

Акушерские аспекты гемолитической болезни новорожденных при АВО-изоиммунизации

Ю.А. Дударева✉, В.А. Гурьева, Н.Ю. Ручейкина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время проблема иммунологического конфликта вследствие несовместимости по системе АВО и развития гемолитической болезни (ГБ) плода/новорожденного (ГБП/Н) не теряет своей актуальности. В отличие от резус-изоиммунизации при АВО-несовместимости развитие ГБП/Н возможно при первой беременности, отсутствует специфическая профилактика.

Цель. Установить прогностически неблагоприятные акушерские предикторы у матерей, новорожденные которых имели ГБ по системе АВО.

Материалы и методы. В ретроспективное поперечное исследование вошли 40 пар – новорожденный и мать. Основную группу составили 17 новорожденных с подтвержденным диагнозом ГБ по системе АВО и их матери, в контрольную группу вошли 23 новорожденных, не имеющих ГБП по системе АВО, и их матери. Изучена медицинская документация, которая позволила оценить анамнестические, клинические данные и содержала полный комплекс общеклинического, лабораторного, функциональных методов исследования.

Результаты. При оценке состояния новорожденных основной группы выявлено, что ГБ легкой степени выявлена в 58,8±4,2% случаев (желтушная форма), в 41,2±5,2% – средней степени тяжести (анемическая форма – 11,8%, желтушная форма – 29,4%). Репродуктивные потери у женщин основной группы выявлены в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе (38,6 и 20,9% соответственно; $p=0,003$). В основной группе 75,5% пациенток имели тот или иной острый инфекционный процесс во время беременности. У матерей, родивших детей с ГБ, отмечались высокие титры антител (анти-А) в крови и отсутствовала взаимосвязь со степенью тяжести ГБН.

Заключение. Согласно существующим нормативным документам рутинно обследовать всех беременных с 0(I) группой крови на определение иммунных антител не рекомендуется. Необходимо выделить пациенток группы высокого риска по развитию ГБН по системе АВО и в 36 нед направить их на определение иммунных анти-А и анти-В-антител.

Ключевые слова: АВО-изоиммунизация, гемолитическая болезнь новорожденных, система АВО, беременность

Для цитирования: Дударева Ю.А., Гурьева В.А., Ручейкина Н.Ю. Акушерские аспекты гемолитической болезни новорожденных при АВО-изоиммунизации. Гинекология. 2021;23(6):559–562. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201132

ORIGINAL ARTICLE

Obstetric aspects of hemolytic disease of the newborn with ABO-isoimmunization

Iuliia A. Dudareva✉, Valentina A. Gureva, Natalia Iu. Rucheikina

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

Background. Currently the problem of immunological conflict, due to incompatibility in the ABO system and the development of hemolytic disease (HD) of the newborn, does not lose its relevance. Unlike Rh isoimmunization, with ABO incompatibility, the development of HD of the fetus/newborn is possible during the first pregnancy and there is no specific prophylaxis.

Aim. To establish prognostically unfavorable obstetric predictors in mothers whose newborns had HD according to the ABO system.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study included 40 newborn-mother pairs. The main group consisted of 17 newborns with a confirmed diagnosis of HD according to the ABO system and their mother, the control group included 23 newborns without HD of the fetus according to the ABO system and their mothers. The medical documentation was studied, which made it possible to evaluate the anamnestic, clinical data and contained a full range of general clinical, laboratory, functional research methods.

Results. When assessing the state of the newborns of the main group, it was revealed that mild HD was detected in 58.8±4.2% of cases (icteric form), in 41.2±5.2% – moderate severity (anemic form – 11.8%, icteric form – 29.4%). Reproductive losses in women of the main group were revealed 1.8 times more often than in the control group (38.6 and 20.9%, respectively; $p=0.003$). In the main group, 75.5% of patients had one or another acute infectious process during pregnancy. Mothers who gave birth to children with hypertension had high titers of antibodies (anti-A) in the blood and there was no correlation with the severity of HD of the newborn.

Conclusion. According to the existing regulatory documents, it is not recommended to routinely examine all pregnant women with blood group 0(I) for the determination of immune antibodies. It is necessary to identify patients at high risk for the development of HD according to the ABO system and send them to the determination of immune anti-A and anti-B antibodies at 36 weeks.

Keywords: ABO-isoimmunization, hemolytic disease, newborns, ABO system, pregnancy

For citation: Dudareva IuA, Gureva VA, Rucheikina NIu. Obstetric aspects of hemolytic disease of the newborn with ABO-isoimmunization. Gynecology. 2021;23(6):559–562. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201132

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Дударева Юлия Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ.
E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545

Гурьева Валентина Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ

Ручейкина Наталья Юрьевна – студентка Института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ

✉ Iuliia A. Dudareva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Altai State Medical University.
E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545

Valentina A. Gureva – D. Sci. (Med.), Altai State Medical University

Natalia Iu. Rucheikina – Student, Altai State Medical University

Введение

Один из вариантов нарушений иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом – несовместимость по группе крови, резус-фактору или другим редким факторам крови, и при наличии определенных условий она приводит к развитию гемолитической болезни (ГБ) плода и/или новорожденного (ГБП/Н) [1].

В последние годы одной из основных причин анемии и гипербилирубинемии новорожденных является ГБН вследствие несовместимости по системе АВО, встречаемость которой значительно выше (89,6%), чем по резус-конфликту (10,4%), она может развиваться при первой беременности [2]. АВО-изоиммунизация встречается в 15–20% случаев всех беременностей в мире, как правило, в этом случае ГБП/Н протекает в легкой и среднетяжелой форме, в то же время у негроидного и азиатского населения значительно чаще выявляются тяжелые формы заболевания [2, 3]. Степень выраженности клинических проявлений ГБП/Н зависит от показателей материнских анти-А и анти-В алло-антител, плотности АВО-антигенов на эритроцитах плода и новорожденных, а также других факторов [1, 4, 5].

В настоящее время существует определенная позиция согласно клиническому протоколу «Нормальная беременность», где сказано, что «не рекомендовано рутинно направлять беременную пациентку на определение антител к группе крови 0(I)» [6]. Доказательная база предикции ГБП по системе АВО отсутствует [6], в то же время необходимо еще на антенатальном этапе определить группу беременных высокого риска, у которых возможно развитие ГБП/Н вследствие АВО-изоиммунизации. Именно у этой когорты беременных своевременное обследование и правильная маршрутизация позволят снизить заболеваемость и значительно смягчить течение заболевания у новорожденного.

Цель исследования – установить прогностически неблагоприятные акушерские предикторы у матерей, новорожденные которых имели ГБП по системе АВО.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул) в 2021 г., которое включало обследование 40 пар «новорожденный-мать». При этом в основную группу вошли 17 новорожденных с подтвержденным диагнозом ГБ по системе АВО и их матери, в контрольную группу включили 23 новорожденных, не имеющих ГБ по системе АВО, и их матери. Критерии исключения из обеих групп: наличие врожденных пороков развития плода и новорожденного, тяжелая экстрагенитальная патология матери, резус-изоиммунизация, многоплодная беременность, информированный отказ от участия в исследовании.

Изучена медицинская документация, которая включала оценку ведения пациенток, результатов обследования, состояния новорожденных на основании изучения историй родов и новорожденных, индивидуальных карт беременных и родильниц, включающих полный комплекс общеклинического, лабораторного, функциональных методов исследования. Обследование новорожденных проводилось по итогам оценки морфофункционального состояния, лабораторного и функциональных методов. Диагностика ГБН осуществлялась на основании клинических данных (степень окрашивания кожных покровов), результатов иммунологического обследования, определения прямой пробы Кумбса, лабораторного обследования (биохимический и клинический анализ крови). Выявление антиэритроцитар-

ных антител (гелевый тест) проводилось методом агглютинация в геле, для этого использовалась венозная кровь (сыворотка – 0,5 мл).

Все пациентки сопоставимы по месту родоразрешения, экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США), статистического процессора IBM SPSS 21. Относительные величины представлены в виде процентных долей с учетом их стандартных отклонений ($p \pm \sigma p$). Оценка значимости представленных величин проводилась с использованием построения таблиц сопряженности 2×2 . При сумме всех частот в таблице меньше 20 и/или при наличии ожидаемых частот менее 5 использовался точный двусторонний критерий Фишера. В случае если сумма частот составила более 20, применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. Проверка на тип распределения осуществлялась с использованием теста Шапиро–Уилка. Количественные признаки X , имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартное отклонение; не имеющие нормального распределения – в виде медианы (Me), минимального (min) и максимального (max) значения. Сравнение количественных признаков, прошедших проверку на соответствие нормального распределения между собой, проводилось с применением двухвыборочного t -теста. При отсутствии признаков нормального распределения использовалось сравнение групп по критерию Манна–Уитни. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. Проводилась оценка относительного риска (ОР) на основании двухходовых таблиц (по общепринятой формуле).

Результаты

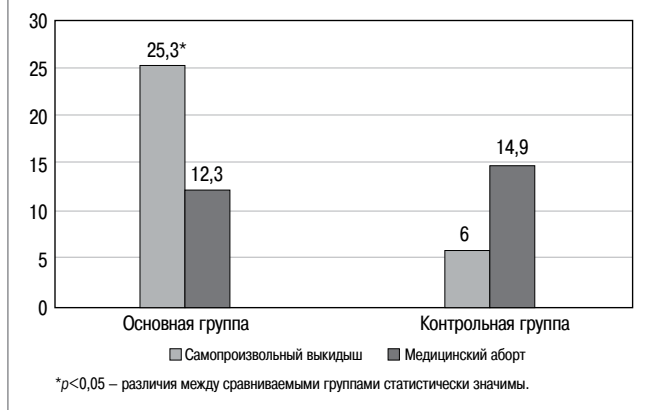
Новорожденные основной группы в 88,2% случаев имели А(II) группу крови, по 1 (11,8%) ребенку – В(III) и АВ(IV). При оценке состояния новорожденных основной группы выявлено, что ГБ легкой степени выявлена в 58,8 \pm 4,2% случаев, средней степени тяжести – в 41,2 \pm 5,2%. Все новорожденные с легкой формой имели желтушную форму ГБ. У детей с ГБ средней степени тяжести в 11,8% случаев была анемическая форма, в 29,4% – желтушная.

При этом больше чем у 1/2 (64,7 \pm 6,2%) новорожденных ГБ развилась в первые 6 ч жизни, а у остальных (35,3%) – в первые 18–36 ч.

При определении билирубина в пуповинной крови новорожденных основной группы показатель составил 55,1 \pm 12,2 мкмоль/л, на 3-и сутки уровень общего билирубина на крови детей – 198,8 \pm 42,2 мкмоль/л. Все новорожденные основной группы в качестве лечения получали консервативную терапию. Выписаны домой на 4-е сутки 2 (11,8%) детей, переведены на 2-й этап выхаживания новорожденных – 15 (88,2%). В контрольной группе 95,7% новорожденных выписаны домой и лишь 4,3% переведены на 2-й этап ($p=0,01$).

В группе беременных с диагностированной ГБН 94,1% женщин имели 0(I) группу крови, при этом в контрольной группе таких пациенток было только 8,7% ($p=0,001$). Вторая группа крови А(II) чаще выявлялась у женщин контрольной группы (43,5%), в основной группе – лишь у 5,9% ($p=0,001$). В контрольной группе 34,8% пациенток имели В(III) группу, 13,0% женщин – АВ(IV); $p=0,01$.

Возраст матерей основной группы составил 31,6 \pm 3,1 года, во 2-й подгруппе – 24,0 \pm 2,2 ($p < 0,05$). Первородящих женщин в основной группе было 3 (17,6%), повторнородящих – 82,3%, в контрольной группе первородящих

Рис. 1. Репродуктивные потери у женщин сравнимых групп (%).**Fig. 1. Reproductive loss in women of the groups compared (%).**

выявлено 21,7%, повторно – 78,3% ($p > 0,05$). В среднем в основной группе у пациенток было 3,4 беременности (Ме 3,4; min1, max9), родов – 2,4 (Ме 2,4; min1, max9), в контрольной группе – 2,9 (min1, max5), родов – 2,2 (min1, max4), без значимых различий ($p > 0,05$).

Репродуктивные потери при расчете на общее количество беременностей у женщин основной группы выявлены в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе (38,6 и 20,9% соответственно; $p = 0,003$). Как показано на рис. 1, среди репродуктивных потерь в основной группе в 4,0 раза чаще встречалось самопроизвольное прерывание беременности до 22 нед ($p = 0,001$), при этом частота медицинских абортов в сравниваемых группах не различалась ($p > 0,05$).

Анализ особенностей течения беременности показал, что острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) выявлена у более чем 1/2 (58,8%) женщин основной группы, при этом 70,0% этих пациенток перенесли ОРВИ в I триместре. В контрольной группе лишь в 34,8% ($p = 0,01$) случаев отмечена ОРВИ во время беременности, и 37,5% пациенток перенесли данное заболевание в I триместре. Кровотечения во время беременности как проявление угрожающего самопроизвольного выкидыша установлены у 17,6% женщин основной группы, при этом в контрольной группе подобных проявлений не было ($p < 0,05$). Плацентарная недостаточность выявлена у 100,0% пациенток основной группы, в контрольной группе – лишь в 43,5% случаев ($p = 0,001$). Вместе с тем четко прослеживается инфекционный генез данного осложнения беременности, так как практически все беременные (75,5%) основной группы имели тот или иной острый инфекционный процесс во время беременности, а некоторые – с периодическими рецидивами. Так, у женщин основной группы в 16,7% случаев выявлен острый бронхит и фарингит; бессимптомная бактериурия – в 23,5%, острый пиелонефрит – у 23,5% пациенток. Ротавирусная инфекция обнаружена в 5,9% случаев, впрочем, как и острая герпетическая инфекция (5,9%). Вероятнее всего, плацентарная недостаточность, обусловленная инфекционным процессом, увеличивает фетоматеринскую трансфузию и является одним из условий АВО-изоиммунизации и развития ГБН.

При анализе зависимости тяжести ГБН от титра антител матери выявлено, что высокие титры иммунных антител (1:1024) практически с одинаковой частотой имели пациентки как с легкой, так и средней степенью тяжести ГБН (20,0 и 14,3% соответственно; $p = 1,000$); табл. 1.

Следовательно, согласно приведенным данным (см. табл. 1), отсутствует взаимосвязь между уровнем ан-

Таблица 1. Степень тяжести ГБН в зависимости от титра иммунных антител матери**Table 1. Severity of hemolytic disease of the fetus (HDF) depending on the maternal antibody titers**

Титр анти-А-антител в крови матери	ГБН (n=17), абс. (%)	
	легкой степени тяжести (n=10)	средней степени тяжести (n=7)
1:128	1 (10,0)	1 (14,3)
1:256	5 (50,0)	2 (28,6)
1:512	3 (30,0)	2 (28,6)
1:1024	2 (20,0)	1 (14,3)

Примечание: $p > 0,05$ – различия между сравниваемыми группами статистически не значимы.

ти-А-антител в крови матери и степени тяжести ГБ у новорожденных. Полученные результаты согласуются с данными литературы [5].

При оценке относительного риска развития ГБН в зависимости от различных факторов показано, что острое респираторное вирусное заболевание увеличивает риск в 2,96 раза (ОР 2,96; 95% доверительный интервал ДИ – 2,26–3,53; $p = 0,0001$), острый инфекционный процесс или обострение хронического процесса вне зависимости от локализации, но преимущественно бактериальной природы – в 3,9 раза (ОР 3,86; 95% ДИ 3,16–4,53; $p = 0,0001$). Самопроизвольное прерывание беременности до 22 нед в анамнезе увеличивает риск развития ГБН у женщин с 0(I) группой крови в 6,2 раза (ОР 6,18; 95% ДИ 5,96–7,16; $p = 0,0001$).

Обсуждение

Согласно существующим нормативным документам [6] рутинно всех беременных с 0(I) группой крови на определение иммунных антител направлять не рекомендуется. Необходимо выделить пациенток группы высокого риска по развитию ГБН вследствие несовместимости по АВО. К группе высокого риска можно отнести женщин, имеющих 0(I) группу крови, у которых в анамнезе были случаи рождения детей с ГБ, репродуктивные потери (самопроизвольное прерывание беременности), во время настоящей беременности перенесли острый инфекционный процесс (вирусной или бактериальной этиологии). Пациенток группы высокого риска необходимо в 36 нед направить на определение иммунных антител анти-А и анти-В. При выявлении иммунных антител требуется отразить данные в медицинской документации и своевременно предоставить неонатологам. Лечение во время беременности ГБН/Н при АВО-изоиммунизации не существует.

Заключение

Таким образом, на антенатальном этапе наблюдения необходимо выделить беременных высокого риска по развитию ГБН по системе АВО, у этой когорты пациенток своевременно провести обследование на выявление иммунных антител (в 36 нед) и составить план маршрутизации, что позволит снизить заболеваемость и значительно смягчить течение заболевания у новорожденного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Обухова П.С., Качанов А.В., Позднякова Н.А., Зиганшина М.М. Межгрупповой АВО-конфликт матери и плода: роль антигликановых алло-антител в развитии гемолитической болезни новорожденных.

- Медицинская иммунология.* 2021;23(1):17-34 [Obukhova PS, Kachanov AV, Pozdniakova NA, Ziganshina MM. Mezhrupovoi AVO-konflikt materi i ploda: rol antiglikanovykh allo-antitel v razvitiu gemoliticheskoi bolezni novorozhdennykh. *Meditsinskaia immunologiya.* 2021;23(1):17-34 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-AOM-1977
2. Белкина М.Л., Верещагина В.С., Абинова А.В., и др. Особенности течения гемолитической болезни новорожденных в Республике Мордовия по данным ГБУЗ РМ ДРКБ г. Саранска. *Научный форум. Сибирь.* 2019;5(1):65-8 [Belkina ML, Vereshchagina VS, Abinova AV, et al. Osobennosti techeniia gemoliticheskoi bolezni novorozhdennykh v Respublike Mordoviia po dannym GBUZ RM DRKB g. Saranska. *Nauchnyi forum. Sibir.* 2019;5(1):65-8 (in Russian)].
 3. De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.* 2015;109(2):99-113. DOI:10.1111/vox.12265
 4. Kattimani VS, Ushakiran CB. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(2):605. DOI:10.18203/2349-3291.ijcp20180564
 5. Алексанян К.В., Андрияшина И.В., Белоусова Т.В. Особенности эритроцитарных антигенов системы АВО у новорожденных. *Медицина и образование в Сибири.* 2014;3:60-5 [Aleksanian KV, Andriushina IV, Belousova TV. Osobennosti eritrotsitarnykh antigenov sistemy AVO u novorozhdennykh. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2014;3:60-5 (in Russian)].
 6. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 [Normal'naia beremennost'. *Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2020* (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021