



Иммунологи

я

Изоантигенная

несовместимость

беременность

Темолитическая болезнь

и плода и новорожденного

Основные направления лекции

Группы крови
(система АВ0 и резус-фактор)

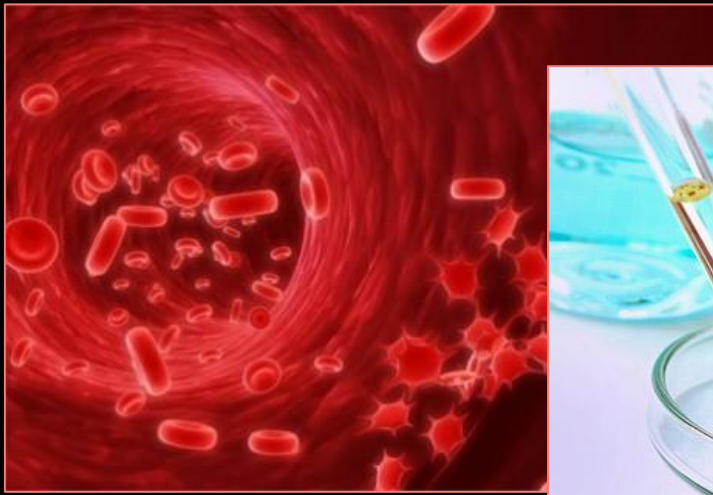
Иммунология беременности

Изосерологическая несовместимость
крови матери и плода

Профилактика и
акушерская тактика

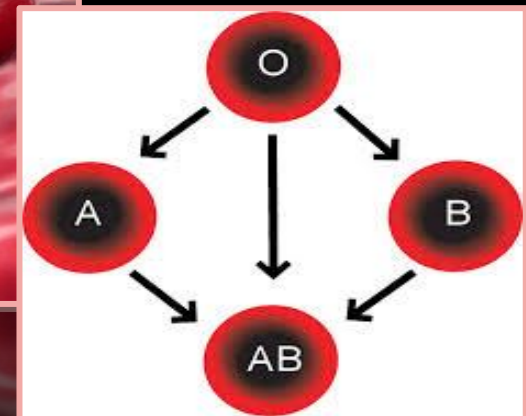
Гемолитическая болезнь
плода и новорожденного





ΤΡΥΠΤΩΙ ΚΡΟΒΙ (ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΒΟ Ή ΡΕΖΥΣ- ΦΑΚΤΟΡ)

Группы крови, генетически обусловленные соответствующим набором антигенов, содержащихся в эритроцитах, являются постоянными в течении всей жизни и не меняются с возрастом, под влиянием болезни или по другим причинам.



29 систем антигенов эритроцитов содержат 236 антигенов

*[Минеева Н.В., 2006;
Можейко Л.Ф. и соавт., 2009]*

Антигены
эритроцитов
наследуются от
родителей



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ

Все антигены эритроцитов принадлежат к одной из трех категорий:

- системе антигенов эритроцитов;
- коллекции антигенов эритроцитов;
- серии антигенов эритроцитов.

Название системы	ISBT символ системы	Номер системы	Количество антигенов в системе
AB0	AB0	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
Yt(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

Одной из основных систем антигенов в иммуногематологии является система антигенов эритроцитов АВ0, согласно которым создана классификация групп крови людей А и В – 0(I), А(II), В(II) и АВ(IV).

Также было установлено, что в плазме крови содержатся естественные, а не возникшие в результате иммунной стимуляции, антитела против групповых антигенов крови (альфа-/бета-изогемагглютинины, гемолизины).



МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП КРОВИ














Группу крови можно
определить с помощью:
*стандартных сывороток
0(I) ab, A(II) b, B(III) a и AB
(IV) o групп*



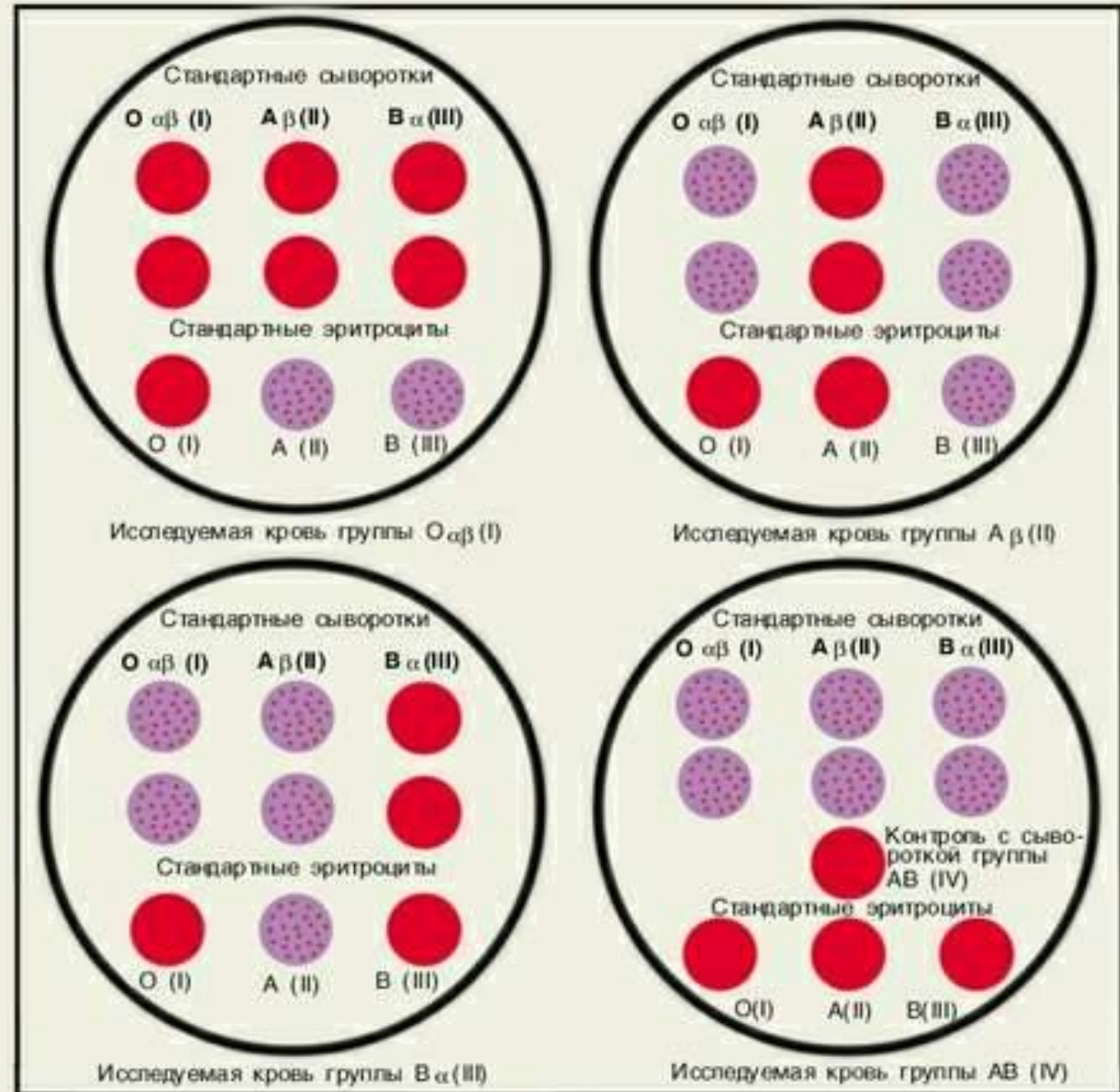
*стандартных эритроцитов
0 (I), A (II), B (III) групп*



*цоликлонов (моноклональных
антител) анти-A и анти-B*


Результат реакции со стандартными сыворотками группы:			Исследуемая кровь принадлежит к группе:
O αβ (I)	A β (II)	B α (III)	
			O (I)
			A (II)
			B (III)
			AB (IV)
Контроль с сывороткой группы AB (IV)			
			

1



2

 Реакция отрицательная

 Реакция положительная

РЕЗУС-ФАКТОР

- антигенная система состоящая из 6 основных антигенов. Для их обозначения используют терминологию Фишера Cc, Dd, Ee, либо Виннера rh ϕ hr ϕ , Rh0 Hr0, rh $\phi\phi$ hr $\phi\phi$.
- именно D-антиген (липопротеин) определяет принадлежность крови к резус-положительной и обладает выраженной изоантигенной активностью. Сам резус-антиген находится на внутренней поверхности мембраны эритроцитов.
- *Он не содержится в других органах и тканях, и не имеет к себе естественных антител.*

резус - отрицательными Rho (-)



резус - положительными Rho (+)



Методика определения резус-фактора Rho(D) с помощью реакции конглотинации с применением стандартной сыворотки и желатина

ИММУНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

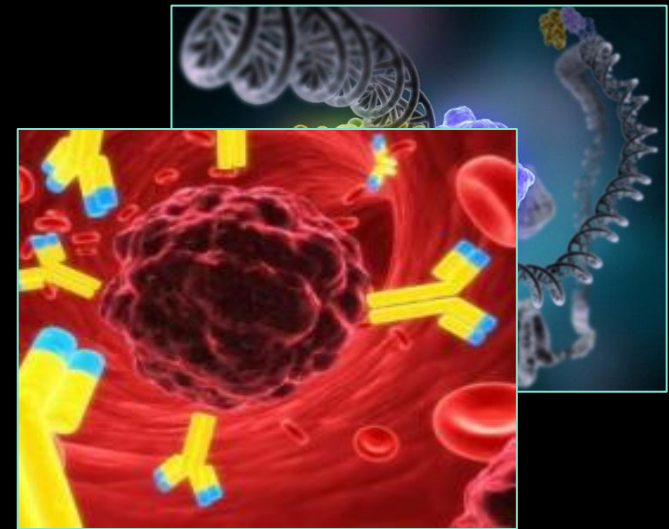


Начиная с первых недель гестации, между зародышем и матерью устанавливаются сложные иммунологические взаимодействия, которые во многом определяют дальнейшее течение беременности и развитие плода.



В ряде случаев иммунологическая несовместимость между матерью и плодом становится причиной тяжелых нарушений эмбриогенеза и постнатального развития, вплоть до гибели ребенка.

Поскольку плод всегда экспрессирует отцовские антигены, организм матери распознает его как «чужую ткань» и вырабатывает специфический иммунный Th1 ответ, направленный на отторжение плода.

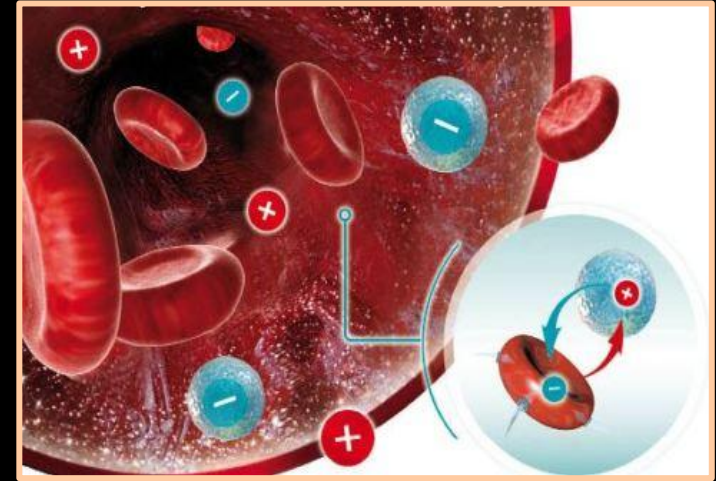


Однако, беременная матка и плацента обеспечивают плод уникальной иммунной средой, обеспечивающей ему процесс вынашивания. Это означает, что у всех плодов в течение процесса формирования их иммунной системы в ответ на общие АГ преобладает ответ Th2 лимфоцитов. Таким образом, беременность определяет Th2 цитокиновый паттерн, обеспечивающий плоду вынашивание, или выживание.

***Изосерологическая
несовместимость
крови матери и
плода***



ИЗОИММУНИЗАЦИЯ

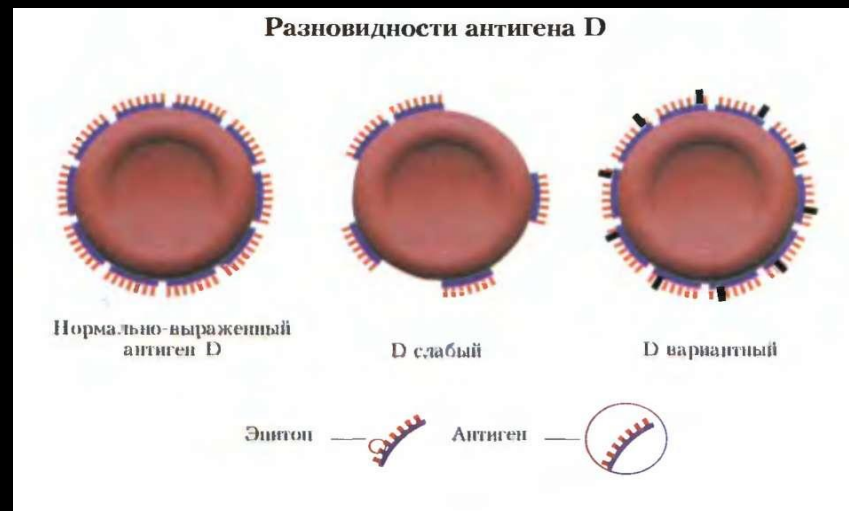
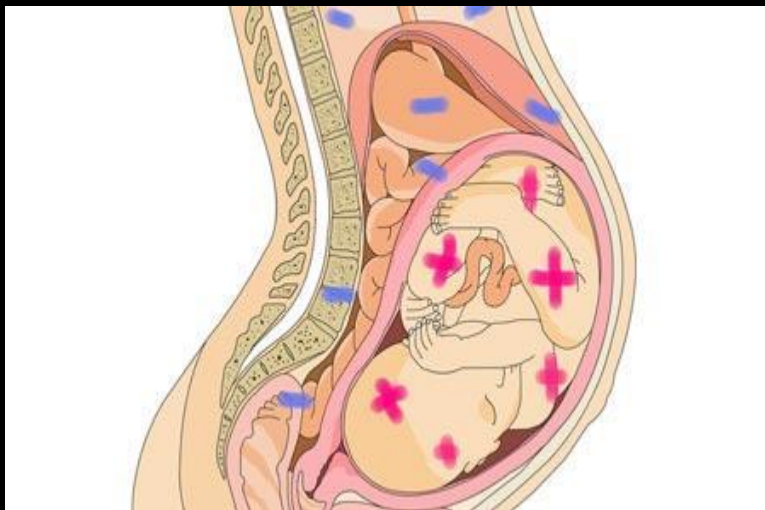


клиническая форма иммунопатологии беременности, которая возникает при несовместимости организмов матери и плода по различным антигенам и приводит к тяжелым нарушениям состояния плода и новорожденного

Изоиммунизация по Rh-фактору

Гуморальный иммунный ответ на эритроцитарные антигены (Аг) плода Rh-группы, включая Cc, Dd и Ee (кодируются Rh-аллелями).

Антитела (Ат), которые образовались, проникая через плаценту, вызывают extravаскулярный гемолиз и анемию, что приводит к развитию эритробластоza плода.

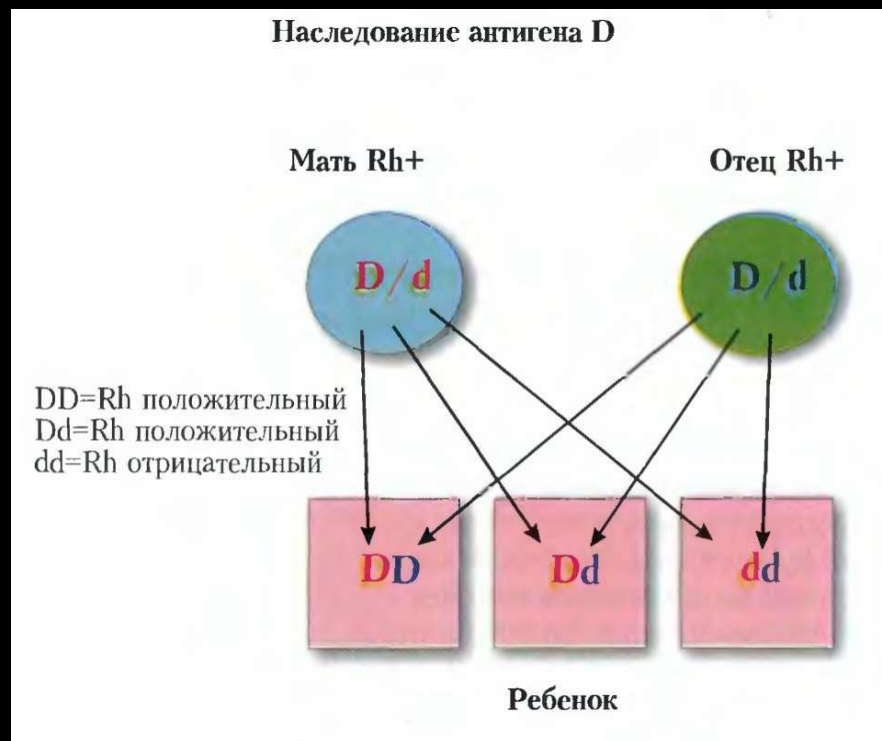


ИМЕННО D-АНТИГЕН ОБЛАДАЕТ ВЫРАЖЕННОЙ ИЗОАНТИГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Гены системы резус могут находиться в гомозиготном состоянии DD и гетерозиготном Dd.

В гетерозиготном варианте ген-D не проявляет признаков доминирования по отношению к гену d.

Частота его распространенности составляет 85%.



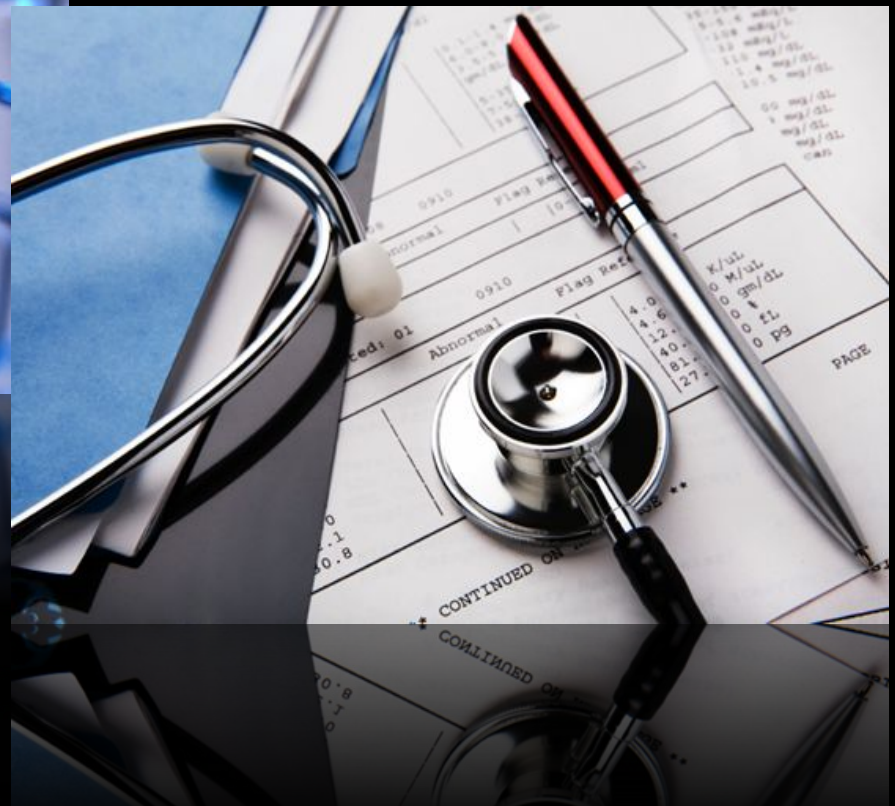
ФАКТОРЫ РИСКА

- *искусственный аборт в анамнезе;*
- *самопроизвольный аборт в анамнезе;*
- *переливание Rh-положительной крови в анамнезе;*
- *внематочная беременность;*
- *отсутствие специфической профилактики Rh-конфликта после завершения предыдущей беременности;*
- *наличие Rh-конфликта при предыдущих беременностях.*

РИСК ИЗОИММУНИЗАЦИИ УВЕЛИЧИВАЮТ

- *отслойка плаценты;*
- *оперативные вмешательства (ручное отделение плаценты, кесарево сечение, амниоцентез) в анамнезе или при данной беременности;*
- *вирусная инфекция (герпетическая, цитомегаловирусная).*

ДИАГНОСТИКА ИЗОИММУННОГО КОНФЛИКТА



Из анамнеза

данные о факторах риска, мертворождения или рождения детей с ГБ, сведения о специфической профилактике изоиммунизации при предыдущих беременностях.

КТГ, БПЦ, доплерометрия

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИТРА АНТИТЕЛ В ДИНАМИКЕ

(Приказ 676)

- Определяют титр Rh-Ат в крови при первом посещении, в 20 недель, а в дальнейшем каждые 4 недели (в анамнезе роды плодом с ГБ каждые 2 недели).
- При наличии у беременной 0 (I) группы крови определяют группу крови отца ребенка для оценки группы риска новорожденного по АВ0-конфликта.
- Обследование беременных на групповые иммунные Ат целесообразно у женщин которые имеют в анамнезе самопроизвольные аборты, у женщин с привычным невынашиванием, антенатальной гибелью плода в анамнезе в т.ч. от ГБ.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ СКАНИРОВАНИЕ ПОЗВОЛЯЕТ УСТАНОВИТЬ ПРИЗНАКИ ВОДЯНКИ ПЛОДА

Ранние признаки:

- полигидрамнион;
- гепатоспленомегалия.



У беременных группы риска УЗИ проводят:

Признаки водянки плода: до 30 недель беременности 1 раз в месяц;

После 30 недель 2 раза в месяц.

- увеличение эхогенности кишечника плода;
- кардиомегалия и перикардальный эффуз;



ПРОФИЛАКТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА



ПРОФИЛАКТИКА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ПРИ ОТСУТСТВИИ ИММУНИЗАЦИИ БЕРЕМЕННОЙ

- Проводится путем в/м введения 1 дозы (300 мкг) анти-Rho (Д) иммуноглобулина, который разрешено использовать во время беременности.
- В сроке беременности до 13 недель доза анти-Rho (Д) иммуноглобулина составляет 75 мкг, при сроке беременности более 13 недель – 300 мкг.



ПРОФИЛАКТИКА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ПРИ ОТСУТСТВИИ ИММУНИЗАЦИИ БЕРЕМЕННОЙ

- в срок беременности 28-32 недель;
- в случае появления симптомов угрозы прерывания беременности до 28 недель;
- после амниоцентеза или биопсии хориона;
- после удаления пузырного заноса;
- после внематочной беременности;
- после прерывания беременности (не позднее 48 часов после аборта);
- после трансфузии Rh-положительной крови Rh-отрицательной женщине;
- после переливания тромбоцитарной массы;
- в клинических ситуациях, сопровождающихся попаданием клеток плода в кровотоки матери: отслойка плаценты или маточное кровотечение (неясной этиологии), травма матери (например, автомобильная катастрофа).

НА ЭТАПЕ АКУШЕРСКОГО СТАЦИОНАРА

Родоразрешение беременной с Rh-отрицательным типом крови при наличии изоиммунизации проводится досрочно в зависимости от уровня титра Ат в крови беременной.

Показания к досрочному родоразрешению при Rh-конфликте:

- титр Ат равен или превышает 1:64 (критический уровень) ;
- нарастание титра при повторном анализе в 4 раза;
- ОПОВ 0,35-0,70 и выше; концентрация билирубина в амниотической жидкости 4,7-9,5 мг/л ;
- УЗ признаки ГБ у плода;
- мертворождение и рождение детей с ГБ в анамнезе.

НА ЭТАПЕ АКУШЕРСКОГО СТАЦИОНАРА

Сразу после рождения ребенка пуповину пережимают и отрезают во избежание попадания Rh-Ат в его кровоток, плацентарный конец пуповины не пережимают (для снижения риска и объема фетоматеринской трансфузии).

При кесаревом сечении
плаценту рукой не отделяют.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ РОДОВ

Проводится при рождении Rh-положительного ребенка :

- в течение первых 72 часов в/м вводится 1 доза (300 мкг) анти-Rho (Д) иммуноглобулина.

Противопоказания к введению анти-Rho (Д) иммуноглобулина:

- в анамнезе анафилактические или тяжелые системные реакции на глобулины человека.

Профилактика ГБ по системе АВ0 во время беременности не проводится.

Неспецифическая медикаментозная профилактика и лечение Rh-конфликтной беременной не проводятся [А].



ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО



Среди клинических форм иммунологически обусловленной патологии при беременности ведущее место занимает гемолитическая болезнь плода и новорожденных.



Причем 95% случаев гемолитической болезни плода обусловлены несовместимостью именно по резус (Rh)-фактору, и лишь 5% - по системе АВ0.

ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ

появление видимой желтой окраски кожи, склер и/или слизистых оболочек ребенка вследствие повышения уровня билирубина в крови новорожденного.



- **Ранняя желтуха**, которая появляется до 36 часов жизни ребенка. Желтуха, появившаяся в первые 24 часа – это всегда признак патологии.
- **"Физиологическая" желтуха**, проявляется после 36 часов жизни ребенка и характеризуется повышением уровня общего билирубина не выше 205 мкмоль/л. Такая желтуха чаще обусловлена особенностями развития и метаболизма новорожденного в этот период жизни. "Физиологическая" желтуха может иметь как неосложненное, так и осложненное течение.
- **Пролонгированная (затяжная) желтуха**, определяется после 14 дня жизни у доношенного новорожденного и после 21 дня жизни у недоношенного ребенка.
- **Поздняя желтуха**, которая появляется после 7 дня жизни новорожденного.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Вследствие особенностей метаболизма билирубина у новорожденных довольно часто наблюдается физиологическая (транзиторная) желтуха: приблизительно у 65% доношенных и 80% недоношенных детей. Уровень билирубина выше у детей, которые находятся на грудном вскармливании. Начало (конец 2-х - начало 3-х суток); длительность (до 8-10 дней); скорость прироста НБ за 1 ч (до 5 мкмоль/л).

Если имеются признаки физиологической желтухи, то ребенок не нуждается в последующем лечении, за ним проводится обычное наблюдение!

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГБН

Желтушная форма встречается наиболее часто. Она проявляется желтушным окрашиванием кожи и слизистых.

Анемическая форма встречается у 10-20% новорожденных и проявляется бледностью, низким уровнем гемоглобина (<120 г/л) и гематокрита ($<40\%$) при рождении.

Отечная форма является тяжелым проявлением заболевания и имеет высокий процент летальности. Практически всегда связана с несовместимостью крови матери и ребенка по Rh-фактору. Проявляется генерализованными отеками и анемией при рождении.

При **смешанной форме** объединяются симптомы 2 или 3 форм, описанных выше.



Благодарю за внимание!