### Иммунологическая несовместимость между матерью и плодом

План

I Введение

II Основная часть

Патофизиология

Эпидемиология

Этиология

Диагностика

Тактика ведения

III Заключение

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 называют изоиммунизацией . Степень иммунизации зависит от силы АГ и количества образовавшихся АТ.

Характеризующееся анемией, желтухой и увеличением числа бластных форм эритроцитов в кровяном русле- гемолитическая болезнь плода (ГБП) состояние плода, вызванное гемолизом эритроцитов. Крайняя степень -водянка плода - ГБП.

Фактором, способствующим переходу эритроцитов с чужеродными АГ на своей поверхности попадающих в кровоток, считают оперативные акушерские манипуляции во время беременности. Видом такого плодово-материнского кровотечения может стать изоиммунизация у матери.

Приводит к гемолизу эритроцитов плода, трансплацентарный переход образующихся АТ в кровяное русло плода что, в свою очередь, приводит к анемии и гипербилирубинемии. Влияние анемии на состояние плода обусловлено тканевой гипоксией и сердечной недостаточностью. Гипербилирубинемия становится актуальной проблемой только после родов, чего нельзя сказать про анемию. Гибербилирубинемия не оказывает значительного влияния на состояние плода, так как, печень матери берет на себя функцию обезвреживания образующегося билирубина. По данным вскрытий детей, 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.

Раньше полагали , что водянка - это следствие сердечной недостаточности, развившейся на фоне тяжелой анемии и гиперволемии плода. Но стало известно, что у живорожденных детей с водянкой не отмечено ни гиперволемии, ни значительной желудочковой недостаточности. Вследствие эритропоэза в печеночной ткани одновременно развивается гипопротеинемия плода, как результат печеночной недостаточности и неспособности отечной плаценты обеспечивать нормальный перенос аминокислот и пептидов . Более свежая точка зрения в том, что асцит у плода - это результат гипертензии в портальной и пупочной венах из-за увеличения и анатомических изменений печени..

С разработкой методики кордоцентеза стало возможным выделеть некоторые особенности патофизиологии водянки. Действительно, у пораженных плодов часто обнаруживают гипопротеинемию и гипоальбуминемию, а у плодов с водянкой это - обязательная находка.

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. Гипопротеинемия играет главную роль в генезе водянки плода.

Особо следует отметить народность басков, среди которых частота Rh(-) индивидуумов превышает 30%. Вероятность изоиммунизации у D(-) женщин после беременности D(+) плодом составляет менее 20%. 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%.

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%. Анти-D (Rh) иммунизация наиболее частая причина ГБП

На первое место в роли этиологического фактора изоиммунизации и гемолитической болезни новорожденного (ГБН) вышли другие эритроцитарные АГ.

АНТИТЕЛА, СПОСОБНЫЕ ВЫЗВАТЬ ГЕМОЛОТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ \*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система** | **АГ, вызывающие ГБ** | **Степень ГБ** |
| CDE | D, c, E  C, e | От легкой до выраженной  От легкой до умеренной |
| Lewis |  | Доказанных случаев ГБН нет |
| I |  | Доказанных случаев ГБН нет |
| Kell | K  K | От легкой до тяжелой с водянкой плода  От легкой до тяжелой |
| Duffy | Fya  Fyb | От легкой до тяжелой с водянкой плода  Не ведет к ГБН |
| Kidd | Jka, Jkb | От легкой до тяжелой |
| MNSs | M, S, s  N | От легкой до тяжелой  Легкая |
| Lutheran | Lua, Lub | Легкая |
| Diego | Dia, Dib | От легкой до тяжелой |
| Xg | Xga | Легкая |
| P | PP1Pk (Tja) | От легкой до тяжелой |
| Public | Yta  Ytb, Lan, Ge, Jra  Ena  Coa | От умеренной до тяжелой  Легкая  Умеренная  Тяжелая |
| Private | Coa-b, Batty, Becker, Berrens, Evans, Gonzales, Hunt, Jobbins, Rm, Ven, Wrightb  Heibel, Radin, Zd  Good, Wrighta | Легкая  Умеренная  Тяжелая |

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.В системе CDE (Rh) антигенов АГ-Е занимает, после АГ-D, первое место по способности вызывать ГБП.

К более редким АГ, способным вызвать изоиммунизацию и ГБП относят АГ. Атипичные АТ обнаруживают приблизительно у 2 % женщин при скрининговом обследовании. Только незначительная часть из этих АТ может стать причиной ГБП.АТ 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.

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 беременностяхВ 20-25 % всех случаев беременности имеет место несовместимость матери и плода по системе (60 % всех случаев ГБН). Только в 1 % всех случаев ГБН требуется заменное переливание крови..

Вероятность изоиммунизации прямо пропорциональна количеству несовместимой крови, попавшей в кровяное русло матери. 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. Необходимым минимальным количеством крови, способным вызвать D-изоиммунизацию, считают 0,1 мл

Материнская заболеваемость и смертность не отличается от уровня в общей популяции беременных. Выживаемость плодов и новорожденных в современных условиях составляет более 80 %, благодаря внедрению в клиническую практику современных технологий трансфузии и интенсивного ведения новорожденных. Тяжесть ГБП при последующих беременностях обычно возрастает.

Вид водянки и гемолиза плода часто в том же сроке, что и при предыдущей беременности или раньше.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 профилактики при предыдущей беременности следующие:

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

* в. введенная доза D Ig оказалась недостаточной;

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

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

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

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

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

Основные этапы диагностического процесса

- 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.

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

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

- Титр сывороточных АТ у матери: 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.

-у беременных с более высоким титром АТ и сенсибилизированных при предыдущей беременности слежение за состоянием плода состоит в сочетании УЗИ со спектрофотометрией околоплодных вод 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.

-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).

К ультразвуковым маркерам ГБП относят :

- гидроперикард - один из самых ранних признаков ГБП;

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

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

- 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;

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

- обнаружение асцита свидетельствует о наличии выраженной степени ГБП;

- гепатоспленомегалия развивается вследствие усиленного экстрамедуллярного эритропоэза; 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 ODΔметодом спектрофотометрии, определяя степень поглощения на волне 450 нм ( 450 ), сравнивая результаты с нормативной шкалой Liley. График Lileyдовольно информативен при проведении теста после 26 недель беременности. Для устранения этого артефакта применяют предварительную обработку амниотической жидкости хлороформом. Точность анализа снижается при попадании в околоплодные воды мекония или крови.

Наиболее 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.

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.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 *).*

План ведения зависит от срока беременности, состояния плода и уровня неонатальной службы в данном учреждении.У беременной с не осложненным акушерским анамнезом и титром АТ > 1:16, выявленным до 26 недель беременности, показан амниоцентез с последующей ODΔспектрофотометрией. Если 450 соответствует I зоне по Liley, это свидетельствует о том, что плод или Rh(-) или имеется слабая степень ГБП. ODΔУровень 450 , соответствующий середине II зоны по Liley, указывает на вероятность средней или тяжелой формы ГБП. В этой ситуации обычно показано досрочное разрешение. Окончательное решение принимают после определения зрелости легких плода, "биофизического профиля", проведения КТГ, получения данных о нарастании уровня билирубина, учета данных акушерского анамнеза, ODΔопределения состояния шейки матки по шкале Бишопа (Хечинашвили). При 450 = верхней части II зоны требуется проведение кордоцентеза или ODΔповторный амниоцентез через одну неделю. При 450 = III зоне или выявлении водянки плода при УЗИ требуется или экстренное родоразрешение или внутриматочная гемотрансфузия плоду.

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. Для решения вопроса о дальнейшем ведении беременности - консультация перинатолога. У беременной с акушерским анамнезом или титром АТ > 1:16 в сроке до 26 недель - требуется УЗИ.

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

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.

Самой частой причиной D-изоиммунизации являются сами роды. При рождении D(+) или D U (+) 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 D U (+). Таким женщинам следует назначать 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.

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

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 отслойка плаценты;.

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.

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. 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. 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 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.

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.