# Министерство здравоохранения России

 Дальневосточный государственный медицинский университет

Управление последипломного образованиия

и сертификации

Кафедра клинической лабораторной диагностики

###  Тема: Изоантигены и изоантитела системы АВО

**Курс клинической лабораторной диагностики**

**Хабаровск 1999 г.**

#### **ИЗОАНТИГЕНЫ И ИЗОАНТИТЕЛА СИСТЕМЫ**

#####  **А В О В АНТОГЕНЕЗЕ**

#####  Групповые антигены системы **АВО** начинают обнаруживаться в эритроцитах человека в раннем периоде его эмбрионального развития (на 3-4 месяце).

 После 6-ти месячной беременности групповые антигены уже четко обнаруживаются не только в эритроцитах, но и в тканях печени, почек, селезенки, мозга.

 Антиген **О** формируется позднее, чем антиген **А** и **В.** Наибольшей активности антигены **А** и **В** достигают к 10-20 годам. Достигнув максимума, титр антигена в течение нескольких десятков лет держится на постоянном уровне. А затем наблюдается постепенное его снижение, т.е. в течение жизни происходит лишь количественное уменьшение.

 Групповые изоагглютинины α и **β**  (в настоящее время их называют анти-**А** и анти-**В** антитела) появляются в значительно позднем периоде. Собственные изоантитела ребенок начинает вырабатывать только через 2-3 месяца после рождения. Обнаруживаются с большим постоянством «max» титр в 5-10 лет, после этого титр остается некоторое время на одном уровне, а затем постепенно падает. К 80-90 годам титр приближается к титру после рождения.

 Групповые антигены детей находятся в строго определенной зависимости от групповой принадлежности их родителей. (Лангер 1903 г.)

 Группа крови, как и любой наследуемый признак, развивается под специфическим влиянием 2-х генов, из которых один происходит от отца, а другой от матери.

 Следует иметь ввиду, что сами антигены **А** и **В** не являются генами, но эти вещества развиваются под специфическим влиянием генов.

 Группа у детей зависит от наличия или отсутствия в хромосомах родителей доминантных (**А** или **В**) или рецессивных (**О**) генов.

Например: фенотипу **О** соответствует генотип **ОО** ; фенотипу **А** соответствует генотип **ВВ** или **ВО**, фенотипу **АВ** соответствует генотип **АВ**. Как видно, группы **А В** могут быть гомозиготными или гетерозиготными.

Группа **О** - всегда гомозиготная, рецессивная. Группа **АВ** – гетерозиготная, происходит в результате скрещивания 2-х генов **А** и **В**. Постоянство групповых признаков и строгая их наследуемость позволяют использовать эти факты в судебно-медицинской практике (об исключении отцовства, спорном материнстве или замене детей).

 Больной Н., 82 г. , поступил в хирургическое отделение по поводу оперативного вмешательства . Определена **А (П)** группа крови. Его дочь (медицинский работник больницы) обратилась ко мне с претензией, что группа крови определена неправильно. У ее мамы тоже **А (П)** группа крови, у дочери **Вα (Ш)** группа. При обследовании всех трех: у отца –**А(П)** , у матери - **А(П),** а у дочери (ей 59 лет) - **Вα (Ш)** . Что же произошло, откуда у дочери **В (Ш)** группа? Родители, пожилые, солидные люди, признались, что взяли ее в доме малютки. Это частный случай, но очень горестный, в конце жизни пришлось открыть дочери эту тайну.

 Наука о группе крови возникла в конце Х1Х века. В 1901 году Ландштейнер пришел к выводу, что кровь людей иммунологически неоднородна и может быть разделена на три группы ( условно обозначили **А**, **В** и **С**). Но в 1907 году Ямской доказал, что все люди дифференцируются на 4 группы.

 В настоящее время принято буквенно-цифровое обозначение группы крови, учитывающее как антигенные свойства эритроцитов, так и специфичные свойства сыворотки.

 В 1911 году было установлено, что антиген **А** не является однородным и может быть разделен на 2 группы: **А 1** (88%) и **А2** (12%). Эритроциты группы **А1**  обладают сильно выраженной агглютинабильностью. Эритроциты группы **А2** агглютинируются слабо и лишь при применении достаточно активных сывороток. При определении таких антигенов группа крови будет **А2ß (П)** и **А2 В0 (1V).**

 Групповые анти-**А**, анти-**В** антитела, естественные, холодовые, неполные, титр антител **ß**, как правило ниже титра антител α. Но у человека могут появляться и иммунные групповые антитела в результате:

1. Парантерального поступления в организм несовместимых в групповом отношении антигенов.
2. Изоиммунизация в процессе беременности в случае принадлежности плода к группе крови, несовместимой с группой крови матери.
3. Парантерального применения некоторых лечебно-профилактических препаратов, сывороток вакцин.

 Больной В., 32 года, поступил анонимно в одно из отделений стационара. Группа крови определена **Оαβ (1)** и была определена активность анти-**А**, анти-**В** антител в солевой среде, титр **α** - 1: 128 , **β** – 1:256. Так как титр был очень высок, пришлось определять титр иммунных антител 2-мя

методами:

1. В термостате - при 70˚ естественные антитела погибают при экспозиции 20 мин.
2. Проба с унитиолом.

 Обе пробы были отрицательны. Почему так высок титр естественных агглютининов? С разрешения заведующего отделением я провела анамнез больного. Молодой человек, крепкого сложения, был украден с целью выкупа, в течение месяца его содержали далеко за городом, в подвале, жестоко били, пытали. Чудом ему удалось убежать. Он обратился в нашу больницу к знакомому врачу. При осмотре выявилось сотрясение головного мозга, много ран, ушибов, переломов, ожогов и другое. Никогда ему не переливали кровь, не принимал он инъекций, таблеток. Видимо, в результате тяжелого физического насилия, стресса (страх за жизнь сына и жены) у больного так среагировал организм повышением титра естественных анти-**А**, анти-**В** антител.

 В 1937 году открытие новой системы групповой антигенной дифференцировки организма человека – резус явилось крупным достижением современной иммунологии. Это открытие позволило раскрыть этиологию и патогенез не только гемолитической болезни новорожденных (**ГБН**), но и ряда других патологических состояний, в основе которых лежат иммунологические состояния.

 Большинство людей (около 86%) содержат в своих эритроцитах антиген **Rh** с другими антигенами резус, значительно реже без них. В 1941 году был открыт еще один антиген, принадлежащий системе резус. Его назвали **Hr**, поскольку этот фактор присутствует во всех резус отрицательных и положительных эритроцитах. Система резус одна из сложных серологических систем. По последним данным в ее состав входят свыше 30-ти антиген. Наиболее важный антиген **Д**, в зависимости от которого люди делятся на **Rh** – положительные, **Rh** – отрицательные.

Одним из слабых вариантов **Д**  является антиген **Дu** , где его активность составляет 30 %. Антиген **С** - **Rh '** встречается у 70% людей, антиген **Е** - **Rh"** у 30%; антиген **С ( Rh ')** у 80 % ; антиген **( Rh")** от 97%-98%.

У людей типируем кровь по антигену **Д**, а у доноров по антигену **Д,С,Е.**

 Антитела системы резус обычно иммунные, образовавшиеся в результате:

1. Переливания крови, содержащей **Rh** антиген, который отсутствовал в эритроцитах реципиента.
2. При беременности плодом, чьи эритроциты имеют унаследованные от отца Rh антигены, отсутствующие в эритроцитах матери.

 Однажды образовавшись в организме, **Rh** антитела обыкновенно задерживаются на длительное время с постоянным уменьшением активности их титра.

 Способность вырабатывать антитела, сенсибилизироваться, является чрезвычайно индивидуальным свойством. Вот почему **Г.Б.Н.** у новорожденных сравнительно редко, 1 из 32 **Rh (+)** детей, рождаемых от **Rh** **(-)** матерей или в 1 случае из 200 беременных женщин. В основе патогенеза

**Г.Б.Н.** лежит лизис эритроцитов плода под воздействием материнских антител. Резус антитела могут проникать через плаценту в очень ранний период беременности (10-16 недель) и сохраняться у ребенка в течение длительного времени ( до 24 недель после рождения).

 Прямая проба Кумбса может быть положительной в течение 90 дней.

 Беременная С., 22 года, встала на учет по поводу первой беременности. Срок беременности 18 недель, **Rh (-)**, муж **Rh (+),** титр антител резус 1:16. У женщины, несмотря на лечение, титр антител резус возрастал, беременность окончилась выкидышем. Еще было 4 беременности, которые заканчивались выкидышами на разных сроках беременности. При учете с 6-й беременностью, определяется титр 1:8, беременность протекала нормально, к концу беременности титр 1:16. Родилась доношенная девочка, **Rh (-).**

 В настоящее время все чаще встречаются осложненные случаи определения группы крови. Видимо, это связано с уровнем современной жизни, частотой стрессовых ситуаций. Снизилась активность анти-**А**, анти**-В** антител. В журнале «Гематология и трансфузиология», 1997 год, № 4 , дана «Методика выявления слабых естественных антител в крови человека». Для дифференциальной диагностики «дефектной группы крови», не содержащей какой-нибудь из естественных агглютининов или слабых естественных агглютининов, я пользуюсь этой методикой.

 Новая методика выявления слабых агглютининов основана на свойстве последних проявлять наибольшую активность при более низкой температуре, т.к. они являются строго холодовыми антителами. После активизации отцентрифугированной сыворотки (2-3 часа при t – 4-8°), титрируем стандартные эритроциты исследуемой сывороткой

( а не наоборот !!!).

 Настала очевидно необходимость введения дополнительной группы крови **Дu**, тестирование которой осуществляется только у доноров. Человек с **Rh Дu**, если донор – положительный, как репициент – отрицательный. Сейчас чаще выявляется **Дu** среди тех, кто раньше был определен как **Rh(-).** Доказано, что 0,6 % определенных как **Д(-)** принадлежат к **Дu**. И в паспорте необходимо указывать **Дu**.

 В свое время была аналогичная проблема антигена **А1**, были введены дополнительные группы:

 **А2 А2В**

 **А3 А3В**

 Подробное типирование должно проводиться только в специальных случаях, требующи многократных трансфузий.

 В журнале “Гематология и трансфузиология”, № 9 за 1993 год приведены данные, что в США на практике определяют только антиген **Д**.

В Голландии – эксперемент с 1987 год по резус типированию доноров с помощью 2-х анти-**Д**  моноспецифических сывороток.

 Донор считается отрицательным, если обе сыворотки не вызвали агглютинацию эритроцитов. Другие антигены системы резус не тестируются.

 По литературным источникам , даны следующие наблюдения:

люди с **0(1)** группой крови склонны к язвенной болезни желудка и 12 –ти перстной кишки, с **А(П)** – чаще страдают онкологическими заболеваниями

( особенно желудка и гениталий), а с **В(Ш)** – склонны к сердечно-сосудистым заболеваниям .

 В феврале 1999 году по приказу начальника Дальневосточной железной дороги был проведен медицинский осмотр всех сотрудников управления дороги и подразделений. В том числе и группа крови определялась.

 В норме **О (1)** - 30,1%

 **А (П)** - 38,4%

 **В (Ш)** - 21,9%

 **АВ (1V)** - 9,7% При осмотре самого высшего звена был выявлен антиген **В**:

 **О (1)** - 20%

 **А (П)** - 23%

 **В (Ш)** - 45%

 **АВ (1V)** - 12%

При обследовании остальных сотрудников группы распределились ближе к норме. Чем объяснить этот феномен, я пока не знаю. В литературе указано, что групповое антигенное вещество **В** в отличие от антигена **А** характеризуется большой однородностью. Эритроциты людей, содержащие групповой антиген **В**, могут отличаться количественными, а не качественными признаками.

 Ответ мне еще предстоит найти на данные медицинского осмотра по группам крови самых больших начальников.

 Групповой антиген – биологическое вещество, которое может иметь различную химическую структуру, различную величину молекулы. Антиген характеризуется двумя основными свойствами:

1. Иммуногенностью – способность образовывать антитела.
2. Специфичностью – способность антигена вступать в реакцию с соответствующим антителом.

 При специфической реакции «антиген-антитело» антиген подходит к своему антителу, как «ключ к замочной скважине».

Это выражение стало классическим в иммунологии. Антигены групп крови не являются изолированными от условий окружающей среды и могут модифицироваться при ее изменении. Ослабление выраженности или полная утрата антигенных детерминант на эритроцитах описана у больных онкологическими заболеваниями и лейкозом. Природа этих изменений до конца неясна, определенную роль в процессе играет нарушение синтеза трансфераз **А** и **В**, ответственных за формирование антигенов эритроцитов системы **АВО** наблюдается также при инфекционных процессах вирусной или бактериальной природы.

 Больная Ч., 56 лет, поступила с осложнением после перенесенного гриппа, тяжелой формы. Определение группы крови вызвало существенные трудности. Со слов больной, у нее **Аα (П)** группа крови, была донором. При типировании крови антиген **А** отсутствовал. Оценка результатов использования различных типов реактивов для определения группы крови по антигенам эритроцитов системы **АВО** – была прежней. Антиген **А** отсутствовал, но с анти-**В** агглютинация наступила с хорошей скоростью. Больной поставлена **Оβ (1),** даны рекомендации. Как донор она была снята с учета.

 Трудности в определении группы крови бывают в следующих случаях:

1. Специфическая и исспецифическая холодовая агглютинация сывороток исследуемой кровью.
2. Низкая активность изогемагглютининов исследуемой крови.
3. Холодовая агглютинация исследуемых эритроцитов со стандартными сыворотками.
4. Отсутствия агглютинации изогемагглютинирующих сывороток из-за низкой активности исследуемых антигенов.
5. Отсутствия агглютинации исследуемых эритроцитов из-за низкого качества типирующих реактивов.
6. Присутствия в исследуемой крови **А** - 2 антигена.

 Правильность определения групповой принадлежности крови донора и реципиента имеет большое значение в предотвращении посттрансфузионных осложнений гемолитического типа.

######  Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сборник инструкций и методических указаний по изоиммунологии и вопросам клиники и лечения гемотрасфузионных осложнений.
2. «Изоиммунизация к резус – фактору у беременных»

Грищенко, Шилейко.

 3. « Резус – фактор» Соловьева.

 4. Справочник по лабораторным исследованиям в клинике.

 Мельников.

 5. « Гематология и трансфузиология». Журнал № 9 за 1993 г.

 6. « Гематология и трансфузиология». Журнал № 4 за 1997 г.