



# Імунологія

# Імунності

Ізоантигенна несумісність

Теморитична хвороба  
плода та новонародженого

Докт.мед.наук, доцент Слюска В.Г.

# Основні напрями лекції

Групи крові  
(система АВ0 і резус-фактор)

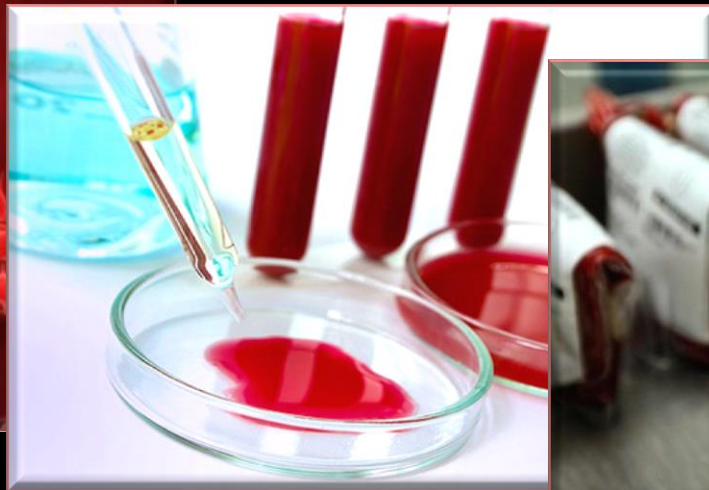
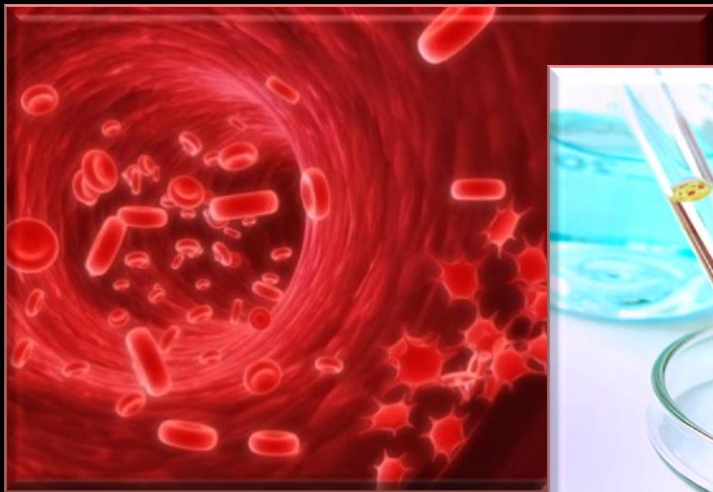
Імунологія вагітності

Ізосерологічна несумісність  
крові матері та плода

Профілактика та  
акушерська тактика

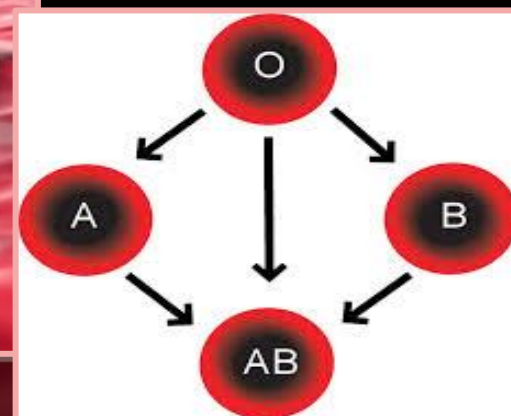
Гемолітична хвороба плода та  
новонародженого





# *ΤΡΥΠΗ ΚΡΟΒΙ (ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΒΟ ΤΑ ΡΕΖΥΣ-ΦΑΚΤΟΡ)*

Групи крові, генетично обумовлені відповідним набором антигенів, що містяться в еритроцитах, є постійними протягом усього життя і не змінюються з віком, під впливом хвороби або з інших причин.



# МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП КРОВІ

Групу крові визначають за допомогою:

*стандартних сироваток  
0(I) ab, A(II) b, B(III) a  
та AB(IV) o груп*



*стандартних еритроцитів  
0 (I), A (II), B (III) груп*

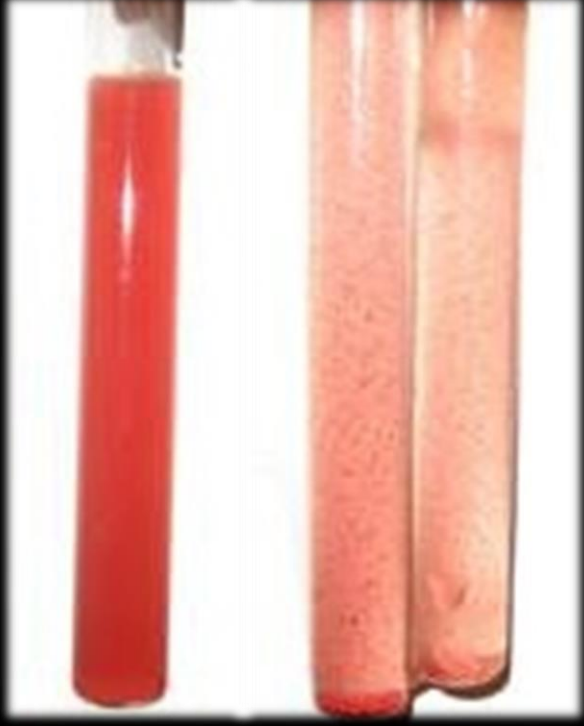


*цоліклонів (моноклональних  
антитіл) анти-A и анти-B*

# РЕЗУС-ФАКТОР

- антигенна система складається з 6 основних антигенів, а для їх позначення використовують термінологію Фішера Cc, Dd, Ee, або Віннера rh $\phi$  hr $\phi$ , Rh0 Hr0, rh $\phi\phi$  hr $\phi\phi$ .
- саме D-антиген (ліпопротеїн) визначає приналежність крові до резус-позитивної та має виражену ізоантигенну активність. Сам резус-антиген знаходиться на внутрішній поверхні мембрани еритроцитів.
- він не міститься в інших органах і тканинах, та не має до себе природних антитіл.

резус - негативними Rho (-)

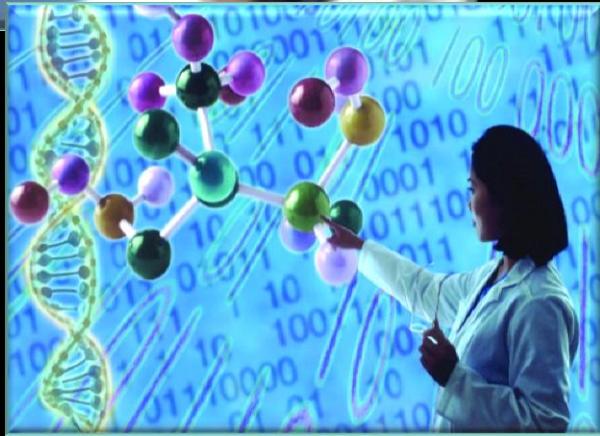


резус - позитивними Rho (+)



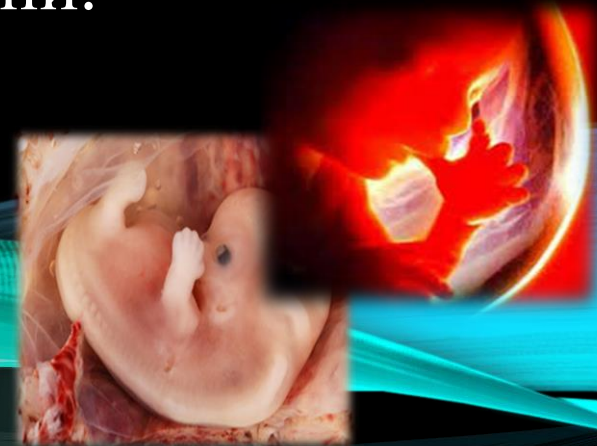
Методика визначення резус-фактора Rho (D) за допомогою реакції конглютинації із застосуванням стандартної сироватки та желатину

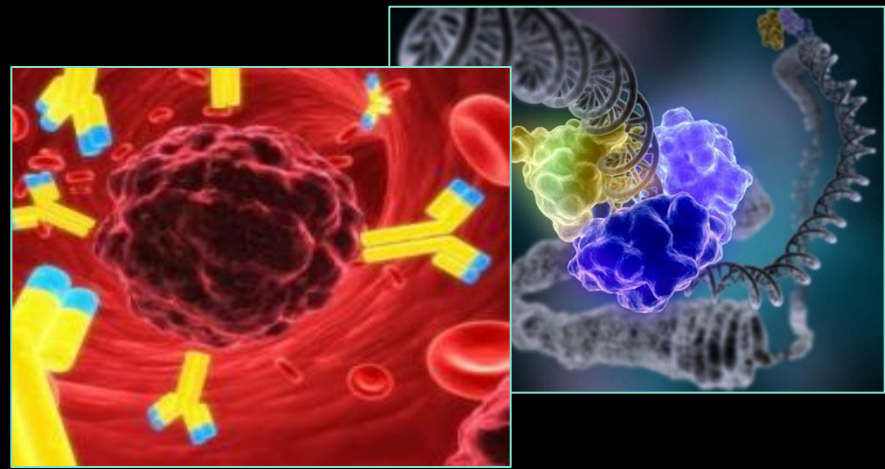
# ІМУНОЛОГІЯ ВАКЦИНОСТІ



Починаючи з перших тижнів гестації, між дитиною та матір'ю встановлюються складні імунологічні взаємовідносини, які багато в чому визначають подальший перебіг вагітності і розвиток плода.

Іноді імунологічна несумісність між матір'ю і плодом стає причиною важких порушень ембріогенезу та постнатального розвитку, або може стати причиною загибелі дитини.



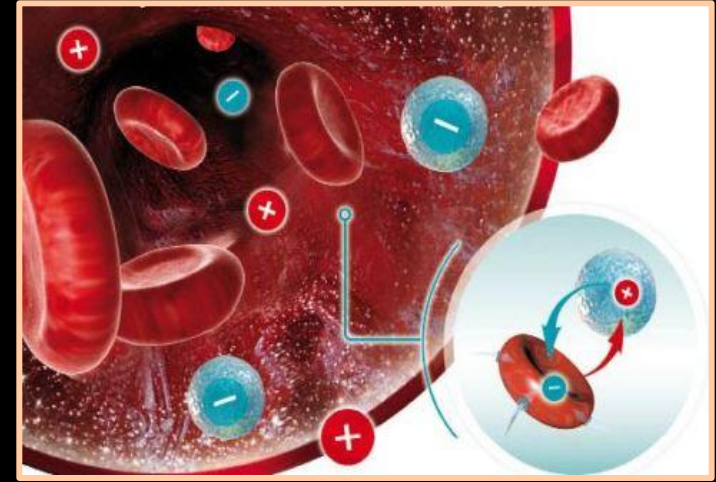


Вагітна матка та плацента забезпечують плід унікальним імунним середовищем, що сприяє виношуванню. Це означає, що у всіх плодів протягом процесу формування імунної системи у відповідь на спільні АГ переважає відповідь  $Th_2$  лімфоцитів. Таким чином, вагітність визначає  $Th_2$  цитокіновий патерн, що забезпечує виношування та виживання плода.

*Ізосерологічна  
несумісність  
крові матері та плода*



# ІЗОІМУНІЗАЦІЯ



одна з клінічних форм імунопатології вагітності, що виникає за умови несумісності організмів матері і плода за різними антигенами та приводить до тяжких порушень стану плода і немовляти

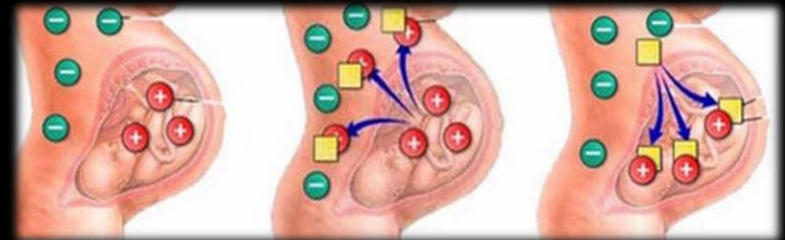
- Перше згадування про набряк новонародженого зустрічається ще у працях Гіпократа. В літературних джерелах за період XVII–XIX сторіччя були описані кілька подібних випадків.
- У 1931 році вперше був доведений зв'язок між водянкою плода, жовтяницею та гемолітичною хворобою новонародженого.
- Відкриття резус-антигена в 1940 році сприяло точному розумінню патофізіологічних механізмів еритробластозу плода.

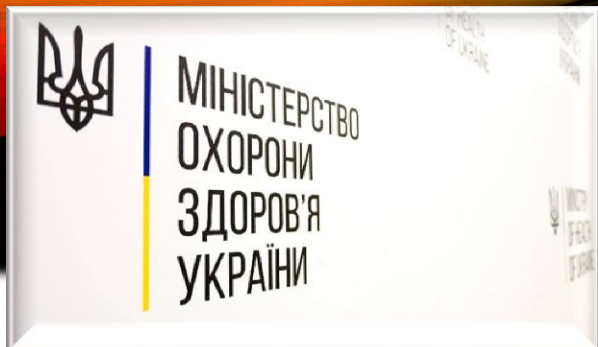
# *ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ*

- Успадкування від батька антигенного фактора, чужорідного відносно до еритроцитарних антигенів матері.
- Проникнення чужорідного еритроцитарного антигену з крові плода в кров матері (фето-материнська трансфузія). Остання зростає у разі порушення цілості ворсин хоріону (пreeклампсія, екстрагенітальна патологія, загроза викидня та передчасні пологи).
- Залежно від імунної реактивності організму матері починається продукція специфічних антитіл (тобто, ізоімунізація материнського організму), особливо після зниження супресорної дії Т-лімфоцитарної системи. У цьому разі антигени плода спричинюють підвищене утворення Rh-антитіл або імунних групових анти-А- та анти-В-антитіл (аглютининів і гемолізинів).

# ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

- Проникнення імунних антитіл з кровотоку матері до крові плода та їх подальший патологічний вплив на еритроцити плода й новонародженої дитини.
- Як правило, всі імунні антитіла належать до класу IgG і можуть проникати через плаценту. Якщо антитіла (особливо це стосується Rh-антитіл) уражають плід протягом більшої половини вагітності, то розвивається внутрішньоутробна мацерація плода, набрякова або тяжка жовтянично-анемічна форма ГХН.
- У разі проникнення антитіл під час пологів (ABO-ГХН, менш тяжкі форми Rh-ГХН), розвивається післяпологова жовтянична або анемічна форма.





Статус: Чинний



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**НАКАЗ**

31.12.2004

N 676

м.Київ

**Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги**

На виконання доручення Президента України від 06.03.2003 № 1-1/152 п.а.2 з метою уніфікації вимог до обсягів і якості надання акушерської та гінекологічної допомоги

**НАКАЗУЮ:**

1. Затвердити Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги (далі - Протоколи, додаються):

- 1.1. Гіпертензивні розлади під час вагітності.
- 1.2. Ведення вагітних із гострим вірусним гепатитом.
- 1.3. Ведення вагітних із хронічним гепатитом.
- 1.4. Ведення вагітних із хронічним холециститом.
- 1.5. Ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами.

# ФАКТОРИ РИЗИКУ

- *штучний аборт в анамнезі;*
- *мимовільний аборт в анамнезі;*
- *переливання Rh-позитивної крові в анамнезі;*
- *позаматкова вагітність;*
- *відсутність специфічної профілактики Rh-конфлікту після завершення попередньої вагітності;*
- *наявність Rh-конфлікту при попередніх вагітностях.*

# РИЗИК ІЗОІМУНІЗАЦІЇ ЗБІЛЬШУЮТЬ

- *відшарування плаценти;*
- *оперативні втручання (ручне відділення плаценти, кесарів розтин, амніоцентез) в анамнезі або при даній вагітності;*
- *вірусна інфекція (герпетична, цитомегаловірусна).*

**Фактори та ступінь ризику  
резус-імунізації**

Самовільний  
аборт

3–4%

Штучний  
аборт

2–5%

Позаматкова  
вагітність

<1%

Доношена  
вагітність (до  
розродження)

1–2%

Пологи при  
сумісності за  
ABO-системою

16%

Інвазивні  
процедури

1–3%

Пологи  
при ABO-  
несумісності

2–3,5%

Переливання  
резус-позитивної  
крові

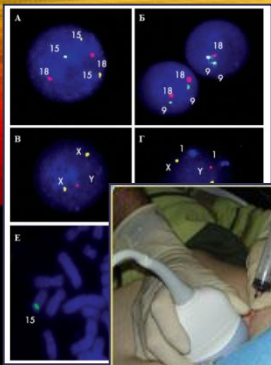
2–5%

# ДІАГНОСТИКА ІЗОІМУННОГО КОНФЛІКТУ



## *АНАМНЕЗ*

- дані про фактори ризику;
- переливання крові без урахування Rh-належності;
- аборти;
- мертвонародження чи народження дітей з ГХ;
- відомості про специфічну профілактику ізоімунізації при попередніх вагітностях.



## *СУЧАСНА ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ВКЛЮЧАЄ В СЕБЕ ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОСЛІДЖЕНЬ*

- ультразвукові (скринінгові і селективні);
- біохімічні (визначення маркерів крові);
- інвазивні (амніоцентез, кордоцентез, аспірація ворсин хоріона або плаценти);
- методи лабораторної генетики (цитогенетика, молекулярна генетика тощо);
- функціональна оцінка стану плода;
- методи верифікації діагнозу;
- пре- і постнатальне консультування;
- інші лабораторні та клінічні дослідження, перелік яких розширюється з кожним днем.

# *ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА*

- ❖ Оцінка рухової активності плода.*
- ❖ Гравідограма.*
- ❖ Кардіотокографія (КТГ).*
- ❖ Біофізичний профіль.*
- ❖ Доплерометрія кровоплину в судинах матки.*
- ❖ Доплерометрія кровоплину в артеріях пуповини, середній мозковій артерії плода, ductus venosus.*

# ВИЗНАЧЕННЯ ТИТРУ АНТИТІЛ В ДИНАМІЦІ

(Наказ 676, 417)

- Визначають титр Rh-Ат у крові при першому відвідуванні та у 28 тижнів, за умови неускладненого перебігу вагітності.
- Зростання та нестабільність титру Rh -Ат свідчать про Rh-конфлікт.
- При наявності у вагітної 0 (І) групи крові визначають групу крові батька дитини, для оцінки групи ризику немовляти за АВ0-конфліктом.
- Обстеження вагітних на групові імунні Ат доцільне у жінок, які мають в анамнезі самовільні аборти, у жінок зі звичним невиношуванням, антенатальною загибеллю плода в анамнезі в т.ч. від ГХ.

- Критичною межею, після якої можливий розвиток клінічно значимої форми ГХ плода, є титр 1:32.
- Негативними прогностичними ознаками є наростання титру антитіл, «стрибаючий» титр антитіл та їх поява у I триместрі вагітності.
- Величина титру резус-антитіл не завжди відображає ступінь тяжкості резус-конфлікту та вірогідність виживання плодів/новонароджених з ГХ.
- При численних вагітностях показник титру антитіл не має кореляції зі ступенем тяжкості ГХ. Крім того, існує декілька станів, при яких титр антитіл втрачає свою інформативність.

# УЛЬТРАЗВУКОВЕ СКАНУВАННЯ ДОЗВОЛЯЄ ВСТАНОВИТИ ОЗНАКИ ВОДЯНКИ ПЛОДА

## Ранні ознаки:

- *полігідрамніон;*
- *гепатоспленомегалія.*



## Ознаки водянки плода:

- *збільшення ехогенності кишківника плода;*
- *кардіомегалія;*
- *асцит і гідроторакс;*
- *набряк шкіри голови і кінцівок;*
- *незвичайна поза плода “поза Будди”;*
- *зниження рухової активності;*
- *потовщення плаценти.*

У вагітних групи ризику УЗД проводять:

До 30 тижнів вагітності 1 раз на місяць;

Після 30 тижнів 2 рази на місяць.

# ТРАНСАБДОМІНАЛЬНИЙ АМНІОЦЕНТЕЗ

- Виконують у термін після **26 тижнів** вагітності.
- Питання про необхідність амніоцентезу вирішують у залежності від титру Ат та даних анамнезу. При наявності показань до амніоцентезу жінка направляється до закладу охорони здоров'я III рівня надання медичної допомоги.

## *Показання до амніоцентезу:*

- титр Ат дорівнює чи перевищує 1:64;
- наростання титру у 4 рази при повторному дослідженні через 2 тижні;
- наростання титру Ат і УЗД ознаки ГХ плода;
- мертвонародження, народження дітей з ГХ в анамнезі і УЗД ознаки ГХ плода.

## *Противоказання:*

- загроза передчасних пологів;
- лихоманка.



Амніоцентез є найбільш безпечним інвазивним втручанням для плода в період з 14 по 18 тиждень, оскільки це найкращий термін для Rh-типування плодів у Rh-імунізованих вагітних жінок.

При дослідженні плідного матеріалу виділення ДНК (для наступного типування гену RhD тощо).



«Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики імені П. М. Веропотвеляна»

Дослідження амніотичної рідини дозволяє оцінити тяжкість анемії у плода.

У разі розвитку ГХ підвищення концентрації білірубіну у навколоплодових водах та зростання показника оптичної щільності навколоплодових вод (ОЩНВ) відображує ступінь тяжкості ГХ.

Якщо ОЩНВ 0,1 і нижче, то вагітність можна пролонгувати до пологів у строк. При ОЩНВ 0,15 і вище розпочинають підготовку до розродження.



# КОРДОЦЕНТЕЗ

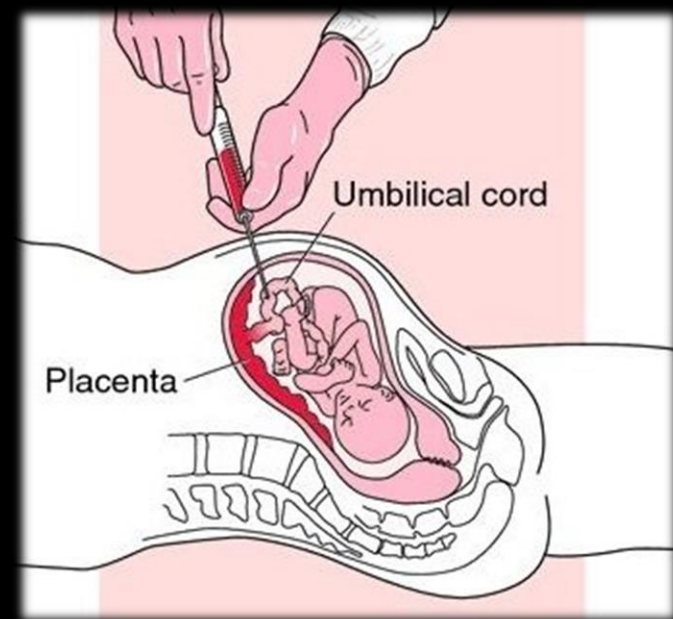
Взяття крові з пуповини плода через передню черевну стінку жінки (проводять в установах охорони здоров'я III рівня надання медичної допомоги при наявності підготовлених фахівців).

*Зазвичай проводиться з 24 тижнів вагітності*

*(але можливо і раніше – з 20 тижнів).*

У пуповинній крові плода визначають:

- гемоглобін та гематокрит;
- групу крові та Rh-фактор;
- рівень білірубину;
- кількість ретикулоцитів;
- сироватковий білок;
- Ат, фіксовані на еритроцитах плода.



## Вимірювання пікової систолічної швидкості у середній мозковій артерії

Дослідження G. Mari (1987 р.) показали високу ступінь кореляції між гематокритом і максимальною швидкістю кровотоку в середній мозковій артерії (СМА).

Діагностичне значення даного методу визначається тим, що в результаті анемії і, відповідно, гіпоксії у плода виникає периферична вазодилатація та стимуляція хеморецепторів. Це призводить до збільшення скорочувальної здатності міокарда і, отже, збільшення серцевого викиду.

Поряд з цим при ГХ плода відбувається зниження в'язкості крові, що, у свою чергу, сприяє збільшенню венозного повернення та серцевого викиду. Таким чином, виникає гіпердинамічний стан кровообігу і максимальна швидкість кровотоку в середній мозковій артерії плода збільшується, корелюючи з тяжкістю анемії у плода при ГХ.

Вимірювання максимальної швидкості кровотоку в СМА та застосування цього критерію для діагностики анемії плода є одним з відкриттів фетальної медицини, яке значно змінило стандарти ведення вагітних з ізоімунізацією і ГХ плода.

Це дозволило більш ніж на 70% знизити кількість інвазивних процедур, частина з яких супроводжуються втратою вагітності, і значно поліпшити перинатальні наслідки при імуноконфліктній вагітності.

# ПОСТНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГХ НОВОНАРОДЖЕНОГО

У крові з судин  
пуповини плода  
проводять визначення:

- групи крові;
- Rh-фактора;
- рівня білірубіну.



Швидкість погодинного приросту рівня білірубіну, рівень Hb і Ht.

Постановка прямої реакції Кумбса здійснюється  
з периферичної крові плода.



ΠΡΟΦΙΛΑΚΤΙΚΑ ΤΑ  
ΑΚΥΨΕΡΣΥΚΑ ΤΑΚΤΙΚΑ



# ПРОФІЛАКТИКА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ПРИ ВІДСУТНОСТІ ІМУНІЗАЦІЇ ВАГІТНОЇ

- Проводиться шляхом в/м введення 1 дози (300 мкг) анти-Rho (Д) імуноглобуліну, який дозволено використовувати під час вагітності.
- У терміні вагітності до 13 тижнів доза анти-Rho (Д) імуноглобуліну складає 75 мкг, при терміні вагітності понад 13 тижнів – 300 мкг.



## ПРОФІЛАКТИКА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ПРИ ВІДСУТНОСТІ ІМУНІЗАЦІЇ ВАГІТНОЇ

- у термін вагітності 28-32 тижні;
- у разі появи симптомів загрози переривання вагітності до 28 тижнів;
- після амніоцентезу чи біопсії хоріону;
- після видалення міхурного заносу;
- після позаматкової вагітності;
- після переривання вагітності (не пізніше 48 годин після аборту);
- після трансфузії Rh-позитивної крові Rh-негативній жінці;
- після переливання тромбоцитарної маси;
- в клінічних ситуаціях, що супроводжуються попаданням клітин плода в кровоток матері: відшарування плаценти або маткова кровотеча (неясної етіології), травма матері (наприклад, автомобільна катастрофа).

## *ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯ ПОЛОГІВ*

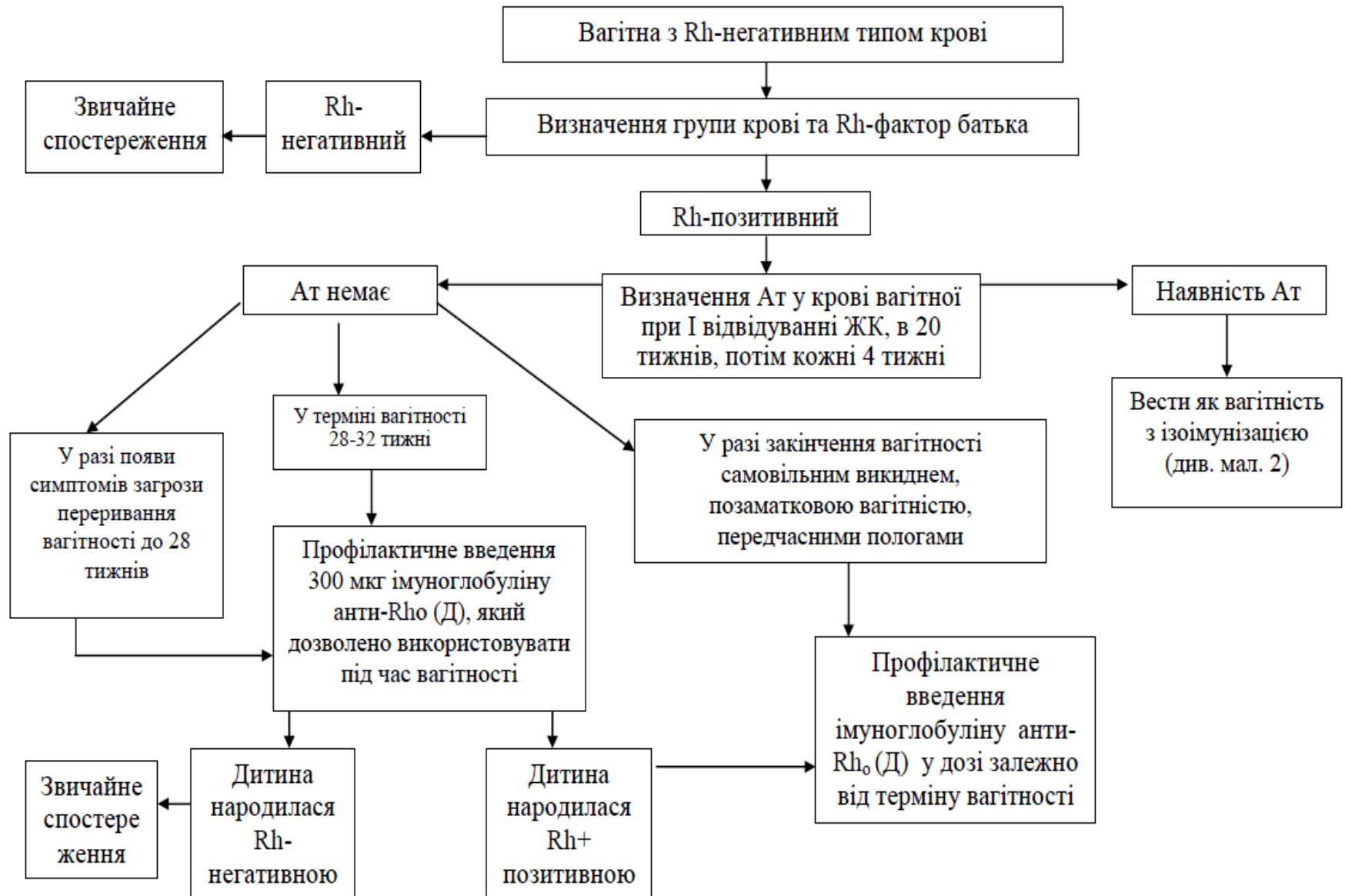
*Проводиться при народженні Rh-позитивної дитини:  
протягом перших 72 годин в/м вводиться 1 доза (300 мкг)  
анти-Rho (Д) імуноглобуліну.*

*Протипоказання до введення анти-Rho (Д) імуноглобуліну:  
в анамнезі анафілактичні чи тяжкі системні реакції на  
глобуліни людини.*

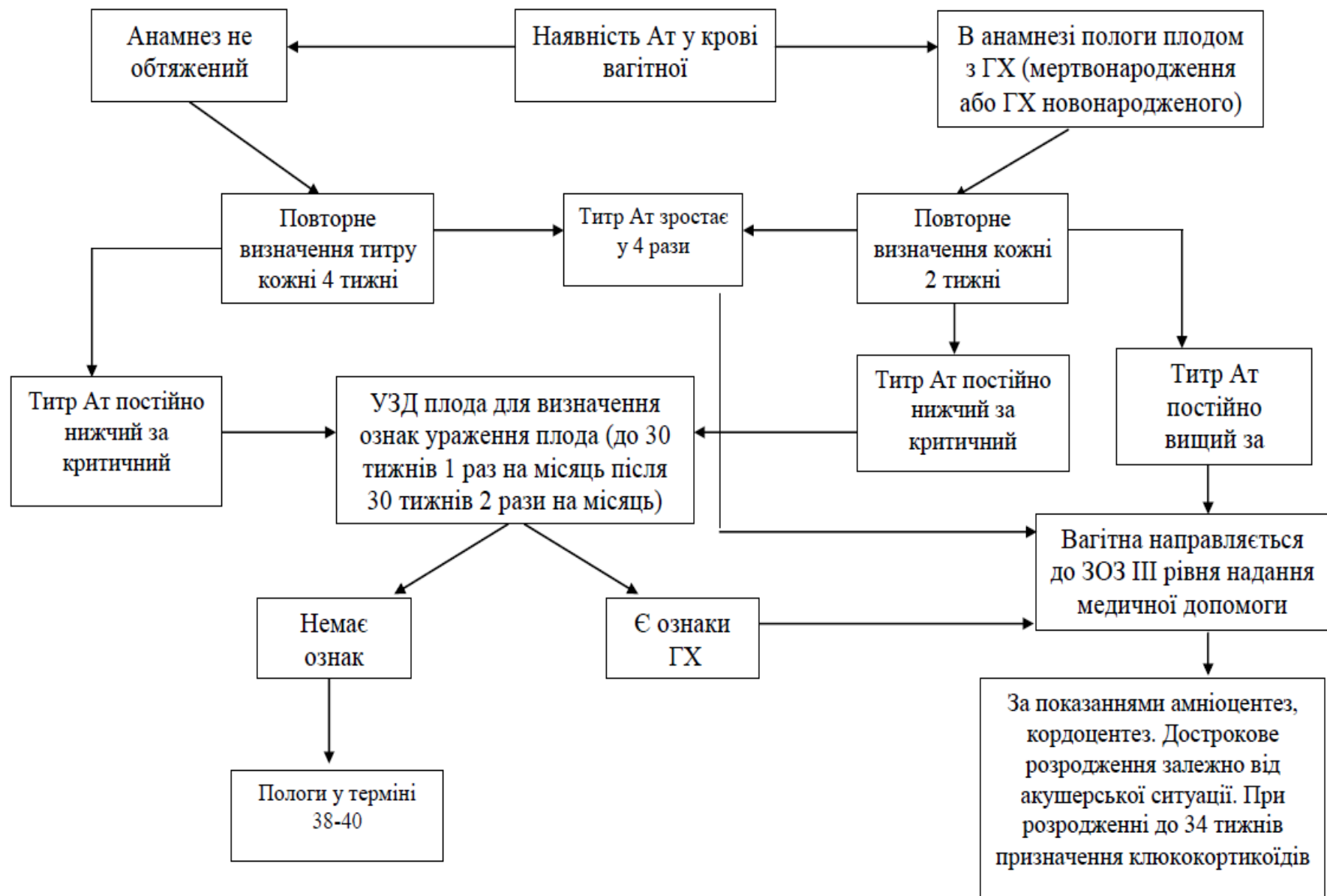
*Профілактика ГХ за системою АВ0 під час вагітності  
не проводиться.*

*Неспецифічна медикаментозна профілактика та лікування Rh-  
конфліктної вагітної не проводиться.*

## ВЕДЕННЯ RH-НЕГАТИВНИХ НЕІМУНІЗОВАНИХ ВАГІТНИХ ЖІНОК



## ВЕДЕННЯ RH-НЕГАТИВНИХ ВАГІТНИХ З ІЗОІМУНІЗАЦІЄЮ





Q A B  
+  
-

