

ГОУ ВПО СОГМА Росздрава
Кафедра акушерства и гинекологии

Лекция для студентов _4_ курса
лечебного факультета

Тема: «Иммунологическая несовместимость
между матерью и плодом»

Доцент Л.С. Попова

Владикавказ
2011 г.

- Изосерологическая несовместимость крови матери и плода - несовместимость крови матери и плода по системе резус или АВО.
- Гемолитическая болезнь плода/ новорожденного(ГБА,ГБН)- заболевание характеризующееся гемолизом эритроцитов или угнетением гемолиза под влиянием антител (АГ).

- **Терминология:**

- Эритробластоз плода, гемолитическая желтуха новорожденного. Резус-сенсibilизация, резус-конфликт, изоиммунизация, аллоиммунизация, групповая несовместимость.

Этиология и патогенез.

- Первая система групповых эритроцитарных антигенов АВО, открытая в 1901 году К. Ландштейнером, позволила изучить патогенез АВО-сенсibilизации. Вторая важнейшая система эритроцитарных антигенов - система резус (*Rh*). Резус-фактор был открыт в 1940 году в результате экспериментальных работ Ландштейнера и Виннера с животными, иммунизированными эритроцитами обезьяны макаки-резус.

- По своей природе резус-фактор является протеином и содержится, в основном, в эритроцитах, в меньшей степени - в лейкоцитах, тромбоцитах и других клетках тканей. Тонкие биохимические отличия антигенов определяют качественное различие антигенов резус.

- Существуют основные разновидности резус-фактора: антиген Д (D), содержащийся в крови 85% людей, антиген С, содержащийся у 30% людей. Кроме того, в крови резус-отрицательных лиц обнаружены 3 разновидности аллелей антигенов D, С, Е – d, с, е.

- Чаще всего гемолитическая болезнь развивается вследствие иммунологического конфликта крови матери и плода по фактору Д. Резус-антиген, попадая в кровь резус-отрицательного человека, вызывает его иммунизацию, что проявляется выработкой антирезус-антител.

- Естественных Rh -антител у человека нет, и все имеющиеся антитела являются иммунными, то есть образовавшимися в ответ на воздействие – Rh -антигена.
- Поскольку резус-фактор обладает выраженными антигенными свойствами, то даже одно переливание резус-положительной крови резус-отрицательному человеку стимулирует образование антител у 50% людей.

- К иммунизации резус-отрицательного человека может привести не только внутривенное, но и внутримышечное введение резус-положительной крови. Иммунизация женщин с резус-отрицательной кровью чаще всего надают в результате беременности и родов плодами с резус-положительной кровью.

- Способствует резус-иммунизации нарушение целостности ворсин хориона (гестозы, угроза прерывания беременности, инфекционные и экстрагенитальные заболевания) и проникновение в кровотоки матери достаточного количества фетальных эритроцитов. Наиболее часто трансплацентарная трансфузия наблюдается во время родов, особенно при оперативных вмешательствах (ручное отделение плаценты, кесарево сечение). Иммунизация к резус-фактору может наступить также после искусственного аборта, самопроизвольного выкидыша, внематочной беременности.

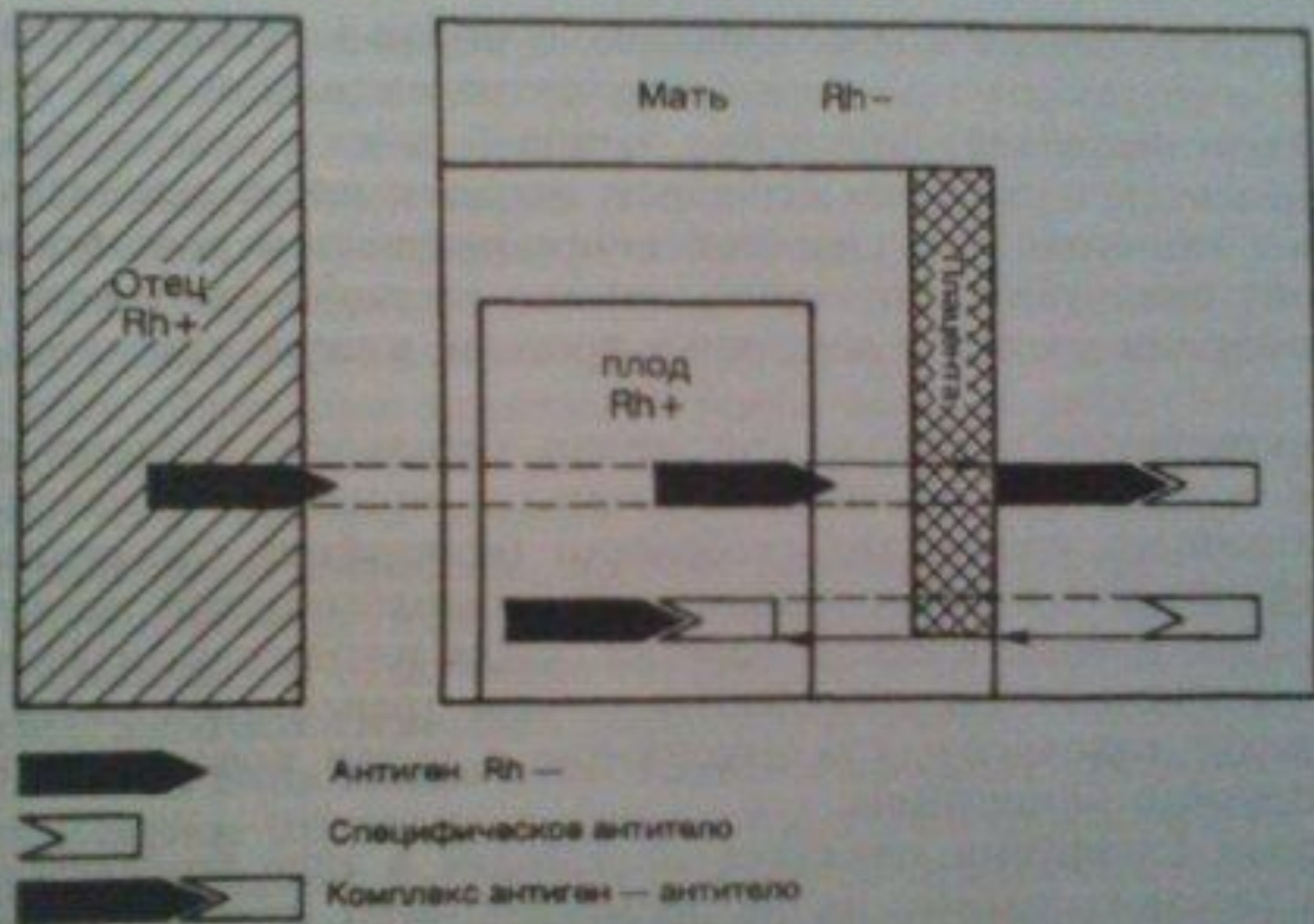


Рис. 102. Изоиммунизация по системе резус (схема).

- После первой беременности иммунизируется 10% женщин. Если женщина с резус-отрицательной кровью избежала резус-иммунизации после первой беременности, то при последующей беременности резус-положительным плодом она вновь имеет 10% возможности стать иммунизированной.

- Антигены плода А и В в некоторых случаях даже при первой беременности вызывают повышенную выработку α - и β -антител. Чаще проявляется иммунная несовместимость при наличии у матери 0(I) группы крови, у плода - А(II), реже - В(III) группы.

- В случае группового иммунного конфликта в крови матери, помимо естественных α - или β -антител (титр которых может быть выше 1:512) появляются иммунные α - или β -антитела: агглютинины и гемолизины.
- Присутствие АВО-гемолизинов всегда свидетельствует о сенсibilизации даже при низком титре агглютининов.

- Развитие ГБ плода (ГБП) и новорожденного (ГБН) сводится к следующим главным положениям. Эритроциты плода, несущие определенный антиген, через плаценту проникают в организм матери, не имеющей такого антигена, и побуждают ее иммунную систему к продукции антител на данный антиген. Антитела матери проникают через плацентарный барьер и попадают в кровоток плода.

- **Различают три вида антител: полные, неполные блокирующие и неполные агглютинирующие.**
- Полные антитела агглютинируют эритроциты в солевой среде, хотя иногда агглютинация может происходить и в коллоидной среде. Полные антитела появляются рано, относятся к JgM, имеют большую молекулярную массу, почти не проникают через плацентарный барьер и поэтому не имеют большого практического значения.

- Неполные агглютинирующие антитела агглютинируют эритроциты только в коллоидной среде. Они появляются позднее, относятся к JgY, имеют мелкомолекулярное строение, хорошо проникают через плаценту и поэтому имеют решающее значение в развитии ГБ.

- Неполные блокирующие антитела отличаются способностью сенсibiliзировать эритроциты без агглютинации, а затем открываются с помощью антиглобулиновой сыворотки, которая, связывая глобулины, фиксированные на эритроцитах, обуславливает агглютинацию. В практической работе приходится сталкиваться в большинстве случаев с наличием в сыворотке неполных агглютинирующих антител.

- Усиленный гемолиз эритроцитов влечет за собой гипербилирубинемия, обусловленную высоким содержанием непрямого билирубина, и анемию. У плода непрямого билирубин, как правило, не достигает высоких цифр, так как, проникая через плаценту, выводится организмом матери.

- У новорожденного с первых часов жизни после рождения непрямо́й билирубин накапливается в значительных концентрациях. Это, помимо усиленного гемолиза, связано с крайне низкой ферментативной активностью печеночных клеток. Поэтому непрямо́й билирубин не переводится в прямо́й - связанный с глюкуроновой кислотой.

- Непрямой (несвязанный) и прямой (связанный с глюкуроновой кислотой) билирубин резко отличаются по своим физико-химическим свойствам. Прежде всего, непрямой билирубин является жирорастворимым веществом, которое в крови существует только в связи с альбумином. Этот комплекс не выводится через почки с мочой.

- Как только запасы альбумина истощается, непрямой билирубин переходит в ткани, богатые липидами, прежде всего, в клетки головного мозга. При проникновении непрямого билирубина в головной мозг, прежде всего, поражаются ядра головного мозга. Это приводит к нарушению моторной функции слуха, речи, развивается билирубиновая энцефалопатия. Прямой билирубин является водорастворимым веществом и хорошо выводится почками.

- Большое значение в развитии гемолитической болезни имеет нарушение функции печени. При нормальной функции печени непрямой билирубин переводится в нетоксичный прямой билирубин путем присоединения к нему глюкуроновой кислоты.

- Функция же печени при гемолитической болезни очень страдает вследствие перегрузки ее продуктами распада эритроцитов, сгущения желчи из-за большого количества билирубина и закупорки желчных протоков, возникновения в печеночной ткани очагов экстремедуллярного кроветворения.

- В зависимости от степени развития патогенетических механизмов внутрисосудистого гемолиза развивается ГБП различной формы (анемическая, анемическо-желтушная форма, универсальный отек).

Гемолитическая болезнь плода

- Диагностика ГБП возможна только на основании комплексного обследования как матери, так и плода. Она заключается в определении: 1) степени сенсибилизации беременной к антигену плода; 2) резус-принадлежности плода и 3) степени выраженности ГБ плода. При диагностике резус-сенсибилизации необходимо уделять внимание ряду анамнестических показателей.

- Причина резус-сенсibilизации: 1) наличие в прошлых беременностях мертворожденных или детей с гемолитической болезнью. 2) резус-сенсibilизация 3) в результате трансфузии несовместимой крови сопровождается более высоким титром резус-антител, Величина титра резус-антител не всегда соответствует тяжести заболевания.

- Антенатальная диагностика степени выраженности ГБП складывается из сочетания данных ультразвукового сканирования с исследованием око лоплодных вод.

- Наиболее информативным из этих методов является ультразвуковое сканирование, которое позволяет уже с 20 нед. беременности диагностировать появление признаков ГБП:
 - 1) утолщение плаценты
 - 2) увеличение размеров печени и живота при отечной форме ГБП наличие асцита, двойного контура головки и живота.

- Кардиотахография выявляет общие признаки, характерные для хронической гипоксии плода, а при отечной форме появление особого типа "синусоидальной" кривой.

- Исследование околоплодных вод позволяет с большой достоверностью установить диагноз ГБП, степень тяжести заболевания, а также выработать показания для оптимального срока родоразрешения.
- В амниотической жидкости с помощью спектрофотометра исследуется оптическая плотность билирубина, пенный тест и оранжевые клетки для определения степени зрелости плода. Повышение оптической плотности билирубина до 0,1 оптических единиц (слабо-желтая окраска вод) и выше свидетельствует, как правило, о наличии желтушной форда ГБ.

- Вспомогательные методы антенатальной диагностики ГБП: амниоскопия (окрашивание вод в желтый цвет), определение эстриола в моче (снижение его экскреции) и динамическое определение титра антител в крови беременных, электро- и фонокардиографическое исследование сердечной деятельности плода (укорочение механической систолы, увеличение продолжительности комплекса QRS, уменьшение вольтажа зубца R, систолический шум могут указывать на развитие ГБ).

Ведение беременности и родов при изосенсибилизации

- Тактика ведения беременности направлена
- 1) снижение иммунологической активности организма беременной
- 2) снижение проницаемости плацентарного барьера
- 3) своевременное родоразрешение, когда признаки ГБП выражены в небольшой степени. Условно выделяются 3 основных этапа проведения лечебно-профилактических мероприятий.

- Первый этап : ведение беременных в женской консультации. При взятии на учет беременных с резус-сенсibilизацией наметить индивидуальный план данной беременной.
- 1. Определение титра резус-антител в крови матери I раз в месяц до 32 нед., с 32 до 35 нед. - 2 раза в месяц, а затем еженедельно, у беременных с 0(1) группой крови (у мужа A(II), B(III), AB(IV) группа крови) целесообразно исследовать кровь на наличие групповых иммунных антител с эритроцитами мужа даже при первой беременности.

- 2. Всем беременным с резус-отрицательной принадлежностью крови даже при отсутствии у них резус-антител, а также при наличии АВО-сенсibilизации мбулаторно необходимо провести 3 курса неспецифической десенсибилизирующей терапии по 10-12 дней при сроке 10-12, 22-24 и 32-34 нед.

- Женщины с осложненным течением беременности (угроза прерывания, ранний и поздний гестозы) должны быть госпитализированы в отделение патологии беременных, где наряду с лечением основного заболевания проводится курс десенсибилизирующей терапии.

- Неспецифическая десенсибилизирующая терапия включает внутривенное введение 20 мл 10% раствора глюкозы с 2 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты, 100 мг кокарбоксилазы; внутрь назначают рутин по 0,02 г 3 раза в день, теоникол по 0,15 г 3 раза в день или метионин по 0,25 г и кальция глюконат по 0,5 г 3 раза в день, препараты железа (ферроплекс по 1-2 драже 3 раза в день и др.), токоферол ацетат (витамин Е) по 1 капсуле. На ночь рекомендуется применять антигистаминные препараты (димедрол 0,05 г, супрастия 0,025 г).

- 3. Беременным с крайне отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольные аборты, роды плодом с отечной или тяжелой формой ГБ) в специализированном стационаре рекомендуется применять плазмоферез или гемосорбцию.
- Оптимальными сроками для начала плазмофереза или гемосорбции являются 24 нед. беременности при условии, если в это время на эхограммах нет выраженных признаков ГПБ. Операция проводится каждые 2 нед. и прекращается за 1-2 нед. до предполагаемого срока родоразрешения.

- Плазмоферез заключается в изъятии у беременных определенного объема плазмы, содержащей антитела с помощью различных аппаратов (РК-05 "Аминко" и др.). Замещение изъятной плазмы производится плазмозаменителями в адекватном количестве под контролем содержания белка в крови беременной.

- Гемосорбция производится по вено-венозному контуру с использованием углеродных сорбентов марки СКН-4М и аппаратов для гемосорбции, позволяющих осуществлять скорость перфузии крови через колонку с сорбентом от 40 до 100 мл в мин. За одну операцию гемосорбции очистке подвергается от 8 до 12 л крови (2-3 ОЦК).
- Эти методы лечения резус-сенсibilизации позволяют снизить приблизительно на 50% перинатальную смертность в группе беременных, потерявших всех детей от ГБ.

- 4. Проведение динамического ультразвукового контроля в женской консультации целесообразно начинать с 20-24 нед. беременности каждые 3-4 нед., ультразвуковое исследование должно обязательно отражать динамику плацентометрии, фетометрии и дыхательную активность плода.

- 5. Беременных с резус-сенсibilизацией следует направить в родильный дом в 34-36 нед. беременности, при АВО-сенсibilизации – в 36-37 нед. беременности для дополнительного обследования и решения вопроса о сроках и методах родоразрешения.

- В специализированном роддоме основной целью госпитализации является выработка показаний для индивидуального срока родоразрешения на основании продолженного комплексного обследования беременной:
- 1) Если оптическая плотность билирубина $0,1$ отн. единиц и ниже, то плод в это время еще не страдает ГБ, и беременность нужно пролонгировать с повторением амниоцентеза через 1-2 нед.

- 2) При оптической плотности билирубина 0,15 и выше необходимо начать подготовку к родоразрешению, так как плод переносит ГБ. При «незрелом» плоде, профилактика респираторного дистресс-синдрома назначением дексаметазона.

- Обследование беременных с АВО-сенсibiliзааией проводится по той же схеме, но начинают его на 2-3 нед. позже, так как при этом заболевание развивается в последние недели беременности.
- Родоразрешение беременных желательно производить через естественные пути в срок, когда уже нет функциональной незрелости органов плода (чаще всего в 38-39 нед.)

- При отечной форме ГБП родоразрешение производится в любом сроке, так как плод нежизнеспособен, и донашивание беременности приведет к гибели.

- В родах: тщательный контроль за состоянием плода и профилактика гипоксии, аномалий родовой деятельности и затянувшихся родов. Учитывая склонность плода и новорожденного с ГБ к кровоизлияниям, следует бережно вести II период родов с пудендальной анестезией и рассечением промежности. Сразу после рождения ребенка пережимается пуповина и проводятся все исследования, направленные на диагностику ГБН и степени ее выраженности.

Профилактика резус-сенсibilизации:

- 1) осуществление любого переливания крови с учетом резус-принадлежности крови реципиента и донора;
- 2) сохранение первой беременности у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;
- 3) проведение десенсибилизирующей терапии во время беременности;
- 4) профилактика резус-сенсibilизации у резус-отрицательных женщин путем введения иммуноглобулина антирезус в первые после любого прерывания беременности или разрыв.

- Иммуноглобулин антирезус вводят по одной дозе (200 мкг) внутримышечно однократно: роженице сразу после родов при условии рождения резус-положительного плода; при искусственном прерывании беременности – непосредственно по окончании операции. После кесарева сечения, ручного отделения плаценты дозу препарата необходимо удвоить.

- У беременных без явлений резус-сенсibilизации целесообразно проводить специфическую профилактику в критические сроки беременности (28 и 34 нед.), когда появляется наибольшая возможность проникновения в кровоток матери резус-положительных эритроцитов плода. Она заключается во введении в эти сроки беременным антирезус-иммуноглобулина.

- При проведении специфической профилактики резус-сенсibilизации, а также при неукоснительном ее соблюдении возможна практическая ликвидация проблемы резус-конфликтной беременности.

Гемолитическая болезнь новорожденных

Различают следующие формы гемолитической болезни новорожденных: анемическая (анемия без желтухи и водянки), желтушная (анемия с желтухой), универсальный отек (отечная форма, анасарка). Постнатальная диагностика ГБН проводится на основании клинических проявлений и лабораторных методов исследования (уровень билирубина в пуповинной крови, его почасовой прирост, количество гемоглобина, величина гематокрита, прямая проба Кумбса).

- Анемическая форма ГБН характеризуется умеренной бледностью кожных покровов, гемоглобин снижается до 150 г/л, гематокрит до 40%. Иногда незначительно увеличена печень и селезенка. Желтушная форма составляет 90% всех проявлений ГБН и характеризуется врожденной желтухой, либо появлением желтухи в первые часы и сутки после рождения.

- Кожные покровы бледно-желтушного цвета, увеличены печень и селезенка за счет очагов экстрамедуллярного кроветворения. В крови определяется повышенное содержание билирубина при рождении и нарастание его в течение каждого часа жизни (почасовой прирост). Желтуха сопровождается более выраженной анемией (Hb 150 г/л) с появлением незрелых форм эритроцитов, гематокрит ниже 40%.

- При рождении уровень непрямого билирубина в пуповинной крови не превышает 105-139 мкмоль/л. В последующие сутки при высоком почасовом приросте (5,1 мкмоль/л) возможно достижение критических цифр билирубина (306 мкмоль/л у недоношенных, 340 мкмоль/д у доношенных), когда может развиваться билирубиновая энцефалопатия.

- При универсальном отеке (отечная форма ГБ, анасарка) дети погибают во время беременности, родов или в первые сутки жизни. При этой форме жидкость пропитывает все ткани плода и новорожденного, скапливается в полостях (гидроторакс, асцит), наблюдается выраженная анемия, гепатоспленомегалия. Желтуха в это время небольшая. Во всех тканях и органах выражены необратимые дегенеративные изменения.

- Лечение. Анемическая форма ГБН требует регулярного контроля за цифрами гемоглобина и, как правило, не требует специального лечения. Только при снижении гемоглобина менее 100 г/л необходимо произвести переливание резус-отрицательной эритромаcсы, соответствующей группе крови новорожденного.

- Основные методы лечения желтушной формы ГБН заключаются в заменном переливании крови, инфузионной терапии, фототерапии и стимуляции глюкурояилтрансферазной функции печени плода. Заменные переливания крови (ЗПК) подразделяются на ранние (в 1-2 сутки жизни) и поздние (в конце 2 сут. и позже). Целью раннего ЗПК является повышение гемоглобина и выведение из кровотока плода непрямого токсичного билирубина.

Показаниями для раннего ЗПК являются:

- а) наличие или появление желтухи в первые часы жизни;
- б) содержание непрямого билирубина в пуповинной крови 68,4 мкмоль (4 мг%);
- в) почасовой прирост билирубина в первые часы жизни равный 6,8 мкмоль/л (0,4 мг%) и более;
- г) низкий уровень гемоглобина (150 г/л и менее) и гематокрита (40% и менее) при рождении.
- У недоношенного, незрелого или травмированного ребенка показаниями ВК являются более низкие цифры непрямого билирубина - 59,9 мкмоль/л (3,5 мг%) и почасового прироста билирубина – 5,1 мкмоль (0,3 мг%).

- Показаниями для позднего ЗПК являются;
- абсолютные цифры непрямого билирубина 306 мкмоль/л (18-20 мг%) у доношенного и зрелого ребенка и 273,6 мкмоль/л (16 мг%) у недоношенного незрелого новорожденного.

- **Появление первых признаков билирубиновой интоксикации (нарастающая вялость, снижение сосательного и коленного рефлексов, приступы апноэ) независимо от уровня билирубина является показанием для ЗПК. Операцию ЗПК следует осуществлять в операционной. Техникой операции должны владеть как педиатры, так и акушеры.**

- При ГБН, вызванной резус-конфликтом, используют однокруппную всегда резус-отрицательную кровь в количестве 150 мл на 1 кг массы тела, заготовленную по рецепту 7 или 7б, сроком хранения не более 3 сут.

- При тяжелом течении заболевания с выраженной анемией и нарушением реологических свойств крови более целесообразно переливать эритроцитарную массу или отстой эритроцитов в том же количестве.

- При ГБН, обусловленной АВО-конфликтом, вводят эритроцитарную массу 0(I) группы и одногруппную с кровью ребенка плазму или плазму АВ (IV) группы в соотношении 2:1. Общий объем тот же. Резус-фактор должен соответствовать крови ребенка.

- В последние года разработан и получил применение в клинике метод экстракорпоральной очистки крови новорожденных от избыточного содержания билирубина - метод гемосорбции. Показаниями для проведения гемо сорбции служат критические цифры билирубина в крови новорожденного, которые могут привести к развитию билирубиновой энцефалопатии.

- С первого дня появления ГБ до стойкого снижения уровня непрямого билирубина показано проведение инфузионной терапии. Она состоит из внутривенного введения инфузионных сред, направленных на дезинтоксикацию организма новорожденного, повышение связывающей способности альбумина крови, коррекцию метаболических нарушений.

- При рождении детей с отечно-желтушной формой ГБН в проведение ЗПК в настоящее время внесены дополнения. Так, операцию ЗПК, производимую только эритроцитарной массой по 100-150 мл/кг, начинают с введения раствора маннинита 15% по 10 мл/кг и лазикса по 0,1 мл/кг для борьбы с анасаркой и отеком легких, а заканчивают введением 20-40 мл свежей теплой донорской крови. В последующем проводится интенсивная терапия, включающая все компоненты борьбы с желтухой, анемией и отечно-геморрагическим синдромом.

- В первые 3-5 дней жизни вскармливание новорожденных с ГБ производится донорским молоком, так как физическая нагрузка может усилить гемолиз эритроцитов. Наличие антител в молоке не является противопоказанием для вскармливания грудным молоком, так как антитела разрушаются в желудочно-кишечном тракте ребенка. Однако прикладывать к груди целесообразно после начала снижения билирубина в крови и уменьшения желтухи.

- Параллельно с другими методами лечения применяется фототерапия. Она направлена на разрушение непрямого билирубина до его водорастворимых дериватов в поверхностных слоях кожи тела новорожденного.

- В первые 3-5 дней жизни вскармливание новорожденных с ГБ производится донорским молоком, так как физическая нагрузка может усилить гемолиз эритроцитов. Наличие антител в молоке не является противопоказанием для вскармливания грудным молоком, так как антитела разрушаются в желудочно-кишечном тракте ребенка. Однако прикладывать к груди целесообразно после начала снижения билирубина в крови и уменьшения желтухи.



СИМПТОМ „ЗАХОДЯЩЕГО СОЛНЦА” при гемолитической болезни новорождённого.



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!!!**