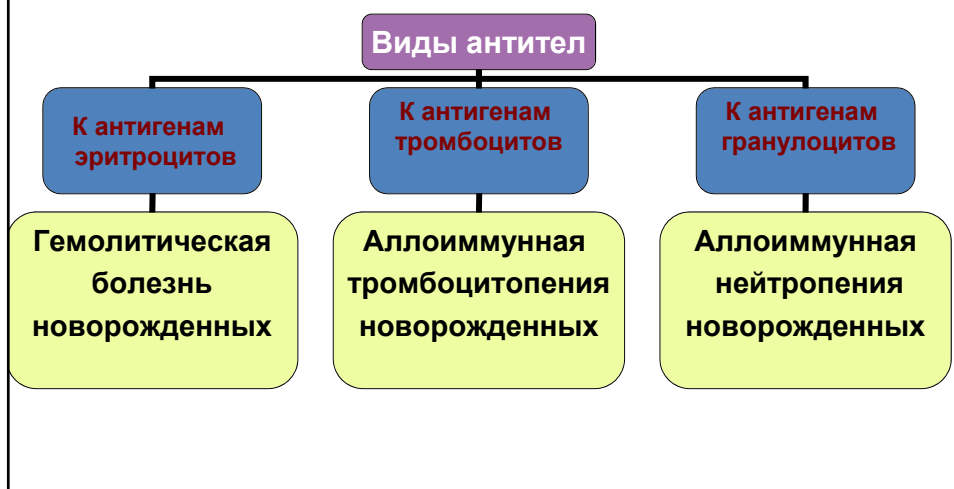




**Иммуногематологическое
обследование беременных женщин**

Н.В. Минеева (Санкт-Петербург, Россия)

Антитела матери и патологии новорожденных



Основные условия выработки антител

Беременной или реципиенту, не имеющим какой-либо антиген, попадают эритроциты донора или плода, несущие данный антиген.

Антитела могут выработаться только к отсутствующему у индивида антигену

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

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

Исследование эритроцитарных аллоантител у 2415 беременных женщин

Пашкова И.А. с соавт.2014г.

Антитела выявлены у 75 женщин -3,1%.

- 78,7% сенсибилизированных женщин были D отрицат. и имели только аллоантитела к антигенам системы Резус, чаще анти-D.

- У женщин с Rh положительной принадлежностью были выявлены аллоантитела как к антигенам системы Резус (анти- E, анти- сЕ, анти- с, анти- С, анти- Сw), так и к антигенам других систем (KELL, Lewis, Lutheran).

Клинически незначимые антитела

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

Анти-A1, анти-Нl, 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!!!

Производство анти-А, анти-В, анти-К, анти-Е могут провоцировать вирусы и бактерии :
E.Coli, Morganella morgani, Micobacterium tuberculosis

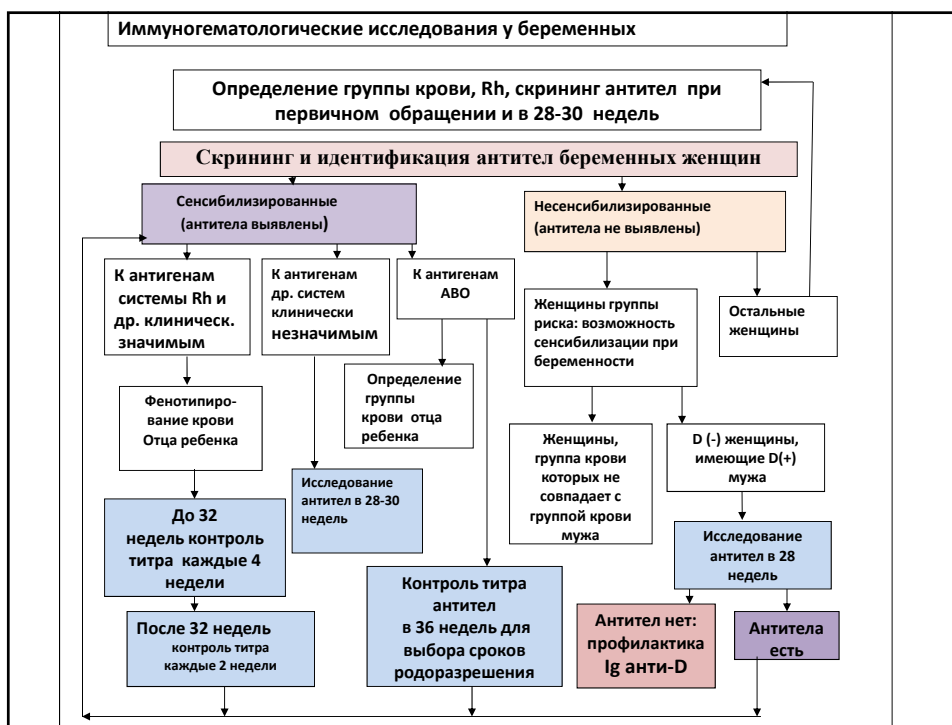
Эти антитела не имеют клинического значения, но создают проблемы при диагностике ГБН и подборе совместимых трансфузий

Клиническое значение антител

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

Методы агглютинации в геле

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



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 FcRIIIa рецептором, что вызывает усиление антителозависимой клеточной цитотоксичности
- ✘ Высокий уровень сиаловых кислот снижает активность макрофагов

Титрование антител

- 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.

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 развития ГБН.
- Антитела другой специфичности-активность оценивают титрованием

Уровень антител и риск ГБН
(Комитет по стандартизации в
гематологии Британии)

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

Антитела и тяжесть ГБН

Анти-D концентрация антител $>5 \text{ ME мл}^{-1}$,
анти-с $> 7 \text{ ME мл}^{-1}$

• Тяжелые :

15- 20 ME мл⁻¹ – тяжелая степень

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

**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.

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

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

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).

При выявлении антител

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

Вариантные антигены D-слабый у беременных

D-слабый тип 1,2,3,(4.0, 4.1 ?) считают резус-положительными, им не проводят профилактику сенсibilизации иммуноглобулином анти-D, если плод D+.

Аллоиммунизация может возникать у других видов **D-слабый:**
тип 4,2; 11;DAR; тип 15,21 и 57 (но редко и частота не известна).

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 сенсibilизации 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 диагностики 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 отсутствие 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.**

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

Анализ случаев ABO ГБН

28 089 родов

ABO несовместимость мать – новорожденный наблюдалась в 11% случаев.

Несовместимость O/A была в три раза чаще, чем O/B. Положительный прямой антиглобулиновый тест, обусловленный анти-A антителами, выявлен у 511 новорожденных; анти-B антителами - у 179 новорожденных (исследование элюата с эритроцитов).

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

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

Отличия в подходах

- ✘ Сроки исследования выявленных антител зависят от специфичности ДСК - раз в две недели, остальные ежемесячно
- ✘ Оценка активности антител анти-D_s 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

Определение резус-принадлежности плода по крови матери

- 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!

