УДК 616. 151.06 - 053. 31: 575

О.Г. Чернюх1 ,

В.Ф. Мислицький

Буковинський державний медичний університет,
1- міський клінічний пологовий будинок №1, м. Чернівці

ДЕЯКІ ГЕНЕТИЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗА АВ0-КОНФЛІКТОМ

Ключові слова*: ГХН (гемолітична хвороба новонароджених), кон'югаційна жовтяниця, група крові за системою АВ0, концентрація білірубіну в сироватці крові та його приріст.*

Резюме. *Наведені результати дослідження генетичного розподілу груп крові в дітей, народжених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові. Показано переважне успадкування 0(I) та А(II) груп крові немовлятами. Імуноконфлікт за системою АВ0, відповідно, найчастіше спостерігається в дітей з А(II) групою крові. Для попередження ГХН необхідно проводити подобовий моніторинг вмісту білірубіну крові, позаяк його концентрація в пуповинній крові є суто індивідуальною характеристикою.*

Вступ

Серед імунологічно обумовлених ускладнень вагітності провідне місце займає не тільки резус-сенсибілізація, а й несумісність за системою крові АВ0, наслідком якої є також гемолітична хвороба новонароджених (ГБХ).

За даними літератури ГХН, зумовлена АВ0-несумісністю, найчастіше розвивається, якщо в матері 0(I) група крові, а в дитини - А(II) чи В(III). У 90% випадків хвороба протікає без особливих ускладнень, але зустрічаються тяжкі випадки ГХН, що протікають за типом резус-конфлікту [4-6].

Реалізація імуноконфлікту за системою АВ0 та поява, як наслідок, ГХН за груповою несумісністю можлива вже при першій вагітності на відміну від резус-сенсибілізації, при якій аутоімунізація виявляється при першій вагітності лише в 10% випадків [4, 9].

В основі закономірностей спадковості груп крові лежать структурні особливості гена АВ0. У локусі цього гена можливі три алелі, що експресуються за аутосомно-кодомінантним типом:

- особи, що успадкували від батьків два гени А, або ген А та 0 за фенотипом належать до А(II) групи крові;

- при успадкуванні двох генів В, або В і 0 - новостворений фенотип В(III) групи крові;

- фенотип 0(I) групи крові проявляється при успадкуванні двох генів 0;

- особи, що успадкували гени А і В наслідують від батьків фенотип АВ(IV).

Отже, діти від матерів із 0(I) групою крові можуть успадкувати 0(I), А(II) та В(III) групи крові, за винятком АВ(IV).

У матері з 0(I) групою крові антигени А і В можуть викликати утворення імунних антитіл. У 25-47% шлюбів батьки несумісні саме за системою АВ0 [7, 8].

АВ0-конфлікт залишається насущною проблемою перинатології, яка характеризується певними особливостями та труднощами в діагностиці та лікуванні.

Цікавим є той факт, що величина кількості антитіл при АВ0-конфлікті немає значення - важливою є тільки їх наявність або відсутність [4,8]. Імовірність розвитку гемолітичної хвороби в дитини та ступінь її прояву мало залежать від титру антитіл. Гемолітична хвороба при АВ0-конфлікті у своїй більшості розвивається після пологів.

При несумісності крові матері й плоду одночасно за двома детермінантами (резус-фактором та системою АВ0), як правило, розвивається гемолітична хвороба за груповими антигенами, як найсильнішими. Механізм дії АВ0-несумісності проти резус-імунізації поки не зовсім зрозумілий [5,8].

Жовтушна форма - найчастіша та найтяжча форма захворювання щодо прояву ГХН, основними її симптомами є рання жовтуха, анемія та гепатоспеномегалія.

Жовтушну форму ГХН достатньо важко діагностувати, особливо на ранніх етапах розвитку хвороби, коли вона протікає в скритій формі. Тяжкість протікання ГХН знаходиться в прямій залежності від ступеня гіпербілірубінемії. Чим вищий рівень білірубіну в крові, тим вища небезпека розвитку ядерної жовтухи з ураженням периферичної та ЦНС і навіть смерності немовлят [4, 5, 9].

Окрім генетичної імуносенсибілізації, вагоме місце в походженні гупербілірубінемії новонароджених відводиться таким факторам, як

функціональному стану печінки та особливостям метаболізму цілого організму загалом. Адже рівень білірубіну в крові регулюється багатьма процесами, що пов'язані з вуглеводневим, білковим та ліпідним обмінами.

Мета дослідження

Дослідити природний розподіл груп крові в немовлят за системою АВ0 та Rh-фактору від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові. Дати можливу оцінку розвитку ГХН за системою АВ0 на фоні росту білірубіну, як одного з провідних прогностичних критеріїв розвитку жовтушної форми ГХН.

Матеріал і методи

Проведено дослідження материнської та пуповинної крові (обстеження дичячої крові проводили в разі необхідності для гемотрансфузії при ГХН) для визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактором (за системою анти- D).

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

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

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

На всіх реагентах вказані серія, термін придатності та зазначено титр антитіл (для сироваток, що ізогемаглютинують). Стандартні еритроцити готували з крові донорів (згідно інструкції щодо забору і обліку крові, яку отримують від донорів, малими дозами, для приготування стандартних еритроцитів). Моноклональні антитіла - еритротест-цоліклони виробництва Російської Федерації, м. Москва "Гематолог", які сертифіковані на території України. Визначення Rh-фактору проводилось анти-Rh0(D) IgM моноклональним реагентом фірми "Гематолог".

У пуповинній та дитячій крові був визначений рівень загального білірубіну та його фракцій, як одного з важливих біохімічних прогностичних критеріїв розвитку ГХН.

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

Статистичну обробку результатів проводили з визначенням середньоарифметичної (М) та її стандартної похибки (m).

Обговорення результатів дослідження

На базі міського клінічного пологового будинку №1, м. Чернівці, впродовж 2013 року, шляхом пологової діяльності та кесаревого розтину, народилося 569 немовлят від матерів із 0(I) Rh(+) позитивною групою крові. Більше половини новонароджених дітей успадкували материнську групу крові за двома досліджуваними детермінантами - 318 малюків, що становило 55,9 % від загальної кількості. Діти успадкували максимально ідентичні материнським групові та резусні антигени для зведення ризику імунізації та можливого розвитку ГХН до мінімального порогу. Це є певним підтвердженням позитивного генетичного механізму регуляції щодо природнього добору за даними факторами.

Кількість малюків із 0(I) групою крові, але негативним Rh-фактором, на відміну від материнського позитивного, становила 28 осіб (4,92% від загальної кількості).

Відомо, що позитивний Rh-фактором (за системою анти-D) є переважаючим у 85% жителів України та в 90% - населення Київської області. У Карпатської геногеографічній зоні частота антигену-D найбільша: Rh-негативними тут є лише 10, 96% населення [3].

Співвідношення малюків із позитивним (56%) та негативним (5%) Rh-фактором при наслідуванні 0(I) групи крові, від матерів із 0(I) Rh(+) позитивною групою крові, становить відповідно 11:1. Тенденція у співвідношенні позитивних та негативних резусів спостерігається і при наслідуванні А(II) - 8:1 (25% до 3%) та В(III) - 4,5:1 (9% до 2%) груп крові відповідно, але воно стає менш вираженим і відповідає величині значно меншій, ніж відношення "один до десяти" (рис.), тобто тенденція до відтворення материнських групових та резусних детермінант чітко прослідковується в малюків із 0(I) Rh(+) групою крові.

Картина мінімального прояву негативного Rh-фактору (за системою анти-D), ще раз є підтвердженням щодо переважання домінантного фактору в гетерозиготному або гомозиготному варіантах (DD або Dd).

Суттєвим є відтворення в новонароджених від

матерів із 0(I) групою A(II)-ї групи крові: четверта частина малюків (24,78% від загальної кількості) з позитивним Rh-фактором та 3,34% - із негативним Rh-фактором.

Згідно літературних джерел, переважаючим груповим фенотипом за системою АВ0 на території України є фенотип А (АА чи А0) [3], що успадковується в майже третьої частини від усіх новонароджених матерями з 0(I) Rh(+) групою крові (28,12%).

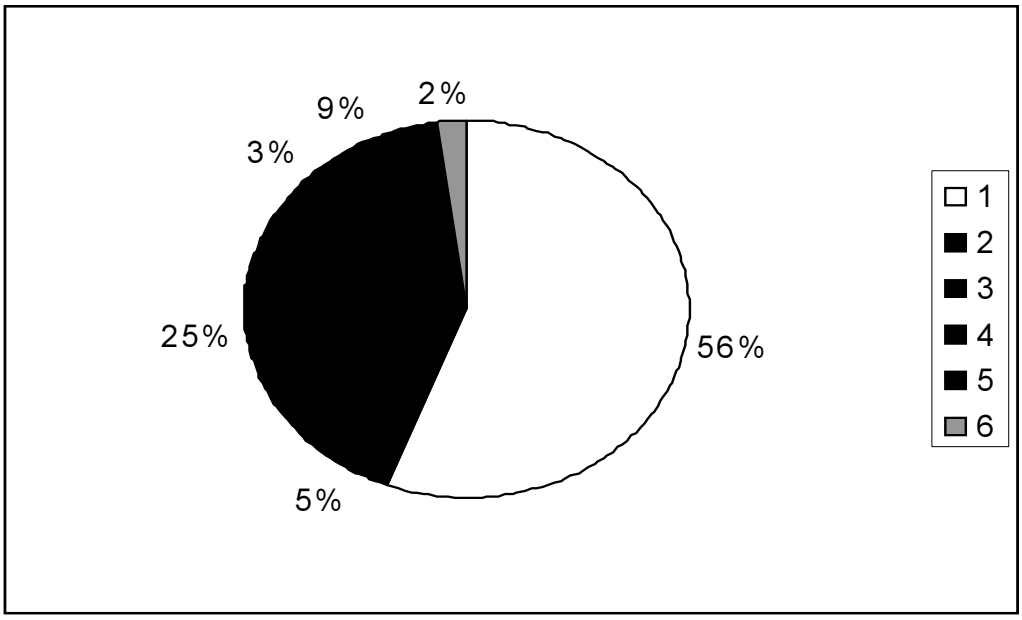

Рис. Співвідношення груп крові та Rh-фактору в новонароджених матерів із 0(I) Rh(+) групою крові (n = 569)

Примітка: 1-0(I) Rh(+) - 56%; 2-0(I) Rh(-) - 5%; 3-A(II) Rh(+) -25%; 4- A(II) Rh(-) - 3%; 5- B(III) Rh(+) - 9%; 6 - B(III) Rh(-) - 2%

Рівень загального білірубіну в пуповинній крові новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові коливався в надзвичайно широкому діапазоні: від 16,1 до 94,3 мкмоль/л. Середні величини білірубінів залежно від групи та резус-фактору представлені в таблиці.

Як видно з таблиці, середній рівень вмісту білірубіну в пуповинній крові, незалежно від групи крові та Rh-фактору, коливався в достатньо вузькому діапазоні значень. Мінімальна середня величина загального білірубіну складала 34,0 мкмоль/л у дітей з 0(I) Rh(+), а максимальна - 40,9 мкмоль/л у немовлят з A(II) Rh(-) групою крові. З цього можна зробити висновок про суто індивідуальний рівень загального білірубіну, як прогностичного критерію щодо подальшого розвитку ГХН.

Із усієї кількості новонароджених малюків упродовж 2013 року (569) від матерів з 0(I) Rh(+) групою крові ГХН різного ступеня тяжкості спостерігали в 55 випадках, при чому: 32 випадки стосувалися новонароджених з A(II) Rh(+), 12 - B(III) Rh(+), сім випадків спостерігали в дітей з A(II) Rh(-) і чотири - з B(III)Rh(-) групами крові.

Таблиця

Розподіл вмісту білірубіну в пуповинній крові (мкмоль/л) новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові (M±m)

0(I) Rh(+) (n=318)	0(I) Rh(–) (n=28)	A(II) Rh(+) (n=141)	A(II) Rh(–) (n=19)	B(III)Rh(+) (n=51)	B(III)Rh(–) (n=12)
34,0 ± 0,71	36,7 ± 2,64	38,7 ± 1,32	40,9 ± 2,30	39,8 ± 1,66	35,7 ± 2,17

Різноманітні прояви жовтяниць спостерігалися також у шести дітей із 0(I) Rh(+).

Вважають, у дітей із 0 (I) групою крові прояв ГХН не відбувається, імунізація за системою АВ0 не характерна дітям із даною груповою характеристикою. Але виходячи з наших спостережень, високий рівень білірубіну на другу (190,9 та 220,8 мкмоль/л у двох дітей відповідно) та третю добу життя (229,1 і 278,3 мкмоль/л у двох новонароджених), при достатньо низьких величинах білірубіну в пуповинній крові, що становив у середньому 36,8 мкмоль/л, свідчить про можливість розвитку ГНХ у немовлят даної групи.

Необхідно зазначити, що у двох немовлят із 0

(I) Rh(+) групою крові, в яких підвищені значення показника загального білірубіну спостерігалися на 4-5 добу (більше 242,8 мкмоль/л), що більш характерно для жовтяниць, відмінних від ГХН. З іншого боку, немає даних щодо вмісту загального білірубіну в цих немовлят упродовж перших трьох діб життя.

Крім того, необхідно звернути особливу увагу на новонародженого, який характеризувався неординарними показниками гіпербілірубінемії в пуповинній крові.

Немовля з 0 (I) Rh(+) було винятковим щодо переважаючого вмісту прямого білірубіну в пуповинній крові, відносно загальної його кількості: 46,0 мкмоль/л і 62,1 мкмоль/л відповідно. Цікавим є той факт, що при наступних дослідженнях упродовж трьох діб, величина загального білірубіну не сягала вище 99,9 мкмоль/л; вміст прямого білірубіну коливався, але залишався патологічно високим. Це дає можливість висунути припущення про патологічні процеси в гепатобіліарній системі. Необхідно відмітити, що величина гемоглобіну в новонародженого сягала 270 г/л, що було значно вищим за норму (180-230 г/л).

З огляду на вище вказані факти гіпербілірубінемії, можна говорити про розвиток ГХН у дітей із 0(I) групою крові за іншими груповими антигенами, відмінними від АВ0. Адже в більшості випадків ГХН розвивається внаслідок несумісності плода і матері за резус- або АВ0-антигенами і рідко за іншими антигенними системами (внаслідок їх меншої імуногенності) - Келл (Kell), Даффі (Duffy), MNSs, Кідді (Kidd), Левіс (Lewis) тощо. Тому в кожному окремому випадку необхідне детальне серологічне обстеження з використанням сучасних гелевих технологій, адже на сьогоднішній день відомо близько 19 систем антигенів еритроцитів [3, 6].

Упродовж 2013 року від матерів із 0 (I) Rh(+) було народжено 12 пар двійнят, в яких не було відмічено проявів ГХН, у 50% випадків, а саме шість пар двійнят успадкували материнські групові та резусні детермінанти.

Висновки

1.Рівень загального білірубіну в пуповинній крові є суто індивідуальним показником для кожного новонародженого.

2.Переважна кількість новонароджених (89%) від матерів з 0(I) Rh(+) групою крові впродовж 2013 року - це діти з 0(I) - 61% та А(II) - 28 % групами крові.

3.У зв'язку з високим відсотковим розподілом щодо А(II) групи крові в новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+), конфлікт за системою АВ0 найчастіше відбувається за антигеном А, який має біля 17 різновидностей (насамперед А1, А2, Am та інші), а отже, може викликати різноманітні прояви ГХН.

4.За період 2013 року, близько 70% випадків (39 супроти 55), ГНХ за системою АВ0 спостерігається в дітей з А(II) групою крові, яка є переважаючим фенотипом населення України.

5.Діти з А(II) групою крові підлягають моніторингу щодо вмісту загального білірубіну крові на другу добу після народження для попередження щодо ускладнених проявів ГХН.

6.У дітей з 0(I) Rh(+) групою крові також можливі поодинокі прояви ГНХ невідомої антигенної етіології. Цікавим є той факт, що в новонароджених із 0(I) Rh(-) групою крові не було відмічено проявів ГХН.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження в наміченому напрямку. Було б цікавим порівняти розподіл груп крові у малюків, народжених від матері з 0(I) Rh(+) групою крові, впродовж 2014 року: чи буде збережена тенденція щодо розподілу груп у малюків відповідно до 2013 року.

Література. 1.Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус. Міністерство охорони здоровя України. Наказ від 05.07.1999 №164 "Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність закладів служби крові України" - режим доступу: mozdocs.kiev.ua/view.php?id =565. 2.Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью / М.А. Бессонова, Г.Н.Буслаева Е.В. Никушкин, Т.Е. Цимбалова // Педиатрия. ж. имени Г.Н.Сперанского. - 2008. - Т.87, №1. - С.17-21. 3.Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. - К.: Здоровье, 1990. - 200 с. 4.Коноплянников А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного / А.Г. Коноплянников // Вестн. РГМУ. 2008. - № 6. - С. 38-42. 5.Коннопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсибилизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики / А.Г. Коноплянников // Акушерство и гинекол. - 2005. - №6. - С. 63-68. 6.Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии// СПб., - 2004. - 188с. 7. Поздняков А.А. Концепция иммунопатогенетической модели механизма формирования гемолитической болезни новорожденных при Rh-конфликте и АВ0-несовместимости / А.А. Поздняков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах - 2004. - Т.3, №3. - С.213-216. 8.Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. - М.: Триада - Х, 2004. - 192 с. 9.Чуриліна А.В. Аспекти етіопатогенезу кон'югаційних жовтяниць / А.В.Чуриліна, О.О. Глуховська // Педіатрія, акушерство та гінекол. - 2006. - №4. - С.51- 54.

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ АВ0-КОНФЛИКТЕ

О.Г. Чернюх1 , В.Ф. Мыслицкий

Резюме. В статье изложены результаты исследования генетического распределения групп крови у детей, рожденных от матерей с 0 (I) Rh (+) группой крови. Показано преимущественное наследование 0 (I) и А (II) групп крови младенцев. Иммуноконфликт по системе АВ0, в

соответствии с данным распределением, чаще наблюдается у детей с А (II) группой крови, для предупреждения ГБН необходимо проводить посуточный мониторинг содержания билирубина крови, поскольку его пуповинные величины являются сугубо индивидуальными характеристиками.

Ключевые слова: ГБН (гемолитическая болезнь новонарожденных), конъюгационная желтуха, группа крови за системой АВ0, концентрация билирубина в сыворотке крови и его прирост.

SOME GENETIC AND PATHOLOGICAL PECULIARITIES OF HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS ACCODING TO SYSTEM AB0

O.G. Cherniuk1 , V.F. Myslytsky

Abstract. The results of the genetic distribution of the blood groups in children delivered by mothers with 0 (I) Rh (+) blood group have been stated in the article. It hase been shown the predominant inheritance of 0 (I) and A (II) blood groups by newborns. Immunoconflict accoding to AB0 system in more often observed in children with A (II) in conformity with the given distribution. To prevent HDN it is necessary to carry 24-hour monitoring of bilirubin content in the blood as its funic values are particularly individual characteristics.

Key words: HDN (hemolytic disease of newborns) conjugation jaundice, blood groups accoding to AB0 system, bilirubin concentration in the blood serum its and increase.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi),

1 - Municipal Clinical Maternity Hospital № 1, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.199-203.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.Г. Чернюх, В.Ф. Мислицький 2014