**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ (на примере Rh-сенсибилизации и Rh-конфликта)**

**Цель занятия:** ознакомить студентов с современными методами ведения беременности, осложненной несовместимостью крови матери и плода по эритроцитарным антигенам на примере несовместимости по Rh-фактору, а также методы профилактики Rh-сенсибилизации при беременности Rh(+) плодом.

**Студент должен знать:** учение о группах крови, обезвреживающую функцию печени, вопросы эпидемиологии по данной проблеме, этиологию изоиммунизации, этиопатогенез гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБП и ГБН), вопросы антенатальной и постнатальной диагностики, различные методы лечения плода и новорожденного, показания к проведению антенатальной и постнатальной профилактики изоиммунизации к Rh-фактору.

**Студент должен уметь:** собрать анамнез, касающийся изоиммунизации, оценить данные исследований (УЗИ, кардиомониторинг, цифры билирубина, Нb и Ht новорожденного), выбрать оптимальный срок и метод родоразрешения при различной выраженности ГБП, время амниоцентеза по данным титра антител в крови у матери и /или по данным анамнеза, определить необходимый объем вводимого анти D Rh, глобулина в зависимости от сроков прерывания беременности и от результатов пробы Клейхауэра-Бетке.

**Содержание занятия**

*Изоиммунизацией* называют образование у матери антител (АТ) в ответ на попадание в ее кровяное русло плодовых эритроцитарных антигенов (АГ), наследуемых плодом от отца, или чужеродных АГ при гемотрансфузии. Степень иммунизации зависит от силы АГ и количества образовавшихся АТ.

**Гемолитическая болезнь плода** **(ГБП)** состояние плода, вызванное гемолизом эритроцитов, характеризующееся анемией, желтухой и увеличением числа бластных форм эритроцитов в кровяном русле. Водянка плода - крайняя степень ГБП.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Эритроциты, с чужеродными АГ на своей поверхности, попадают в кровоток матер при предыдущей беременности и родах (обычно в III периоде родов) или, что бывает гораздо реже, при данной беременности. Фактором, способствующим такому переходу, считают оперативные акушерские манипуляции во время беременности. Результатом такого плодово-материнского кровотечения может стать изоиммунизация у матери. Трансплацентарный переход образующихся АТ в кровяное русло плода приводит к гемолизу эритроцитов плода, что, в свою очередь, приводит к анемии и гипербилирубинемии. Гибербилирубинемия не оказывает значительного влияния на состояние плода, так как, печень матери берет на себя функцию обезвреживания образующегося билирубина. Гипербилирубинемия становится актуальной проблемой только после родов, чего нельзя сказать про анемию. Влияние анемии на состояние плода обусловлено тканевой гипоксией и сердечной недостаточностью. По данным вскрытий детей, умерших от ГБП и ГБН, наблюдали характерную водянку с вздутием живота и выраженным подкожным отеком. Всегда отмечалась выраженная анемия с преобладанием незрелых форм эритроцитов. При вскрытии обнаруживали асцит, чрезмерно увеличенные печень и селезенку; их нижние полюсы могли достигать гребня подвздошной кости. В обоих органах отмечали выраженный экстрамедуллярный эритропоэз, большое количество эритробластов. Все это приводит к нарушению нормальной анатомии. Полости сердца обычно расширены и его мышечная стенка гипертрофирована. Вдоль коронарных сосудов сердца можно обнаружить очаги эритропоэза. Часто выявляется гидроторакс. В легких обнаруживают полнокровие и большое число эритробластов. В почках может быть выраженный эритропоэз, но они обычно нормальных размеров. В косном мозге отмечают полицитемию. Характерный вид и у плаценты: выраженный отек, увеличение размеров. Вес ее часто достигает 50 % от массы плода. Плацента и оболочки в большей или меньшей степени окрашены в желтый цвет из-за желчных пигментов, выделяемых почками плода. В ворсинах хориона - отек, стромальная гиперплазия, увеличение числа капилляров.

Несмотря на хорошо описанную картину патологических изменений, хронология процесса не совсем ясна. Сначала считали, что водянка - это следствие сердечной недостаточности, развившейся на фоне тяжелой анемии и гиперволемии плода, но сейчас стало известно, что у живорожденных детей с водянкой не отмечено ни значительной желудочковой недостаточности, ни гиперволемии. Более свежая точка зрения состоит в том, что асцит у плода - это результат гипертензии в портальной и пупочной венах из-за увеличения и анатомических изменений печени. Вследствие эритропоэза в печеночной ткани одновременно развивается гипопротеинемия плода, как результат печеночной недостаточности и неспособности отечной плаценты обеспечивать нормальный перенос аминокислот и пептидов. Это, в свою очередь, ведет к нарастанию асцита и последующему генерализованному отеку. С разработкой методики кордоцентеза стало возможным пролить свет на некоторые особенности патофизиологии водянки. Действительно, у пораженных плодов часто обнаруживают гипопротеинемию и гипоальбуминемию, а у плодов с водянкой это - обязательная находка. Эти данные доказывают, что гипопротеинемия играет главную роль в генезе водянки плода. Выявлено, что водянка не развивается до тех пор, пока уровень Hb у плода не снижается менее 40 г/л. Средний уровень Ht при водянке составляет 10,2.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Анти-D (Rh) иммунизация наиболее частая причина ГБП. Частота встречаемости Rh(-) индивидуумов среди белого населения Европы и Америки составляет в среднем 15%, среди африканцев - 5-8%, среди американских индейцев менее 3%, у латиноамериканцев - 5-10%. Особо следует отметить народность басков, среди которых частота Rh(-) индивидуумов превышает 30%. У монголоидов Rh(-) кровь практически не встречают. Частота Rh(-) индивидуумов у индоевропейцев равна 2%. Вероятность рождения у Rh(-) женщины Rh(+) ребенка от Rh(+) мужа составляет 70%. У женщин белой расы вероятности несовместимости в браке по D-АГ составляет 10%, а у женщин негроидной расы - 5%. Вероятность изоиммунизации у D(-) женщин после беременности D(+) плодом составляет менее 20%.

Благодаря широкому применению D Igа в целях профилактики, частота D-сенсибилизации значительно снизилась по сравнению с недалеким прошлым. Сегодня на первое место в роли этиологического фактора изоиммунизации и гемолитической болезни новорожденного (ГБН) вышли другие эритроцитарные АГ (см. таблицу).

**АНТИТЕЛА, СПОСОБНЫЕ ВЫЗВАТЬ ГЕМОЛОТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система** | **АГ, вызывающие ГБ** | **Степень ГБ** |
| CDE | D, c, EC, e | От легкой до выраженнойОт легкой до умеренной |
| Lewis |   | Доказанных случаев ГБН нет |
| I |   | Доказанных случаев ГБН нет |
| Kell | KK | От легкой до тяжелой с водянкой плодаОт легкой до тяжелой |
| Duffy | FyaFyb | От легкой до тяжелой с водянкой плодаНе ведет к ГБН |
| Kidd | Jka, Jkb | От легкой до тяжелой |
| MNSs | M, S, sN | От легкой до тяжелойЛегкая |
| Lutheran | Lua, Lub | Легкая |
| Diego | Dia, Dib | От легкой до тяжелой |
| Xg | Xga | Легкая |
| P | PP1Pk (Tja) | От легкой до тяжелой |
| Public | YtaYtb, Lan, Ge, JraEnaCoa | От умеренной до тяжелойЛегкаяУмереннаяТяжелая |
| Private | Coa-b, Batty, Becker, Berrens, Evans, Gonzales, Hunt, Jobbins, Rm, Ven, WrightbHeibel, Radin, ZdGood, Wrighta | ЛегкаяУмереннаяТяжелая |

*\* Из технического бюллетеня № 148, 1990, “Ведение изоиммунизации при беременности”
Американского общества акушеров и гинекологов.*

В системе CDE (Rh) антигенов АГ-Е занимает, после АГ-D, первое место по способности вызывать ГБП. Наиболее часто обнаруживаемые АТ, не считая АТ-D, - это АТ против АГ системы ***Lewis***. Эти АТ относят к холодовым агглютининам, преимущественно из группы IgM. Их экспрессия на фетальных эритроцитах выражена незначительно, поэтому они не вызывают ГБП.

АТ к ***Kell***-АГ образуются в ответ на трансфузию Kell(-) пациентке Kell(+) крови. АТ-Kell могут быть причиной выраженной ГБП. Около 90 % населения планеты - Kell(-), поэтому вероятность ГБП невысока. К более редким АГ, способным вызвать изоиммунизацию и ГБП относят АГ ***Duffy, Kidd, MNSs, Lutheran, Diego, Xg, Public*** и ***Private***. Атипичные АТ обнаруживают приблизительно у 2 % женщин при скрининговом обследовании. Только незначительная часть из этих АТ может стать причиной ГБП.

В 20-25 % всех случаев беременности имеет место несовместимость матери и плода по системе **АВО** (60 % всех случаев ГБН). Только в 1 % всех случаев ГБН требуется *заменное переливание крови*. Обычно в первые 24 часа после родов у новорожденных - умеренная анемия и легкая или умеренная степень гипербилирубинемии. Несовместимость по системе АВО чаще всего отмечают при сочетании О(I) группы крови матери и А(II) или B(III) группы крови новорожденного. Ситуация может повторяться при последующих беременностях.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Изоиммунизация развивается в ответ на плодово-материнское кровотечение, при котором в кровяное русло матери попадает достаточное количество фетальных эритроцитов, или в ответ на переливание крови, несовместимой по данному АГ. Вероятность изоиммунизации прямо пропорциональна количеству несовместимой крови, попавшей в кровяное русло матери. Необходимым минимальным количеством крови, способным вызвать D-изоиммунизацию, считают 0,1 мл.

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ**

Тяжесть ГБП при последующих беременностях обычно возрастает. Картина гемолиза и водянки плода обычно разворачивается в том же сроке, что и при предыдущей беременности или раньше. Выживаемость плодов и новорожденных в современных условиях составляет более 80 %, благодаря внедрению в клиническую практику современных технологий трансфузии и интенсивного ведения новорожденных. Материнская заболеваемость и смертность не отличается от уровня в общей популяции беременных.

**ДИАГНОСТИКА**

***Анамнез***

Наличие в анамнезе мертворождений в сочетании с водянкой плода или рождение живого плода с признаками водянки требует проведения соответствующего иммунологического обследования при данной беременности.

Причины неадекватной анти Rh-профилактики при предыдущей беременности могут быть следующие:

- не было сведений о Rh-принадлежности женщины на ранних этапах беременности при угрожающем аборте с кровотечением;

- D Ig или не назначался или не был введен своевременно;

- в. введенная доза D Ig оказалась недостаточной;

- женщина отказалась от введения ей D Ig (на религиозной почве или по другой причине);

- у беременной, ее ребенка или мужа неправильно определена Rh принадлежность.

Если выявлена Du принадлежность крови, беременную следует вести как D(+).

***Осмотр***

При физикальном исследовании может обратить на себя внимание только несоответствие высоты дна матки сроку беременности из-за возможного многоводия. При УЗИ можно также выявить другие признаки ГБП.

***Основные этапы диагностического процесса***

- Необходимо *пренатальное определение группы крови и скрининг на АТ*, способные вызвать ГБП. Затем следует определить группу крови и Rh принадлежность у мужа (полового партнера), а также, по возможности, его генотип *(гетеро-, гомозиготность)*. При невозможности проведения этого исследования следует считать, что отец ребенка - Rh(+).

- Если беременная сенсибилизирована к другим АГ (не Rh-АГ), ее беременность следует вести по той же схеме, что и при D- изоиммунизации. Исключением будут только случаи Kell- изоиммунизации, т.к. результаты *спектрофотометрии* слабо коррелируют с тяжестью анемии плода. Случаи Kell- изоиммунизации требуют от врача более агрессивного ведения беременности.

- Титр сывороточных АТ у матери:

* + при титре < 1:16 у женщины, иммунизированной при данной беременности, риск развития ГБП невысок. Риск развития ГБП при последующих беременностях при данном титре АТ возрастает. Критические уровни титра АТ по другим системам эритроцитарных АГ не так четко определены.
	+ после 16-18 недель беременности титр АТ следует определять через каждые 2-4 недели. Сыворотку, оставшуюся от предыдущего теста, следует сохранять в качестве контроля. Это позволяет повысить точность теста. Проведения *амниоцентеза* исключает необходимость повторного тестирования на титр АТ.

- *УЗИ* позволяет точно диагностировать степень поражения плода при выраженной форме ГБП. При легкой или умеренной степени ГБП характерных ультразвуковых признаков можно не обнаружить:

* + у беременных с титром АТ (1:4, 1:8) бывает достаточным проведение повторного УЗИ для подтверждения удовлетворительного состояния плода (вероятность развития водянки или многоводия невысока).
	+ у беременных с более высоким титром АТ и сенсибилизированных при предыдущей беременности слежение за состоянием плода состоит в сочетании УЗИ со спектрофотометрией околоплодных вод на  OD450. При умеренной или тяжелой форме ГБП может иметь место многоводие, гидроперикард и кардиомегалия. При тяжелой форме ГБП УЗИ применяют в динамике для слежения за изменениями в состоянии плода, за нарастанием или исчезновением признаков ГБП.

*К ультразвуковым маркерам ГБП относят:*

- утолщение плаценты до > 50 мм при умеренной или тяжелой форме ГБП. структура плаценты - гомогенная;

- многоводие (индекс амниотической жидкости (ИАЖ) > 24) при легкой и умеренной форме ГБП нехарактерно. Сочетание многоводия и водянки говорит о неблагоприятном прогнозе;

- гидроперикард - один из самых ранних признаков ГБП;

- увеличение размеров сердца сопутствует нарастанию сердечной недостаточности при тяжелой форме ГБП. При отношении диаметра сердца к диаметру грудной клетки больше 0,5 правомочен диагноз кардиомегалии;

- обнаружение асцита свидетельствует о наличии выраженной степени ГБП;

- гепатоспленомегалия развивается вследствие усиленного экстрамедуллярного эритропоэза;

- отек подкожно-жировой клетчатки, особенно выраженный на головке плода.

- *Исследование околоплодных вод* способствует уточнению степени поражения плода. Продуктом распада фетальных эритроцитов является билирубин. Он выделяется почками и легкими плода, попадая в околоплодную среду и пропитывая плодные оболочки. В 1961 году **Liley** указал на высокую степень корреляции между уровнем билирубина в околоплодных водах и исходом для плода. Полученную при амниоцентезе жидкость исследуют методом спектрофотометрии, определяя степень поглощения на волне 450 нм ( OD450), сравнивая полученные
результаты с нормативной шкалой Liley. Точность анализа снижается при попадании
в околоплодные воды мекония или крови. Для устранения этого артефакта применяют
предварительную обработку амниотической жидкости хлороформом. График Liley
довольно информативен при проведении теста после 26 недель беременности.

- Еще более точную информацию о состоянии плода может дать непосредственное исследование фетальной крови, полученной при *кордоцентезе*. Это позволяет, в частности, определить Rh принадлежность крови плода. Если плод оказывается D(-), дальнейшее проведение комплексного исследования не требуется. Еще более перспективным является применение метода *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*с той же целью - определение Rh (D) статуса плода, т.к. отпадает необходимость проводить такое сложное и потенциально опасное исследование как кордоцентез.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

При выявлении водянки плода при проведении УЗИ, можно предположить ГБП вследствие D-изоиммунизации, или вследствие некоторых других причин. При отсутствии АТ к эритроцитарным АГ применяют термин ***неиммунная водянка плода*** *(****НИВП****)*. Частота НИВП составляет 1:2500-3500 родов. В 25 % случаев причины НИВП - хромосомные аномалии плода, в 18 % всех случаев - множественные пороки развития плода (чаще всего пороки сердца). Сердечная аритмия у плода (например, суправентрикулярная аритмия) также может служить причиной НИВП.

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**

У беременной с не осложненным акушерским анамнезом и титром АТ > 1:16, выявленным до 26 недель беременности, показан амниоцентез с последующей спектрофотометрией. Если  OD450 соответствует *I зоне* по Liley, это свидетельствует о том, что плод или Rh(-) или имеется слабая степень ГБП. Уровень  OD450 , соответствующий середине *II зоны*по Liley, указывает на вероятность средней или тяжелой формы ГБП. В этой ситуации обычно показано досрочное родоразрешение. Окончательное решение принимают после определения зрелости легких плода, "биофизического профиля", проведения КТГ, получения данных о нарастании уровня билирубина, учета данных акушерского анамнеза, определения состояния шейки матки по шкале Бишопа (Хечинашвили). При  OD450 = верхней части II зоны требуется проведение кордоцентеза или повторный амниоцентез через одну неделю. При  OD450 = III зоне или выявлении водянки плода при УЗИ требуется или экстренное родоразрешение или внутриматочная гемотрансфузия плоду. План ведения зависит от срока беременности, состояния плода и уровня неонатальной службы в данном учреждении.

У пациентки с отягощенным акушерским анамнезом или титром АТ > 1:16 в сроке до 26 недель - требуется УЗИ. Для решения вопроса о дальнейшем ведении беременности - консультация перинатолога. При выявлении тяжелого поражения плода показан кордоцентез для определения Ht и антигенного статуса плода, особенно, если отец гетерозиготен по данному АГ. При выявлении анемии может быть проведена внутриматочная интраваскулярная гемотрансфузия плоду уже при первичном кордоцентезе. При отсутствии анемии дальнейшая тактика ведения беременности будет зависеть от акушерского анамнеза и данных УЗИ.

При выраженной анемии, выявленной во II и III триместрах беременности, показана внутриматочная гемотрансфузия. Интраперитонеальная или интраваскулярная трансфузии может понадобиться даже в 18 недель беременности. Применение интраваскулярной трансфузии значительно повысило уровень выживаемости у тяжело пораженных плодов (до 86,1 %).

**ПРОФИЛАКТИКА D-ИЗОИММУНИЗАЦИИ**

-Для снижения перинатальной заболеваемости и смертности от ГБП следует выделять среди беременных группу риска и правильно осуществлять программу по анти-D-профилактике.

-При каждой беременности следует пренатально определять АВО и Rh принадлежность. У D(-) беременных с отрицательным тестом на АТ скрининговое исследование на АТ повторяют в 28 недель беременности. Беременным с отрицательным тестом на АТ в 28 недель показано плановое назначение D Ig.

- После абортов (искусственных и самопроизвольных) и внематочной беременности вероятность D-сенсибилизации составляет в среднем 4 - 5 %. Необходимая доза D Ig до 13 недель составляет 50 мг, а при более поздних сроках - 300 мг. Иммуноглобулин следует ввести в первые 72 часа после предполагаемого плодово-материнского кровотечения.

- Биопсия ворсин хориона может стать причиной материнско-плодового кровотечения, поэтому при этом также показано назначение 50 мг D Ig.

-Амниоцентез также может стать причиной D-сенсибилизации. При его проведении у D(-) несенсибилизированных беременных применяют стандартную дозу D Ig (300 мг), если перед этим D-профилактика не проводилась. Но это не исключает необходимость проводить послеродовую профилактику. Если родоразрешение предполагают в ближайшие 48 часов после амниоцентеза, профилактику можно провести после родов, т.е. после определения Rh принадлежности новорожденного. При рождении Rh(+) ребенка в первые 21 день от введения D Ig у родильницы следует провести непрямую реакцию Кумбса. Положительный тест говорит о достаточном количестве АТ в кровеносном русле. Если тест отрицательный и если в родах предполагалось массивное плодово-материнское кровотечение, следует вводить дополнительную дозу D Ig. Иногда у новорожденного может быть положительная прямая реакция Кумбса из-за трансплацентарного проникновения Rh Ig.

-При кордоцентезе у D(-) несенсибилизированной беременной следует определить Rh принадлежность плода. Если плод D(+) или определить Rh принадлежность не удалось, матери вводят 300 мг D Ig.

-При маточном кровотечении у D(-) несенсибилизированной беременной необходимо введение D Ig. Для определения величины плодово-материнского кровотечения проводят пробу Kleihauer-Betke или Rosette. Если в кровяное русло матери попало более 15 мл фетальных эритроцитов, требуется введение дополнительного количества D Ig. Показано проведение непрямой реакции Кумбса спустя 72 часа после введения Ig для выявления свободного D Ig. 20 мг D Ig нейтрализуют примерно 1 мл D(+) эритроцитов (т.е. 300 мг D Ig достаточно для нейтрализации 15 мл плодовых эритроцитов). *Показания к проведению теста*:

* + отслойка плаценты;
	+ предлежание плаценты;
	+ внутриматочные вмешательства (например, родоразрешение второго плода при многоплодии);
	+ ручное отделение плаценты.

Самой частой причиной D-изоиммунизации являются сами роды. При рождении D(+) или DU(+) плода у D(-) несенсибилизированной женщины требуется назначение D Ig. Если Rh принадлежность матери впервые определяют только в родах, то при попадании фетальных эритроцитов в кровяное русло матери можно ошибочно определить Rh принадлежность как DU(+). Таким женщинам следует назначать D Ig.

-При гемотрансфузиях следует всегда проверять донорскую кровь на D статус. D-АГ встречается только на мембране эритроцитов, поэтому теоретически переливание плазмы не может вызывать D-иммунизацию. Однако, тромбоциты и гранулоциты теоретически могут содержать примесь эритроцитов. Если, по ошибке, все же введен D-АГ, следует помнить, что для блокирования 1 мл D(+) эритромассы требуется 20 мл D Ig.

-Риск ВИЧ-инфицирования при введении D Ig ничтожен, т.к. с 1985 года все продукты, приготовленные из крови, проверяют на ВИЧ антиген. Процесс, применяемый при приготовлении D Ig, надежно элиминирует ВИЧ антиген.

**Контрольные вопросы:**

1. Связь меду гемолизом и билирубинемией.

2. Что необходимо иметь для определения группы крови?

3. Где происходит обезвреживание непрямого билирубина, и каким образом?

4. Может быть у ребенка 0(I) группа крови если у отца и матери ребенка В(III) группа крови?

5. В чем разница между гемосорбцией и плазмаферезом?

6. Чем можно объяснить физиологическую желтуху у новорожденного?

7. Три формы гемолитической болезни новорожденного.

8. Что можно сказать о группе крови человека, если агглютинация произошла во всех четырех стандартных сыворотках (по системе АВ0).

9. На чем основана проба Клейхауэра-Бетке?

10. Почему иммуноглобулин класса G может проникать через плаценту?

11. Какова цель внутриутробной гемотрансфузии плоду?

12. Кому, когда, как и с какой целью вводят анти D Rho иммуноглобулин?

13. Какую дозу анти D Rho иммуноглобулина следует применить при попадании в кровоток матери 20 мл крови плода?

14. Является ли постнатальная профилактика 100% эффективной? Если нет, то почему?

15. С какого срока беременности при аборте необходимо проводить Rh-профилактику?

16. При каком способе искусственного прерывания беременности больше вероятность иммунизации (при кюретаже или вакуумэкскохлеации)?

17. Объясните термин "ядерная желтуха".

18. Кровь какой группы можно применять для внутриутробной трансфузии плоду при Rh-конфликте?

19. На чем основан эффект фототерапии?

20. Смысл применения фенобарбитала или зиксорина при ГБН?

**Задача № 1**

Первобеременная 24 лет обратилась в женскую консультацию при сроке беременности 12 недель. Группа крови - А(II), Rh (-) (паспортные данные).

Обследование? Тактика врача?

**Задача № 2**

Повторнобеременная 32 лет направлена в отделение патологии беременных с диагнозом: беременность 35-36 недель. Резус-конфликтная беременность (титр АТ 1:32).

Тактика врачей стационара?