hb – 105–108 г/л, ретикулоцитоз до 40%, PTL –  $374 \times 10^9$ /л; в 4 месяца Hb – 135 г/л, WBC –  $9,5 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без патологии.

### Обсуждение

Типичная для ГБН деструкция антиэритроцитарными антителами фетальных эритроцитов в селезенке приводит к анемии с эритробластозом. При тяжелых формах заболевания вследствие гемолиза эритроцитов запасы железа в организме увеличиваются. Также характерно повышение уровня эритропоэтина, вызванное тяжелой гипоксией плода, за счет экстраренальной продукции печенью, легкими и селезенкой. Антитела циркулируют в крови ребенка свыше месяца после рождения, вызывая гемолиз как собственных, так и перелитых донорских эритроцитов и приводя к повреждению предшественников эритроцитов в костном мозге. У новорожденных с тяжелыми формами заболевания при исследовании влияния ГБН на состояние костного мозга и морфологию нейтрофилов крови выявлен регенеративный сдвиг влево. При тяжелой желтушной и отечной форме отмечалось не только увеличение количества молодых нейтрофилов (палочкоядерных и юных), но и появление миелоцитов и промиелоцитов в результате раздражающего влияния гипоксии на белый росток крови, особенно в первые дни жизни. Наличие ядерных форм эритроцитов (эритробластов и нормобластов) свидетельствовало о компенсаторном усилении эритропоэза

в период внутриутробной жизни и у новорожденных с гемолитической болезнью в ответ на анемию за счет повышения деятельности костного мозга и очагов экстрамедуллярного кроветворения [8].

Особенностью первого из представленных случаев ГБН является гиперлейкоцитоз в гемограмме с левым сдвигом формулы нейтрофилов до единичных бластных клеток, ретикулоцитоз до 920–1050‰ и нормобластоз до 953/100 лейкоцитов. В миелограмме при этом определялись нормальное содержание миелокариоцитов и бластных клеток, резкое расширение красного ростка (90%), что согласуется с результатами исследования А.Г. Конопляникова [8]. Признаки дизэритропоэза, по-видимому, связаны с дефицитом фолиевой кислоты.

По данным И.А. Пашковой [9], анти-Лютеран антитела были обнаружены у 3,2% беременных с наличием редких антигенов эритроцитов, но ГБН у новорожденных не развилась. Антиген Lutheran (Lu) впервые появляется на стадии ортохромных эритробластов. Группа Lu представлена двумя антигенами (Lu<sup>a</sup> и Lu<sup>b</sup>), происходящими из одного гена. Возможно, поздняя экспрессия Lu имеет значение в эффективном движении эритроидных предшественников из костного мозга в эндотелиальные синусы. Антигены Lu-группы совместно с другими хемокинами участвуют в поздних стадиях эритропоэза в костном мозге и миграции эритроидных предшественников в периферическую кровь [10]. Не исключена связь резкого расширения красного ростка кроветворения и выхода большого количества ретикулоцитов и нормобластов в периферическую кровь с наличием минорного антигена Lu у пациента. Управление генерацией антигена Lutheran происходит из 19-й хромосомы [11]. По мнению M. de Haas et al. [12], экспрессия некоторых антигенов крови на эритроцитах плода (включая антиген Lutheran) очень низкая и поэтому гемолиз не индуцируется, у антиген-позитивных детей нет риска развития ГБН. Другой причиной отсутствия ГБН в некоторых случаях может быть наличие на клетках плаценты антигена Lu, препятствующего проникновению антител к плоду. Но если антитела относятся к иммуноглобулинам класса G (подклассам IgG1, G3, G4), они беспрепятственно проникают через плаценту, их концентрация возрастает, и увеличивается вероятность развития клинических проявлений гемолиза [6]. О потенциальном риске ГБН при наличии аллоантител к редким антигенам, в том числе к антигену Lutheran, сообщают S. Vasu et al. [13]. По-видимому, нельзя исключить возможность клинических проявлений ГБН при несовместимости крови матери и плода по «минорному» эритроцитарному антигену Lutheran.

Резус-иммунизация возможна не только по D-антигену, но и по C, c, E, e-антигенам, поэтому нередки случаи, когда проба Кумбса может быть положительной в ситуации, если и мать, и ребенок D-позитивны (или оба D-негативны). Гелевая методика более чувствительна, чем прямая проба Кумбса [7]. Если у матери есть аллоантитела, следует сразу после

рождения (из пуповинной крови) сравнить фенотип ребенка со специфичностью антител матери. В сыворотке крови матери присутствуют аллоиммунные антитела класса IgG к «недостающему» у нее антигену системы резус, в то время как на эритроцитах новорожденного указанный фактор резус-системы отчетливо выявляется [3, 9].

Особенностью второго случая ГБН является наличие редкого варианта резус-конфликта между матерью и ребенком по одному из «минорных» антигенов системы резус – антигену «с» (в отличие от часто встречающейся несовместимости по антигену «D») и легкое течение гемолитической болезни, несмотря на высокий титр анти-резусантител (1:8192). Величина титра антител в крови матери не имеет решающего значения при определении степени тяжести заболевания плода [2], что подтверждает и наше наблюдение. Рост титра антител может быть вызван высокой иммуногенностью минорного резус-антигена «с» и внутриутробной инфекцией, которая может передаваться плоду [9].

### Заключение

Обследование беременных женщин на выявление антител независимо от их резус-принадлежности является необходимым условием для своевременной диагностики иммунизации по эритроцитарным антигенам, оценки риска возникновения ГБН и своевременного адекватного лечения данной патологии [3, 4, 6, 7, 9, 12].

### Литература/References

1. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
2. Neonatologiya: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. N.N. Volodina. – Moskva: GEOTAR-Media, 2007. – 848 s.
3. Шейбак, Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного / Л.Н. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 134–135.
4. Shejbak, L.N. Sovremennye predstavleniya ob osobennostyah gemoliticheskoy bolezni ploda i novorozhdennogo / L.N. Shejbak // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2015. – № 1. – S. 134–135.
5. Шалимбетова, Г.К. Особенности диагностики гемолитической болезни новорожденных / Г.К. Шалимбетова // Медицина и экология. – 2010. – № 4. – 151–154.
6. Shalimbetova, G.K. Osobennosti diagnostiki gemoliticheskoy bolezni novorozhdennykh / G.K. Shalimbetova // Medicina i ekologiya. – 2010. – № 4. – 151–154.
7. Бутина, Е.В. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов у женщин репродуктивного возраста / Е.В. Бутина, Г.А. Зайцева // Вятский медицинский вестник. – 2016. – Т. 50, № 2. – 32–34.
8. Butina, E.V. Allosensibilizaciya k antigenam eritrocitov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta / E.V. Butina, G.A. Zajceva // Vyatskij medicinskij vestnik. – 2016. – T. 50, № 2. – 32–34.
9. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 томах / Н.П. Шабалов. – 5-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 1470 с.
10. Shabalov, N.P. Neonatologiya: uchebnoe posobie: v 2 tomah / N.P. Shabalov. – 5-e izd. – Moskva: MEDpress-inform, 2009. – 1470 s.

6. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинические рекомендации / А.Г. Антонов, Д.Н. Дегтярев, М.В. Нарочан и др. // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 131–142.

- Gemoliticheskaya bolezni' ploda i novorozhdennogo. Klinicheskie rekomendacii / A.G. Antonov, D.N. Degtyarev, M.V. Narochan i dr. // Zhurnal dlya nepreryvno medicinskogo obrazovaniya vrachej. – 2018. – T. 6, № 2. – S. 131–142.

7. Использование современных методов типирования антигенов эритроцитов по системе Резус у беременных женщин и их детей для оптимизации диагностики и лечения гемолитической болезни новорожденных / Г.А. Шишко, Г.А. Сержан, М.В. Артюшевская и др. // Трансфузиология. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 20–24.

- Ispol'zovanie sovremennykh metodov tipirovaniya antigenov eritrocitov po sisteme Rezus u beremennykh zhenshchin i ih detej dlya optimizacii diagnostiki i lecheniya gemoliticheskoy bolezni novorozhdennykh / G.A. Shishko, G.A. Serzhan, M.V. Artyushevskaya i dr. // Transfuziologiya. – 2010. – T. 2, № 1. – S. 20–24.

8. Конопляников, А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного / А.Г. Конопляников // Вестник РГМУ. – 2008. – № 6. – С. 38–45.

- Konoplyannikov, A.G. Sovremennye aspekty patogeneza gemoliticheskoy bolezni ploda i novorozhdennogo / A.G. Konoplyannikov // Vestnik RGMU. – 2008. – № 6. – S. 38–45.

9. Пашкова, И.А. Совершенствование диагностики гемолитической болезни новорожденных и иммунологического обеспечения трансфузионной терапии при несовместимости «мать–плод» по антигенам эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 – «Гематология и переливание крови» / Пашкова Ирина Анатольевна. – Санкт-Петербург, 2002. – 23 с.

- Pashkova, I.A. Sovershenstvovanie diagnostiki gemoliticheskoy bolezni novorozhdennykh i immunologicheskogo obespecheniya transfuzionnoy terapii pri nesovmestimosti «mat'-plod» po antigenam eritrocitov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.29 – «Gematologiya i perelivanie krvi» / Pashkova Irina Anatol'evna. – Sankt-Peterburg, 2002. – 23 s.

10. Southcott, M.J.G. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system / M.J.G. Southcott, M.J.A., Tanner, D.J. Anstee // Blood. – 1999. – Vol. 93. – 4425–4435.

11. Тюняев, А.А. О патологической природе антигенов систем групп крови / А.А. Тюняев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 4. – С. 213.

- Tyunyaev, A.A. O patologicheskoy prirode antigenov sistem grupp krovi / A.A. Tyunyaev // Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. – 2009. – T. 16, № 4. – S. 213.

12. International Society of Blood Transfusion / M. Haas, F.F. Thurik, J.M. Koelewijn et al. // Vox Sanguinis. – 2015. – Vol. 109. – P. 99–113.

13. Basu, S. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives / S. Basu, R. Kaur, G. Kaur // Asian J Transfus Sci. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 3–7.

Кривошеина Елена Леонидовна (контактное лицо) – д. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-906-552-75-73; e-mail: elk1941@yandex.ru.