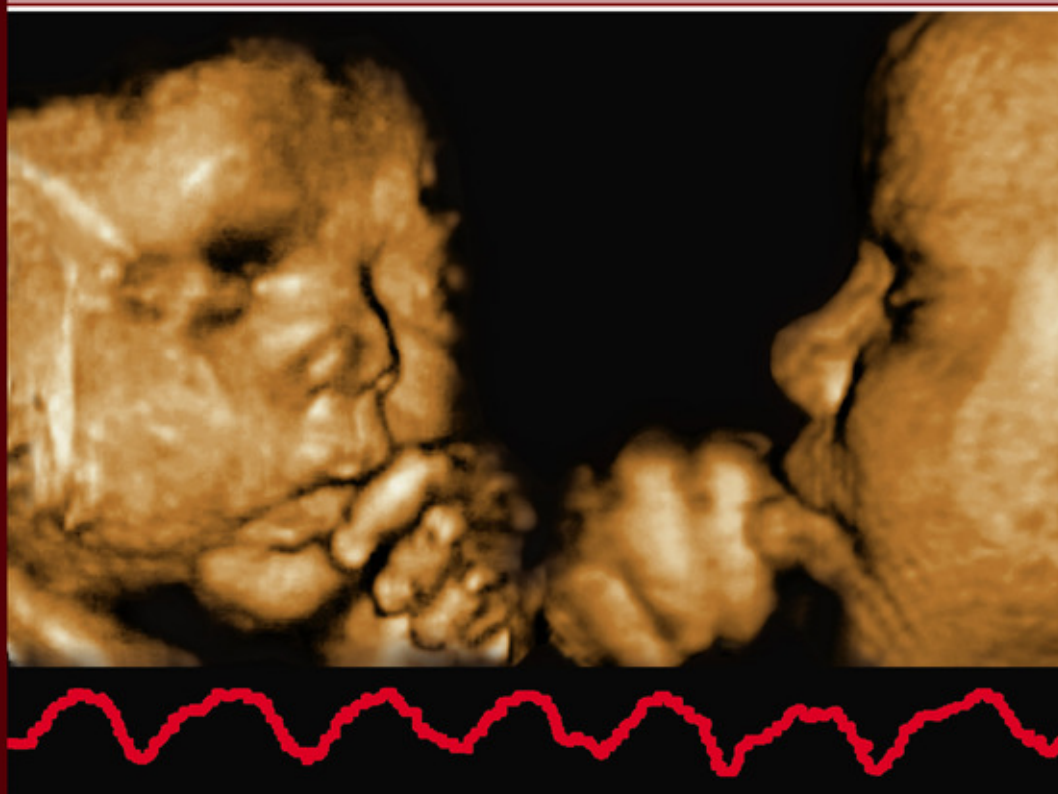


Э. К. Айламазян, Н. Г. Павлова

# ИЗОИММУНИЗАЦИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ



 ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л

Санкт-Петербург, 2012

**Наталия Григорьевна Павлова  
Эдуард Карпович Айламазян  
Изоиммунизация при беременности**

*Текст предоставлен правообладателем*

*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=4360675](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=4360675)*

*Изоиммунизация при беременности / Э. К. Айламазян, Н. Г. Павлова : Н-Л; Санкт-Петербург; 2012  
ISBN 978-5-94869-147-3*

**Аннотация**

Монография освещает современные представления о патогенезе, алгоритм диагностики и лечения изоиммунизации, развивающейся при беременности вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам эритроцитов. Обсуждается целесообразность и показания к проведению при беременности и после родов иммунопрофилактики. Издание предназначено для врачей ультразвуковой диагностики, акушеров-гинекологов, иммуногематологов, неонатологов и других специалистов.

## Содержание

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Предисловие                                                                                           | 4  |
| Глава I Современные представления об этиологии и патогенезе<br>изоиммунизации при беременности        | 6  |
| Развитие представлений об этиологии и патогенезе<br>изоиммунизации при беременности                   | 6  |
| Антигены эритроцитов, их классификация, значение антигенов<br>эритроцитов в патогенезе изоиммунизации | 8  |
| Патогенез изоиммунизации при беременности                                                             | 14 |
| Литература к главе I                                                                                  | 22 |
| Глава II Антенатальная диагностика аллоиммунных эритропений                                           | 26 |
| Конец ознакомительного фрагмента.                                                                     | 27 |

# **Эдуард Карпович Айламазян, Наталия Григорьевна Павлова**

## **Изоиммунизация при беременности**

### **Предисловие**

В последние годы медицинская наука достигла существенных успехов в вопросах ведения аллоиммунизированных беременных – изучены молекулярные механизмы аллоиммунного ответа, разработаны неинвазивные и инвазивные технологии диагностики и лечения плода и новорожденного, в различных государствах мира внедрены программы профилактики резус-изоиммунизации, развивающейся при беременности, позволившие значительно снизить перинатальную заболеваемость и смертность от этой патологии.

Новые данные, полученные в последние десятилетия иммуногематологами, позволили расширить представления о патогенезе иммунного конфликта, обусловленного несовместимостью по различным антигенам эритроцитов крови матери и развивающегося в ее организме плода. Последствия этой несовместимости, как оказалось, могут проявляться развитием у плода не только гемолитической, но и апластической анемии. В силу этих обстоятельств перед отечественной медицинской общественностью появилась задача – обсудить правомочность использования самого термина, характеризующего патологическое состояние, обусловленное изоиммунизацией, развивающейся при беременности. В настоящее время в российской медицинской науке принят термин «гемолитическая болезнь плода и новорожденного». Однако, на наш взгляд, в свете новых представлений о патогенезе обсуждаемого нами патологического процесса, следует признать, что определение этого состояния как «аллоиммунная цито– или эритропения» является более корректным, во всяком случае до момента идентификации причины иммунологического конфликта. А ведь необходимо помнить, что верификация конкретной причины заболевания плода и новорожденного, особенно если оно проявляется только анемическим синдромом, в ряде регионов России так и останется невыясненной.

На современном этапе стало ясно, что успешное лечение аллоиммунных заболеваний плода и новорожденного может быть обеспечено только при консолидации усилий врачей разного профиля – иммунологов, гематологов, акушеров, перинатологов, эпидемиологов. Кроме того, первостепенная роль в решении этой проблемы принадлежит организаторам здравоохранения, осуществляющим разработку и внедрение федеральных и муниципальных программ профилактики этих заболеваний. К сожалению, до сих пор подобная федеральная программа в России пока отсутствует, хотя имеются попытки решить эту проблему в отдельных регионах на муниципальном уровне. Важно отметить, что правильная организация системы профилактики резус-сенсibilизации позволит получить дополнительный резерв для решения демографической проблемы в целом по стране, а многие семьи получат возможность иметь, что очень важно, здоровых детей. Кроме того, внедрение подобной федеральной программы снизит экономические затраты государства на лечение, порой длительное, новорожденных с гемолитической болезнью и детей с неврологическими последствиями этого недуга.

Однако на сегодняшний день с сожалением можно констатировать, что современные представления о патогенезе изоиммунизации, возникающей при беременности, мало освещены в специализированной отечественной литературе. Кроме того, врачи акушеры-гинекологи, осуществляющие скрининг подобных беременных, нередко недостаточно владеют

вопросами диагностики и лечения данной нозологии и, что особенно важно, мало уделяют внимания профилактике этих состояний. А ведь именно последняя является залогом радикальных позитивных перемен в решении проблемы изоиммунизации при беременности.

ФБГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» им. Д. О. Отта СЗО РАМН в г. Санкт-Петербурге, сотрудниками которого являются авторы этой книги, явился пионером в разработке и внедрении методов диагностики, лечения и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного в нашей стране. Еще в 60-е годы XX века в Институте впервые было проведено заменное переливание крови новорожденному при тяжелой форме гемолитической болезни. В нашем учреждении был разработан и апробирован в клинической практике первый отечественный иммуноглобулин. Около 20 лет в ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН применяются инвазивные методы получения плодового материала. Впервые в стране в Институте был выполнен кордоцентез, в настоящее время их выполнено по различным показаниям свыше полутора тысяч. Использование этого метода позволяет осуществлять раннюю диагностику степени тяжести гемолитической болезни у плода уже в конце первого триместра беременности. Более 20 лет в ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН проводится лечение тяжелых форм RhD-аллоиммунизации путем внутриматочного внутрисосудистого переливания отмытых эритроцитов донора.

Все упомянутые выше обстоятельства побудили авторов, длительное время занимавшихся проблемой ведения беременности при изоиммунизации, обобщить представления последних десятилетий, с одной стороны, накопленные медицинской наукой, с другой стороны, подтвержденные собственным опытом.

## **Глава I Современные представления об этиологии и патогенезе изоиммунизации при беременности**

### **Развитие представлений об этиологии и патогенезе изоиммунизации при беременности**

Еще в 1609 году в прессе впервые было описано рождение ребенка с отеком и желтухой. Однако только в 1932 году L. R. Diamond предположил, что анемия, желтуха и отек являются проявлениями одного заболевания, связанного с разрушением эритроцитов плода, и назвал его «эритробластозом».

В 1940 году после открытия K. Landsteiner и S. Weiner групп крови были осуществлены первые попытки выяснить патогенез заболевания. И уже на следующий год P. Levine и соавторы впервые описали, что в патогенезе аллоиммунизации и последующего развития гемолитической болезни у новорожденного играют роль различия его и материнской крови.

В дальнейшем представления о патогенезе процессов, происходящих у плода при изоиммунизации, развивались стремительно. Так, в 1953 году D. S. Bevis впервые обнаружил, что оптическая плотность околоплодных вод, оцененная спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм, меняется при наличии у плода гемолитической болезни. А в 1956 году A.W. Liley выполняет первый амниоцентез для определения в околоплодных водах спектрофотометрическим методом билирубина с целью выявления у пациентки группы риска гемолитической анемии плода. Затем он же, в 1960 году, описывает технику выполнения и возможные осложнения этой операции, а в 1961 году – метод предсказания тяжести гемолитической болезни у плода с помощью исследования оптической плотности околоплодных вод спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм. В 1963 году этот же автор впервые выполнил плоду, страдающему гемолитической анемией, интраперитонеальную внутриутробную трансфузию крови под рентгенологическим контролем.

Его последователем в 1964 году стал V. J. Freda, который в 26 недель беременности осуществил первую уже внутрисосудистую трансфузию крови плоду с аллоиммунной анемией. Это был первый опыт фетальной хирургии.

Успехи фетальной хирургии были продолжены в начале 1970-х С. Valentine, который провел первую фетоскопию, во время которой был осуществлен кордоцентез и получена проба крови плода. А в 1983-м F. Daffos и соавторы осуществили кордоцентез под ультразвуковым контролем. Эта методика до настоящего времени остается основной, позволяющей проводить трансфузии крови плоду.

Таким образом, бурное развитие высокотехнологичных иммуногематологических и перинатальных технологий позволили уяснить патогенез и особенности развития изоиммунизации при беременности, разработать диагностические технологии, позволяющие с высокой степенью достоверности судить о наличии заболевания у плода и степени его тяжести, а также обосновать лечебные мероприятия, профилактирующие неблагоприятные перинатальные исходы.

На современном этапе удалось доказать, что гемолитическая болезнь плода и новорожденного является разновидностью аллоиммунной цитопении, обусловленной иммунизацией матери клетками крови плода, несущими на мембранах антигены, отсутствующие у беременной. Этот процесс может быть обусловлен разными антигенами, расположенными на мембране эритроцитов и других клеток крови (тромбоцитов, нейтрофилов) плода, которые попадают трансплацентарно в кровоток матери и вызывают образование у нее антител.

Наиболее часто наблюдаются аллоиммунные эритропении, обусловленные несовместимостью крови плода и матери по антигенам системы ABO и Резус.

Характер развивающейся у плода анемии (гемолитический, апластический) зависит от антигена или антигенов, ее обуславливающих. При этом у плодов, имеющих эритропении различного генеза, наблюдаются сходные клинические проявления заболевания, доступные неинвазивным и инвазивным методам верификации.

**Аллоиммунная эритропения, в том числе гемолитическая болезнь, плода/новорожденного (ГБПН) – заболевание, характеризующееся гемолизом эритроцитов и/или угнетением гемопоэза под влиянием антител, образующихся у матери к антигенам эритроцитов плода, взаимно проникающих через плацентарный барьер, проявляющееся у плода/новорожденного анемией, увеличением в крови бластных форм эритроцитов и, часто, билирубина.**

Поскольку в патогенезе заболевания основное значение имеют различия крови матери и плода по антигенам эритроцитов, необходимо рассмотреть их иммуногематологические характеристики.

## Антигены эритроцитов, их классификация, значение антигенов эритроцитов в патогенезе изоиммунизации

На современном этапе развития иммуногематологии известно более 250 антигенов эритроцитов, которые принято распределять в 29 генетически независимых систем. Каждая система кодируется одним или несколькими генами. Антигены эритроцитов являются протеинами (например, система Резус), гликопротеинами или гликолипидами (система ABO).

С 1980 года по сегодняшний день Международное общество переливания крови (ISBT) продолжает работать над классификацией известных медицинской науке эритроцитарных антигенов. Согласно используемой в настоящее время номенклатуре, все антигены эритроцитов делят на системы, коллекции и серии.

В таблице 1 представлен перечень известных 29 систем антигенов эритроцитов, объединенных в них по принципу наличия общих генов, кодирующих их продукцию. Системы антигенов принято обозначать в порядке их открытия трехзначными цифрами по возрастающей, начиная с 001. Внутри системы каждый антиген также имеет трехзначный номер. Таким образом, каждый антиген принято обозначать шестизначным номером.

**Коллекции** объединяют антигены, которые связаны биохимически и серологически на уровне фенотипа, однако не имеют общих генов, кодирующих их продукцию, а следовательно, не отвечают требованиям, предъявляемым к системам антигенов.

Антигены, у которых кодирующие их гены еще не изучены, объединены в **серии** из двух групп – с низкой и высокой частотой встречаемости.

**Аллоантигены эритроцитов** условно принято делить на **часто встречающиеся антигены**, антигены **средней частоты встречаемости** и **редко встречающиеся** антигены. Часто встречающиеся антигены обнаруживаются почти у всех людей, поэтому антитела к подобным антигенам образуются редко. Однако при необходимости произвести гемотрансфузию пациентам с наличием антител к часто встречающимся антигенам, как правило, возникают трудности с подбором доноров. В том случае, если антиген распространен с частотой менее 1 %, то его относят к группе редко встречающихся антигенов.

*Таблица 1*

### **Системы антигенов эритроцитов**

| Название системы   | ISBT символ | Номер системы | Количество антигенов |
|--------------------|-------------|---------------|----------------------|
| ABO                | ABO         | 001           | 4                    |
| MNS                | MNS         | 002           | 43                   |
| P                  | P1          | 003           | 1                    |
| Rh                 | RH          | 004           | 48                   |
| Lutheran           | LU          | 005           | 19                   |
| Kell               | KEL         | 006           | 24                   |
| Lewis              | LE          | 007           | 6                    |
| Duffy              | FY          | 008           | 6                    |
| Kidd               | JK          | 009           | 3                    |
| Diego              | DI          | 010           | 21                   |
| Yi (Cartwright)    | YT          | 011           | 2                    |
| Xg                 | XG          | 012           | 1                    |
| Scianna            | SC          | 013           | 4                    |
| Dombrock           | DO          | 014           | 5                    |
| Colton             | CO          | 015           | 3                    |
| Landsteiner-Wiener | LW          | 016           | 3                    |
| Chido-Rodgers      | CH/RG       | 017           | 7                    |
| Hh                 | H           | 018           | 1                    |
| Kx                 | XK          | 019           | 1                    |
| Gebrich            | GE          | 020           | 7                    |
| Cromer             | CROM        | 021           | 11                   |
| Knops              | KN          | 022           | 8                    |
| Indian             | IN          | 023           | 2                    |
| Ok                 | OK          | 024           | 1                    |
| Raph               | RAPH        | 025           | 1                    |
| JMH                | JMH         | 026           | 1                    |
| I                  | I           | 027           | 1                    |
| Globoside          | GLOB        | 028           | 1                    |
| GIL                | GIL         | 029           | 1                    |

У пациентов с изоиммунизацией к редким антигенам в большинстве случаев возникают трудности при проведении иммуногематологического обследования на верификацию антител, поскольку этот процесс требует длительного дорогостоящего исследования с использованием большого количества образцов и тест-систем.

Поскольку клинически значимые формы гемолитической болезни, в основном, обусловлены антителами, образованными к антигенам системы Резус, следует остановиться на классификациях, предложенных для антигенов этой системы. Таких классификаций существует несколько. Одной из них является **классификация Резус антигенов Винера**. Она основана на предположении, что в Rh-хромосоме имеется только одно место, которое может быть занято одним из восьми аллеломорфных генов. Каждый ген кодирует продукцию агглютиногена, представляющего собой комплекс антигенов. Обозначение антигенов по

Винеру сложное, и в настоящее время оно в иммуногематологии широко не используется. Однако им принято обозначать специфичность антител в иммуноглобулине антирезус – «Rhо (D)».

Экспертным комитетом по биологическим стандартам ВОЗ рекомендована к использованию **классификация Резус антигенов Фишера-Рейса**. Она основана на предположении о наличии в Rh-хромосоме трех мест для трех генов. При этом каждый генный комплекс состоит из трех антигенных детерминант: D или его отсутствие – d, C или c, E или e в различных комбинациях.

В исследованиях последних лет было показано, что существуют всего два гена (*RHD* и *RHCE*), отвечающих за продукцию антигенов эритроцитов системы Резус. Так, продукция антигена D контролируется геном *RHD*, в то время как антигенов C, c, E, e – геном *RHCE*. При этом большое количество антигенов, составляющих систему Резус (48 антигенов), объясняется мутациями в этих двух генах. Отсутствуют данные о наличии антигена d, т. к. не имеется гена, отвечающего за синтез этого антигена.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного может быть обусловлена и другими, кроме D, антигенами системы Резус, а также другими, так называемыми «иррегулярными», антигенами других систем или совокупностью нескольких антигенов одной системы. В этом случае для характеристики аллоиммунного процесса в литературе наиболее часто используют термин «эритроцитарная аллоиммунизация».

Именно аллоиммунизация по антигенам эритроцитов является основной причиной развития у плода анемического синдрома. Так, по данным Center for Disease Control and Prevention США (год), несмотря на внедренную программу иммунопрофилактики, резус-сенсibilизация встречается в 6,7 случаев на 1000 родившихся живыми. Если добавить к ним случаи развития аллоиммунизации под влиянием антигенов эритроцитов других групп (Келл, Кидд, Даффи), то ежегодно в США регистрируется более 30000 плодов, имеющих риск развития аллоиммунной анемии. К сожалению, подобная полномасштабная статистика по Российской Федерации пока отсутствует в связи с недостаточным внедрением подробного иммуногематологического тестирования пациенток групп риска.

Таким образом, для адекватной оценки наличия изоиммунизации, необходимо, прежде всего, провести поиск и идентификацию эритроцитарных антител, циркулирующих в крови беременной.

Роль антигенов эритроцитов в возникновении гемолитической болезни плода и новорожденного различна и определяется способностью аллоантител, образовавшихся к определенному классу антигенов, разрушать эритроциты или нарушать процессы их образования в организме плода. Процесс образования иммунных антител к антигенам эритроцитов плода зависит от наличия антигена, отсутствующего у матери, его иммуногенности, а также количества эритроцитов плода, попадающих в кровоток беременной.

Антитела к антигенам эритроцитов (аллоантитела) бывают естественные (регулярные) и иммунные (нерегулярные). Так, в сыворотке крови людей (кроме индивидуумов, имеющих группу крови АВ) постоянно присутствуют врожденные естественные антитела к антигенам А и/или В системы АВО, состоящей из четырех антигенов.

Заболевание у плода и, в последующем, у новорожденного, обусловлено несовместимостью эритроцитов матери и плода по системе антигенов АВО в 10–20 % всех случаев. При этом в 40 раз чаще гемолитическая болезнь плода/новорожденного развивается у женщин, имеющих группу крови 0 (I) и супруга с иной группой крови. Однако при возникновении подобного типа изоиммунизации тяжелые формы заболевания у плода и новорожденного наблюдаются только в единичных случаях – 1:3000 родов.

Наибольшее клиническое значение в патогенезе тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного имеют антигены системы Резус (Rhesus), насчитывающей

48 антигенов. Развитие резус-изоиммунизации возможно при беременности резус-отрицательной (D-отрицательной) матери резус-положительным плодом, т. е. при образовании в крови матери антител к антигенам эритроцитов плода системы Резус. Подобная акушерская ситуация возникает при наличии у резус-отрицательной женщины резус-положительного супруга.

Встречаемость резус-отрицательной принадлежности крови в популяции зависит от ее этнической принадлежности. Наиболее часто она выявляется у испанских басков – в 30–32 %, почти отсутствует у африканцев, а в европейской популяции наблюдается у 15–17 % населения.

По данным разных авторов, наиболее часто (в 12–18 % случаев) D-отрицательная кровь встречается у женщин кавказских национальностей, проживающих в Европе и Северной Америке. В целом, несовместимость с плодом по D антигену наблюдается примерно у 10–13 % всех беременных, при этом изоиммунизация развивается у 5–8 % женщин. Тяжелое течение заболевания у плода и новорожденного наиболее часто – в 95 % случаев – обусловлено образованием антител в крови матери именно к антигену D эритроцитов плода. Этот антиген обладает наибольшими иммуногенными свойствами среди антигенов системы Резус.

Риск развития заболевания плода и новорожденного у резус-конфликтной супружеской пары, в которой мать имеет отрицательный резус-фактор, разный и зависит, прежде всего, от зиготности отца по Rh<sub>0</sub> (D). Если отец является гомозиготным носителем Rh<sub>0</sub> (D) (генотип DD), то все дети у резус-отрицательной матери (генотип dd) будут иметь резус-положительную кровь (генотип Dd). Если же отец в супружеской паре гетерозиготен (генотип Dd), то риск иметь резус-положительную кровь у потомства составляет около 50 %. Гомозиготными носителями Rh<sub>0</sub> (D) являются около 45 % людей с резус-положительной кровью.

Хотя около 60 % D-отрицательных женщин вынашивают D-положительного плода, изоиммунизация как результат окончания беременности D-положительным плодом является не таким частым явлением, как это можно было бы ожидать, прогнозируя ее частоту только по D-несовместимости между кровью матери и отца. Объясняется это несколькими причинами. Прежде всего, объем фетальных клеток, проникающих в кровотоки матери через плаценту, может быть недостаточным для инициации иммунного ответа. Кроме того, защитную роль может оказывать несовместимость крови матери и плода по системе ABO. Еще одним фактором, влияющим на иммунный ответ, является Rh-фенотип плода. Помимо этого, индивидуумы способны проявлять различную чувствительность к малым антигенным стимулам.

В ряде случаев, чаще при ABO несовместимости, сенсибилизация наступает уже при первой беременности. По данным разных авторов, для развития иммунизации при первой беременности достаточно проникновения в материнский кровоток от 80 до 150 мл крови плода. При этом известно, что у женщин, имеющих группу крови 0 (I) и партнера с группой крови A, B, или AB, на 50–75 % ниже риск развития резус-иммунизации, чем у беременных с иной группой крови.

Тяжесть изоиммунизации зависит от иммуногенности антигена ее обуславливающей. В порядке убывания иммунологической активности первые два места среди всех антигенов эритроцитов занимают антигены A и B (система ABO), которые присутствуют в тканях эмбриона с 5-6-й недели беременности. Далее следует D-антиген (система Резус), обнаруживаемый в тканях плода уже с 30–45 дня беременности. В порядке убывания иммуногенной активности среди антигенов системы Резус за D-антигеном следуют c, E, C и e.

Причиной развития изоиммунизации при беременности могут быть антигены и других эритроцитарных систем, таких как Даффи (Duffy), Кидд (Kidd), Келл (Kell) и др. Однако эти системы антигенов вызывают клинически значимые формы заболевания у плода и новорожденного редко. В таблице 2 показано распределение антигенов эритроцитов по группам,

в зависимости от их иммунологической способности вызывать развитие гемолитической болезни плода и новорожденного.

Тяжелые формы заболевания у плода и новорожденного вызывают антитела, формирующиеся к тем системам антигенов эритроцитов, которые обладают высокой иммуногенной активностью. Как показано в таблице 2, к антителам высокой иммуногенности относят такие антигены системы Резус как D, C и E.

Таблица 2

**Распределение антигенов эритроцитов по иммунологическому риску образовывать агрессивные антиэритроцитарные антитела**

| Высокий                         | Низкий                         | Очень низкий                       | Отсутствует                     |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| D (система Резус)               | e (система Резус)              | S (система MNSs)                   | Le <sup>a</sup> (система Льюис) |
| K (система Келл)                | Се (система Резус)             | U (система Келл)                   | Le <sup>b</sup> (система Льюис) |
| C (система Резус)               | Kp <sup>a</sup> (система Келл) | M (система MNSs)                   | P (система P)                   |
| E (система Резус)               | Kp <sup>b</sup> (система Келл) | Fy <sup>b</sup> (система Даффи)    |                                 |
| Fy <sup>a</sup> (система Даффи) | CE (система Резус)             | N (система MNSs)                   |                                 |
|                                 | k (система Келл)               | Do <sup>a</sup> (система Домброк)  |                                 |
|                                 | s (система MNSs)               | Co <sup>a</sup> (система Колтон)   |                                 |
|                                 |                                | Di <sup>a</sup> (система Диго)     |                                 |
|                                 |                                | Di <sup>b</sup> (система Диго)     |                                 |
|                                 |                                | Lu <sup>a</sup> (система Лютеран)  |                                 |
|                                 |                                | Yt <sup>a</sup> (система Картрайт) |                                 |
|                                 |                                | Jk <sup>a</sup> (система Кидд)     |                                 |

Прежде считали, что анти-E антитела редко приводят к развитию тяжелых форм гемолитической болезни плода, поскольку редко обуславливают развитие у него тяжелой анемии. Однако оказалось, что они способны обуславливать тяжелую гипербилирубинемию у новорожденных, требующую инвазивного постнатального лечения. В последние годы, в том числе в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН был выполнен ряд работ, которые доказали высокую иммуногенность антигена E и его способность вызывать тяжелую анемию у плодов.

Остальные антигены системы Резус, K-антиген системы Келл (Kell) и несколько антигенов других систем

ряд авторов относят к так называемым «малым» эритроцитарным антигенам. Они встречаются сравнительно редко, однако, порой, вызывают даже более тяжелое течение гемолитической болезни плода и новорожденного, чем таковое, обусловленное D-антигеном. Так, известно, что анти-c антитела вызывают гемолитическую болезнь такой же тяжести, как и анти-D.

Антитела к неагрессивным «малым» эритроцитарным антигенам, C<sup>weak</sup>-антигену редко вызывают гемолитическую болезнь, требующую антенатального или постнатального лечения. Существует мнение, что сенсibilизация к «малым» эритроцитарным антигенам

наблюдается при беременности в тех случаях, когда женщины имели в анамнезе предшествующие гемотрансфузии. Она объясняется неполной иммунологической совместимостью крови донора и реципиента.

К редким антигенам, вызывающим гемолитическую болезнь плода и новорожденного с суммарной частотой встречаемости 0,24 %, относят антигены систем Kell, Duffy, Kidd, P, MNS, Lutheran, Xg. Так, антитела системы Lutheran, наиболее часто обуславливающие развитие заболевания, представлены aНТН-Lu<sup>a</sup> и aНТН-Lu<sup>b</sup> антителами. Однако эти антитела в основном относятся к IgG<sub>4</sub>, что объясняет легкую форму заболевания у новорожденных.

Антитела к антигенам системы MNS представлены в основном анти-N, анти-U, анти-S, анти-s антителами, которые также не способны вызывать заболевание у плода и новорожденного или вызывают его в легкой форме. При этом существуют анти-M антитела этой системы, которые способны вызывать гемолитическую болезнь с очень тяжелым течением у новорожденных. Однако подобный патогенез заболевания встречается крайне редко и в литературе описано всего несколько таких случаев.

Легкие формы заболевания вызывают антитела к антигенам систем Lewis, Diego, Daffy и Kidd. Это объясняется их низкой концентрацией или полным отсутствием на мембране эритроцитов у плодов и новорожденных.

Особое место в ряду эритроцитарных антигенов занимают антигены системы Келл (Kell), которые встречаются у 7–9% иммунизированных женщин. Они могут вызывать тяжелое течение гемолитической болезни плода, сопровождающееся развитием у него не гемолитической, а апластической аллоиммунной анемии. Антитела ко всем антигенам эритроцитов системы Kell являются клинически значимыми и вызывают тяжелые формы гемолитической болезни плода и новорожденного ввиду своей высокой иммуногенности.

Наибольшее значение в клинической практике имеет К-антиген, поскольку антитела к этому антигену в 95–98 % принадлежат к агрессивным субклассам иммуноглобулинов. Частота заболевания, обусловленная К-антигеном системы Келл, составляет 1:10000–1:20000 родов. Попадая в кровоток плода, анти-К антитела приводят к подавлению у него эритро- и тромбопоэза.

Таким образом, аллоиммунная анемия, в том числе гемолитическая болезнь плода, может быть обусловлена несовместимостью крови матери и плода не только по одному, но и по нескольким антигенам как одной, так и нескольких систем эритроцитарных антигенов одновременно.

## Патогенез изоиммунизации при беременности

В патогенезе изоиммунизации можно выделить ряд последовательных стадий:

- 1) аллоиммунизация матери;
- 2) трансплацентарный перенос антител к плоду;
- 3) разрушение или подавление выработки клеток крови плода под действием иммунных механизмов;
- 4) развитие у плода клинических проявлений заболевания.

### *Аллоиммунизация матери*

Изоиммунизация беременной может развиваться по двум причинам: ятрогенной, обусловленной переливанием в прошлом пациентке донорских эритроцитов, несовместимых по антигенам с ее собственными, или в результате плодово-материнских трансфузий.

Ятрогенная причина развития заболевания в последние годы стала встречаться все реже благодаря успехам иммуногематологии и внедрению в рутинную медицинскую практику современных диагностических методов, позволяющих осуществлять корректный подбор крови для гемотрансфузий. Поэтому можно считать, что в настоящий момент основной причиной развития гемолитической болезни плода и новорожденного являются плодово-материнские трансплацентарные трансфузии, которые наблюдаются на протяжении беременности.

Даже при физиологической беременности у 3 % женщин эритроциты плода проникают через формирующуюся плаценту уже в первом триместре беременности. Число подобных случаев увеличивается во втором триместре беременности, достигая 15 %. В третьем триместре фетальные эритроциты можно обнаружить в кровотоке матери уже у 45 % беременных. Таким образом, с увеличением срока физиологической беременности объем фетальной крови в кровотоке матери возрастает, достигая 30–40 мл в родах.

Объем плодово-материнских трансфузий может значительно увеличиваться на всех этапах беременности при наличии у беременной акушерских и экстрагенитальных заболеваний, которые сопровождаются как повышением проницаемости плаценты, так и ее отслойкой частичной или тотальной. Прежде всего, к такой патологии следует отнести угрозу прерывания беременности, особенно при наличии у беременной клинических признаков начавшегося выкидыша (кровомазания или кровотечения); чистый и сочетанный гестоз; экстрагенитальные заболевания, в генезе которых наблюдается поражение стенок сосудов (заболевания почек, гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет различного типа и др.). В этих случаях в кровоток беременной попадает больший объем фетальных эритроцитов, что, при их антигенной несовместимости с эритроцитами матери, может привести к раннему развитию заболевания у плода, в том числе его тяжелых форм, особенно у пациенток, уже имеющих отягощенный иммунологический анамнез.

При попадании антигена в кровоток матери развивается гуморальный иммунный ответ, зависящий от того, первично или повторно антиген попадает в организм матери.

При **первичном иммунном** ответе у матери образуются иммуноглобулины класса М (IgM), которые в силу своей высокой молекулярной массы не способны проникать к плоду через плацентарный барьер и вызывать аллоиммунную цитопению у плода. При первичном ответе антитела в крови матери не определяются или наблюдаются в невысоком титре.

Иммунный ответ начинается с неспецифического восприятия антигена антиген-презентирующими (антиген-представляющими) клетками, локализующимися в лимфоидных центрах организма матери, таких как селезенка и лимфатические узлы. В фаголизосомах этих клеток под влиянием протеолитических ферментов антигены подвергаются частичному

распаду на пептидные фрагменты. Затем эти пептиды, связываются с молекулами II класса HLA системы и возвращаются на поверхность клетки. В результате образуются интердигитатные дендритные клетки, которые при первичном иммунном ответе являются единственными, способными эффективно презентировать антиген Т-хелперам.

**Вторичный иммунный ответ** возникает, как правило, при повторной беременности. Он характеризуется появлением антител в значительно более высоком титре. При этом образуются иммуноглобулины класса G (IgG), которые участвуют в реакциях агглютинации, преципитации, иммунном лизисе, фиксации комплемента. Однако IgG могут образовываться и при первой беременности. Это чаще происходит при ABO несовместимости крови матери и плода.

При вторичном иммунном ответе антиген наиболее эффективно презентуется В-клетками, которые имеют антигенные рецепторы с высоким сродством (аффинностью) к иммуноглобулину. Т-хелперы распознают антиген, находящийся в комплексе с молекулами HLA II класса. Связь пептида с HLA молекулами зависит от сопоставимости (комплементарности) пептида с пазом (бороздой) на поверхности молекулы HLA. При этом сама способность молекул HLA связывать пептиды различных антигенов находится под генетическим контролем.

Т-хелперы экспрессируют рецепторы, распознающие пептиды, которые расположены в пазах HLA молекул. Считают, что эти пептиды с одной своей стороны состоят из нескольких аминокислот, которые связаны с молекулами HLA II класса, а с другой стороны – из нескольких аминокислот, связанных с рецепторами Т-хелперов. Таким образом, Т-клетки прежде опознают эпитопы антигенов, которые образованы последовательностью простых аминокислот, находящихся в бороздах HLA клеток, до того как эти эпитопы будут распознаны В-клетками и начнется выработка антител.

Взаимодействие между антиген-презентирующими клетками и Т-хелперами облегчается процессами клеточной адгезии и костимулирующими молекулами. Как только антиген презентуется, происходит активация Т-хелперной клетки и секреторного цитокина, такого как интерлейкин-2, присутствие которого необходимо для деления Т-клеток. Этот процесс, в свою очередь, приводит к высвобождению интерлейкинов, которые вызывают процессы дифференцировки В-клеток в клоны, продуцирующие антитела.

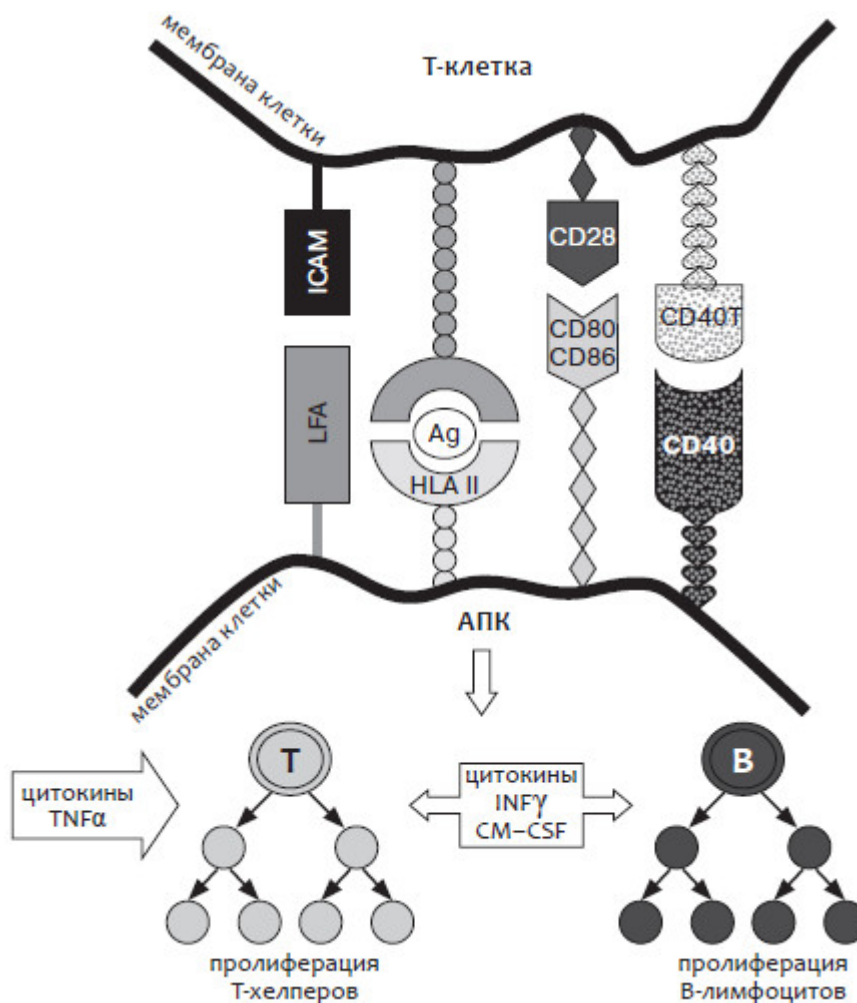
В-клетки также могут воспринимать антиген и презентировать его Т-хелперам в связанном с молекулами HLA II класса виде. Антигены, расположенные на поверхности В-клеток, представляют собой тот спектр антигенов, которые В-клетки могут узнавать и выбирать с помощью специфических мембранных антител. Это значит, что Т-хелперы активируют те В-клетки, которые связаны с антигеном, ответственным за первичную активацию Т-хелперов.

При взаимодействии между В-клетками и Т-хелперами инициируются некоторые другие рецептор-лиганд-зависимые взаимодействия и процессы обмена интерлейкинов. Расположенные на В-клетках комплексы пептидов с молекулами II класса HLA и CD40 лигандные рецепторные молекулы связываются с рецепторами Т-клеток и CD40 лигандными молекулами на Т-хелперах. Это является сигналом к пролиферации антиген-специфических В-клеток и их дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела и В-клетки памяти. В конечном итоге антиген-зависимый процесс, направленный на повышение сродства, приводит к гипермутациям В-клеток и секреции антител с повышенным сродством к антигену.

На рисунке 1 представлены этапы гуморального иммунного ответа, развивающегося в организме матери при попадании в ее кровоток чужеродного антигена/антигенов.

Процесс возбуждения и презентации антигенов Т-хелперам происходит с помощью дендритных клеток. Пролиферация Т-хелперов наблюдается при наличии необходимых вто-

ричных сигналов, которые, в свою очередь, дают сигнал пролиферировать и секретировать антитела антиген-специфичным В-клеткам. В этих процессах участвуют костимулирующие молекулы и цитокины.



**Рис. 1. Этапы гуморального иммунного ответа**  
АПК – антиген-презентирующая клетка

Как представлено на рисунке 1, костимулирующие молекулы на антиген-презентирующих клетках связываются со своими лигандами на Т-хелперах: так, лейкоцитарный функциональный антиген 3 (LFA-3) связывается с CD2; внутриклеточная адгезивная молекула-1 (ICAM-1) связывается с LFA-1, а CD80/CD86 – с CD28.

В активацию Т-хелперов включаются цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 и TNFα. При этом в пролиферации Т-клеток важную роль выполняет IL-2. Цитокины, вовлеченные в активацию антиген-презентирующих клеток, такие как интерферон γ (IFNγ), гранулоцито-макрофагоколони-стимулирующий фактор (GM-CSF), IL-4 и TNFβ обеспечивают возрастание экспрессии таких молекул как HLA класса II и других.

При активации Т-хелперов костимулирующие молекулы связываются с их лигандами на В-клетках. Так, CD28 связывается с CD80/CD86, CD40 лиганд – с CD40, а LFA-1 – с ICAM-1 или ICAM-3, а CD2 связывается IL-3.

Активацию и дифференциацию В-клеток обеспечивают IL-4 и IL-6, а поддерживают активацию Т-хелперов IL-1 и IL-6.

### *Трансплацентарный перенос антител к плоду*

Иммуноглобулины класса G, образующиеся при вторичном иммунном ответе, состоят из 4 субклассов, которые значительно отличаются по степени их агрессивности к эритроцитам. Все четыре субкласса иммуноглобулинов активно переносятся к плоду при помощи клеток синцитиотрофобласта плаценты, которые экспрессируют рецепторы для Fc-доменов IgG.

Считают, что транспорт IgG через плаценту до 24-й недели беременности происходит медленно, поэтому развитие заболевания у плода до этого срока наблюдается сравнительно редко. Однако этот транспорт значительно усиливается во второй половине беременности и достигает максимума перед родами, когда значения IgG у плода могут даже превышать таковые у матери. Скорость транспорта иммуноглобулина через плаценту, видимо, является основным фактором, определяющим тяжесть развивающегося у плода заболевания.

В исследованиях последних лет был выявлен механизм транспорта IgG. В его основе лежит способность рецептора FcRn связывать IgG с относительно высокой аффинностью в условиях кислой pH и с незначительной аффинностью при pH близкой к 7,4, т. е. к pH крови.

Молекула FcRn состоит из  $\alpha$ -цепи, которая гомологична молекуле HLA I класса, связанной с  $\beta_2$ -микроглобулином. На первом этапе транспорта осуществляется неспецифический жидкофазный пиноцитоз IgG синцитиотрофобластом. Он подобен таковому, осуществляемому при транспорте других пептидов плазмы. Затем наблюдается транспорт в апикальные пузырьки IgG, где pH, соответствующая кислой среде, способствует его связыванию с находящимися там рецепторами FcRn.

FcRn распознает определенные аминокислоты, находящиеся на поверхности IgG, имеющего две цепи, и, следовательно, связанными оказываются две молекулы FcRn. В дальнейшем IgG в связанном состоянии транспортируется через клетку синцитиотрофобласта внутри пузырьков, которые, в конечном счете, растворяются в клетках базальной мембраны. Этот процесс приводит к соприкосновению содержимого пузырьков с pH, соответствующей нейтральной среде. При этом IgG отделяется от FcRn и попадает в плодовую циркуляцию.

Считают, что антитела как бы вакцинируют эритроциты, обеспечивая их узнавание макрофагами, которые экспрессируют рецепторы для Fc части IgG. Сенсибилизированные таким образом клетки крови далее могут уничтожаться макрофагами путем окончательного экстравазального лизиса.

У трети женщин, имеющих анти-D-антитела, они представлены только IgG<sub>1</sub>. У оставшейся части сенсибилизированных пациенток имеется смесь IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>. Агрессивными являются иммуноглобулины третьего (IgG<sub>3</sub>) и первого (IgG<sub>1</sub>) субклассов, причем IgG<sub>3</sub> наиболее активны. Эти антитела обладают способностью активировать комплемент и легко взаимодействовать с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток. Эти свойства отсутствуют у IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub>.

*Разрушение или подавление выработки клеток крови плода под действием иммунных механизмов.*

### *Развитие у плода клинических проявлений заболевания*

IgG<sub>3</sub> и IgG<sub>1</sub>, проникая в кровотокусуплодотворительного плода, осаждаются на мембране эритроцитов. В большинстве случаев именно эти субклассы антител способны вызывать гемолиз эритроцитов.

Отсутствуют однозначные данные о том, имеется ли связь между тяжестью гемолитической болезни плода и новорожденного и спектром имеющихся у матери агрессивных антител – только IgG<sub>1</sub> или смеси IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>. При этом известно, что концентрация антител в материнском и плодовом кровотоке аналогична.

По данным некоторых авторов, для развития вторичного иммунного ответа, достаточно попадания в кровоток матери 0,1 мл крови плода. Иммуноглобулины класса G вступают в реакцию взаимодействия с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток, в большом количестве расположенных на поверхности плаценты. Для того чтобы вызвать фагоцитоз, клетки должны нести на своей поверхности около 1000–4000 молекул IgG<sub>1</sub> и всего лишь 135–500 молекул IgG<sub>3</sub>, что характеризует более высокую агрессивность IgG<sub>3</sub>. Происходит реакция антиген-антитело. Этот процесс продолжается до тех пор, пока по закону действия масс не наступит равновесие, после чего избыток антител проникает непосредственно к плоду и частично – в околоплодные воды, где происходит их обратное связывание.

Ряд факторов влияет на способность антител вызывать внутриутробный гемолиз эритроцитов. Прежде всего, это непосредственно сама возможность антител, вызывать гемолиз эритроцитов плода, опознавать антигены эритроцитов и связываться с ними. При этом в том случае, если антигены широко представлены в тканях плода, антитела связываются именно с ними, а не с теми антигенами, которые расположены на эритроцитах.

Другим фактором, влияющим на патогенез гемолитической болезни, является специфичность антигенов. Например, антитела к антигенам системы Келл, которые экспрессируются на ранних стадиях развития эритроцитов, могут вызывать анемию путем угнетения эритропоэза или путем стимуляции иммунного разрушения клеток-предшественников эритроцитов. При этом у плода, как было уже упомянуто выше, развивается не гемолитическая, а тяжелая апластическая анемия.

Еще одним важным фактором иммунного ответа является количество антигенов, а, следовательно, плотность их распределения на мембране эритроцитов. Так, некоторые антигены, например системы Резус, хорошо экспрессируются на эритроцитах плода уже на ранних этапах беременности. Другие антигены (например, системы Лютеран) плохо представлены на клетках плода. Антитела, которые представлены на эритроцитах плода с небольшой плотностью, не способны вызывать заболевание. Так, например, тяжесть гемолитической болезни, обусловленной анти-А и анти-В антителами системы АВО, зависит от количества на эритроцитах антигенов А и В.

Кроме того, значимым фактором силы иммунного ответа является сама структура антигена. Так, антитела к антигенам, расположенным относительно далеко от двойной липидной мембраны, усиливают распознавание эритроцитов моноцитами. По этой причине, например, анти-К антитела более эффективно способствуют адгезии, фагоцитозу и лизису эритроцитов, чем анти-D-антитела.

Совокупность вышеперечисленных факторов объясняет, в том числе редкую встречаемость тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного при АВО несовместимости крови плода и матери. Она объясняется тем, что:

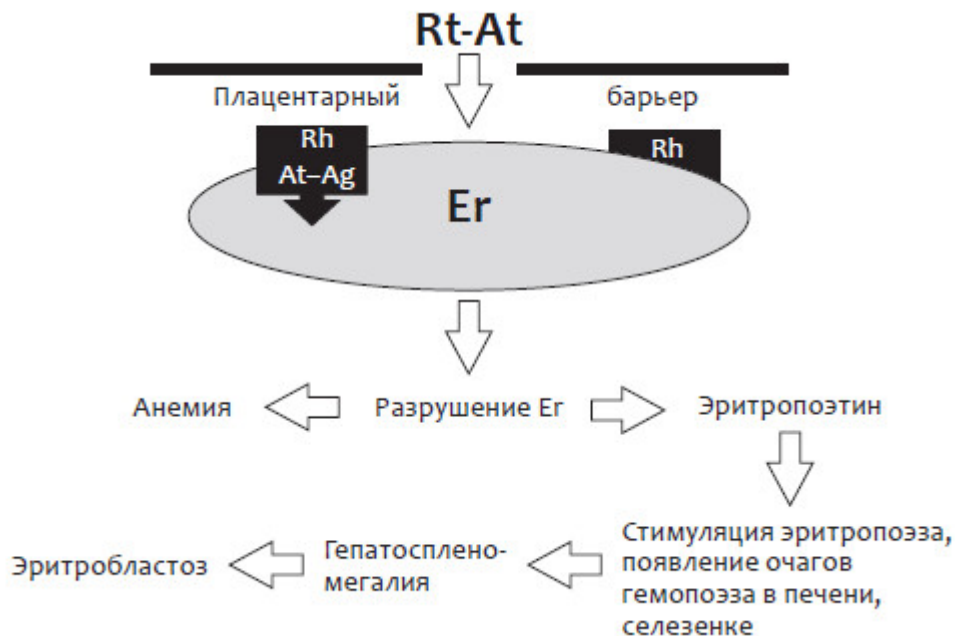
- 1) большое количество анти-А и анти-В антител связываются с А и В антигенами, растворенными в тканях плаценты, плазме крови, околоплодных водах;
- 2) структура А и В антигенов фетальных эритроцитов позволяет связывать только небольшое количество антител, даже если их много;
- 3) преимущественным наличием анти-А и анти-В антител в виде IgG<sub>2</sub>.

Таким образом, становится понятно, что не только идентификация антиэритроцитарных антител в крови матери, но и определение их специфичности имеет большое значение для прогноза развития патологического процесса у плода.

Массивное разрушение эритроцитов, наблюдающееся у плода при гемолитическом характере аллоиммунной анемии, сопровождается образованием в большом количестве непрямого билирубина. При этом процессы его перевода в прямой билирубин нарушаются.

Известно, что непрямой билирубин обладает выраженным токсическим действием на ткани, богатые липидами, такие как ткани печени и мозга. Кроме того, непрямой билирубин

не выводится почками. У плода он активно элиминируется из кровеносного русла через плаценту в кровоток матери, где происходит его инактивация. Однако после рождения токсическое влияние непрямого билирубина, образующегося в результате продолжающегося гемолиза эритроцитов под влиянием циркулирующих в крови новорожденного антител, может приводить к развитию у него печеночной недостаточности и выраженной энцефалопатии.



**Рис. 2. Патогенез анемии и эритроблосто́за у плода при гемолитической болезни**

На рисунке 2 показан каскад патологических процессов, развивающихся у плода под влиянием материнских антител.

При гемолизе эритроцитов высвобождается большое количество эритропоэтина, который активизирует экстрамедуллярный гемопоэз в органах экстрамедуллярного кроветворения плода – печени и селезенке.

Этот процесс носит адаптивно-приспособительный характер и направлен на компенсацию прогрессирующей анемии, сопровождающейся снижением кислородной емкости крови. Однако подобный тип кроветворения характеризуется незавершенным течением, в результате которого формируется большое количество бластных форм эритроцитов. Эта компенсаторная реакция, наблюдающаяся в крови плода и новорожденного, легла в основу диагностического теста, свидетельствующего о наличии гемолитической болезни у плода и новорожденного. Она же дала одно из названий самого заболевания – эритроблостоз.

В печени плода очаги экстрамедуллярного кроветворения постепенно увеличиваются, сливаются между собой и начинают занимать большую часть ее паренхимы, вызывая нарушение работы гепатоцитов и их ферментативных систем, а также окклюзию желчевыводящих протоков. Печень перегружается железом, билирубиновыми пигментами, нарушается ее функция, прежде всего, белковосинтетическая. Следствием этого является прогрессирующая гипопроотеинемия.

При разрушении эритроцитов высвобождается большое количество биологически активных веществ, включая ферменты тромбогенеза и фибринолиза. Они способствуют развитию у плода и новорожденного ДВС-синдрома, вследствие которого нарушается циркуляция крови, появляются кровоизлияния, нарушается трофика тканей.

При развитии хронической гипоксии и ацидоза, наблюдается компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема. Наблюдается гипертрофия миокарда, гипертензия в портальных и пуповинных венах, усиливается проницаемость сосудов. У плода формируется компенсаторно-приспособительная реакция – гипердинамический тип кровообращения, обеспечивающий защиту жизненно важных органов от нарастающей гипоксии.

Повышается центральное венозное давление, затрудняется ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам, нарушается отток интерстициальной жидкости. В тканях и серозных полостях у плода накапливается жидкость, развивается генерализованный отек. Ему способствует и прогрессирующая сердечная недостаточность, сопровождающаяся застоем в большом круге кровообращения.

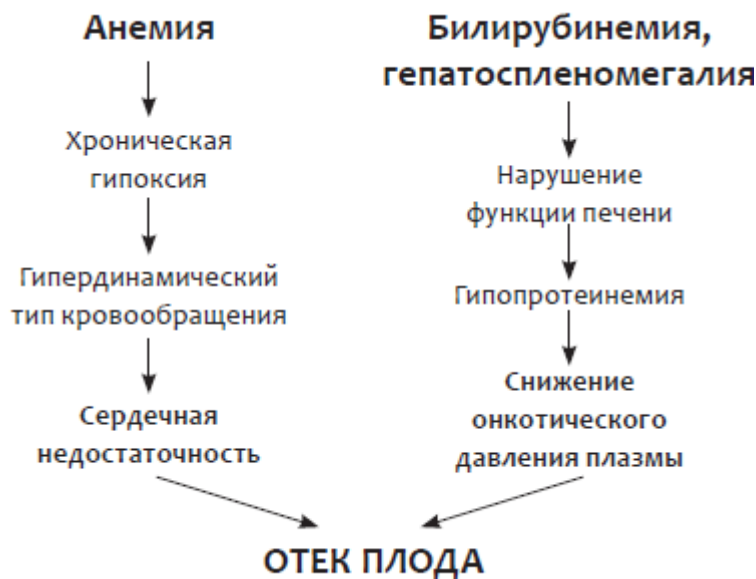


Рис. 3. Патогенез отечного синдрома у плода при гемолитической болезни

При отсутствии адекватного лечения тяжелой анемии, гематокрит в крови плода снижается ниже 12–14 %. Следствием этих процессов являются накопление жидкости в тканях и полостях – асцит, выпот в перикарде и плевральных полостях вплоть до развития у плода анасарки. Патогенез отечного синдрома, развивающегося у плода при изоиммунизации, представлен на рисунке 3.

Отечная форма заболевания, как правило, сопровождается антенатальной или постнатальной гибелью плода и новорожденного. При этом у матери может рано развиваться гестоз, часто наблюдаются симптомы плацентарной недостаточности.

Клинические симптомы заболевания у новорожденных зависят от патогенетического варианта течения аллоиммунной эритропении. При желтушном и желтушно-анемическом вариантах гемолитической болезни в крови новорожденного наблюдается рост содержания билирубина, темп которого зависит от агрессивности иммунного процесса.

При АВО несовместимости крови плода и матери у новорожденного преобладает легкое течение гемолитической болезни, проявляющееся желтушным окрашиванием кожных покровов, умеренным, часто длительным повышением билирубина в крови. Печень и селезенка у ребенка, как правило, не увеличиваются. В редких случаях наблюдается умеренная анемия.

При тяжелом течении заболевания, развивающегося, преимущественно, при Rh-несовместимости крови матери и плода, клинические проявления могут наблюдаться и нарастать

уже с первых часов жизни новорожденного. При этом у ребенка наблюдается бледно-желтушный цвет кожных покровов и слизистых, увеличивается печень и селезенка. В крови быстро накапливается непрямой билирубин, обладающий выраженным токсическим действием на ткани, богатые липидами, такие как мозг и печень. При этом непрямой билирубин не выводится почками. Накопление непрямого билирубина обусловлено нарушением процессов его перевода в прямой билирубин. Рефлексы и мышечный тонус у новорожденного, как правило, снижены. В клинической картине заболевания преобладают при анемической форме симптомы, обусловленные эритро- и тромбоцитопенией, при желтушной и желтушноанемической форме – гипербилирубинемией.

При отсутствии лечения гипербилирубинемия может нарастать. Считают, что патогенное действие непрямого билирубина на организм основывается на выключении из метаболизма ферментов, обеспечивающих тканевое дыхание. В результате этого прекращается окислительное фосфорилирование. При крайней степени тяжести заболевания «гепатотоксичный гемопоэз» может стать причиной развития печеночной недостаточности и билирубиновой энцефалопатии. При этом жирорастворимый неконъюгированный билирубин накапливается в базальных ядрах мозга. В крайне тяжелых случаях возможно развитие ядерной желтухи, первыми симптомами которой у новорожденного являются снижение сосательного рефлекса и ригидность затылочных мышц. В дальнейшем, при отсутствии лечения, у ребенка прогрессируют гиперестезия, беспокойство, появляются глазодвигательные нарушения («симптом заходящего солнца»), расстройства дыхания и сердцебиения на фоне судорог. Температура тела повышается до 40–41 °С. Она обусловлена пирогенным влиянием билирубина.

В агональном периоде у новорожденных наблюдаются геморрагические явления в виде кровоизлияний в кожу, кишечник, легкие с развитием отека и пневмонии с последующим летальным исходом.

В отдельных случаях может наблюдаться относительное выздоровление. Однако в последующем у ребенка проявляются неврологические нарушения, обусловленные токсическим влиянием билирубина, от минимальных мозговых дисфункций и небольших моторных нарушений до значительных расстройств, сочетающихся с глухотой и нарушением интеллекта. При отечной форме гемолитической болезни в случае живорождения, чаще в результате преждевременных родов, в клинической картине заболевания преобладает отечный синдром – выраженный асцит, сердечная недостаточность с наличием гидроперикарда, отека легких с гидротораксом, а также значительное увеличение печени и селезенки, резкая бледность кожных покровов. Новорожденный часто погибает на фоне развития полиорганной недостаточности.

Таким образом, неблагоприятные перинатальные исходы при изоиммунизации во время беременности главным образом обусловлены в антенатальном периоде развитием у плода тяжелого анемического синдрома, а в постнатальной жизни – гипербилирубинемией, сопровождающейся поражением центральной нервной системы с последующей полиорганной недостаточностью.

## Литература к главе I

1. Акушерство: национальное руководство / ред. Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Э. К. Айламазян [и др.]. – 6-е изд. – СПб.: Спецлит, 2007. – 528 с.
3. Минеева Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. – СПб., 2004. – 188 с.
4. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Триада-X, 2004. – 191 с.
5. Analysis of immunoglobulin class, IgG subclass and titre of HPA-1a antibodies in alloimmunized mothers giving birth to babies with or without neonatal alloimmune thrombocytopenia / Proulx C. [et al.] // Br. J. Haematology. – 1994. – Vol. 87. – P. 813–817.
6. Anti-D concentration in mother and child in haemolytic disease of the newborn / Hughes-Jones N. C. [et al.] // Vox Sanguinis. – 1971. – Vol. 21. – P. 135–140.
7. Anti-D concentrations in fetal and maternal serum and amniotic fluid in rhesus alloimmunised pregnancies / Economides D. L. [et al.] // Br. J. of Obstet. and Gynaecol. – 1993. – Vol. 100. – P. 923–926.
8. Antigen topography is critical for interaction of IgG<sub>2</sub> anti-red-cell antibodies with Fcγ receptors / Kumpel B. M. [et al.] // Br. J. of Haematology. – 1996. – Vol. 94. – P. 175–183.
9. Billington W. D. The normal fetomaternal immune relationship // Bailliere's Clinics Obstet. Gynaecol. – 1992. – Vol. 6. – P. 417–438.
10. Blockade of clearance of immune complexes by an anti-FcR monoclonal antibody / Clarkson S. B. [et al.] // J. Experim. Medicine. – 1986. – Vol. 164. – P. 474–489.
11. Clinical significance of IgG Fc receptors and FcγR-directed immunotherapies / Deo Y. M. [et al.] // Immunology Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 127–135.
12. Correlation of serological, quantitative and cell-mediated functional assays of maternal alloantibodies with the severity of haemolytic disease of the newborn / Hadley A. G. [et al.] // Br. J. of Haematology. – 1991. – Vol. 77. – P. 221–228.
13. Daniels G. L., Hadley A. G., Green C. A. Fetal anaemia due to anti-K may result from immune destruction of early erythroid progenitors // Transfusion Medicine. – 1999. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 16.
14. Davenport R. D., Kunkel S. L. IgG receptor roles in red cell binding to monocytes and macrophages // Transfusion. – 1994. – Vol. 34. – P. 795.
15. Denomme G. Ryan G., Fernandes B. The FcγRIIa-His31 allotype is overexpressed in infants with ABO hemolytic disease of the newborn // Blood. – 1997. – Vol. 90. – P. 472–473.
16. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood postpartum with the fluorescence-activated cell sorter / Medearis A. L. [et al.] // Am. J. of Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 148. – P. 290–295.
17. Dooren M. C., Engelfriet C. P. Protection against RhD-haemolytic disease of the newborn by a diminished transport of maternal IgG to the fetus // Vox Sanguinis. – 1993. – Vol. 65. – P. 59–61.
18. Erythropoietic suppression in fetal anaemia because of Kell alloimmunization / Vaughan J. L. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 171. – P. 247–52.
19. Galactosylation of human IgG monoclonal anti-D produced by EBV-transformed B-lymphoblastoid lines is dependent on culture method and affects Fcγ receptor-mediated functional activity / Kumpel B. M. [et al.] // Human Antibodies and Hybridomas. – 1994. – Vol. 5. – P. 143–151.

20. *Ghetie V., Ward E. S.* FcRn, the MHC class I-related receptor that is more than an IgG transporter // *Immunology Today*. – 1997.—Vol. 18.—P. 592–598.
21. *Hilden J.O., Gottvall I, Lindblom B.* HLA phenotypes and severe Rh (D) immunization // *Tissue Antigens*. – 1995.— Vol. 46.—P. 3131–3315.
22. *Hulett M. O., Hogarth P.M.* Molecular basis of Fc receptor function // *Advances Immunology*. – 1994.— Vol. 57.— P. 1–127.
23. Human IgG subclasses in maternal and fetal serum / Morell A. [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 1971. – Vol. 21. – P. 481–492.
24. Inhibition of the monocyte chemiluminescent response to anti-D sensitized red cells by Fc receptor I-blocking antibodies which ameliorate the severity of haemolytic disease of the newborn / Shepard S.L. [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 1996.— Vol. 70.—P. 157–163.
25. *Jefferis R., Lund J., Pound J.D.* IgG-Fc-mediated effector functions, molecular definition of interaction sites for effector ligands and the role of glycosylation // *Immunology Reviews*. – 1998. —Vol. 163.—P. 59–76.
26. *Kohler P. F., Farr R. S.* Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport // *Nature*. – 1966. – Vol. 210.— P. 1070–1071.
27. *Kurlander R. J.* Blockade of Fc receptor-mediated binding to U-937 cells by murine monoclonal antibodies directed against a variety of surface antigens // *J. of Immunology*. – 1983.— Vol. 131.—P. 140–147.
28. *Lubenko A., Contreras M., Rodeck C. H.* Transplacental IgG subclass concentrations in pregnancies at risk of haemolytic disease of the newborn // *Vox Sanguinis*. – 1994. – Vol. 67. – P. 291–298.
29. Male fetuses are particularly affected by maternal alloimmunization to D antigen / Ulm B. [et al.] // *Transfusion*. – 1999. —Vol. 39. —P. 169–173.
30. Mapping the site on human IgG for binding of the MHC class I-related receptor, FcRn / Kim J-K. [et al.] // *Eur. J. Immunology*. – 1999.— Vol. 29.— P. 2819–2825.
31. Maternal antibodies against fetal blood group antigens A or B, lytic activity of IgG subclasses in monocyte-driven cytotoxicity and correlation with ABO haemolytic disease of the newborn / Brouwers H. A. [et al.] // *Br. J. Haematology*. – 1988. – Vol. 70.—P. 465–469.
32. Misleading results in the determination of haemolytic disease of the newborn using antibody titration and ADCC in a woman with anti-Lub / Novotny V. M. J. [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 1992. —Vol. 62. —P. 49–52.
33. Molecular basis for a polymorphism of human FcγRII (CD32) / Warmerdam P. A. M. [et al.] // *J. Experim. Medicine*. – 1990. —Vol. 172.—P. 19–25.
34. *Nance S. J., Arndt P. A., Garratty G.* Correlation of IgG subclass with the severity of hemolytic disease of the newborn // *Transfusion*. – 1990.— Vol. 30.— P. 381–382.
35. *Parinaud J.* [et al.] IgG subclasses and Gm allotypes of anti-D antibodies during pregnancy: correlation with the gravity of fetal disease // *Am. J. Obstet. and Gynecol.* – 1985.— Vol. 151. —P. 1111–1115.
36. *Pollock J. M., Bowman J.M.* Anti-Rh (D) IgG subclasses and severity of Rh hemolytic disease of the newborn // *Vox Sanguinis*. – 1990.—Vol. 59.—P. 176–179.
37. Protection against immune haemolytic disease of newborn infants by maternal monocyte-reactive IgG alloantibodies (anti HLA-DR) / Dooren M. C. [et al.] // *Lancet*. – 1992.— Vol. 339.— P. 1067–1070.
38. *Ramsey G., Sherman L. A.* Anti-D in pregnancy: value of antibody titres and effect of fetal gender // *Transfusion*. – 1999. – Vol. 39.—P. 105.
39. *Ravetch J. V, Perussia B.* Alternative membrane forms of FcγRIII (CD16) on human NK cells and neutrophils, cell-type specific expression of two genes which differ in single nucleotide substitutions // *J. Experim. Medicine*. – 1989.— Vol. 170.—P. 481–491.

40. *Renkonen K. O., Seppala M.* The sex of the sensitizing Rh-positive child // *Annals of Medicine*. – 1962. – Vol. 40. – P. 108–118.
41. *Renkonen K. O., Timonen S.* Factors influencing the immunization of Rh-negative mothers // *J. of Medical Genetics*. – 1967. – Vol. 4. – P. 166–176.
42. Rhesus Du incompatibility in a newborn with high levels of anti-D and a benign clinical course / *Dias R. [et al.]* // *Vox Sanguinis*. – 1986. – Vol. 50. – P. 52–53.
43. *Rochna E., Hughes-Jones N. C.* The use of purified 125I-labelled anti-y globulin in the determination of the number of D antigen sites on red cells of different phenotypes // *Vox Sanguinis*. – 1965. – Vol. 10. – P. 675–686.
44. Selective placental transport of maternal IgG to the fetus / *Williams P. J. [et al.]* // *Placenta*. – 1995. – Vol. 16. – P. 749–756.
45. *Shepard S. L., Hadley A. G.* Monocyte-bound monoclonal antibodies inhibit the FcγRI-mediated phagocytosis of red cells: the efficiency and mechanism of inhibition are determined by the nature of the antigen // *Immunology*. – 1997. – Vol. 90. – P. 314–322.
46. *Skidmore I., Hadley A. G.* The effect of specificity on the functional activity of red cell-bound blood group antibodies // *Transfusion Medicine*. – 1996. – Vol. 6, suppl. 2. – P. 26.
47. *Story C.M., Mikulska J. E., Simister N.E.* A major histocompatibility complex class I-like Fc receptor cloned from human placenta: possible role in transfer of immunoglobulin G from mother to fetus // *J. Experim. Medicine*. – 1994. – Vol. 180. – P. 2377–2381.
48. *Taslimi M.M. [et al.]* Immunoglobulin G subclasses and isoimmunized pregnancy outcome // *Am. J. of Obstet. and Gynecol.* – 1986. – Vol. 154. – P. 1327–1332.
49. The alloreactive and autoreactive T helper cytokine responses to the RhD protein differ / *Hall A. M. [et al.]* // *Transfusion Medicine*. – 1999. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 17.
50. The expression of IgG Fc receptors on circulating leucocytes in the fetus and new-born / *Mawas P. [et al.]* // *Transfusion Medicine*. – 1994. – Vol. 4. – P. 25–33.
51. *Urbaniak S.J., Greiss M.A.* ADCC (K-cell) lysis of human erythrocytes sensitized with Rhesus alloantibodies. III. Comparison of IgG anti-D agglutinating and lytic (ADCC) activity and the role of IgG subclasses // *Br. J. of Haematology*. – 1980. – Vol. 46. – P. 447–453.
52. *Vietor H.E., Kanhai Brand A.* Induction of additional red cell alloantibodies after intrauterine transfusions // *Transfusion*. – 1994. – Vol. 34. – P. 970–974.
53. *Woodrow J. C.* Rh immunisation and its prevention // *Ser. Haematol.* – 1970. – Vol. 3, N 3. – P. 1–151.
54. *Woodrow J. C., Finn R.* Transplacental haemorrhage // *Br. J. Haematology*. – 1966. – Vol. 12. – P. 297–307.
55. *Wu S., Maslanka K., Gorski J.* An integrin polymorphism that defines reactivity with alloantibodies generates an anchor for MHC class II peptide binding: a model for unidirectional al-loimmune responses // *J. Immunology*. – 1997. – Vol. 158. – P. 3221–3226.
56. *Zupanska B. [et al.]* Serological and immunological characteristics of maternal anti-Rh (D) antibodies in predicting the severity of haemolytic disease of the newborn // *Vox Sanguinis*. – 1989. – Vol. 56. – P. 247–253.
57. *Bux J.* Nomenclature of granulocyte alloantigens // *Transfusion*. – 1999. – Vol. 39. – P. 662–663.
58. *Kumpel B.M., Hadley A. G.* Functional interactions of red cells sensitised by IgG1 and IgG3 human monoclonal anti-D with enzyme-modified human monocytes and FcR-bearing cell lines // *Molecular Immunology*. – 1990. – Vol. 27. – P. 247–256.
59. *Murray S., Knox E. G., Walker W.* Rhesus haemolytic disease of the newborn and the ABO groups // *Vox Sanguinis*. – 1965. – Vol. 10. – P. 6–31.

60. Mononuclear phagocyte assays, AutoAnalyzer quantitation and IgG subclasses of maternal anti-RhD in the prediction of the severity of haemolytic disease in the fetus before 32 weeks gestation / Garner S. F. [et al.] // Br. J. of Haematology. – 1992.—Vol. 80.—P. 97-101.

## **Глава II Антенатальная диагностика аллоиммунных эритропений**

Как известно, у беременных группы риска по развитию изоиммунизации иммунопрофилактика до настоящего времени, к сожалению, не является, с одной стороны, всеобщей, а, с другой стороны, всеобъемлющей, поскольку она предотвращает развитие только наиболее распространенной анти-D-изоиммунизации. Поэтому, несмотря на снижение в мире частоты изоиммунизации

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.