

# Гемолитическая болезнь новорожденных и скрининг антител



**Антитела к форменным элементам  
крови не встречаются в  
естественных условиях (за  
исключением АВО антител)**

**Антитела вырабатываются в  
результате беременности или  
трансфузии**

# **Основные условия выработки антител**

**Беременной или реципиенту, не имеющему  
какого-либо антигена, попадают  
эритроциты донора или плода, несущие  
данный антиген.**

**Антитела могут выработаться только к  
отсутствующему у индивида антигену**

# Антитела матери и патологии новорожденных



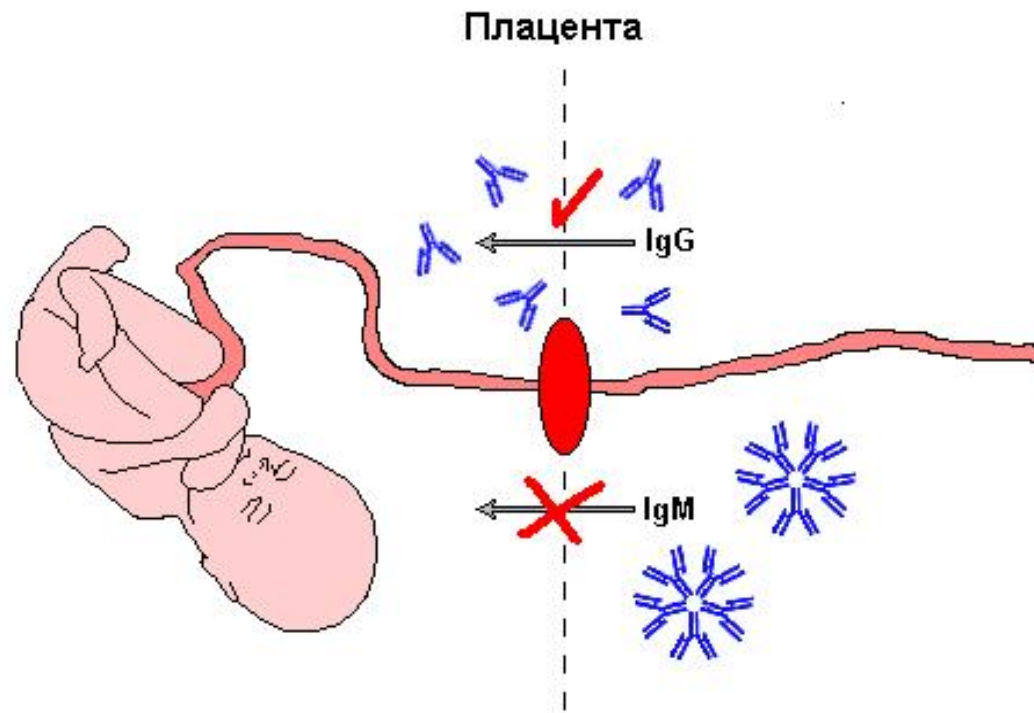
# **Гемолитическая болезнь плода и новорожденного**

**Результат гемолитической анемии, при которой происходит разрушение фетальных эритроцитов за счет воздействия специфических антител, проходящих от матери к плоду через плацентарный барьер**

# Патогенез:

- Материнская аллоиммунизация (ТТТГ)
- Трансплацентарный пассаж антител к плоду
- Деструкция эритроцитов плода

# Транспорт антител от матери к плоду



# Патогенез:

**Вероятность появления АТ у матери зависит:**

- 1. От объема ТПГ**
- 2. От фенотипа антигенов плода**
- 3. От иммуногенности антигена**
- 4. От иммунологической способности матери к продуцированию антител**



# Трансплацентарное кровотечение

**Небольшое количество крови плода  
проникает в материнскую циркуляцию во  
время нормальной беременности**

**1 триместр - 3%**

**2 триместр - 12%**

**3 триместр - 45%**

**Во время родов - 64%**

**Отсутствуют фетальные  
эритроциты у 24% рожениц**

# **Риск сенсибилизации беременных повышается при:**

- **Кровотечениях**
- **Патологической беременности**
- **Травмах, особенно живота**
- **Невынашивании беременности, внутриутробной смерти, абортах**
- **Токсикозе беременных**
- **Наружном исследовании**
- **Кесарево сечение**
- **Мануальном отделении плаценты**
- **Инвазивных методах: амниоцентез, взятие проб крови и хориона плода**

# Сенсибилизация rh- женщин при беременности Rh+ плодом

- ✘ Не все D- отрицательные женщины при беременности D положительным плодом вырабатывают антитела (в кровотоке попадает мало эритроцитов плода для развития сенсибилизации)
- ✘ 1% - при беременности
- ✘ 15% после родов
- ✘ Для выработки антител достаточно 0,1-0,4(?) мл эритроцитов плода

# **Антигены групп крови и ГБН**

**Клиническое значение зависит от:**

- Частоты встречаемости антигена в популяции**
- Принадлежности антител к классу и подклассу иммуноглобулинов**
- Способности антител активировать комплемент**
- Способности антител проникать через плаценту**

## Различают 4 подкласса IgG:

**IgG1**

IgG2

**IgG3**

IgG4

- Проходят через плаценту и легко взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток
- Гемолиз эритроцитов, зависит от количества IgG1 и не зависит от количества IgG3, прошедших через плацентарный барьер
- В меньшей степени, чем IgG3 обладает способностью активировать систему комплемента

## Различают 4 подкласса IgG:

IgG1

IgG2

IgG3

IgG4

- Хуже, чем IgG1, IgG3 проходят через плаценту
- Значительно хуже, чем IgG1 и IgG3 взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток и активируют систему комплемента

## **Иммунный лизис:**

**IgG1, IgG3 – легче, чем IgG2 и IgG4,  
взаимодействуют с  
Fc рецепторами макрофагов.**

**IgG1 - степень гемолиза зависит от  
количества антител,**

**IgG3- количество антител может  
быть малым, а гемолиз  
эритроцитов - значительным**

# Зависит или нет тяжесть ГБН от титра антител?

- ✗ Иногда зависит , иногда нет
- ✗ Важна принадлежность к субклассам иммуноглобулина G и способность связываться с Fc рецепторам макрофагов
- ✗ IgG гликозилирование: отсутствие фукозы в 50 раз усиливает связывание с FcR3 рецептором, что вызывает усиление антителозависимой клеточной цитотоксичности
- ✗ Высокий уровень сиаловых кислот снижает активность макрофагов



# **Аллоантитела к эритроцитам у 2415 беременных женщин Пашкова И.А. с соавт.2014г.**

**Антитела выявлены у 75 женщин -3,1%.**

- 78,7% сенсibilизированных женщин были D отрицат. и имели только аллоантитела к антигенам системы Резус, чаще анти-D.**
- У женщин с Rh+ принадлежностью были выявлены аллоантитела как к антигенам системы Резус (анти- E, анти- сE, анти- с, анти- С, анти- Сw), так и к антигенам других систем (KELL, Lewis, Lutheran).**

# Система антигенов Резус

- Частота встречаемости антигена  
D – 85%    C – 70%    E - 30%  
c - 80%    e - 98%
- Иммуногенность антигенов D>c>E>C>e
- Класс и подкласс иммуноглобулинов:  
IgG1 – ( $1/3$ ), IgG1/IgG3 – ( $2/3$ ) [G.Hadley]
- Хорошо проникают через плаценту
  - Анти-D, -c вызывают тяжелую ГБ, гидропс и внутриутробную гибель плода.
  - Анти-E,-C,-Ce редко вызывают гидропс и гибель плода, но вызывают ядерную желтуху, требующую лечения.

# Сенсибилизация Rh- женщин при беременности Rh+ плодом

- ✘ Не все D- отрицательные женщины при беременности D положительным плодом вырабатывают антитела (в кровотоке попадает мало эритроцитов плода для развития сенсибилизации)
- ✘ 1% - при беременности
- ✘ 15% после родов
- ✘ Для выработки антител достаточно 0,1-0,4(?) мл эритроцитов плода
- ✘ В 1 мл крови матери выявлено 1,2 фетальных эритроцита

# АВО ГБН

- Лабораторные тесты мало информативны при диагностике АВО ГБН
- Клинические проявления легкие или средней тяжести лечатся фототерапией
- Желтуха проявляется в течение 48 час после рождения

- **АВО ГБН определяется только в 10-20% случаев АВО несовместимости матери и плода. При этом в 40 раз чаще имеет место у матерей группы крови О, по сравнению с матерями, имеющими группу крови А и В. Тяжелые формы заболевания наблюдаются редко(1 на 3000 родов).**

- **Часто развивается при первой беременности, иногда в тяжелой форме.**
- **В большинстве случаев характерные клинические симптомы протекают при отсутствии типичных серологических признаков (отрицательная прямая проба Кумбса).**
- **Возможно рождение здоровых детей или с легкой формой ГБН от сенсibilизированных матерей.**
- **Часто легкую форму АВО ГБН принимают за физиологическую желтуху.**

# Клинически незначимые антитела

- Антитела, выявляемые у беременных, не всегда имеют клиническое значение
- Анти-A1, анти-Нl, анти-P1 and Lewis

# Система антигенов эритроцитов Kell

- Частота встречаемости антигена

$K - 9\%$        $K_p^a - 2\%$

$k - 99.8\%$        $K_p^b - 99.9\%$

- Класс и подкласс иммуноглобулинов

**IgG1/IgG3**

- ~ 20% анти-K активировает компонент  
комплемента **C3d**

- Хорошо проникают через плаценту

Гб встречается редко: 1:20000 родов, но возможны тяжелые случаи, даже при низком титре и минимальном гемолизе.

Продукцию анти-K могут провоцировать бактерии и вирусы:

*E.Coli*, *Morganella morgani*, *Micobacterium tuberculosis*.



# Анти-К

- Анти-К вызывают ГБН, если они выработались, но 80% пар являются К-
- Исследуют антитела по такой же схеме, как анти-D
- Определяют антиген К у отца

# Роль антител в развитии ГБН

Антигены эритроцитов	Часто вызывают	Могут вызвать	Не вызывают
ABO		Анти-А,-В	Анти-А1
MNS	Анти-S,-s,-U	Анти-M	Анти-N
RH	Анти-D,-с,-С, -Е,-е,-G		
P			P1
Лютеран		Анти-Lu <sup>a</sup> ,-Lu <sup>b</sup>	
Келл	Анти-K,к	Анти-Kp <sup>b</sup>	
Левис			Анти-Le <sup>a</sup> ,-Le <sup>b</sup>
Даффи	Анти-Fy <sup>a</sup>	Анти-Fy <sup>b</sup>	
Кидд		Анти-Jk <sup>a</sup> ,-Jk <sup>b</sup>	

# Специфичность антител у матерей

Специфичность антител	Количество родов	Гибель плода	Степень тяжести ГБН			Здоровые	
			Легкая	Средняя	Тяжелая	Конфликт	б/к
D	29	1	3	6	9	7	3
DC	4			1	2		1
DCE	1	1					
E	2		1			1	
E+c	2		1	1			
C	1		1				
c	1				1		
C <sup>w</sup>	1						1
K <sub>p</sub> <sup>a</sup> , Lu <sup>a</sup>	3						3
?	3		1				2
<b>Итого</b>	<b>47</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>10</b>

# Диагностика ГБП:

## Инвазивные методы:

- Амниоцентез
- Кордацентез (пункция пупочного канатика)

## Неинвазивные методы:

### Анамнез

- Серологические  
Определение специфичности антител, титр, субкласс
- **Количественные**  
определение концентрации антител  
достовернее, чем титр и лучше коррелируют с тяжестью заболевания
- **Генетические**

# Тяжесть гемолитической болезни:

по J.M. Bowman

Степень тяжести	Описания	%
Легкая	Непрямой билирубин <280-340 ммоль/л, минимальная анемия; не нуждается в лечении	45%
Средняя	Тяжелая желтуха Средняя анемия Нет водянки плода После рождения, без лечения-риск ядерной желтухи	25-30%
Тяжелая	Водянка внутриутробно	20-25%
	До 34 недель беременности	10-12%
	После 34 недель беременности	10-12%

# **Определение резус-принадлежности крови беременных**

- Проводят двумя сериями анти-D
- При использовании IgM моноклональных антител образцы крови, показавшие отрицательный результат , дополнительно исследуют с реактивом анти-D IgG (для выявления вариантов антигена D, а также D слабого антигена)
- При расхождении результатов исследования проводят непрямой антиглобулиновый тест.

# Определение D слабого антигена

## Россия

- ✗ D слабый обычно хорошо выявляется в АГТ (характер реакции агглютинации от 1+ до 3+)
- ✗ Резус-принадлежность крови беременных, имеющих антиген D слабый, считается **положительной**.

**Профилактика сенсibilизации к антигену D иммуноглобулином анти-Rh0(D) не проводится.**

## Международные требования

- Требования различны – нет единого мнения
- Великобритания, Австралия исследуют беременных только с анти-D IgM, не выявляющим DVI
- Канада, Новая Зеландия - проводят исследование Dслаб.

# Определение D вариантного антигена

- Диагностика D вариантного (D partial) антигена проводится при необходимости, используется специальная тест-система DiaMed.
- Беременные с D вариантом антигена считаются **резус-отрицательными**, так как при беременности плодом с Rh+ принадлежностью эритроцитов они могут выработать анти-D антитела.
- Профилактика сенсibilизации иммуноглобулином анти- Rh0(D) **проводится.**



# Определение аллоантител у беременных

**Сыворотка всех беременных исследуется на наличие антител к антигенам эритроцитов независимо от резус-принадлежности крови.**

**Исследование аллоантител проводится в два этапа:**

- ✗ скрининг антител;
- ✗ идентификация (определение специфичности)

# Определение аллоантител у беременных

- ✘ Скрининг антител проводят с тремя образцами эритроцитов группы 0 фенотипов: **ccDEEK-, CCDeeK-, ccdeeK+**. Эритроциты в панели должны также содержать антигены:  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ,  $Jk^a$ ,  $Jk^b$ , S, s (желательно гомозиготы).
- ✘ Идентификация антител, выявленных при скрининге, проводится с панелью эритроцитов, не менее 10 образцов. Сочетание фенотипов должно позволять определить специфичности клинически значимых антител: анти-D, -C, -c, -E, -e, -K, -k, - $Fy^a$ , - $Fy^b$ , - $Jk^a$ , - $Jk^b$ , -S, -s, -M

# Титрование антител

- АГТ в общепринятой постановке, гелевым тестом.
- Величина титра антител, полученная при первом исследовании, рассматривается как базовая.
- Титр антител свыше 1:32 может служить прогнозом развития ГБН.
- Важно выявлять изменение титра. Скачки титра на две и более ступеней разведения являются признаком ГБН.
- Повторные исследования целесообразно проводить одним и тем же методом.

# Клиническое значение антител

- **Метод агглютинации в геле при использовании карт анти-IgG выявляет не только IgG антитела:**
- **- к антигенам эритроцитов**
- **- но и лейкоцитов**
- **- бактерий**
- **-аутоантитела к структурам мембраны эритроцитов**

# Оценка антител

- **Анти-D и анти-c оценивают в международных единицах в сравнении с международным стандартом. Увеличение количества антител на 50% и более – значительный риск**
- **Антитела другой специфичности-активность оценивают титрованием**

# Уровень антител и риск I БН (Комитет по стандартизации в гематологии Британии)

Клинические проявления	Уровень антител в междун. единицах	
	Анти-D	Анти-c
Легкое течение	0-4	0-7,5
Средней тяжести	4-15	7,5-20
Тяжелое	Более 15	Более 20

# Профилактика сенсibilизации к антигену D

**Иммуноглобулин анти-D вводят Rh- беременным , имеющим риск сенсibilизации D+ эритроцитами плода.**

**Профилактика эффективна при условии:**

- × Иммуноглобулин анти-Rh<sub>0</sub> (D) введен до иммунизации
- × Иммуноглобулин анти-Rh<sub>0</sub> (D) введен в адекватной дозе:
  - Профилактическая доза при родах составляет в разных странах 100-300 мкг. Этого достаточно для предотвращения выработки антител при попадании в организм матери до 30 мл крови плода.
  - При увеличении объема ТПК, необходимо повышать дозу вводимого иммуноглобулина анти-Rh<sub>0</sub> (D).
- × Сроки введения и доза иммуноглобулина анти-Rh<sub>0</sub> (D) во время беременности регламентируется нормативными документами для каждой страны.

**Россия?**

- Несенсибилизированным **D отрицательным** женщинам вводят иммуноглобулин анти-D для профилактики последующей иммунизации, **если отец ребенка и ребенок имеют D положительную принадлежность (двухкратная пре- и постнатальная профилактика).**
- Если ребенок имеет D отрицательную принадлежность, постнатальная профилактика не проводится.
- Если пренатальная профилактика не проводилась, а ребенок имеет D положительную принадлежность, проводят однократную послеродовую профилактику.



- **Сроки введения и дозы препарата - по инструкциям производителей. При наличии акушерских осложнений профилактика проводится по показаниям.**
- **Исследование анти- D антител после проведения профилактики проводится отсроченно и только по клиническим показаниям.**
- **В 36-38 недель целесообразно провести у женщин, получавших иммуноглобулин анти- Rh<sub>0</sub>(D), исследование антител к антигенам эритроцитов другой специфичности для обеспечения женщин в случае необходимости совместимыми гемотрансфузиями.**

## У беременных важно диагностировать иммунные и пассивные анти- D

- Если пассивные анти- D (после иммунопрофилактики иммуноглобулином анти- D) принять за иммунные, это приведет к отмене иммунопрофилактики и затем к выработке анти- D у беременной.
- Если иммунные анти- D антитела принять за пассивные – профилактика будет продолжена и это может повредить ребенку.

# При выявлении антител

- **Мониторинг титра антител**
- **Идентификация возможных дополнительных антител**
- **Фенотипирование отца, если возможно**
- **Генотипирование плода, если необходимо**

# Исследование антител

- У несенсибилизированных D+ женщин не надо исследовать антитела в более поздние сроки, т.к. антитела, вырабатывающиеся только в третьем триместре не вызывают ГБН.
- Исследование антител у D отрицательных женщин в 28 недель проводится до проведения профилактики анти- D (для исключения выявления пассивных анти- D).

# Иммуногематологическое обследование отца ребенка

Исследования проводят в следующих случаях:

- При обнаружении у беременной группы крови 0.
- При выявлении у беременной резус-отрицательной принадлежности крови.
- При обнаружении у беременной аллоантител к антигенам эритроцитов.

# **Иммуногематологическое исследование обратившихся для искусственного прерывания беременности**

- определение группы крови АВ0;
- определение резус-принадлежности;
- определение антител к антигенам эритроцитов.

**Требования к проведению исследований такие же, как и для остальных беременных**

- Rh- женщинам, не имеющим анти-D антител, проводят профилактику сенсибилизации иммуноглобулином анти-RhoD в течение 48 часов после искусственного прерывания беременности (резус-принадлежность отца ребенка положительная или неизвестна)

# **Перед исследованиями собирают акушерский и трансфузионный анамнез**

**Наличие предшествующих гемотрансфузий, беременностей с неблагоприятным исходом (выкидыши, мертворождение, рождение детей с ГБН), выделяет женщин в группу риска развития ГБН.**

Данные об акушерском и трансфузионном анамнезе вносятся в карту иммуногематологического обследования беременной, обменную карту и в историю болезни.

# Иммуногематологические исследования у беременных





**До 32  
недель**  
контроль титра  
каждые 4 недели

**После 32  
недель**  
контроль титра  
каждые 2 недели

Исследование  
антител в 28-30  
недель

Женщины,  
группа крови  
которых не  
совпадает с  
группой крови  
мужа

Контроль титра  
антител в 36  
недель для  
выбора сроков  
родоразрешения

Rh (-) женщины,  
имеющие  
Rh(+) мужа

Исследование  
антител в 28 недель

Антител нет:  
профилактика  
иммуноглобу-  
лином анти-D

Антитела  
есть



# Обследование новорожденных

- При родах оценивают прямой АГТ новорожденным от сенсibilизированных матерей.
- Новорожденным с положительным ПАГТ исследуют гемоглобин и билирубин.
- DVI статус у новорожденных не обследуется – мала вероятность сенсibilизации женщин.

# Прямой антиглобулиновый тест у новорожденного

- Проводится для оценки адсорбции антител матери на эритроцитах плода и возможной ГБ
- Положительный тест не обязательно свидетельствует о ГБН. Необходимо наличие анемии и желтухи

# Обследование новорожденного для диагностики ГБН

- **ABO, Rh**
- **прямой антиглобулиновый тест** для новорожденных с признаками ГБН, а также для родившихся от сенсibilизированных женщин и женщин повышенной группы риска.
  - лучше использовать моноспецифический анти-IgG.
  - положительный результат теста свидетельствует о присутствии на эритроцитах новорожденного фиксированных аллоантител

# Обследование новорожденного для диагностики ГБН

- ✘ **ПАГТ** обычно положительный при ГБН, обусловленной анти-D антителами, и слабоположительный или даже отрицательный при ГБН, вызванной ABO-антителами.
- ✘ У новорожденных, получавших внутрипуповинные трансфузии, также не исключен слабоположительный ПАГТ
- ✘ **Исследование элюата**, полученного с эритроцитов новорожденного, позволяет установить специфичность антител, вызвавших разрушение эритроцитов, и подобрать эритроциты совместимого донора для заменных трансфузий.

# **АВО ГБН доказана если:**

- **1. Исследования показывают наличие в сыворотке матери АВО антител, направленных против антигенов новорожденного.**
- **2. Имеются клинические признаки ГБН.**
- **3. Сыворотка матери не содержит антител другой специфичности, кроме анти - А, В.**
- **4. Элюат с эритроцитов плода содержит анти-А, или анти-В.**

# **Лабораторное подтверждение ГБН по системе Резус и другим системам**

- **Имеются клинические доказательства наличия заболевания у новорожденного.**
- **Сыворотка матери содержит аллоантитела, специфичность которых установлена.**
- **Доказано, что новорожденный имеет антиген эритроцитов, против которого у матери есть антитела (по результатам фенотипирования эритроцитов).**
- **ПАГТ у новорожденного положительный – аллоантитела на эритроцитах присутствуют. Результаты исследования элюата с эритроцитов новорожденного показывают, что специфичность их соответствует специфичности аллоантител матери.**

**Продукцию анти-А, анти-В, анти-К, анти-Е могут провоцировать вирусы и бактерии :**

**E.Coli, Morganella morgani,  
Mycobacterium tuberculosis**

**Эти антитела не имеют клинического значения, но создают проблемы при диагностике ГБН и подборе совместимых трансфузий**



# Методы агглютинации в геле

- Гипердиагностика - выявление антител при их отсутствии - обусловлена использованием для исследования антител **реактива анти-IgG+C3d**, что приводит к положительному результату за счет выявления компонентов комплемента, адсорбированных на эритроцитах в фазе сенсibilизации.

# **Подбор трансфузионных сред новорожденному и плоду**

**Подбор совместимых  
компонентов крови должен  
производиться с учетом  
специфичности антител матери  
(до 3-х месяцев жизни у  
новорожденного все антитела  
являются материнскими).**

# Великобритания: скрининг при первом посещении и на 28 неделе

- Дополнительное тестирование антител рекомендуется для D- женщин в период между 28-29 неделями до введения иммуноглобулина RhD для обнаружения у беременной эритроцитов плода.
- Некоторые исследователи ставят под сомнение необходимость этого. **Однако до 27% тяжелых случаев ГБН происходят у D+ матерей с отрицательным скринингом антител в первом триместре.**



# Отличия в подходах

- ✘ Сроки исследования выявленных антител зависят от специфичности DсК - раз в две недели, остальные ежемесячно
- ✘ Оценка активности антител анти-D,с проводят в международных единицах, остальных – по титру
- ✘ Оценка количества фетальных эритроцитов в кровотоке матери
- ✘ Пренатальное генотипирование
- ✘ Пренатальная профилактика иммуноглобулином анти-D
- ✘ Национальные программы профилактики и слежения за ГБН

# Типирование ДНК плода

- **Фетальная ДНК попадает в материнскую плазму , это используется для генотипирования антигена D плода и антигена 1a тромбоцитов**
- **В Великобритании также исследуют антигены C,c,K,E**
- **Метод неинвазивный, исследование проводится в референс-лабораториях**

# Типирование ДНК плода

- ДНК плода определяется уже в 7-8 недель
- Концентрация к концу беременности повышается в 100 раз
- Источник ДНК плода в плазме матери неизвестен. Короткий срок циркуляции- период полураспада 16мин.



# Особенности сенсбилизации и ГБН среди китайцев

- Частота сенсбилизации беременных в Европе - 1%, клинически значимые антитела выявляются у 0,24%. Чаще - анти-D.
- У китайцев Rh-отрицат. принадлежность редкость (0,42%). Поэтому чаще ГБН обусловлена АВО несовместимостью.
- На 23886 родов выявлено 2615 новорожденных с гипербилирубинемией.
- 15 случаев ГБН: 6- анти-E, 3 случая анти- E+c, 3-анти D, 1-анти-c и один анти- Mii. Не выявлено ни одного случая, обусловленного анти-K.
- Только 3 случая гидропса плода, из них один – умер.
- Частота ГБН из-за антител матери составила 0,01% - **сделали вывод, что скрининг при беременности проводить не эффективно.**

# Аутоантитела и беременность

Аутоантитела IgG матери проходят через плаценту и могут давать положительный ПАГТ с эритроцитами новорожденного.

Пример:

- Мать с аутоиммунной ГА, **A Rh+, CCDE.**
- Ребенок **A rh -, cde, ПАГТ 4+.** Признаки ГБН средней тяжести.

После адсорбции аутоантител, в сыворотке матери выявлены **АНТИ-С.**

Исследование ребенка: выявлены в сыворотке аутоантитела. Элюат с эритроцитов показал присутствие **АНТИ-С.**



- **Кровь матери отсутствует**
- **Скрининг и идентификацию антител к антигенам эритроцитов проводят в сыворотке новорожденного.**
- **При подозрении на ГБН проводят одновременно исследование элюата, полученного с эритроцитов новорожденного.**
- **Исследование антител проводят антиглобулиновым тестом.**

# Лечение аллоиммунизации матери. Плазмаферез

- **Малые объемы и единичные процедуры не эффективны в снижении титра антител, и даже стимулируют иммунную систему беременных, провоцируя синтез иммуноглобулинов.**
- **Мероприятие коммерческое, а не медицинское!!!**

- Беременная с анти- K антителами.
- 2 мертворожденных, проводили внутриутробные трансфузии.
- Проводили плазмаферез ежедневно, затем 3 раза в неделю по 3500 мл. Одновременно вводили иммуноглобулин внутривенно.
- Восполнение белка.
- Роды в 36-37 недель, заменные трансфузии не потребовались

# Внутриматочные трансфузии плоду



**Антитела матери анти-D :**



используют O Rh-, K - эритроциты.

**Антитела другой специфичности:**

используют эритроциты O, не содержащие антиген, к которому произошла аллоиммунизация.

**Эритроциты должны быть заготовлены не более, чем за 48-72 часа до трансфузии. Обязательна совместимость с антителами матери.**

# Подбор компонентов крови по антигенам эритроцитов ABO

Мать	Новорожденный	Эритроцитарная масса	Плазма
O	A	O	A, AB
O	B	O	B, AB
A	B	O	B, AB
B	A	O	A, AB
A	AB	A, O	AB
B	AB	O, B	AB

# Подбор компонентов крови для заменного переливания

## Антитела матери: **Анти-D**

Эр.Масса	Плазма
<b>ORh-</b> (Отмытые эритроциты)	<b>AB или одной группы с новорожденным</b>

# Антитела и тяжесть ГБН

Анти-D концентрация антител  $>5$  МЕ мл<sup>-1</sup>, анти-с  $> 7$  МЕ мл<sup>-1</sup>

- Тяжелые :

15- 20 МЕ мл<sup>-1</sup> – тяжелая степень

Анти-K антитела вызывают гемолиз при низких титрах - 1:32

# Сенсибилизация rh- женщин при беременности Rh+ плодом

- ✘ Не все D- отрицательные женщины при беременности D положительным плодом вырабатывают антитела (в кровотоке попадает мало эритроцитов плода для развития сенсибилизации)
- ✘ 1% - при беременности
- ✘ 15% после родов
- ✘ Для выработки антител достаточно 0,1-0,4 мл эритроцитов плода



# Клинически незначимые антитела

- Антитела, выявляемые у беременных, не всегда имеют клиническое значение:

**Анти-A1, анти-II, анти-P1 and Lewis**

Антитела к антигенам эритроцитов могут вырабатываться без стимуляции эритроцитами, выявление антител у донора или реципиента не означает, что эти антитела имеют клиническое значение.

При повышении чувствительности методов исследования будет увеличиваться выявляемость антител!!!

# Вероятность возникновения антител у матери

- Небольшое количество крови плода проникает в материнскую циркуляцию во время нормальной беременности

- **J.M.Bowman**

- 1 триместр - 3%
  - 2 триместр - 12%
  - 3 триместр - 45%
  - Во время родов - 64%
- **Отсутствуют фетальные эритроциты у 24%**

# Требования к образцам для заменной трансфузии

- Эритроциты со сниженным количеством плазмы, взвешенные в плазме АВ (свежезамороженной)
- Срок хранения не более 5 дней
- Группа крови О (или АВО совместимая) D-отрицательная,
- Отсутствие иммунных анти-А, анти-В антител
- Совместимая с антителами матери
- Облученные (иррадиированные)
- Фильтрованные
- Не содержащие антител к цитомегаловирусу

# Уровень антител и риск I БН (Комитет по стандартизации в гематологии Британии)

Клинические проявления	Уровень антител в междун. единицах	
	Анти-D	Анти-c
Легкое течение	0-4	0-7,5
Средней тяжести	4-15	7,5-20
Тяжелое	Более 15	Более 20

# **У беременных важно диагностировать иммунные и пассивные анти- D**

- **Иммунные антитела –  
повышение титра антител в  
процессе наблюдения**
- **пассивные анти- D - снижение  
титра антител**

## У беременных важно диагностировать иммунные и пассивные анти- D

- Если **пассивные анти- D** (после иммунопрофилактики иммуноглобулином анти- D) принять за иммунные, это приведет к отмене иммунопрофилактики и затем к выработке анти- D у беременной.
- Если **иммунные анти- D** антитела принять за пассивные – профилактика будет продолжена и это может повредить ребенку.

# Исследование антител

- У несенсибилизированных D+ женщин не надо исследовать антитела в более поздние сроки, т.к. антитела, вырабатываемые только в третьем триместре не вызывают ГБН.
- Исследование антител у D отрицательных женщин в 28 недель проводится до проведения профилактики анти- D (для исключения выявления пассивных анти- D).



# D-слабый у беременных и реципиентов

## США

- 16700 случаев **слабого D у беременных**, из них 13360 женщин имели **D-слабый тип 1,2,3** - им не проводили профилактику сенсибилизации иммуноглобулином анти-D
- 17520 реципиентов D-слабый тип 1,2,3 которым переливали D+ эритроциты. Экономия D отр. эритроцитов
- Transfusion, 2015, 55, 680-89

# **АВО ГБН**

- **Лабораторные тесты мало информативны при диагностике АВО ГБН.**
- **Клинические проявления легкие или средней тяжести лечатся фототерапией.**
- **Тяжелая форма – редко встречается.**

- **Часто развивается при первой беременности, иногда в тяжелой форме.**
- **В большинстве случаев характерные клинические симптомы протекают при отсутствии типичных серологических признаков (отрицательная прямая проба Кумбса).**
- **Возможно рождение здоровых детей или с легкой формой ГБН от сенсibilизированных матерей.**
- **Часто легкую форму АВО ГБН принимают за физиологическую желтуху.**

# Анализ случаев АВО ГБН

## 28 089 родов

**АВО несовместимость мать – новорожденный наблюдалась в 11% случаев.**

**Несовместимость О/А была в три раза чаще, чем О/В. Положительный прямой антиглобулиновый тест, обусловленный анти-А антителами, выявлен у 511 новорожденных; анти-В антитела - у 179 новорожденных (исследование элюата с эритроцитов).**

**В целом, 2,5% от общего числа новорожденных имели положительный DAT для анти-А или анти-В-антител, а 0,11% требовали инвазивного лечения ГБН в дополнение к фототерапии.**

**A. Matteocci et.all. Transfusion Medicine 2018**

- **АВО ГБН определяется только в 10-20% случаев АВО несовместимости матери и плода. При этом в 40 раз чаще имеет место у матерей группы крови О, по сравнению с матерями, имеющими группу крови А и В. Тяжелые формы заболевания наблюдаются редко(1 на 3000 родов).**

# Отличия в подходах

- ✘ Сроки исследования выявленных антител зависят от специфичности DсК - раз в две недели, остальные ежемесячно
- ✘ Оценка активности антител анти-D,с проводят в международных единицах, остальных – по титру
- ✘ Оценка количества фетальных эритроцитов в кровотоке матери
- ✘ Пренатальное генотипирование
- ✘ Пренатальная профилактика иммуноглобулином анти-D
- ✘ Национальные программы профилактики и слежения за ГБН

# Определение резус-принадлежности плода по крови матери (генотипирование)

- Обратилась **41 беременная** женщина

Резус-принадлежность плодов:

**31 – D+; 6 – rh-; 4 – сомнительный результат.**

После родов: результат подтвержден **у 26** новорожденных; **9** детей – нет данных;

**2-е** новорожденных имели rh-, а были определены как D+ (расхождения результатов).

**Благодарю за внимание!**

