

**УО «Гродненский Государственный Медицинский Университет»
Кафедра акушерства и гинекологии**

Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам с резус- иммунизацией и другими формами изоиммунизации

**Старший преподаватель
Могильницкая
Оксана Эдвардовна**

Гродно

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Резус-изоиммунизация – наличие в крови матери Rh-антител (анти-Rh (D) антител) как проявление вторичного иммунного ответа у sensibilized пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам системы Резус.

Синонимы – резус конфликт, резус-сенсibilизация, резус-аллоиммунизация.

Гемолитическая болезнь плода (ГБП)– заболевание, характеризующееся гемолизом резус(D)-положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровотоки плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови

Синонимы – эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.

Изоиммунизация – процесс образования аллоиммунных антиэритроцитарных антител к антигенам эритроцитов, отсутствующих у данного пациента;

Изоиммунизация по другим антигенам эритроцитов – гуморальный иммунный ответ на эритроцитарные антигены при несовместимости матери и плода по другим (не системы Резус и не системы АВ0) антигенам эритроцитов, в том числе систем Келл, Даффи, Кидд, Левис, MNSS, P, Лютеран;

Изоиммунизация по системе АВ0 – гуморальный иммунный ответ на эритроцитарные антигены при несовместимости матери и ребенка по антигенам эритроцитов системы АВ0;

Резус-иммунизация – гуморальный иммунный ответ резус-отрицательной матери на эритроцитарные антигены системы Резус плода, при котором образуются антирезусные антитела, которые приводят к гемолизу эритроцитов и гемолитической желтухе.

Особенности кодирования заболевания по МКБ-10

O36.0 – Резус-иммунизация, требующая предоставления медицинской помощи матери.

O36.1 – Другие формы изоиммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери.

P55.0 – Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.

P55.8 – Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного.

P55.9 – Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.

P56.0 – Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.

P56.9 – Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью.

*Постановление Министерства Здравоохранения
Республики Беларусь от 30 декабря 2022 г. № 128 об утверждении
клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание
медицинской помощи женщинам с резус-иммунизацией и другими
формами изоиммунизации».*

1. Диагноз «Резус-иммунизация» устанавливается после выявления в крови матери антиэритроцитарных антител системы Резус.
2. Диагноз «Изоиммунизация по системе АВ0» устанавливается после выявления в крови матери антиэритроцитарных антител анти-А и (или) анти-В.
3. Диагноз «Изоиммунизация по другим антигенам эритроцитов» устанавливается после выявления в крови матери антиэритроцитарных антител к другим (не системы Резус и не системы АВ0) антигенам эритроцитов, в том числе систем Келл, Даффи, Кидд, Левис, MNSs, Р, Лютеран.
4. Диагноз «ГБП» устанавливается при выявлении гипербилирубинемии в крови плода, взятой при кордоцентезе. анемии и (или) гипербилирубинемии в крови плода, взятой при кордоцентезе.
5. Диагнозы, указанные в пунктах 1–5, устанавливает врач-акушер-гинеколог.

ЭТИОЛОГИЯ

Гемолитическая болезнь новорожденного диагностируется приблизительно у 0,6%-1% новорожденных, при этом частота развития резус-изоиммунизации за последние годы еще не имеет существенной тенденции к снижению.

Резус-изоиммунизация, в основном, развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD.

Также ГБП может развиваться при несовместимости крови матери и плода по антигенам C, c, E, e.

Женщина с резус-отрицательной принадлежностью крови сенсibiliзируется или во время беременности при попадании в кровоток RhD антигена плода, унаследованного им от биологического отца, или вне беременности при трансфузии компонентов резус(D)-положительной донорской крови.

ЭТИОЛОГИЯ

Изосерологическая несовместимость по любой изосерологической системе крови.

При физиологической беременности эритроциты плода проникают через плаценту

- 1 триместр – 5-7%,
- 2 триместр - 15-16%,
- 3 триместр – 29-30%.



ЭТИОЛОГИЯ

Резус-изоиммунизация, в основном, развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD.

Также ГБП может развиваться при несовместимости крови матери и плода по антигенам C, c, E, e.

Женщина с резус-отрицательной принадлежностью крови сенсibiliзируется

или во время беременности при попадании в кровотоки RhD антигена плода, унаследованного им от биологического отца,

или вне беременности при трансфузии компонентов резус(D)-положительной донорской крови.

ЭТИОЛОГИЯ

При несовместимости по системе АВ0

- у матери 0 (I) группа крови, а у плода любая другая.

* встречается чаще, чем несовместимость по другим системам антигенов,

* как правило, не требуют интенсивной терапии (1:3000 родов).

ЭТИОЛОГИЯ

Иммунологический конфликт может быть связан изосерологическими **системами**

Келл–Челлано,

Даффи,

Кидд,

MNSs,

Лютеран и др.

ЭТИОЛОГИЯ

Гемолитическая болезнь может быть обусловлена **несовместимостью по нескольким антигенам одной или разных эритроцитарных систем.**

Наибольшее клиническое значение имеет несовместимость по системе антигенов резус

* 95% тяжелых форм гемолитической болезни связаны с несовместимостью по системе резус



Система Резус

- система аллогенных эритроцитарных антигенов человека.

6 основных антигенов системы Rh (**Dd**, Cc, Ee).

Генный комплекс состоит из трёх антигенных детерминант:

- D или d,
 - C или c,
 - E или e
- в различных комбинациях.

Отец гомозиготен (DD) (40–45%) - плод Rh+ (100%)

Отец гетерозиготен (Dd) (55–60%) - плод Rh+ (50%)

Резус-иммунизации способствует

Факторы, связанные с предыдущими беременностями:

- прерывания беременности;
- кровотечения при предыдущих беременностях (отслойка нормально или низко расположенной плаценты, угрожающий самопроизвольный аборт либо преждевременные роды);
- инвазивные диагностические исследования при предыдущих беременностях (амниоцентез, биопсия ворсин хориона, кордоцентез);
- особенности родоразрешения (кесарево сечение, ручное обследование полости матки, ручное отделение плаценты и выделение последа);

Резус-иммунизации способствует

- отсутствие медицинской профилактики резус иммунизации в течение предыдущих беременностей, в послеродовом периоде, после абортов (самопроизвольных, медицинских, медикаментозных), эктопической беременности;
- выявление антиэритроцитарных антител в сроке до 12 недель беременности, раннее появление признаков ГБП и тяжесть ГБН;
- особенности лечения ГБН (заменное переливание крови, трансфузия компонентов крови, инфузионная терапия, фототерапия).

Факторы, не связанные с беременностью:

- трансфузии компонентов крови в анамнезе;
- использование одного шприца в случае инъекционного потребления наркотиков или наркозависимости.

В зависимости от степени агрессивности антиэритроцитарных антител выполняется определение групп риска развития ГБП и ГБН:

группа А – к высокой степени иммуногенности относятся антиэритроцитарные антитела:

анти-D (система Резус),
анти-K (система Келл),
анти-c (система Резус),
анти-C (система Резус), анти-E (система Резус),
анти-Fy_a (система Даффи),
анти Jk_b (система Кидд),
анти-A (системы АВ0),
анти-B (системы АВ0);

группа В – к низкой степени иммуногенности относятся антиэритроцитарные антитела:

анти-e (система Резус),
анти-Cw (система Резус),
анти-K_{ра} или анти-K_{rb} (система Келл),
анти-CE (система Резус),
анти-s (система MNS);

группа С – к очень низкой степени иммуногенности относятся

антиэритроцитарные антитела:

анти-S (система MNSs),

анти-M (система MNSs),

анти-Fyb (система Даффи),

анти-N (система MNSs),

анти-Doa (система Домброк),

анти-Coa (система Колтон),

анти-Dia (система Диего),

анти-Dib (система Диего),

анти-Lua (система Лютеран),

анти-Yta (система Картрайт);

группа D – неиммуногенные антиэритроцитарные антитела:

анти-Lea (система Левис),

анти-Leb (система Левис),

анти-P (система P).

ПАТОГЕНЕЗ

1. Первым этапом иммунного ответа матери является выработка **IgM** антител, обладающих высокой молекулярной массой и не проходящих через плацентарный барьер в кровотоки плода.
2. Следующими этапами развития изоиммунизации является образование IgG антител, обладающих низкой молекулярной массой и свободно проникающих в кровотоки плода от матери через плацентарный барьер, в том числе подклассов иммуноглобулина G1 и G3, которые активно взаимодействуют с Fc-рецепторами (FcR) лимфоцитов и макрофагов, играющих важную роль в гемолизе эритроцитов плода.
3. **Гемолиз эритроцитов** с образованием непрямого токсичного **билирубина**, что приводит к развитию **у плода анемии и желтухи**.

ПАТОГЕНЕЗ

4. **Экстрamedуллярное кроветворение** в печени, селезёнке, надпочечниках, почках, плаценте и слизистой оболочке кишечника плода.

5. Обструкция портальной и пуповинной вен → портальная гипертензия, **нарушение** белково-синтезирующей **функции печени** → гипопротеинемия.

Снижается коллоидно-осмотическое давление крови → **асцит, генерализованные отёки** у плода.

ПАТОГЕНЕЗ

6. Компенсаторно увеличивается сердечный выброс и минутный объём гипердинамический тип кровообращения → гипертрофия миокарда → сердечная недостаточность.

7. Непрямой билирубин → поражение ядер клеток головного мозга, развитие билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи в периоде новорождённости.

- Анемия
- Гипербилирубинемия
- Водянка до анасарки.

*симптомы гемолитической
болезни плода*

При 1-й беременности ГБП встречается редко, так как попадание эритроцитов плода в кровотоки матери происходит в основном на поздних сроках беременности или во время родов, и первичный иммунный ответ не успевает сформироваться.

ГБП при 1-й беременности может быть следствием уже имевшей место изоиммунизации, например, при введении резус-отрицательной женщине компонентов резус-положительной крови в анамнезе.

При последующих беременностях попадание эритроцитов плода в кровотоки матери вызывает быстрый иммунный ответ, IgG антитела проникают к плоду, развиваются гемолиз, анемия, активизация очагов экстрамедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалия.

Вследствие "перегрузки" клеток печени железом и продуктами распада глобина нарушается ее белковая синтетическая функция, что приводит к гипопротейнемии, гипоальбуминемии, а в последующем – к усилению проницаемости стенок сосудов.

На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, обуславливающая у плода гипердинамический тип кровообращения, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной гипертензии, способствующей дальнейшему увеличению размеров печени и возникновению анасарки. Так развивается тяжелая анемия с водянкой плода. При отсутствии проведения внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода

Причина редкой встречаемости тяжёлых форм гемолитической анемии при АВ0-конфликте:

- связывание анти-А и анти-В антител с антигенами А и В, растворёнными в тканях плаценты, плазме крови, околоплодных водах;
- антигены А и В фетальных эритроцитов связывают только небольшое количество АТ.

**При несовместимости
по антигену К (система Келл)
гемолиз эритроцитов отсутствует.**

Анемия имеет апластический характер
(угнетение гемопоэза у плода) —→
отсутствует повышение уровня билирубина
и у новорождённого нет желтухи.

Диагностика

До зачатия или на ранних сроках беременности рекомендован сбор анамнеза для оценки факторов риска ГБП.

Сбор анамнеза включает:

- информацию о группе крови по системе АВО,
- резус-факторе беременной, группе крови и резус-факторе биологического отца;
- у женщин с резус-отрицательной принадлежностью:
 - анамнез проведения трансфузий компонентов крови,
 - анализ данных о числе беременностей, их течении и исходах, профилактики резус-изоиммунизации путем введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]**,
 - анамнестические данные о рождении предыдущих детей с признаками ГБН, методах лечения, сроках родоразрешения, степени тяжести заболевания у новорожденных.

К факторам риска ГБП относятся:

– переливание компонентов крови без учета резус-принадлежности женщинам с резус отрицательной кровью;

– у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови при беременности от резус-положительного партнера:

 роды, медицинские аборт, выкидыши, внематочные беременности, инвазивные;

 диагностические и лечебные вмешательства (аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, амниоредукция, поворот плода на головку при тазовом предлежании плода);

 кровотечения во время беременности, ретрохориальная/плацентарная гематома;

 внутриутробная гибель при данной беременности, абдоминальные травмы.

Диагностика изоиммунизации включает:

1. определение иммунологических особенностей крови беременной женщины – определение группы крови по системе АВ0, резус-принадлежность, наличие антиэритроцитарных антител (в случае их выявления – установление специфичности и титра антиэритроцитарных антител) при первой явке;
2. определение фенотипа по системе Резус антиэритроцитарных антител у беременной женщины;

Диагностика

3. выявление вариантных антигенов:

D weak антиген – медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи как при резус-положительной принадлежности крови;

D partiale антиген – медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи как при резус-отрицательной принадлежности крови;

4. скрининг антиэритроцитарных антител в 28-29, 34-35 и 37 недель беременности, независимо от резус-принадлежности;

Диагностика

5. скрининг антиэритроцитарных антител в 18-21, 28-29, 34-35 и 37 недель беременности, при резус(D)-отрицательной принадлежности крови, а также при выявлении антиэритроцитарных антител анти-D (система Резус), анти-K (система Келл), анти-c (система Резус), анти-C (система Резус), анти-E (система Резус), анти-Fya (система Даффи), анти Jkb (система Кидд) при первой явке;

6. определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности биологического отца ребенка при резус(D)-отрицательной принадлежности крови беременной женщины;

7. выполнение неинвазивной пренатальной диагностики (далее – НИПД) резус(D)-принадлежности крови плода методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сроке с 12 до 32 недель беременности в случае неизвестной либо резус положительной принадлежности крови биологического отца ребенка.

Диагностика

Для НИПД резус(D)-принадлежности крови плода используется периферическая венозная кровь беременной женщины, из которой выделяется свободно циркулирующая дезоксирибонуклеиновая кислота плода. НИПД резус(D)-принадлежности крови плода выполняется только к антигену D.

При выявлении резус(D)-отрицательной принадлежности крови плода дальнейшее медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи осуществляется без риска развития резус(D)-иммунизации или ГБП и ГБН.

При отсутствии возможности выполнения НИПД резус(D)-принадлежности крови плода медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи осуществляется как при беременности резус(D)-положительным плодом.

Ультразвуковое исследование плода с фетометрией выполняется беременным женщинам с наличием антиэритроцитарных антител в 18-21, 32-35 недель беременности, перед родоразрешением и по медицинским показаниям:

1. при выявлении анти-D антител и резус(D)-положительной принадлежности крови плода по данным НИПД методом ПЦР, либо неопределенной резус(D)-принадлежности крови плода, выполняется контроль доплерометрии (ДПМ) с оценкой пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) плода 1 раз в 14 дней с 18-20 недель до родоразрешения.

При необходимости выполняется идентификация антиэритроцитарных антител с определением их подклассов и концентрации с целью прогнозирования развития тяжелых форм ГБП и ГБН при резус-иммунизации (определение подклассов (IgG1, IgG3);

Диагностика

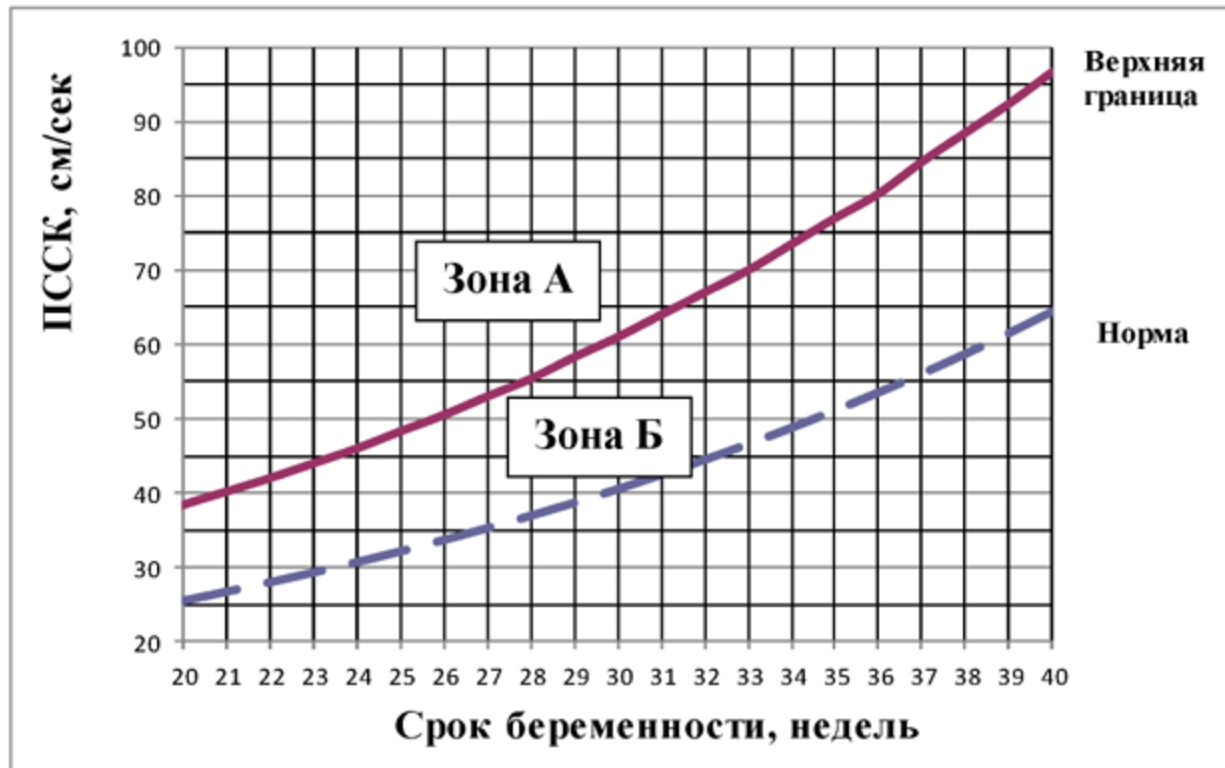
2. при выявлении анти-D антител и резус(D)-отрицательной принадлежности крови плода по данным НИПД методом ПЦР выполняется контроль ДПМ с оценкой ПССК в СМА плода 1 раз в 4–5 недель с 18–20 недель беременности до родоразрешения;
3. при выявлении анти-K (система Келл), анти-c (система Резус), анти-C (система Резус), анти-E (система Резус) антител выполняется контроль ДПМ с оценкой ПССК в СМА плода 1 раз в 14 дней с 18–20 недель до родоразрешения;
4. при выявлении анти-Fy_a (система Даффи), анти Jk_b (система Кидд); анти-A (системы АВ0), анти-B (системы АВ0), анти-A, В (системы АВ0), анти-A1 (системы АВ0) антител и антиэритроцитарных антител В, С, D групп агрессивности выполняется контроль ДПМ с оценкой ПССК в СМА плода в 18–21, 32–35 недель беременности и перед родоразрешением.

Проводится оценка показателей ПССК в СМА плода

Увеличение ПССК в СМА плода по данным ДПМ (зона А) свидетельствует о высоком риске анемии плода и ГБП и является медицинским показанием для госпитализации беременной женщины в государственное учреждение «Республиканский научно практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (РНПЦ «Мать и дитя») для подтверждения диагноза ГБП и определения медицинских показаний для выполнения кордоцентеза и внутриутробной трансфузии компонентов крови.

Диагностика ГБП проводится при взятии образца венозной крови плода при кордоцентезе. Определяется группа крови по системе АВ0 и резус(D)-принадлежность крови плода, количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, концентрация общего билирубина, общего белка.

Оценка показателей ПССК в СМА плода*



* Зона А – увеличение ПССК в СМА плода указывает на снижение гематокрита и концентрации гемоглобина в крови плода; зона Б – нормальные показатели ПССК.

Для диагностики анемии у плода рекомендовано выполнять ультразвуковую доплерографию плодового кровотока с целью определения максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА) плода с 18-19 недель беременности.

Увеличение МССК СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода анемии различной степени тяжести. МССК СМА меньше или равной 1,29 МоМ указывает на отсутствие анемии у плода или легкую форму заболевания. МССК СМА от 1,29 МоМ до 1,5 МоМ свидетельствует о средне тяжелой степени анемии и МССК СМА больше 1,5 МоМ – о тяжелой форме анемии плода.

Таблица 4. Максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода в различные сроки гестации

Гестационный возраст (недели)	МССК СМА (МоМ)			
	1.00	1.29	1.50	1.55
	см/сек			
18	23,2	29,9	34,8	36,0
20	25,5	32,8	38,2	39,5
22	27,9	36,0	41,9	43,3
24	30,7	39,5	46,0	47,5
26	33,6	43,3	50,4	52,1
28	36,9	47,6	55,4	57,2
30	40,5	52,2	60,7	62,8
32	44,4	57,3	66,6	68,9
34	48,7	62,9	73,1	75,6
36	53,5	69,0	80,2	82,9
38	58,7	75,7	88,0	91,0
40	64,4	83,0	96,6	99,8

Специфическая клиническая картина изосенсибилизации и гемолитической болезни у беременных отсутствует.

Диагноз выставляется на основании данных лабораторного и инструментального исследования.



ЛЕЧЕНИЕ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

Специфического лечения изоиммунизации не существует.

Лечение ГБП выполняется методом внутриутробной трансфузии компонентов крови в РНПЦ «Мать и дитя» в сроках беременности с 18 недель до родоразрешения.

Родоразрешение беременных женщин с наличием антиэритроцитарных антител осуществляется в организациях здравоохранения III–IV уровня: **группа А риска развития ГБП и ГБН** – в сроках беременности 37-38 недель, **группы В, С, D риска развития ГБП и ГБН** – в сроках беременности 37-39 недель.

Наличие у беременных женщин антиэритроцитарных антител не является медицинским показанием к родоразрешению путем кесарева сечения.

В случае выполнения внутриутробной трансфузии компонентов крови при ГБП при настоящей беременности, родоразрешение женщин осуществляется в РНПЦ «Мать и дитя».

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЗУС(D)-ИММУНИЗАЦИИ

Проводится всем резус(D) отрицательным несенсибилизированным (без анти-D антител) женщинам при резус(D) положительной принадлежности крови биологического отца ребенка путем внутримышечного введения человеческого анти-D иммуноглобулина в следующих случаях:

- при нормально протекающей беременности всем женщинам с резус(D) отрицательной принадлежностью крови на 28-32 неделе беременности – *в дозе 1500 МЕ (не менее 1250 МЕ)*.

В случае, если человеческий анти-D иммуноглобулин не был введен в сроки беременности 28-32 недели, допускается его введение до 34 недель беременности включительно;

- после родов не позднее **72 часов** при резус(D)-положительной принадлежности крови новорожденного – *в дозе 1500 МЕ (не менее 1250 МЕ)*. В случае, если постнатальная медицинская профилактика не проведена за 72 часа, допускается введение человеческого анти-D иммуноглобулина в течение 10 дней после родоразрешения;

- при прерывании беременности (самопроизвольные, медицинские, медикаментозные аборты), эктопической беременности в сроке с 5 до 12 недель – *в дозе 750 МЕ (не менее 625 МЕ)*, в сроке после 12 недель – *в дозе 1500 МЕ (не менее 1250 МЕ)*;

– при угрожающем самопроизвольном аборте в сроках беременности более 12 недель, сопровождающихся кровянистыми выделениями – *в дозе 1500 МЕ (не менее 1250 МЕ)*. При сохраняющихся кровянистых выделениях рекомендуется введение человеческого анти-D иммуноглобулина в такой же дозе каждые 6 недель;

– при инвазивных внутриматочных хирургических вмешательствах (амниоцентез, биопсия ворсин хориона, кордоцентез, фетоскопические хирургические вмешательства, амниодренирование) в случае, если хирургическое вмешательство проводится в сроке беременности *от 5 до 12 недель – в дозе 750 МЕ (не менее 625 МЕ)*, если в сроке беременности *более 12 недель – в дозе 1500 МЕ (не менее 1250 МЕ)*;

– резус(D)-отрицательным иммунизированным беременным женщинам, у которых выявлены аллоиммунные антиэритроцитарные антитела, не относящиеся к антителам анти-D, осуществляется медицинская профилактика резус(D)-иммунизации.

Наличие другого вида антиэритроцитарных антител (н-р, системы MNS, Даффи, Келл и некоторых других)

**не является медицинским
противопоказанием для введения
человеческого анти-D иммуноглобулина.**

Контроль антиэритроцитарных анти-D антител после введения человеческого анти-D иммуноглобулина проводится не ранее, чем через 8 недель от даты его введения, в связи с тем, что пассивные антиэритроцитарные антитела сохраняются в сыворотке крови от 8 до 12 недель.

Это необходимо учитывать при индивидуальном подборе эритроцитных компонентов крови для проведения трансфузии по медицинским показаниям.

Сохраняющиеся в небольшом титре антиэритроцитарные анти-D антитела свидетельствуют об эффективности медицинской иммунопрофилактики (но не об изоиммунизации), что не исключает необходимость повторного введения человеческого анти-D иммуноглобулина в первые 72 часа после родов.

В случае установления резус(D)-отрицательной принадлежности крови плода по данным НИПД методом ПЦР медицинская профилактика резус(D)-иммунизации **не проводится.**

При выявлении антиэритроцитарных антител в сыворотке крови беременной женщины подбор совместимых донорских эритроцитов в случае необходимости их трансфузии проводится в клинико-диагностической лаборатории службы крови.

**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ**

