Прогнозирование интенсивности постнатального гемолиза у новорожденных с гемолитической болезнью по резус-фактору, получавших внутриутробные трансфузии донорских эритроцитов

Урецкая Е.В.¹,
Ленюшкина А.А.¹,
Уваренкова П.А.¹,
Крог-Йенсен О.А.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

В настоящее время стандартом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода (ГБП) является внутриутробное переливание крови. Благодаря этому методу в последние годы существенно снизилась частота тяжелых форм гемолитической болезни. Метод внутриутробных трансфузий (ВУТ), изменяя патогенез ГБП, влияет на пре- и постнатальную картину заболевания. В связи с этим возникает необходимость разработки лечебно-диагностических критериев, которые помогали бы прогнозировать интенсивность постнатального гемолиза у детей с гемолитической болезнью и ВУТ в анамнезе и определять оптимальную лечебную тактику. Интенсивность гемолиза в постнатальном периоде можно прогнозировать, определяя: 1) количество и агрессивность антиэритроцитарных антител; 2) состояние эритроидного роста (количество антигенов); 3) интенсивность реакции антиген–антитело. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что для предикции раннего интенсивного постнатального гемолиза в настоящее время используются антенатальные (оценка цитотоксичности антител, количество ВУТ, уровень билирубина при последней ВУТ) и постнатальные (фракция фетального гемоглобина, уровень ретикулоцитов периферической крови и прямая проба Кумбса после рождения) критерии. Наиболее информативными и клинически доступными предикторами являются фракция фетального гемоглобина >40–50%, определяемая при помощи теста Клейхауэра–Бетке или анализатора газов крови и оксиметрии, уровень ретикулоцитов >100×10⁹/л и положительная прямая проба Кумбса после рождения.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Обзор публикаций по теме статьи, написание текста – Урецкая Е.В.; написание и редактирование текста рукописи – Ленюшкина А.А.; обзор публикаций по теме – Уваренкова П.А.; редактирование текста рукописи – Крог-Йенсен О.А.

Для цитирования: Урецкая Е.В., Ленюшкина А.А., Уваренкова П.А., Крог-Йенсен О.А. Прогнозирование интенсивности постнатального гемолиза у новорожденных с гемолитической болезнью по резус-фактору, получавших внутриутробные трансфузии донорских эритроцитов // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 34–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-34-41>

Статья поступила в редакцию 03.10.2021. Принята в печать 15.11.2021.

Ключевые слова:

аллоиммунизация, антиэритроцитарные антитела, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, анемия плода, внутриутробные трансфузии, предикторы интенсивного гемолиза, фракция фетального гемоглобина, уровень ретикулоцитов, прямая проба Кумбса, операция заменного переливания крови

Prediction of the intensity of postnatal hemolysis in newborns with hemolytic disease by the Rh-factor, who received intrauterine transfusion of donor erythrocytes

Uretskaya E.V.¹,
Lenyushkina A.A.¹,
Uvarenkova P.A.¹,
Krog-Jensen O.A.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Currently, intrauterine transfusion (IUT) is the standard of treatment for severe forms of fetal hemolytic disease (HDF). Owing to this method, in recent years, there has been a significant decrease in the incidence of severe forms of Rh-mediated hemolytic disease of the newborn (HDN). It changes the HDF pathogenesis, allowing the continuation of the pregnancy, and besides this significantly affects the postnatal picture of the disease. In this connection it's necessary to determine the most informative predictors of the intensive postnatal hemolysis which would allow to predict the severity of HDN and choose the optimal neonatal treatment after IUTs. Literature analysis has shown that there are several criteria: antenatal (assessment of antibody cytotoxicity, amount of IUTs, bilirubin level at the last IUTs) and postnatal criteria (fetal hemoglobin fraction, reticulocytes level in peripheral blood, and direct Coombs' test after birth). The most informative and clinically available predictors are the fetal hemoglobin fraction of more than 40–50%, determined by Kleinhower-Betke test or an automatic blood analyzer; the reticulocyte count of $>100 \times 10^9$ and a positive direct Coombs' test after birth.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Contribution. Review of publications on the topic of the article, text writing – Uretskaya E.V.; text writing, editing – Lenyushkina A.A.; review of publications on the topic of article – Uvarenkova P.A.; editing – Krog-Jensen O.A.

For citation: Uretskaya E.V., Lenyushkina A.A., Uvarenkova P.A., Krog-Jensen O.A. Prediction of the intensity of postnatal hemolysis in newborns with hemolytic disease by the Rh-factor, who received intrauterine transfusion of donor erythrocytes. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (4): 34–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-34-41> (in Russian)

Received 03.10.2021. **Accepted** 15.11.2021.

Keywords:

alloimmunization, red blood cell antibodies, Hemolytic disease of the fetus and newborn, fetal anemia, intrauterine transfusion, predictors of intensive hemolysis, fetal hemoglobin fraction, reticulocytes, direct Coombs' test, exchange transfusion

В настоящее время стандартом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода (ГБП) является проведение внутриутробных трансфузий (ВУТ) донорских эритроцитов [1]. Впервые внутрибрюшинное введение донорских эритроцитов с целью коррекции тяжелой анемии при ГБП было проведено в 1963 г. A.W. Liley [2]. В 1981 г. С.Н. Rodeck провел первое внутриутробное внутрисосудистое переливание крови [3]. В ходе последующих исследований были показаны эффективность и низкий коэффициент перинатальных потерь при проведении данного вмешательства [4, 5]. В России впервые кордоцентез и внутриутробное переливание крови при ГБП в 1988 г. провел А.В. Михайлов (Санкт-Петербург) [6]. Внедрение метода ВУТ наряду со скринингом изосенсибилизации у резус-отрицательных женщин во время беременности и проведением специфической профилактики антирезусным иммуноглобулином существенно снизило в последние годы частоту тяжелых форм гемолитической болезни новорожденного (ГБН) по резус-фактору, а в ряде развитых стран привело к почти полному исчезновению отечной формы гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) – основной причины летальности и инвалидизации при данной патологии [7].

Поступление эритроцитов взрослого типа в кровотоки плода при внутриутробных трансфузиях снижает степень гемической гипоксии, возникающей вследствие массивного гемолиза, устраняет нарушения гемодинамики плода, в большинстве случаев приводит к предупреждению или обратному развитию (реверсии) водянки плода и позволяет пролонгировать беременность, избегая осложнений, связанных с преждевременным родоразрешением [7]. Уменьшение относительного количества резус-положительных эритроцитов также снижает интенсивность иммунного ответа у матери. Однако сам факт внутриутробной коррекции анемии не всегда можно рассматривать как предиктор последующего легкого течения ГБН у ребенка. Постнатальные клинические проявления ГБН у детей после ВУТ в анамнезе варьируют в широких пределах: от клинически незначимого прироста билирубина и умеренной постепенной анемики до тяжелых форм с потребностью в нескольких операциях заменного переливания крови (ОЗПК). Столь гетерогенная картина объясняется в первую очередь разной интенсивностью продолжающегося после рождения иммунного гемолиза, которая, в свою очередь, определяется долей и скоростью регенерации собственных циркулирующих эритроцитов

ребенка, а также количеством и степенью агрессии антител. Помимо этого, степень выраженности гипербилирубинемии нередко усиливается в раннем неонатальном периоде под воздействием таких факторов, как недоношенность, сопутствующие врожденные инфекции. Также следует отметить вероятность возникновения неиммунной формы гемолиза у новорожденных вследствие разрушения длительно циркулирующих донорских эритроцитов.

Согласно клиническим рекомендациям Российской организации неонатологов (РОН) «Гемолитическая болезнь плода и новорожденного», лечение новорожденных, которым проводились ВУТ, осуществляется по тем же правилам, что и детей с ГБН, которым ВУТ не проводилась [8]. Указанные клинические рекомендации основаны на данных, полученных при естественном течении заболевания, и не учитывают особенности, обусловленные внутриутробным лечением плода, знание и оценка которых может существенно уменьшить агрессивность подхода к ведению пациентов, в частности в значительном проценте случаев избежать выполнения ОЗПК.

Именно с излишне агрессивной «классической» лечебной тактикой, основанной на определении уровня гемоглобина и почасового прироста билирубина в первые часы жизни, ряд авторов связывают парадоксальное отсутствие связи между количеством ВУТ и необходимостью проведения ОЗПК у новорожденных, тогда как очевидно более низкий процент фетальных эритроцитов в кровотоке новорожденных после ВУТ и низкая интенсивность гемолиза ожидаемо должны приводить к снижению потребности в ОЗПК [9].

Таким образом, степень постнатальной тяжести ГБН после ВУТ варьирует в широких пределах, при этом комплексная оценка степени интенсивности гемолиза рассматривается как основа для определения тактики ведения новорожденных после ВУТ, позволяющая прогнозировать потребность в ОЗПК и выбирать оптимальную терапевтическую тактику для конкретного пациента.

Цель данной публикации – обзор современных научных представлений о влиянии метода ВУТ донорских эритроцитов на патогенез гемолитической болезни плода и новорожденного по резус-фактору и возможности лабораторной предикции тяжести постнатальной клинической картины заболевания, определяемой интенсивностью гемолиза.

Проведен анализ источников литературы в базах данных PubMed, ClinicalKey, Medline, Google Scholar. Целью запросов были клиничко-лабораторные особенности и предикторы интенсивности постнатального гемолиза у пациентов с ГБН и ВУТ в анамнезе и актуальные клинические рекомендации по ГБПиН.

Одно из крупнейших исследований в области ГБПиН и ВУТ – работа голландских ученых, проведенная в Лейденском университетском медицинском центре. В нее были включены 645 плодов с гемолитической болезнью, получавших ВУТ с 1987 по 2016 г. Целью исследования была оценка динамики состояния плодов (от начала внутриутробной коррекции до рождения) и новорожденных и выявление возможных факторов, влияющих на перинатальные исходы. Это когортное продольное обсервационное исследование проводилось в условиях централизованной помощи

беременным с аллоиммунизацией на протяжении около 30 лет, что позволило детально изучить основные аспекты влияния внутриутробной терапии на течение заболевания.

Высокий охват специфической профилактикой иммунизации по D-антигену системы резус (до 100%), внедрение рутинного скрининга на аллоантитела в I триместре, централизованного использования рекомендаций национальных руководств, а также объединение опыта в национальном референсном центре плода привели к постепенному и почти полному исчезновению тяжелых водянок при аллоиммунизации по эритроцитарным антигенам. Встречаемость отеочного синдрома у плодов на момент первой ВУТ постепенно снизилась с 41 до 6%, а в последние годы исследования составила менее 1% (только 1 из 115 плодов имел признаки водянки). Выживаемость плодов с отеочным синдромом и без него в настоящее время практически одинакова и достигает 95%. Потребность в ОЗПК у новорожденных постепенно снизилась с 91 до 17%. Гестационный возраст детей на момент рождения в большинстве случаев стал превышать 32 нед, также стоит отметить более высокие показатели гемоглобина при рождении [7].

В других западных странах статистические данные по встречаемости отеочной формы ГБПиН сопоставимы с голландскими данными и варьируют от 8 до 16%. [7]. Так, исследование, проведенное в Бельгии, показало, что частота тяжелых водянок при эритроцитарной аллоиммунизации составила 5% [10].

В развивающихся странах, где рутинный скрининг на аллоантитела менее распространен или вовсе отсутствует [11], встречаемость отеочных форм ГБП на момент начала внутриутробного лечения значительно выше. Группа исследователей из Бразилии сообщала, что в изучаемой ими группе, состоящей в основном из беременных с конфликтом по D-антигену, частота иммунной водянки составила 34% вследствие позднего обращения пациенток [12]. В крупнейшем перинатальном центре третьего уровня в Индии распространенность водянки у плодов с аллоиммунизацией по D-антигену, нуждающихся в ВУТ, составила 22%. Выживаемость же плодов с отеочным синдромом и без него в данной группе была сопоставима с европейскими данными: 94 и 90% соответственно [13].

Результаты голландского исследования [7] являются следствием комплекса мер специфической и неспецифической профилактики развития тяжелых форм иммунизации, регулярного обследования пациентов групп риска для выявления показаний к внутриутробной коррекции анемии, а также изменений показаний к ОЗПК после рождения. Однако потребность в ОЗПК у новорожденных с ГБН и ВУТ в анамнезе была выше, чем у новорожденных с гемолитической болезнью в целом, и за последние 15 лет наблюдения составила 20% случаев против 10%.

Отечественные исследователи отметили за последние 5 лет увеличение кратности ВУТ на 1 пациента, в то время как количество проведенных ОЗПК, наоборот, снизилось. Данную тенденцию они связали со своевременным выявлением тяжелых форм ГБП и успешным внутриутробным лечением, что позволило улучшить исходы беременности при резус-конflikте [14].

Однако в ходе другого отечественного исследования [15] было установлено, что 65% новорожденных с ВУТ в анамнезе потребовалось проведение однократной ОЗПК после рождения, а 10% детей – проведение повторных ОЗПК, что значительно отличается от результатов зарубежных исследований. Все это обуславливает необходимость дальнейшего изучения и совершенствования подходов как в антенатальном, так и в постнатальном периоде.

Патогенетические аспекты гемолиза при гемолитической болезни плода и новорожденного

ГБПН по механизму развития представляет собой иммуногемолитическую анемию, при которой антигены локализуются на эритроцитах плода/новорожденного, а антитела к ним вырабатываются в организме матери [8]. При этом интенсивность гемолиза может быть обусловлена следующими факторами:

- 1) количество и агрессивность антиэритроцитарных антител;
- 2) состояние эритроидного ростка (количество антигенов);
- 3) интенсивность реакции антиген–антитело (см. рисунок).

С началом внутриутробного лечения вклад каждого из перечисленных факторов снижается в разной степени у разных пациентов. О динамике можно судить на основании анализа антенатальных и постнатальных критериев.

Антенатальные предикторы раннего интенсивного гемолиза у новорожденных

Оценка количества и агрессивности антиэритроцитарных антител

Рутинно используемое определение титра изоантител и его динамики в течение гестационного периода имеет прогностическое значение только в первую беременность, протекающую с антиэритроцитарной иммунизацией, а в последующие беременности клинического значения не имеет. У беременной могут определяться антиэритроцитарные антитела в высоком титре при отсутствии гемолитической болезни плода, и, наоборот, может иметь место тяжелый гемолиз при умеренном титре. Тем не менее титр антител используется в комплексной оценке степени риска интенсивного гемолиза у новорожденных в сочетании с другими предикторами [16].

Единственным информативным тестом, при помощи которого можно достоверно оценить агрессивность антител, является тест материнской крови на антителозависимую клеточную цитотоксичность ADCC-test (antibody-dependent cellular cytotoxicity); порог отсечки $\geq 50\%$ [7], свидетельствующий о тяжелом гемолизе. Тест используется в ведущих европейских референсных центрах по лечению ГБПН качестве скринингового обследования на ранних сроках беременности для определения группы риска интенсивного наблюдения. После рождения этот показа-

тель используется в голландском протоколе по ГБПН как предиктор интенсивности постнатального гемолиза и определяет частоту контроля уровня билирубина и гемоглобина у новорожденного [17].

Гестационный возраст плода на момент проведения первой внутриутробной трансфузии также свидетельствует о количестве и агрессивности антиэритроцитарных антител, но вмешивающимся фактором является то, насколько регулярно в течение беременности с эритроцитарной иммунизацией обследовалась женщина для выявления тяжелой анемии и/или водянки плода, а также насколько своевременно она была направлена в перинатальный центр для проведения внутриутробной коррекции [17].

Наконец, само по себе тяжелое течение гемолитической болезни с развитием анемии/водянки плода и проведением внутриутробных трансфузий подразумевает, что материнские антиэритроцитарные антитела присутствуют в высоком титре, являются высокоагрессивными и длительно циркулируют в крови новорожденных.

Кратность внутриутробных трансфузий и уровень билирубина плода

В ходе наиболее современного исследования в изучаемой области были выявлены предикторы интенсивного гемолиза: уровень билирубина плода перед последней ВУТ и кратность ВУТ (вероятность ОЗПК снижается при повышении частоты ВУТ). Методом ROC-анализа был выявлен критический уровень билирубина плода перед последней ВУТ – 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), при этом чувствительность и специфичность этого предиктора составили 79 и 64% соответственно [18].

Постнатальные предикторы интенсивного гемолиза при гемолитической болезни новорожденных

Оценка параметров эритроидного ростка у новорожденных

Уровень гемоглобина. В отечественных клинических рекомендациях по ГБН уровень гемоглобина <120 г/л в сочетании с высоким почасовым приростом билирубина считается показанием к проведению ОЗПК [8]. Шведские коллеги также считают уровень гемоглобина <120 г/л фактором риска интенсивного гемолиза. В случае если при такой анемии уровень пуповинного билирубина >80 мкмоль/л сочетается с пренатальной оценкой, предполагающей высокий риск гемолиза, ребенку рекомендуется проведение ОЗПК в первые часы жизни без оценки почасового прироста уровня билирубина [16]. В отличие от них, группа британских авторов [19] данные показатели считают показанием к проведению экстренной ОЗПК после рождения только у детей без ВУТ в анамнезе, а в случае проведения внутриутробной коррекции анемии решение принимается после оценки соотношения количества собственных и донорских эритроцитов у новорожденного (тест Клейхауэра–Бетке). Если преобладает НbА, анемия после рождения может быть скорректирована простой трансфузией отмытых эритроцитов.

Фракция фетального гемоглобина. В процессе ВУТ донорских эритроцитов происходит замена эритроцитов плода, содержащих фетальный гемоглобин (HbF) и подвергающихся гемолизу материнскими анти-D-антителами, на эритроциты донора, содержащие преимущественно гемоглобин взрослого типа (HbA). Их соотношение в крови новорожденного, а также активность регенерации в костном мозге, показателем которой является уровень ретикулоцитов, определяют степень выраженности иммунной реакции и, как следствие, степень выраженности гипербилирубинемии и необходимость проведения ОЗПК в постнатальном периоде. Так, исследователями было замечено, что самые высокие показатели пуповинного билирубина и интенсивный гемолиз в дальнейшем отмечались у детей с высоким уровнем ретикулоцитов ($>1\%$) и детектируемым уровнем HbF. Напротив, низкий уровень ретикулоцитов и HbF при рождении ассоциировался с отсутствием интенсивного гемолиза и, как следствие, с отсутствием показаний к проведению ОЗПК [20].

Как было указано выше, согласно протоколу, утвержденному Национальной службой здравоохранения Великобритании (2015–2017), новорожденным с ВУТ в анамнезе рекомендовано проведение теста Клейхауэра–Бетке [19]. Данный метод основан на кислотной элюции мазка крови и представляет собой определение соотношения эритроцитов, содержащих HbF и HbA. При этом уровень HbF используется в качестве предиктора степени интенсивности гемолиза.

На наш взгляд, возможной альтернативой теста Клейхауэра–Бетке является определение фракции HbF в цельной крови новорожденного с помощью анализатора газов крови и оксиметрии ABL800 FLEX RADIOMETER (Дания), которым оснащены многие региональные перинатальные центры нашей страны. Точность определения уровня HbF сравнивалась с тестом Клейхауэра–Бетке, и максимальное отклонение (S) составило 11% . Данный метод, основанный на спектрофотометрии, был использован при изучении морфологии эритроцитов у новорожденных в отечественном исследовании, и было показано, что фракция HbF в группе детей после внутриутробных переливаний была достоверно ниже, чем в контрольной группе, и снижалась с повышением кратности проведенных внутриутробных трансфузий [23].

По данным собственного исследования, дети с HbF $\geq 43\%$ ($n=2$) имели признаки интенсивного гемолиза и потребовали проведения ОЗПК. Среди детей с HbF $<43\%$ ($n=25$) проведение ОЗПК требовалось только 2 (8%) из 25, однако при обследовании у них отмечался высокий ретикулоцитоз в клиническом анализе крови [21].

Ретикулоциты. Для естественного течения ГБН характерно повышение уровня ретикулоцитов, отражающее компенсаторную реакцию эритроидного ростка костного мозга на текущий гемолиз [8]. Однако у детей с ГБН и ВУТ в анамнезе средний уровень предшественников эритроцитов в клиническом анализе крови значительно ниже, чем у детей с ГБН без ВУТ ($0,7$ против $7,3\%$) [24]. Уровень ретикулоцитов при рождении позволяет оценить активность костного мозга у этих пациентов. Ретикулоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ говорит об активной регенерации собственных эритроцитов ребенка

и является предиктором раннего гемолиза [16, 17]. Напротив, низкий уровень ретикулоцитов указывает на депрессию костного мозга и, следовательно, низкий риск раннего гемолиза. Однако в последнем случае возрастает риск развития позднего гемолиза и поздней гипорегенераторной анемии [16]. У детей с ГБН по резус-фактору частота ее встречаемости составляет 83% в возрасте ≥ 35 нед [25], а у детей с ВУТ в анамнезе риск персистирующей анемии возрастает [7]. В качестве основных механизмов патогенеза анемии у детей с ГБН и ВУТ в анамнезе рассматриваются следующие: продолжающийся гемолиз, депрессия костного мозга и дефицит эритропоэтина [26].

У детей, перенесших ОЗПК после рождения, поздняя гипорегенераторная анемия встречается реже [25]. Так, в Голландии после внедрения нового протокола с более строгими показаниями к ОЗПК у новорожденных с ГБН по резус-фактору частота ее проведения снизилась с 66 до 26% , однако впоследствии этим детям потребовалось вдвое больше гемотрансфузий, чем новорожденным, которых вели по старому протоколу (показания для гемотрансфузий не были изменены). Эти данные соответствуют результатам исследования S. Al-Alaiyan и соавт. в небольшой группе из 36 новорожденных с ГБН по резус-фактору, получавших ВУТ. Авторы сообщили, что частота возникновения поздней анемии у новорожденных в группах с ОЗПК и без них составила 36 и 92% соответственно [25].

Однако риск побочных эффектов, связанных с проведением ОЗПК, значительно выше (7%) по сравнению с рисками, связанными с гемотрансфузиями в целом ($<0,04\%$) [27]. Следует также отметить, что гемическая гипоксия плода приводит к компенсаторным изменениям фетального миокарда с быстрым срывом механизмов адаптации и ремоделированием сердечно-сосудистой системы, что делает ее особенно уязвимой после рождения, в том числе к объемной нагрузке, вызываемой проведением ОЗПК [22]. Все это свидетельствует в пользу того, что при отсутствии раннего интенсивного гемолиза у этих пациентов следует избегать проведения ОЗПК, несмотря на увеличение риска поздней гемолитической реакции. Голландские исследователи также сделали вывод, что снижение частоты ОЗПК, несмотря на увеличение потребности в постнатальных гемотрансфузиях, имеет преимущество для новорожденных с ГБН и ВУТ в анамнезе [28].

Оценка интенсивности реакции антиген–антитело у новорожденных

Об интенсивности реакции антиген–антитело у детей с ГБН после рождения можно судить на основании прямой пробы Кумбса, а также косвенно на основании динамики уровня билирубина и гемоглобина после рождения ребенка.

Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) обнаруживает наличие иммуноглобулина и комплемента, связанных с мембраной эритроцитов. Этот тест был впервые описан в 1945 г. кембриджским иммунологом Робинсом Кумбсом [29]. Резкоположительная прямая проба Кумбса после рождения показывает, что эритроциты новорожденного покрыты материнскими антителами, что в случае резус-отрицательной крови матери и резус-положительной крови ребенка при повышенном уровне ретикулоцитов является

диагностическим признаком ГБН по резус-фактору [30]. Следует, однако, отметить, что технические погрешности могут приводить как к ложноположительной пробе Кумбса, так и к ложноотрицательной [29], кроме того, выраженность пробы Кумбса не коррелирует с тяжестью ГБН [30, 31]. Так, при отечной форме ГБН проба Кумбса может быть слабopоложительной или отрицательной, когда гемолиз эритроцитов плода длительно протекал внутриутробно, и большая часть их к моменту рождения была разрушена антиэритроцитарными антителами.

После повторных ВУТ прямая проба Кумбса также часто становится временно отрицательной, несмотря на гарантированную иммунизацию, когда в кровотоке новорожденного циркулируют преимущественно донорские эритроциты, которые не агглютинируются материнскими антителами [16].

Таким образом, отрицательная прямая проба Кумбса у детей после ВУТ при отсутствии признаков отечной формы ГБН может косвенно свидетельствовать в пользу крайне низкого содержания собственных эритроцитов в крови новорожденного и низкого риска гемолиза. Напротив, резкоположительная прямая проба Кумбса при рождении говорит о присутствии в крови новорожденного собственных эритроцитов, покрытых высокоагрессивными материнскими антителами (см. рисунок).

Заключение

Внедрение метода ВУТ наряду со скринингом изосенсибилизации у резус-отрицательных женщин во время беременности и с проведением специфической профилактики антирезусным иммуноглобулином существенно снизило в последние годы частоту реализации тяжелых форм ГБН по резус-фактору, а в ряде развитых стран привело к почти полному исчезновению отечной формы ГБПН – основной причины летальности и инвалидизации при данной патологии [7].

Метод ВУТ, изменяя патогенез ГБП, модифицирует как пре-, так и постнатальную картину заболевания, в большинстве случаев приводя к реверсии водянки, возможности пролонгирования беременности, снижению частоты ОЗПК в раннем неонатальном периоде. Существенное влияние на клиническую картину гемолитической болезни у новорожденных после ВУТ в первые дни после рождения оказывает преобладание донорских эритроцитов над собственными: донорские эритроциты не подвержены гемолизу и выполняют в крови новорожденного свои функции; однако благодаря продолжающим циркулировать в крови антителам и продолжающемуся эритропоэзу риск возобновления гемолиза в постнатальном периоде сохраняется. Прогно-

Факторы, определяющие выраженность гемолиза при гемолитической болезни плода и новорожденного

зирование этого риска составляет основу для определения лечебной тактики. На основании вышеописанных особенностей целесообразно выделять детей после ВУТ в отдельную когорту со специфическим алгоритмом постнатального ведения.

Классическими лабораторными критериями, на которые принято ориентироваться, определяя лечебную тактику новорожденных с анемической и желтушной формой ГБН, являются исходная концентрация общего билирубина и гемоглобина в венозной крови при рождении и их динамика в первые часы и сутки жизни [8, 30, 32–34].

У детей, перенесших ВУТ, не менее важным элементом для принятия решения об объеме терапевтических мероприятий является комплексная оценка факторов риска интенсивного гемолиза, которая базируется на 3 элементах: 1) определение количества и агрессивности антиэритроцитарных антител, 2) состояние эритроидного ростка (количество антигенов), 3) интенсивность реакции антиген–антитело.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что для предикции раннего интенсивного постнатального гемолиза в настоящее время используются антенатальные (оценка цитотоксичности антител, количество ВУТ, уровень билирубина при последней ВУТ) и постнатальные критерии (фракция HbF, уровень ретикулоцитов и прямая проба Кумбса после рождения). Наиболее информативными и клинически доступными предикторами являются фракция HbF > 40–50%, определяемая при помощи теста Клейхауэра–Бетке или при помощи анализатора газов крови и оксиметрии, уровень ретикулоцитов > 100 × 10⁹/л и наличие положительной прямой пробы Кумбса после рождения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Урецкая Евгения Владимировна (Evgenia V. Uretskaya) – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: e_uretskaya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8961-3000>

Ленюшкина Анна Алексеевна (Anna A. Lenyushkina) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: a-lenushkina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8929-2991>

Уваренкова Полина Андреевна (Polina A. Uvarenkova) – клинический ординатор кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: uvarenkova1997polina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6699-7315>

Крог-Йенсен Ольга Александровна (Olga A. Krogh-Jensen) – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова детей ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российской Федерации

E-mail: o_krogh@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5178-5659>

ЛИТЕРАТУРА

1. Mari G. et al. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193, N 3. Suppl. P. 1117–1120.
2. Liley A.W. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease // *Br. Med. J.* 1963. Vol. 2, N 5365. P. 1107–1109.
3. Rodeck C.H. et al. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation // *Lancet.* 1981. Vol. 317, N 8221. P. 625–627.
4. Altunyurt S. et al. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. Vol. 117, N 2. P. 153–156.
5. Van Kamp I.L. et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192, N 1. P. 171–177.
6. Конопляников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного : автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2009.
7. Zwiers C. et al. The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization // *Prenat. Diagn.* 2018. Vol. 38, N 12. P. 943–950.
8. Дегтярев Д.Н., Карпова А.А., Малютина Л.В., Нароган М.В., Сафаров А.А., Сенькевич О.А. и др. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН). Клинические рекомендации. Москва, 2017.
9. De Boer I.P. et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198, N 1. P. 54.e1–54.e4.
10. Pasman S.A. et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven // *Facts Views Vis. ObGyn.* 2015. Vol. 7, N 2. P. 129–136.
11. Pahuja S. et al. The prevalence of irregular erythrocyte antibodies among antenatal women in Delhi // *Blood Transfus.* 2011. Vol. 9, N 4. P. 388–393.
12. Osanan G.C. et al. Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to maternal alloimmunization: what really matters? // *J. Matern. Neonatal Med.* 2012. Vol. 25, N 8. P. 1333–1337.
13. Deka D. et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 293, N 5. P. 967–973.
14. Савельева Г.М., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Конопляников А.Г., Оленев А.С. и др. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности : методические рекомендации. Москва, 2019.
15. Иванова А.В. Состояние здоровья и динамика гематологических показателей у детей младенческого возраста, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни по резус-фактору : автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2016.
16. Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi. Graviditetsimmunsing: Rapport No. 74. Stockholm, 2015.
17. Ree I.M.C. et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease // *Expert Rev. Hematol.* 2017. Vol. 10, N 7. P. 607–616.
18. Ree I.M.C. et al. Are fetal bilirubin levels associated with the need for neonatal exchange transfusions in hemolytic disease of the fetus and newborn? // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021. Vol. 3, N 3. Article ID 100332.
19. Midlands Neonatal Guidelines. Published by the Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire, Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network and Southern West Midlands Maternity and Newborn Network [Electronic resource]. NHS, 2015–2017. URL: <http://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshireshropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>
20. Millard D.D. et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization // *J. Pediatr.* 1990. Vol. 117, N 3. P. 447–454.
21. Урецкая Е.В., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А. Фетальный гемоглобин как предиктор интенсивности постнатального гемолиза у новорожденных с гемолитической болезнью по резус-фактору и внутриутробными гемотрансфузиями в анамнезе // Материалы XIV Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 2021.
22. Зелянина Е.А., Хорошкеева О.В., Костюков К.В., Гасанова Р.М., Белоусов Д.М., Быстрых О.А. и др. Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021. № 66 (1). С. 52–58.
23. Иванова А.В., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016. № 61 (1). С. 42–45.
24. Maisels M.J., McDonagh A.F. Phototherapy for neonatal jaundice // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, N 9. P. 920–928.
25. Al-Alaiyan S., Al Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease // *J. Perinat. Med.* 1999. Vol. 27, N 2. P. 112–115.
26. Thorp J.A. et al. Hyporegenerative anemia associated with intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 165, N 1. P. 79–81.
27. Rath M.E.A. et al. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions // *Vox Sang.* 2010. Vol. 99, N 1. P. 65–70.
28. Lindenburg I.T. et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206, N 2. P. 141.e1–141.e8.
29. Keir A. et al. How to use: the direct antiglobulin test in newborns // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015. Vol. 100, N 4. P. 198–203.
30. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. Philadelphia : Medical Publishing Division, 2018. P. 905–915.

31. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии / пер. с англ.; под общ. ред. Н.Н.Володина. Москва : Бино. 2011. С. 345–358.
32. Gleason C.A., Juul S.E. Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed. Philadelphia : Elsevier, 2018. P. 1165–1168.

33. Hansen A.R., Eichenwald E.C. Stark A.R., Martin C.R. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. 8th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2016. P. 336–352.
34. Sinha S., Miall L., Jardine L. Essential Neonatal Medicine. 6th ed. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, 2018. 338 p.

REFERENCES

1. Mari G., et al. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193 (3 Suppl): 1117–20.
2. Liley A.W. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J.* 1963; 2 (5365): 1107–9.
3. Rodeck C.H., et al. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet.* 1981; 317 (8221): 625–7.
4. Altunyurt S., et al. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 117 (2): 153–6.
5. Van Kamp I.L., et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192 (1): 171–7.
6. Konoplyannikov A.G. New technologies in the diagnosis, treatment and prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn: Autoabstract of Diss. Moscow, 2009. (in Russian)
7. Zwiers C., et al. The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization. *Prenat Diagn.* 2018; 38 (12): 943–50.
8. Degtyarev D.N., Karpova A.L., Malyutina L.V., Narogan M.V., Safarov A.A., Sen'kevich O.A., et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDN): Clinical guidelines. Moscow, 2017. (in Russian)
9. De Boer I.P., et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198 (1): 54.e1–4.
10. Pasman S.A., et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis ObGyn.* 2015; 7 (2): 129–36.
11. Pahuja S., et al. The prevalence of irregular erythrocyte antibodies among antenatal women in Delhi. *Blood Transfus.* 2011; 9 (4): 388–93.
12. Osanan G.C., et al. Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to maternal alloimmunization: what really matters? *J Matern Neonatal Med.* 2012; 25 (8): 1333–7.
13. Deka D., et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293 (5): 967–73.
14. Savel'yeva G.M., Kurtser M.A., Sichinava L.G., Panina O.B., Konoplyannikov A.G., Olenev A.S., et al. Rh-sensitization. Hemolytic disease of the fetus: diagnosis, treatment, prevention. Ways to reduce infant morbidity and mortality: Guidelines. Moscow, 2019. (in Russian)
15. Ivanova A.V. Health status and dynamics of hematological parameters in infants who underwent intrauterine blood transfusion for hemolytic disease by Rh factor: Autoabstract of Diss. Ekaterinburg, 2016. (in Russian)
16. Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi. Graviditetsimmunsering: Rapport No. 74. Stockholm, 2015. (in Swedish)
17. Ree I.M.C., et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10 (7): 607–16.
18. Ree I.M.C., et al. Are fetal bilirubin levels associated with the need for neonatal exchange transfusions in hemolytic disease of the fetus and newborn? *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021; 3 (3): 100332.
19. Midlands Neonatal Guidelines. Published by the Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire, Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network and Southern West Midlands Maternity and Newborn Network [Electronic resource]. NHS, 2015–2017. URL: <http://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshireshropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines>
20. Millard D.D., et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr.* 1990; 117 (3): 447–54.
21. Uretskaya E.V., Krogh-Jensen O.A., Lyenyushkina A.A. Fetal hemoglobin as a predictor of the intensity of postnatal hemolysis in newborns with Rh-factor hemolytic disease and a history of intrauterine blood transfusions. In: Materials of Congress XIV «Anesthesiology and Resuscitation in Obstetrics and Neonatology». Moscow, 2021.
22. Zelyanina E.A., Khoroshkeeva O.V., Kostyukov K.V., Gasanova R.M., Belousov D.M., Bystrykh O.A., et al. Features of the cardiovascular system of fetuses and newborns after intrauterine intravascular blood transfusion. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2021; 66 (1): 52–8. (in Russian)
23. Ivanova A.V., Zakharova S.YU., Pestrayeva L.A. Specific features of red blood cell morphology in hemolytic disease neonates undergoing intrauterine intravascular blood transfusion. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2016; 61 (1): 42–5. (in Russian)
24. Maisels M.J., McDonagh A.F. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008; 358 (9): 920–8.
25. Al-Alaiyan S., Al Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med.* 1999; 27 (2): 112–5.
26. Thorp J.A., et al. Hyporegenerative anemia associated with intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165 (1): 79–81.
27. Rath M.E.A., et al. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. *Vox Sang.* 2010; 99 (1): 65–70.
28. Lindenburg I.T., et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (2): 141.e1–8.
29. Keir A., et al. How to use: the direct antiglobulin test in newborns. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100 (4): 198–203.
30. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. Philadelphia: Medical Publishing Division, 2018: 905–15.
31. Polin R.A., Spitzer A.R. Secrets of Neonatology and perinatology. Eds by N.N. Volodin. Moscow: Binom. 2011: 345–58. (in Russian)
32. Gleason C.A., Juul S.E. Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 1165–8.
33. Hansen A.R., Eichenwald E.C. Stark A.R., Martin C.R. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016: 336–52.
34. Sinha S., Miall L., Jardine L. Essential Neonatal Medicine. 6th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2018: 338 p.