

# ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*Кафедра акушерства и гинекологии №1*

## ЛЕКЦИЯ

*«ИММУННЫЙ КОНФЛИКТ»*



**Изоиммунизация** (*иммунный конфликт*) – одна из клинических форм иммунопатологии, которая возникает при беременности при условиях несовместимости организма матери и плода по разным антигенам и приводит к развитию тяжелых нарушений состояния плода и новорожденного.

▶ При несовместимости организма матери и плода по эритроцитарным антигенам развивается *гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН)*.

## **Причины развития иммунного конфликта**

- Антигены клеток человека классифицируются по разным характеристикам, но для акушерской практики наибольшее значение имеют аллоантигены, которые определяют биологическую индивидуальность организма в середине вида.
- Индивидуальные специфические антигены любых элементов тканей плода, при проникновении в организм матери вызывают в ответ образование антител ее иммунной системой, которые могут проходить через плаценту в кровотоки плода. Чаще всего такие осложнения возникают при несовместимости по эритроцитарным антигенам.

На данный момент известно более **10** изосерологических систем эритроцитарных антигенов.

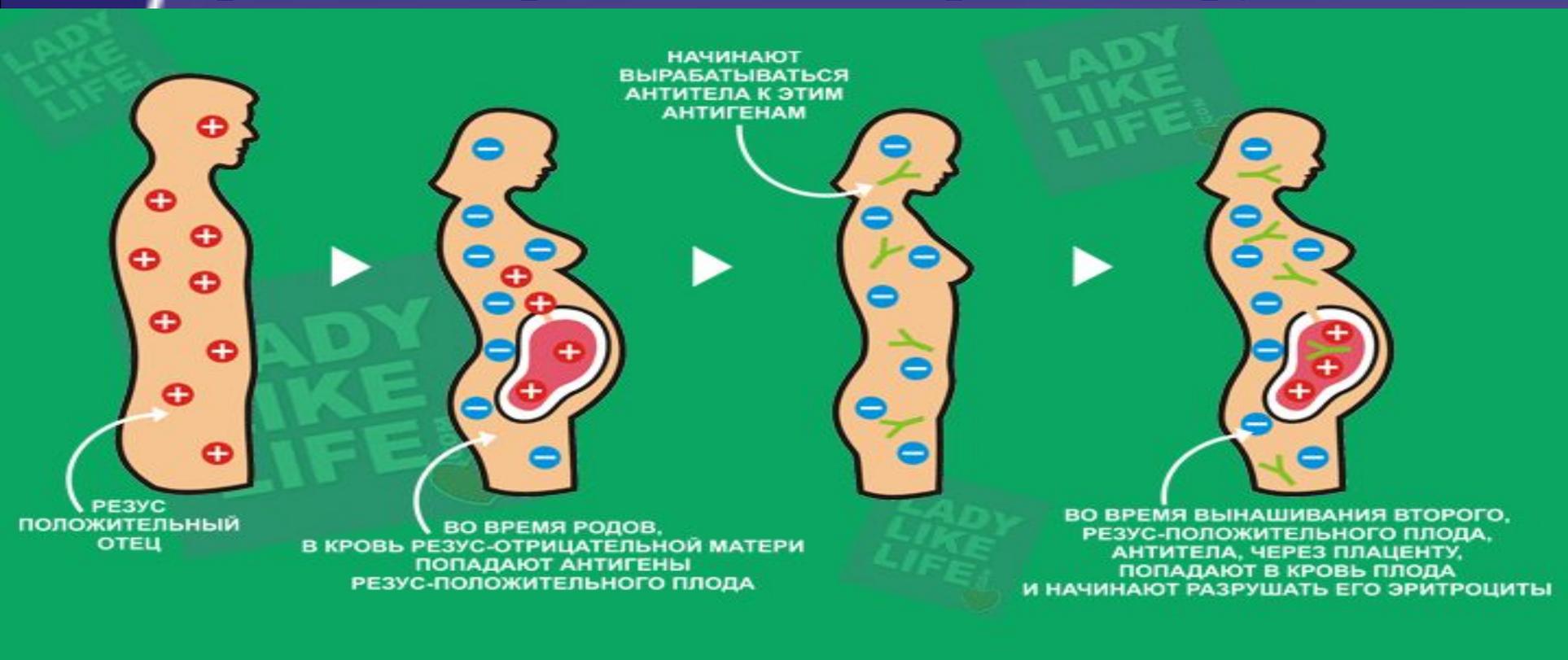
Чаще всего гемолитическая болезнь плода и новорожденного возникает при сенсибилизации материнского организма антигенами плода по системе **Rh - Hr**, реже она возникает при несовместимости крови матери и плода по другим системам эритроцитарных антигенов : **ABO, Lewis, Kell, Duffi, Kidd, MNSs** и др.

**Rh-изоиммунизация** – гуморальный ответ на эритроцитарные антигены плода Rh-группы, включая **Cc, Dd, Ee**.

**Антитела**, проникая через плаценту, вызывают экстраваскулярный гемолиз (опсонизация эритроцитов плода антителами матери и фагоцитоз эритроцитов) и анемию, что приводит к развитию эритробластоза плода.

- Наличие на эритроцитах резус-фактора кодируется шестью генами, которые сцеплены по три на одной хромосоме.
- Аллельными являются пары генов, которые контролируют антигены **D-d**, **C-c**, **E-e**.
- Все три антигена наследуются одновременно. Существует 36 возможных генотипов системы-резус.
- Изоантигенная активность наиболее выражена у антигена **D (Rh0)**.

Вероятность изоиммунизации прямо пропорциональна количеству несовместимой крови, которая попала в кровяное русло.



Необходимым минимальным количеством крови, которая способна вызывать D-иммунизацию, считают 0,1 мл.

- Попадание фетальных эритроцитов в кровоток матери возможно:

- при трансплацентарном переходе во время беременности и родов (особенно при оперативном вмешательстве).

- после искусственного аборта, выкидыша, внематочной беременности.

- при осложнениях беременности (угроза прерывания, преэклампсия).

- при вирусных инфекциях (герпетическая, цитомегаловирусная.)

- экстрагенитальных заболеваниях матери, при которых происходит нарушение целостности ворсин хориона.

ABO-конфликт развивается при условии существования несовместимого сочетания групп крови матери и плода и при наличии у матери антител к эритроцитам групп крови плода. Групповые антитела могут образовываться в организме матери до беременности и в ответ на проведенную гемотерапию, введение вакцин и лечебных сывороток, при контакте матери с бактериями, которые содержат антигенные факторы А и В.

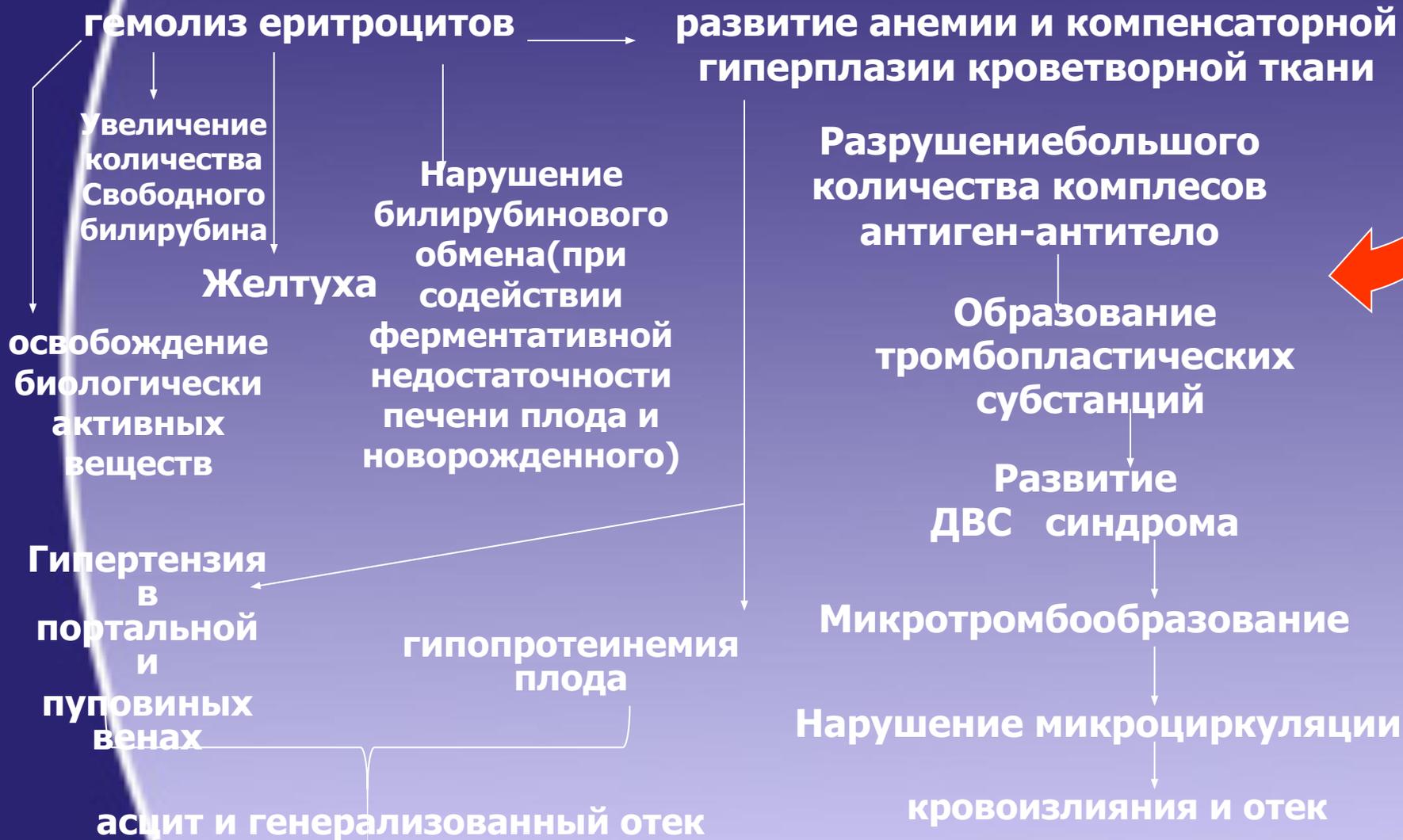
Чаще всего иммунная несовместимость проявляется при наличии у матери 0(I) группы крови, а у плода А(II), реже В(III) или АВ(IV). В случае иммунного конфликта по ABO-системе в крови матери появляются  $\alpha$ - или  $\beta$ - антитела: агглютинины и гемолизины. Изоиммунизация по системе ABO может быть причиной гемолитической болезни новорожденного от субклинической до легкой формы, но она редко вызывает тяжелый эритроblastоз или гибель плода и имеет значительно меньший риск в сравнении с Rh-несовместимостью.

**При несовместимости по системе АВО эритроциты плода, попадая в организм беременной быстро разрушаются, поэтому антитела не успевают синтезироваться . АВО-несовместимость облегчает течение беременности при Rh-конфликте. Если беременная и плод имеют одинаковые или совместные по системе АВО группы крови, то Rh-конфликт возникает чаще.**



# Патогенез изоиммунного конфликта

Трансплацентарный переход антител в кровотоки плода



# Диагностика изоиммунного конфликта

**Анамнез:** переливание крови без учета Rh-принадлежности, аборты, мертворождения или рождения детей с гемолитической болезнью, сведения о специфической профилактике изоиммунизации при предыдущих беременностях

**Определение титра Rh-антител** в динамике с ранних сроков беременности. Увеличение и нестабильность титра Rh-антител свидетельствуют о Rh-конфликте. При титре 1:32 и выше ГБ встречается чаще, риск внутриутробной гибели плода высокий. Определение групповых антител проводят у беременных с 0(I) группой крови, имеющих в анамнезе самопроизвольные аборты, мертворождения, смерть новорожденных от ГБ.

# УЗД у беременных группы риска по возникновению *Rh*-конфликта

- до 30 недель беременности 1 раз в месяц;
- после 30 недель 2 раза в месяц;
- при появлении признаков поражения плода — каждый день до родоразрешения.

# Ультразвуковая эхография

## *Ранние признаки водянки плода:*

- полигидрамнион;
- гепатоспленомегалия.

## *Поздние признаки водянки плода:*

- увеличение эхогенности кишечника плода;
- кардиомегалия;
- асцит и гидроторакс;
- отек кожи головы и конечностей;
- необычная поза плода “поза Будды”;
- снижение двигательной активности;
- утолщение плаценты.

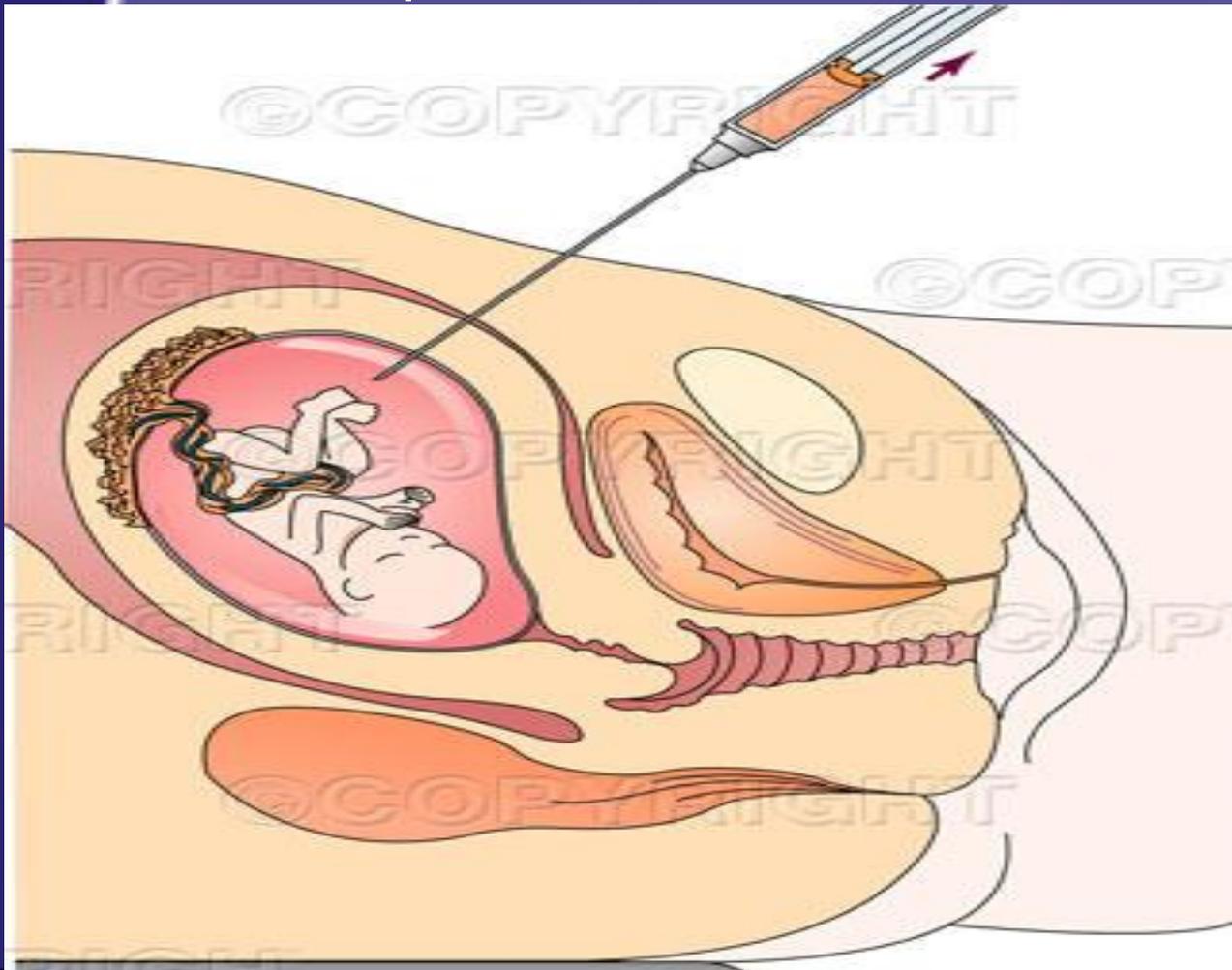
# Трансабдоминальний амніоцентез

## *Показання к амніоцентезу:*

- титр антител равен или превышает 1:64;
- наростание титра антител в 4 раза при повторном исследовании через 2 недели;
- наростание титра антител и УЗД-признаки ГБ плода;
- мертворождение, рождение детей з ГБ в анамнезе и УЗД признаки ГБ плода.

# Диагностика в процессе беременности

- Амниоцентез



- определение концентрации билирубина в околоплодных водах

# Кордоцентез

**В пуповинной крови плода определяют:**

- уровень гемоглобина;
- группу и Rh-фактор;
- уровень билирубина;
- количество ретикулоцитов;
- уровень сывороточного белка;
- антитела, фиксированные на эритроцитах плода.

# Аntenатальное ведение беременности у Rh-отрицательных женщин

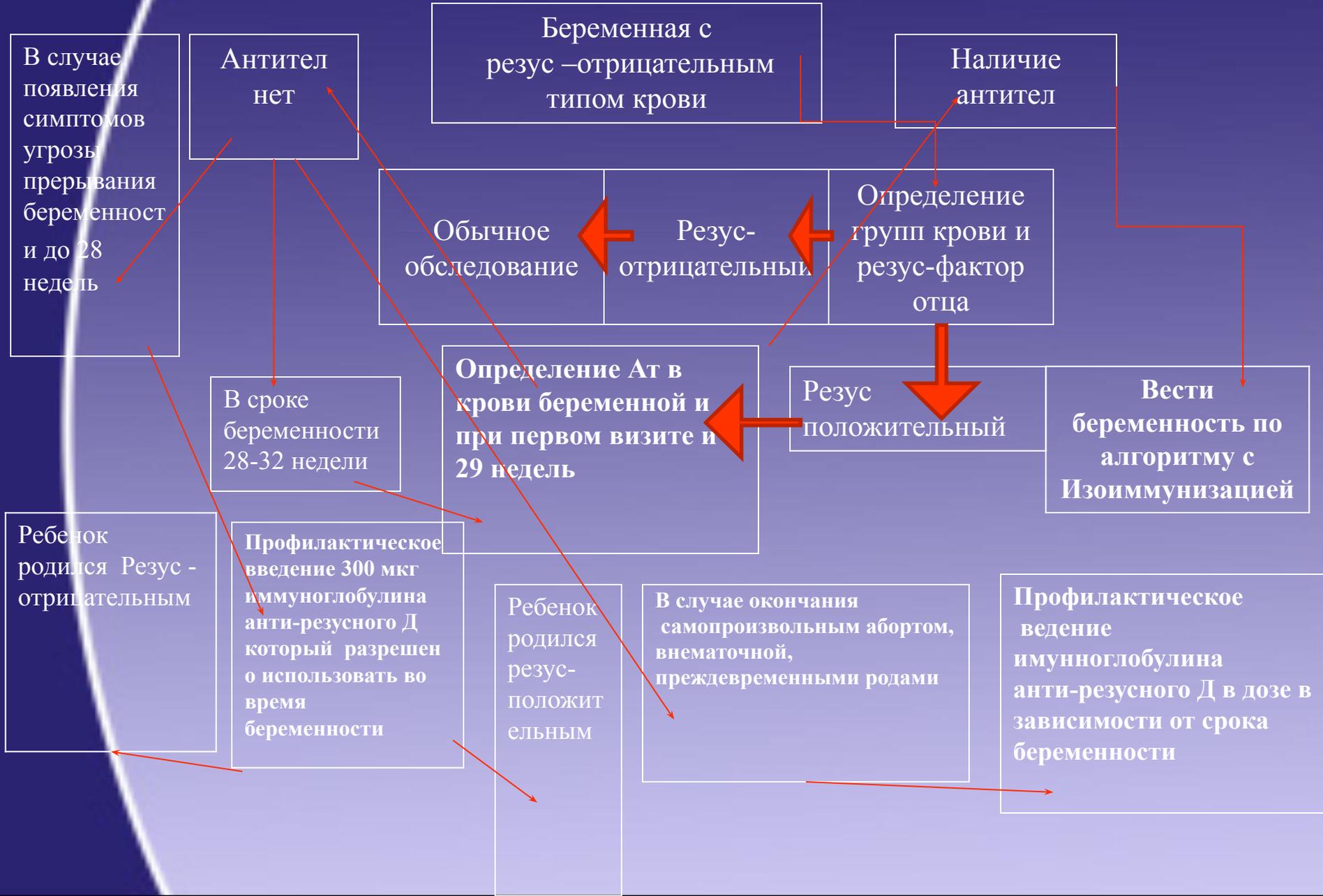
- *На этапе женской консультации:*

Определяют титр Rh-антител в крови при первом визите и в 29 недель.

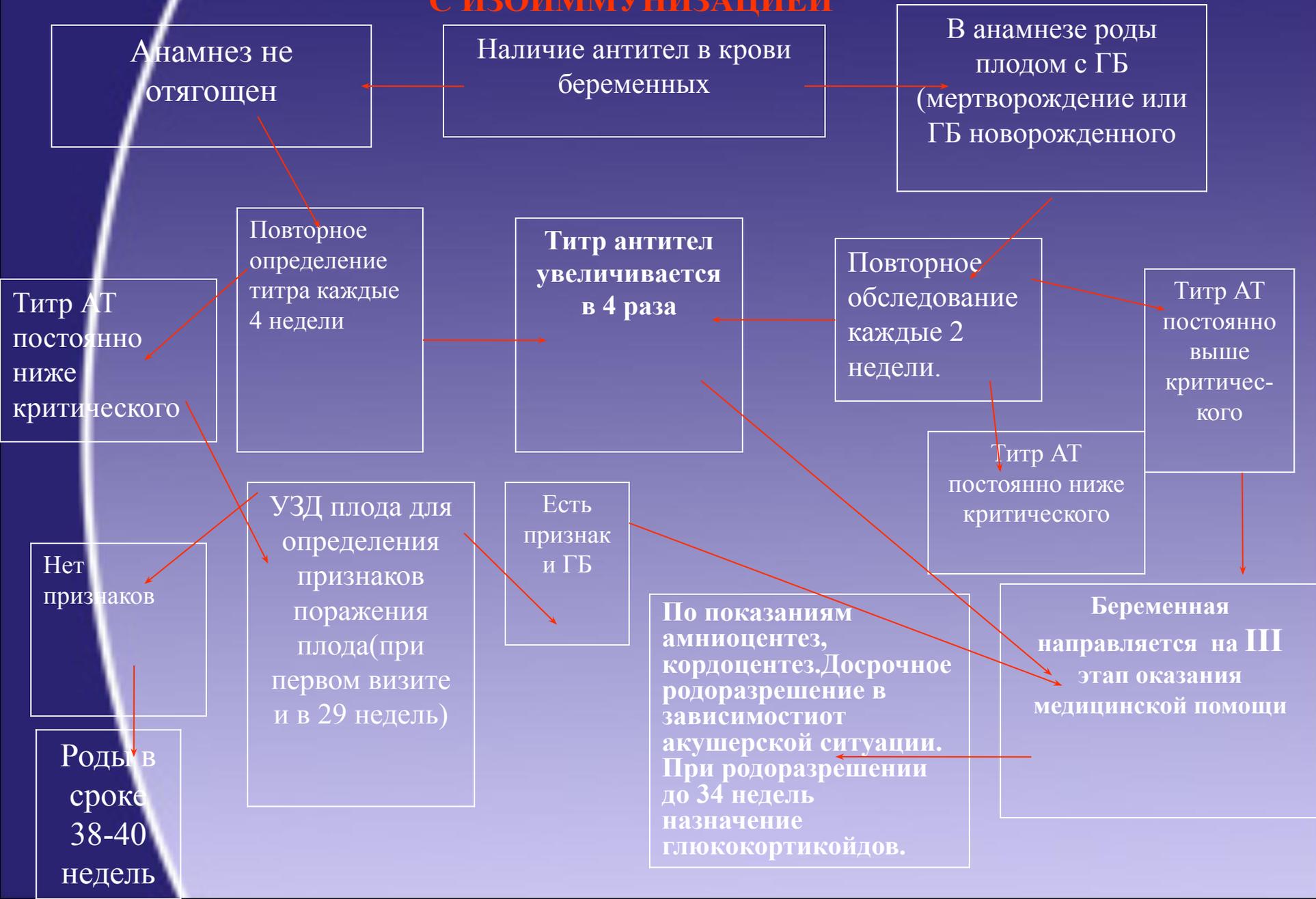
- *На этапе акушерского стационара.*

Родоразрешение беременной с Rh-отрицательным типом крови при условии наличия изоиммунизации проводится досрочно в зависимости от уровня титра антител в крови беременной.

# ВЕДЕНИЕ Rh-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ НЕИММУНИЗОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН



# ВЕДЕНИЕ RH-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БЕРЕМЕННЫХ С ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ



## *Показания для досрочного родоразрешения при Rh-конфликте :*

1. Титр антител равен или превышает критический 1:64 (критический уровень).
2. Наростание титра при повторном анализе в 4 раза.
3. ОПОВ 0,35 –70 и выше; концентрация билирубина в амниотической жидкости 4,7-9,5 мг/л.
4. Ультразвуковые признаки ГБ плода.
5. Мертворождение и рождение детей с ГБ в анамнезе.

# Профилактика Rh-иммунизации во время беременности

Проводится путем в/в введения 1 дозы (300 мкг) анти-Rh0(D) иммуноглобулина, который разрешено использовать во время беременности:

- В срок беременности 28-32 недель;
- В случае появления симптомов угрозы прерывания беременности до 28 недель ;
- После амниоцентезу или биопсии хориона;
- После удаления пузырного заноса ;
- После внематочной беременности;
- После прерывания беременности ( не позже 48 часов после аборта);
- После случайной гемотрансфузии Rh-положительной крови Rh-отрицательной женщине ;
- После переливания тромбоцитарной массы;
- В клинических ситуациях сопровождающихся попаданием клеток плода в кровоток матери (отслойка плаценты, маточное кровотечение невыясненной этиологии, травма матери (например автомобильная катастрофа).

В сроке беременности до 13 недель доза Rh0(D) иммуноглобулина составляет 75 мкг, при сроке беременности больше 13 недель – 300 мкг

## Методы снижения риска и объема фетоматеринской трансфузии

- Сразу после рождения ребенка пуповину пережимают и оттягивают с целью предотвращения попадания Rh-антител в кровотоки новорожденного, плацентарный конец пуповины не пережимают.
- При кесаревом сечении плаценту рукой не отделяют.

## **Профилактика Rh-иммунизации после родов при рождении Rh-положительного ребенка.**

- В течение первых 72 часов в/м вводится 1 доза (300 мкг) анти-Rh0(D) иммуноглобулина.
- Противопоказания к введению антиRh0(D) иммуноглобулина:
- Известные анафилактические или тяжелые системные реакции к глобулину человека.
- Профилактика ГБ по системе АВО во время беременности не проводится.

**Неспецифическая медикаментозная профилактика и лечение Rh-конфликта беременной не проводится.**

# Классификация гемолитической болезни новорожденного

- *Гемолитическая анемия без желтухи и водянки*
- *Гемолитическая анемия с желтухой*
- *Гемолитическая анемия с желтухой и водянкой (универсальный отек)*

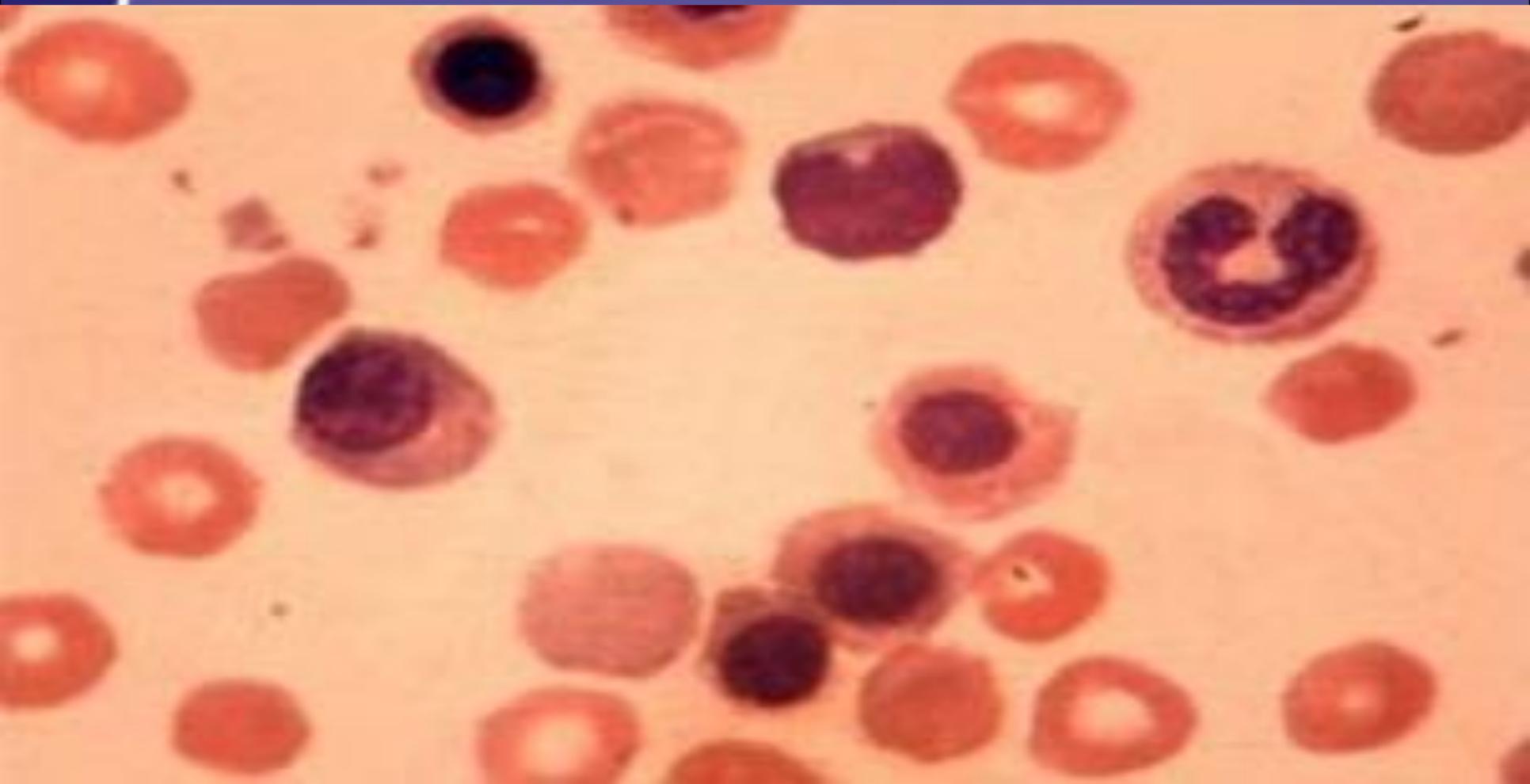


# Лабораторная диагностика гемолитической болезни новорожденного

- При рождении ребенка у женщин с резус-отрицательной кровью необходимо взять кровь из сосудов материнского конца пуповины для определения:
  - резус-принадлежности плода
  - билирубина
  - гематокрита
  - гемоглобина
  - реакции Кумбса

# Лабораторная диагностика гемолитической болезни новорожденного

- эритробластоз



# Критерии степени тяжести гемолитической болезни

| Основные клинические признаки                             | Степень тяжести гемолитической болезни |                                  |                                    |
|---|--|----------------------------------|------------------------------------|
|   | I                                      | II                               | III                                |
| Анемия (содержание гемоглобина в крови пуповины г/л)      | $\geq 150$<br>( $\geq 15$ г %)         | 149 – 100<br>(15,1 – 10,0 г %)   | $\leq 100$<br>( $\leq 10$ г %)     |
| Желтуха (содержание билирубина в крови пуповины мкмоль/л) | $\leq 85,5$<br>( $\leq 5,0$ мг %)      | 85,6 – 136,8<br>(5,1 - 8,0 мг %) | $\geq 136,9$<br>( $\geq 8,1$ мг %) |
| Отечный синдром   | Пастозность подкожной клетчатки        | Пастозность и асцит              | Универсальный отек                 |



## Симптомы тяжелой формы гемолитической болезни при рождении:

- Желтушное прокрашивание пуповины и сыровидной смазки
- Бледность и желтушность кожных покровов
- Пастозность или отечность подкожной клетчатки
- Увеличение печени и селезенки

# Лечение гемолитической болезни новорожденного

Основные задачи лечения: не допустить токсической концентрации непрямого билирубина в крови (предупреждения поражения ядер головного мозга ) и коррекция анемии.

- Заменное переливание крови
- Фототерапия лампами, спектр излучения, которых соответствует спектру поглощения билирубина.
- Ведение стандартных иммуноглобулинов для блокады Fc- рецепторов, которые блокируют гемолиз.



# Показания к обменному переливанию крови при гемолитической болезни новорожденного

- Уровень билирубина в пуповинной крови превышает 51 мкмоль/л
- Почасовой прирост билирубина более 5 мкмоль/л
- Критический уровень билирубина в крови к концу первых суток – 170 мкмоль/л, через 48 ч – 255 мкмоль/л и через 72 ч после рождения – 340 мкмоль/л
- Уровень гемоглобина менее 90 г/л



- Перед началом операции пациенту вводится назогастральный зонд, проводится очистительная клизма

- Операция обменного переливания крови проводится через пупочную вену с помощью полиэтиленового катетера в асептических условиях в отделении интенсивной терапии.
- Во время операции должен быть обеспечен мониторинг за:
  - частотой сердцебиения
  - частотой дыхания
  - артериальным давлением
  - насыщением гемоглобина кислородом.



При тяжелых и среднетяжелых формах гемолитической болезни обменное переливание крови проводят из расчета 150-180 мл/кг массы тела новорожденного



- Вначале через катетер выпускают 10 мл крови, которую используют для определения концентрации билирубина.
- Затем вводят такой же объем донорской крови со скоростью 2-3 мл/мин. В конце трансфузии вводят на 50 мл крови больше, чем выводят.
- После замены каждых 100 мл крови вводят 2 мл 10% глюконата кальция.

## Показания для повторного обменного переливания крови

- почасовой прирост билирубина выше 5 мкмоль/л у доношенных и 1,7 мкмоль/л у недоношенных новорожденных



# Внутриматочная трансфузия крови при гемолитической болезни плода

Внутриматочная трансфузия



Трансфузия крови плоду производится через пупочную вену

Прямая трансфузия резус-отрицательных эритроцитов через пупочную вену плода путем ее пункции и катетеризации под контролем УЗИ через переднюю брюшную стенку

Показания: высокое содержание билирубина в околоплодных водах

# фототерапия



При фототерапии (УФО) происходит фотохимическая реакция превращения жирорастворимого изомера билирубина в водорастворимый изомер люмирубин



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**