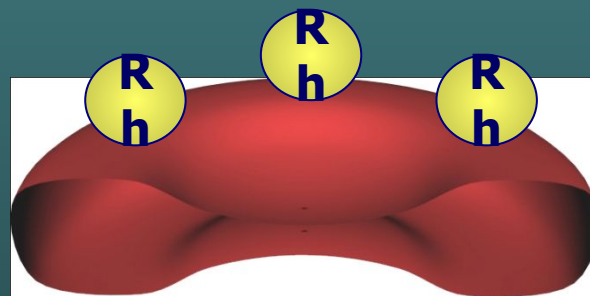


**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ  
МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ  
на примере Rh-сенсibilизации  
и Rh-конфликта**



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

The logo consists of the letters 'Rh' in a bold, sans-serif font. The letters are white with a thick orange outline and are set against a dark red background that has a slight gradient.

### ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА

- это состояние плода, вызванное гемолизом эритроцитов, характеризующееся **анемией, желтухой и увеличением бластных форм эритроцитов** в кровяном русле.

### ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЁННОГО

- развивается вследствие несовместимости организмов матери и плода по разным эритроцитарным антигенам

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Rh

### **ИЗОИММУНИЗАЦИЯ (АЛЛОИММУНИЗАЦИЯ)**

- образование у матери антител (АТ) в ответ на попадание в ее кровяное русло плодовых эритроцитарных антигенов (АГ), наследуемых плодом от отца, или чужеродных АГ при гемотрансфузии.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 95% всех клинически значимых случаев гемолитической болезни плода обусловлены несовместимостью по резус-фактору
- Частота гемолитической болезни вследствие несовместимости крови по системе АВО равна 1:200 – 256 родов

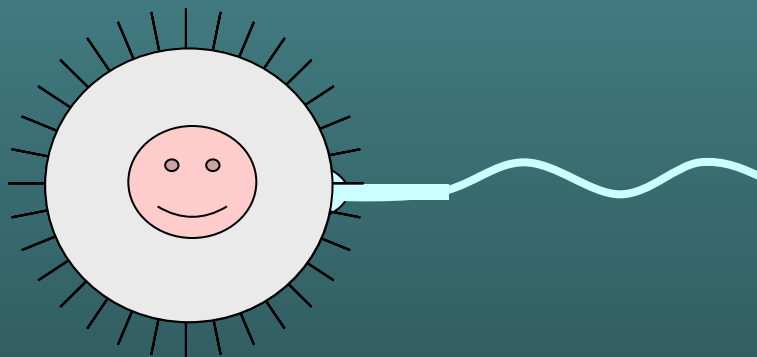
Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

50%

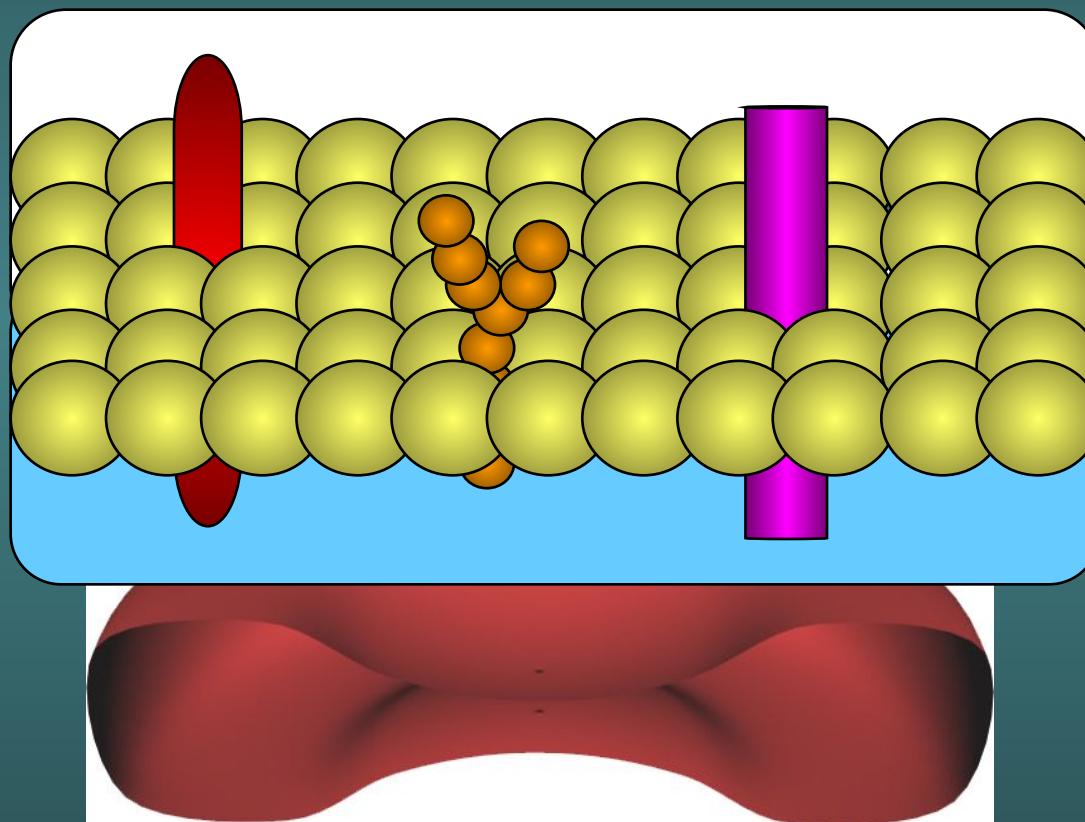


50%



# СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ

Rh



# СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ

Rh

Резус – Rh или D = Rh(D) – 80-90%

ABO – 8-18%

E, C

Kell

Lewis

Duffy

Kidd

MNS

Lutheran

Diego

и т.д. – 2%



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Rh

### РЕЗУС-ФАКТОР

- система аллогенных эритроцитарных антигенов человека, независимая от факторов, обуславливающих группы крови (система АВО), и других генетических маркеров.

### ОТКРЫТИЕ РЕЗУС-ФАКТОРА

ЛАНДШТАЙНЕР

И

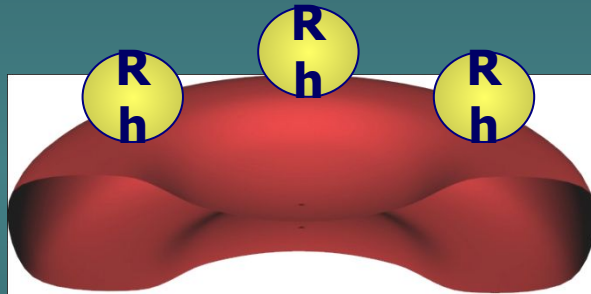
ВИНЕР

В 1940 году

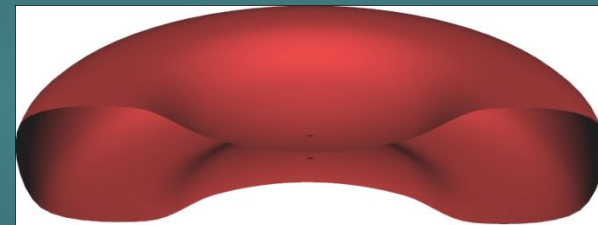


# РЕЗУС-ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ КРОВИ

Rh



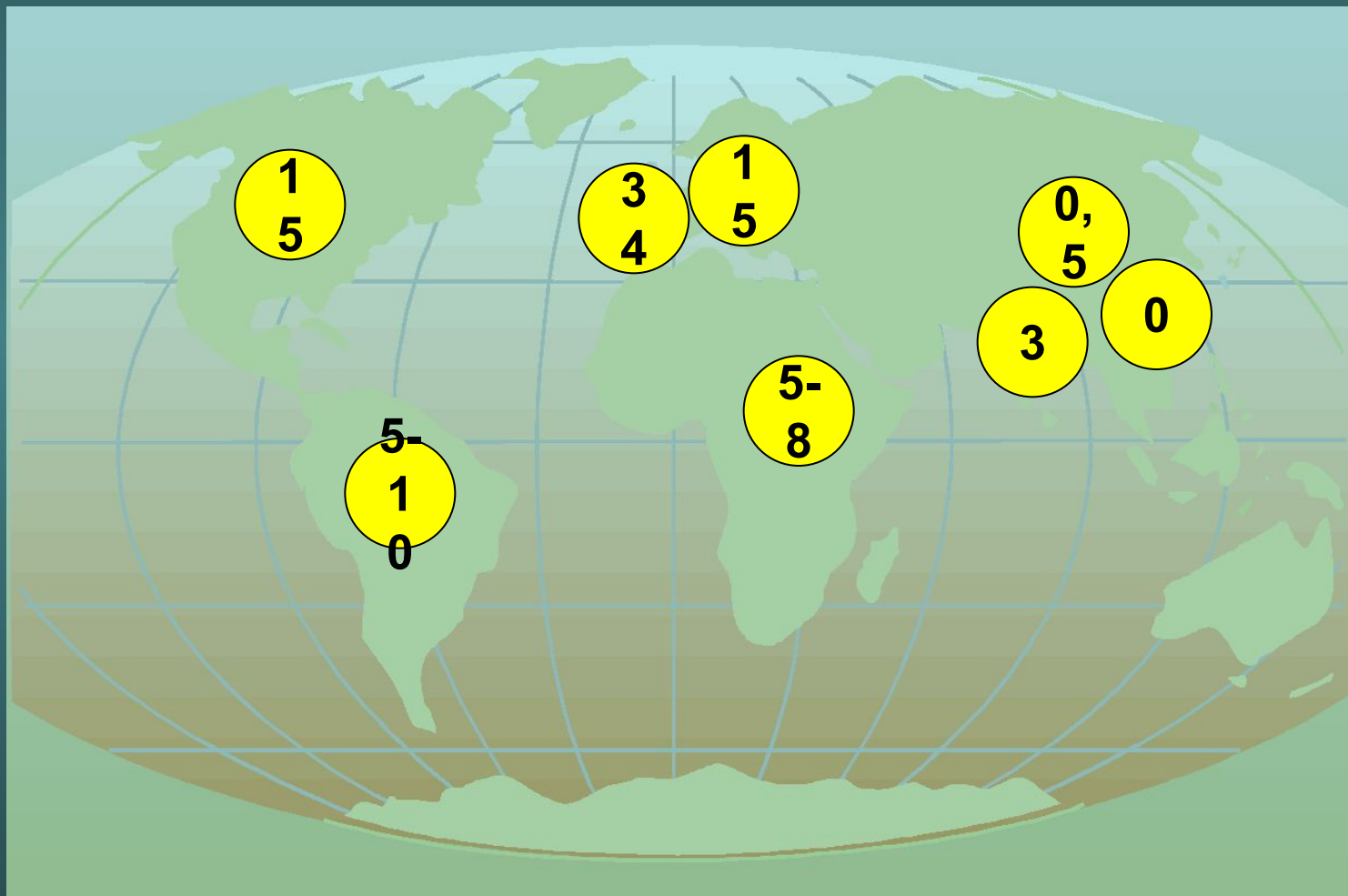
Rh-положительная  
кровь



Rh-отрицательная  
кровь

# ВСТРЕЧАЕМОСТЬ РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ КРОВИ (%)

Rh



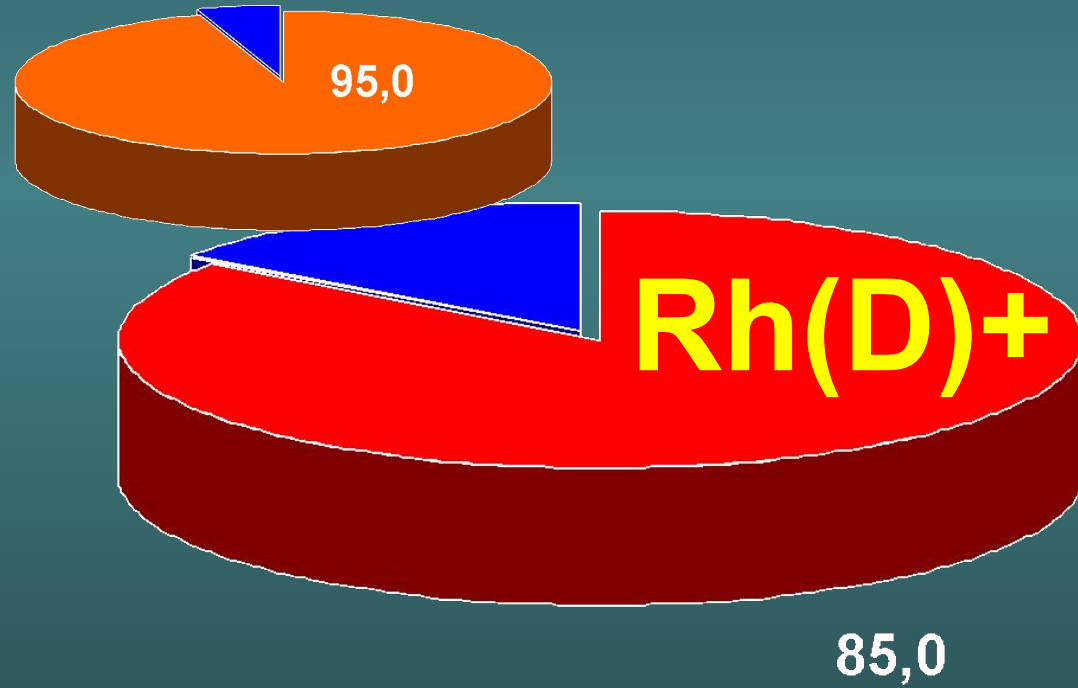
## НОМЕНКЛАТУРА ФИШЕРА-РЕЙСА

- Выделяют 6 основных резус-антигенов:

**D, C, E, d, c, e**

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Rh



Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА



DD

+



DD

+



DD

+

DD

+

DD

+

DD

+



Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА



Dd

+



DD

+



DD

+

DD

+

Dd

+

Dd

+



Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА



Dd

+



Dd

+



DD

+

Dd

+

Dd

+

dd

-



## ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

- Если отец гомозиготен (DD), что отмечают у 40-45% всех резус-положительных мужчин, то доминантный ген D всегда передаётся плоду.
- Следовательно, у резус отрицательной женщины (dd) плод будет резус-положительным в 100% случаев.



Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА



dd

-



DD

+



Dd

+

Dd

+

Dd

+

Dd

+



## ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

- Если отец гетерозиготен ( $Dd$ ), а это около 55-60% всех резус-положительных мужчин, то плод может быть резус-положительным в 50% случаев, так как возможно наследование и доминантного, и рецессивного гена

Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА



dd

-



Dd

+



Dd

+

dd

-

Dd

+

dd

-



Rh

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА



dd



dd



dd



dd



dd

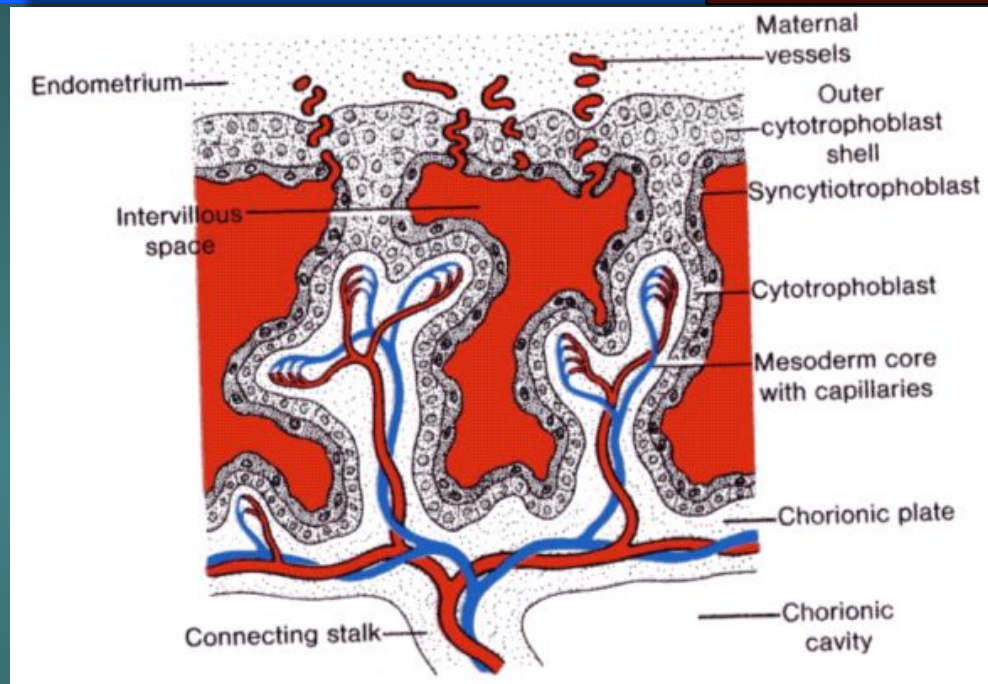
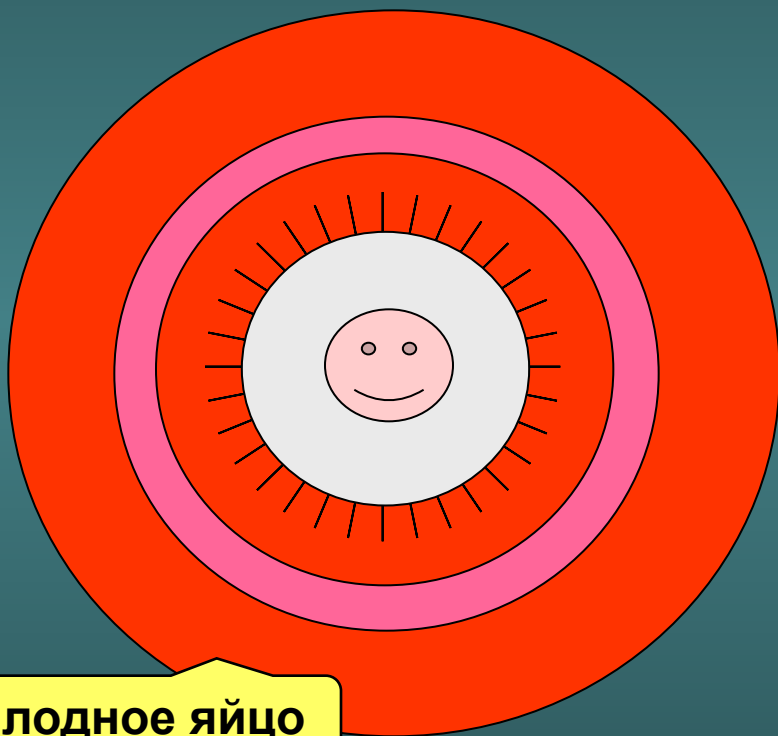


dd



# ПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР

# Rh



Плодное яйцо

Кровь плода

Кровь матери

Синцитиотрофобласт

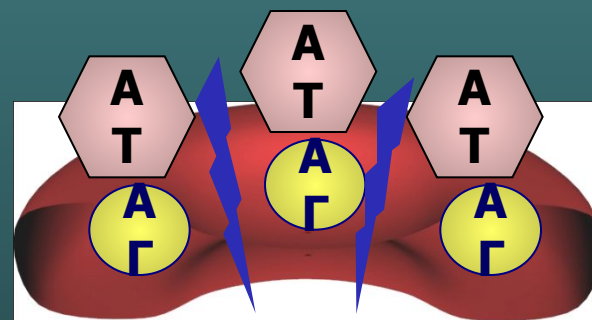
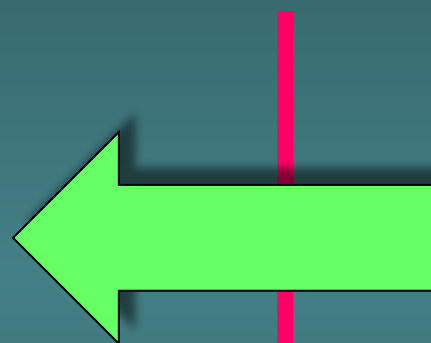
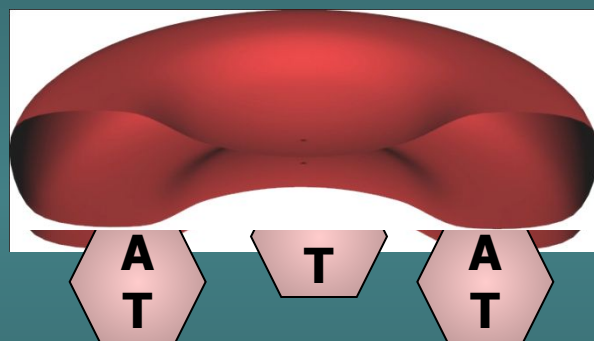
# ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ Rh-КОНФЛИКТА

# Rh

Кровь матери

Плацентарный барьер

Кровь плода



## РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Резус-иммунизация до родов наблюдается у 1% резус-отрицательных женщин, беременных резус-положительным плодом
- **Резус-иммунизация возрастает с увеличением срока беременности:**
- **В I триместре** - эритроциты проникают через плацентарный барьер у 5% беременных
- **Во II триместре** – у 15%
- **В III триместре** – у 30%

## РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Риск иммунизации возрастает при проведении инвазивных процедур и при прерывании беременности
- Для развития первичного иммунного ответа достаточно попадания 50-75 мл эритроцитов, а для вторичного 0,1 мл



**ВЕРОЯТНОСТЬ ИММУНИЗАЦИИ (%)  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ  
ПЛОДОВО-МАТЕРИНСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ (мл)**

**Rh**



## ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ПРОЦЕДУРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

Rh

- = Аборты (искусственные и самопроизвольные)
- = Внематочная беременность
- = Пузырный занос
- = Биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез
- = Угроза прерывания беременности
- = Отслойка и предлежание плаценты
- = Внутриматочные вмешательства
- = Оперативные роды
- = Гемотрансфузия
- = Неосложненные роды!

## ПАТОГЕНЕЗ

Rh

Гемолиз эритроцитов

Фагоцитоз  
эритроцитов в селезенке

Усиление гемопоэза в  
печени и селезенке

Гипербилирубинемия

Анемия

Гепатоспленомегалия

Хроническая гипоксия

Снижение белковообразующей  
функции печени

Портальная  
гипертензия

Увеличение сердечного выброса

Повреждение миокарда

Гипопротеинемия

Сердечная недостаточность

Генерализованный отек (Hb<40 г/л, Ht<20%)

Аntenатальная гибель плода

## КЛИНИКА

Rh

- = Гипербилирубинемия
- = Анемия
- = Увеличение печени и селезенки
- = Гипопротеинемия
- = Иммунная водянка (асцит, гидроторакс, гидроперикард, «лицо Будды»)
- = Ретикулоцитоз
- = Гипотрофия сердца и увеличение его полостей
- = Отек плаценты (утолщение)
- = Многоводие
- = Антитела в крови матери

## ДИАГНОСТИКА

Rh

- = **АНАМНЕЗ**. Мертворождения с сочетанием водянки плода.
- = **ОСМОТР**. Несоответствие размеров матки сроку беременности при многоводии
- = **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ КРОВИ И РЕЗУС-ПРИНАДЛЕЖНОСТИ МАТЕРИ И ОТЦА ПЛОДА**. По возможности следует определить генотип отца (гетеро-, гомозиготность). При невозможности обследовать отца ребенка, его следует считать резус-положительным.
- = **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИТРА СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ В КРОВИ МАТЕРИ** (непрямая реакция Кумбса). Титр от 1:2 до 1:16 говорит о низком риске развития ГБП.
  - До 32 недель - раз в месяц
  - От 32 до 35 недели - 2 раза в месяц
  - После 35 недели - еженедельно

## ОЦЕНКА РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

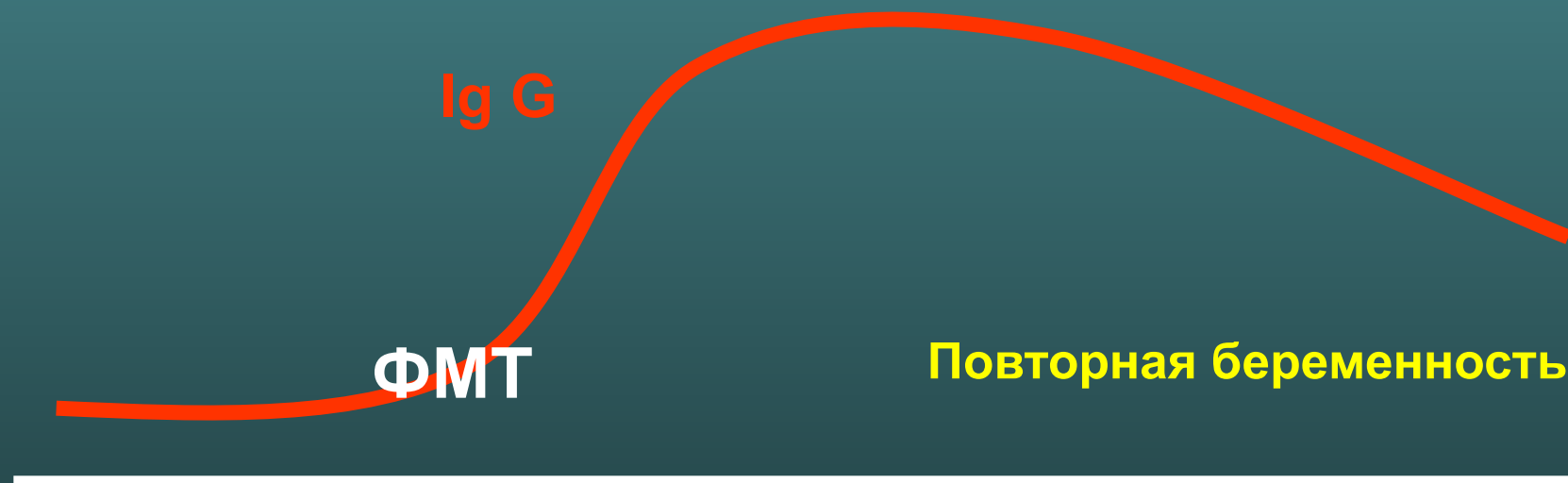
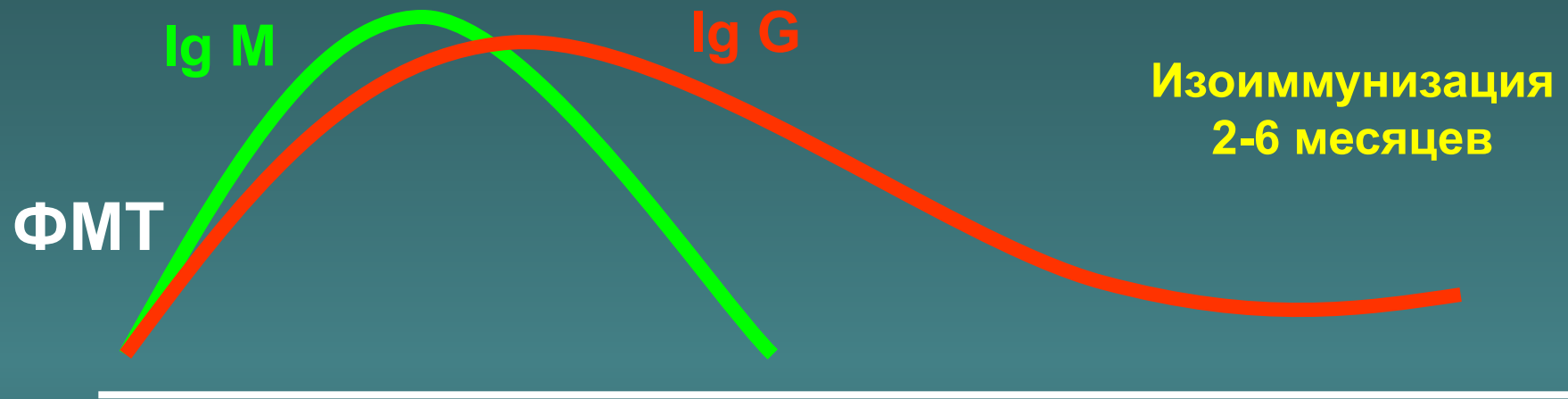
- Если мать и отец резус-отрицательны, нет необходимости в дальнейшем динамическом определении уровней антител
- **Определение класса антител:**
- Ig M (полные антитела) – не представляют риска для плода
- Ig G (неполные антитела) – вызывают гемолитическую болезнь

# РЕЗУС-АНТИТЕЛА

- «Полные» антитела выявляются на ранних стадиях иммунного ответа, не проникают через плацентарный барьер
- «Неполные» антитела – блокирующие и агглютинирующие. Относятся к IgG и IgA – обладают способностью сенсibiliзировать эритроциты без их агглютинации

# ДИНАМИКА ТИТРОВ АНТИТЕЛ

Rh





## НЕПРЯМАЯ РЕАКЦИЯ КУМБСА

Rh

- Резус-сенсibilизация определяется при титре 1:4 и более
- При титре неполных антител 1:16 и более возникает необходимость проведения амниоцентеза
- Титр непрямо́й пробы Кумбса 1:32 и более является клинически значимым

## ДИАГНОСТИКА

Rh

**=УЗИ.** Характерные ультразвуковые признаки появляются при средней и тяжелой степени ГБП:

- гепатоспленомегалия
- многоводие
- утолщение плаценты (> 50 мм)
- гидрперикард, асцит, отек подкожно-жировой клетчатки
- кардиомегалия

# УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Rh



## ДИАГНОСТИКА Амниоцентез

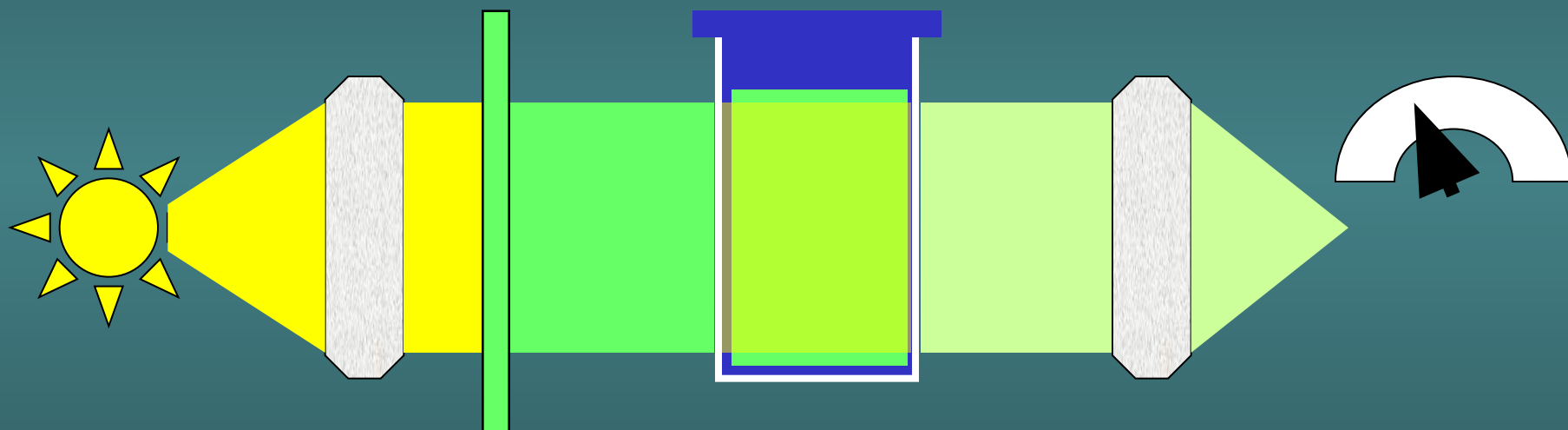
Rh

- ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД (Амниоцентез).



# СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ (измерение оптической плотности)

Rh



Фильтр 450 нм

## ДИАГРАММА ЛИЛИ (Liley)

### Зона 3

Тяжелая форма ГБП – водянка плода  
(экстренное родоразрешение,  
внутриутробное переливание крови)

### Зона 2

Высокая вероятность средней или тяжелой формы  
ГБП (тщательное исследование состояния плода –  
УЗИ, повторный амниоцентез, кордоцентез,  
определение зрелости легких плода, досрочное  
родоразрешение)

### Зона 1

Плод – резус-отрицательный  
или имеется слабая степень ГБП  
(динамическое наблюдение)

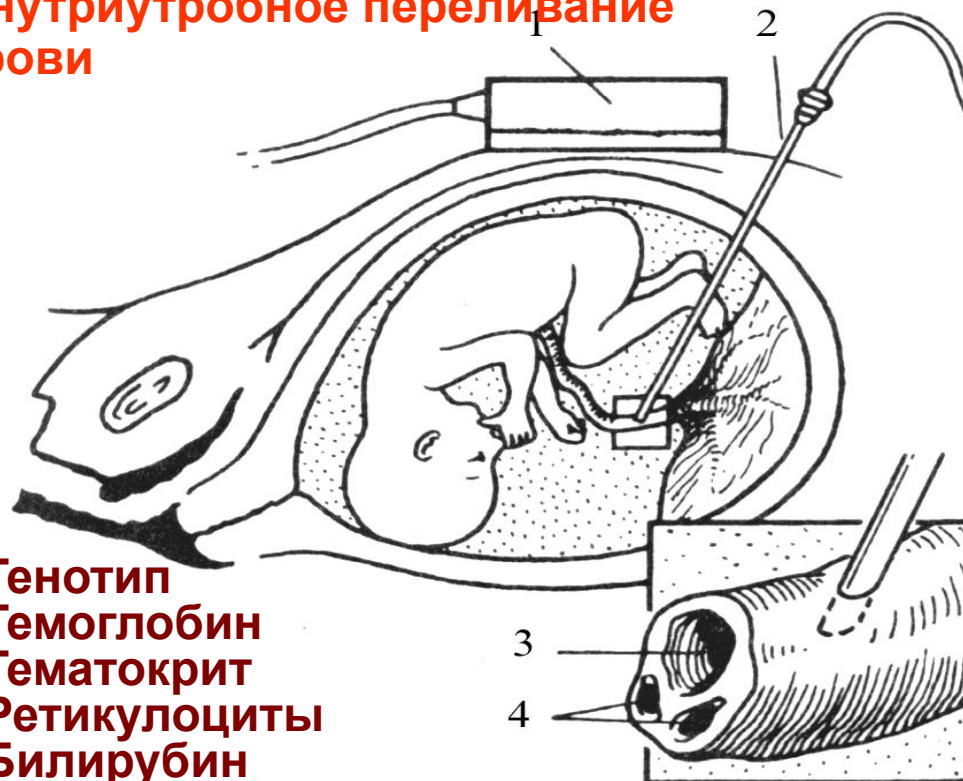
# ДИАГНОСТИКА

## Кордоцентез

Rh

= ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ ПЛОДА (Кордоцентез).

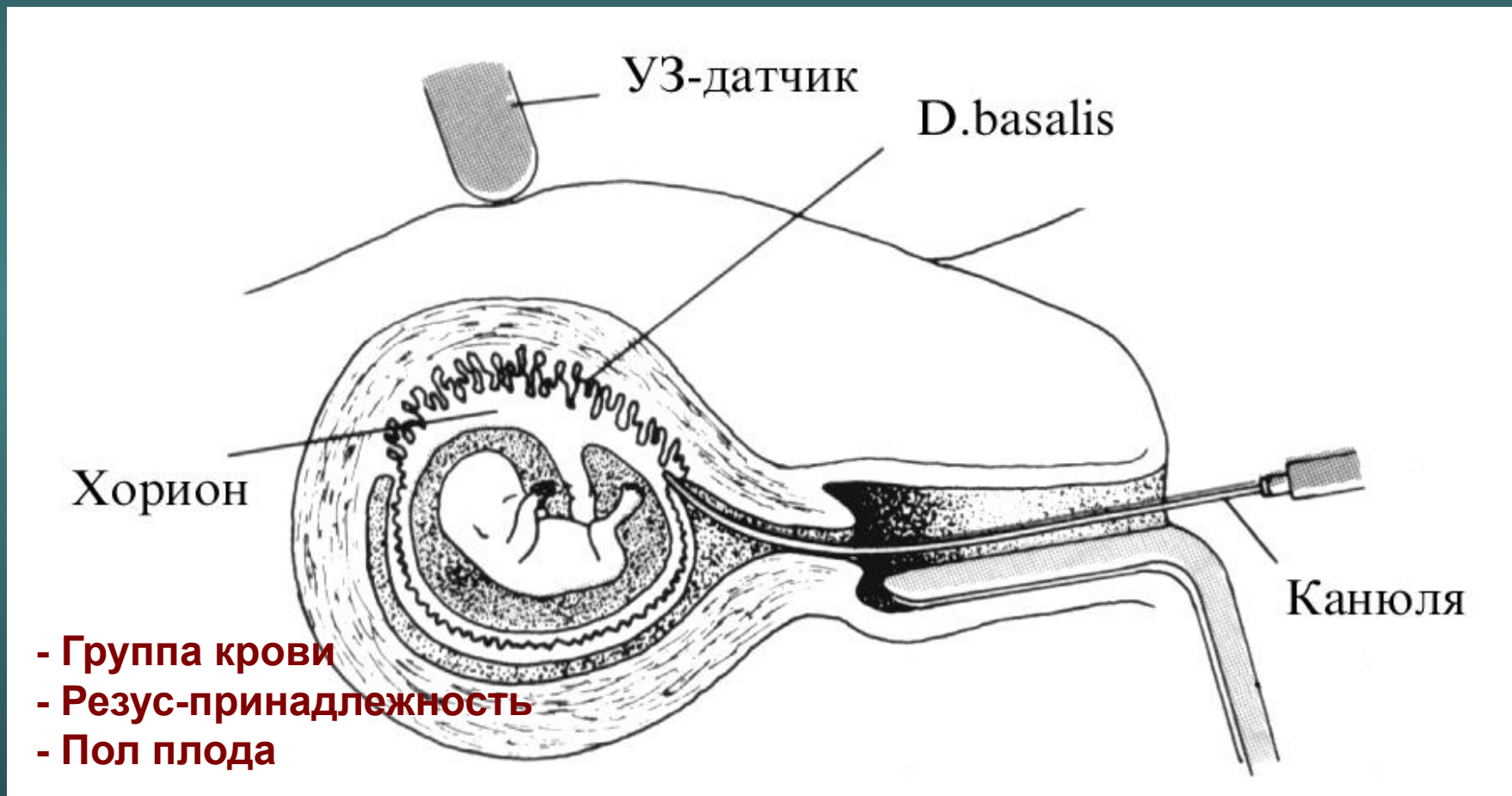
**Внутриутробное переливание  
крови**



- Генотип
- Гемоглобин
- Гематокрит
- Ретикулоциты
- Билирубин
- Количество белка

# ДИАГНОСТИКА Хорионбиопсия

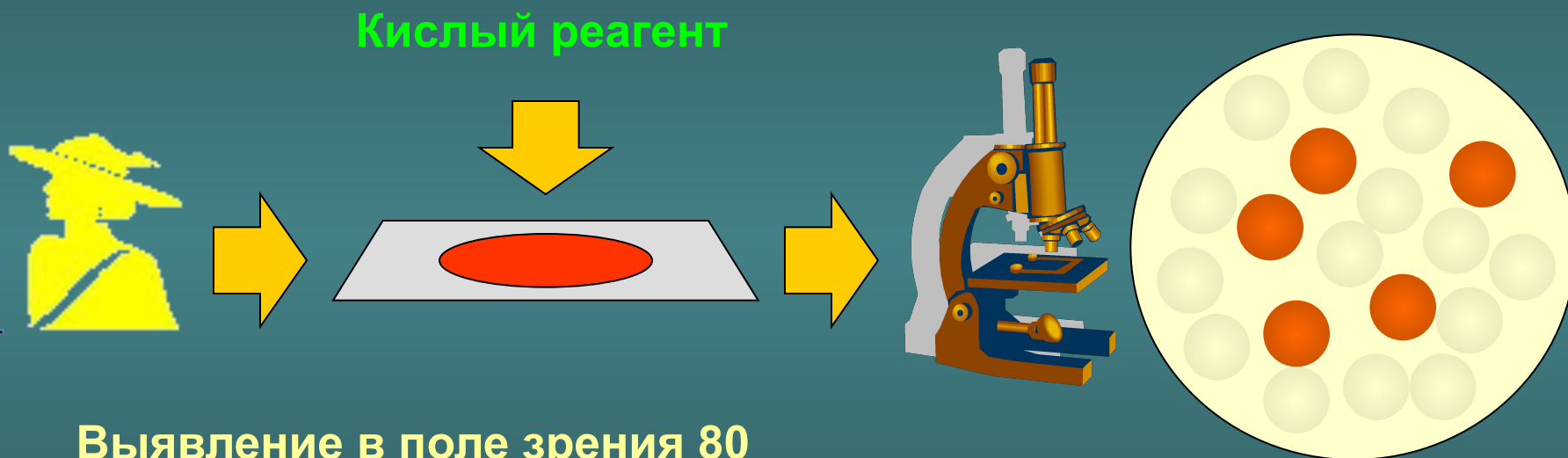
Rh





# ПРОБА КЛЕЙХАУЭРА-БЕТКЕ (KLEINHAUER-BETKE)

Rh



Выявление в поле зрения 80  
фетальных эритроцитов при  
50-кратном увеличении  
соответствует плодово-  
материнскому кровотечению в  
объеме 4 мл



HbA (взрослый)



HbF (фетальный)

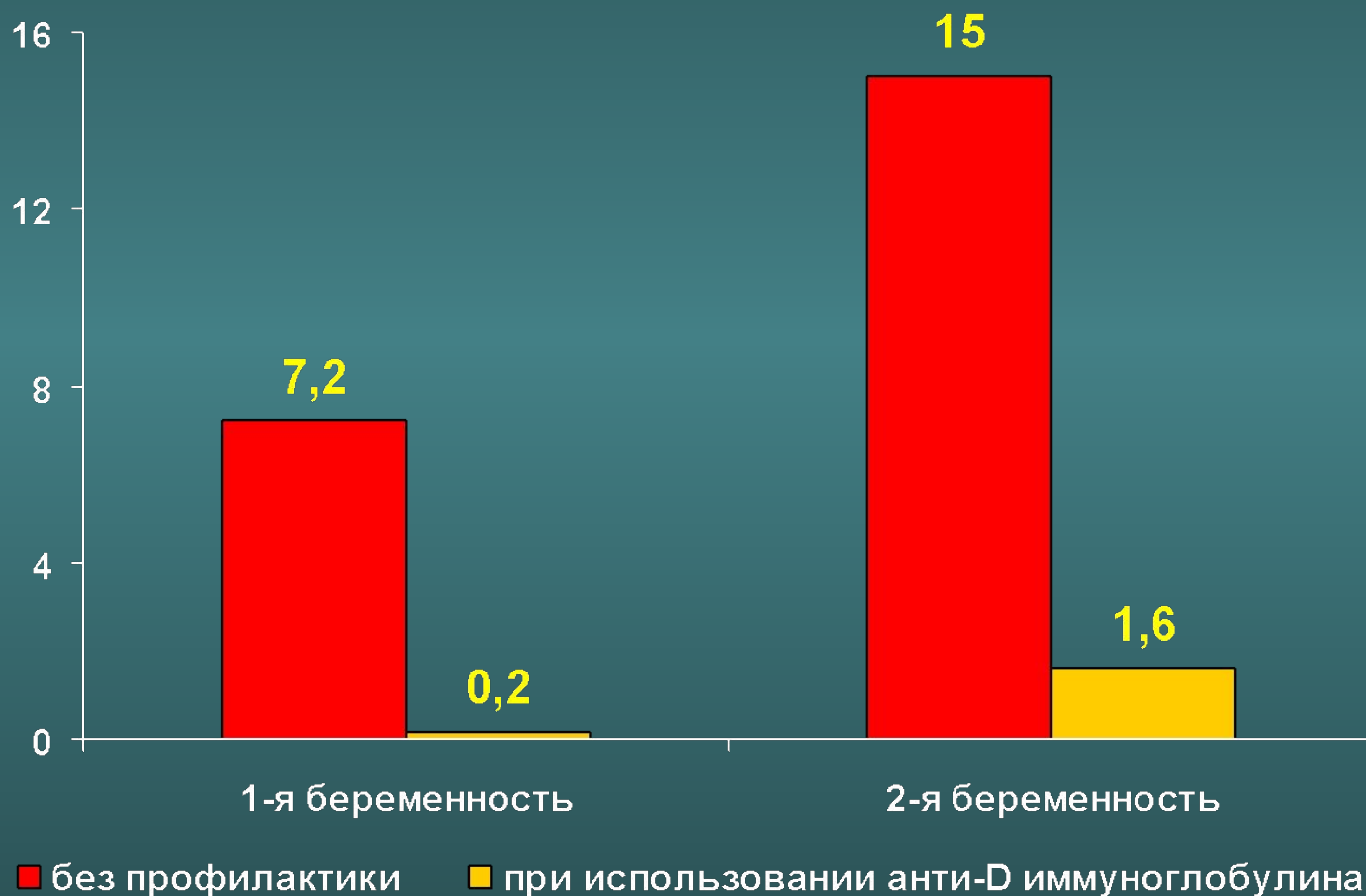
## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Rh

- = Неспецифическая десенсибилизирующая терапия, улучшение барьерной функции печени (глюкоза, аскорбиновая кислота, ККБ, диазолин, рутин, глюконат кальция)
- = Трансплантация кожного лоскута мужа («отвлечение» антител)
- = Снижение титра антител (плазмаферез, гемосорбция)
- = Введение эритроцитов в брюшную полость плода
- = **Внутриутробное переливание крови (кордоцентез)**
- = **Досрочное родоразрешение**

# РИСК РАЗВИТИЯ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ (%)

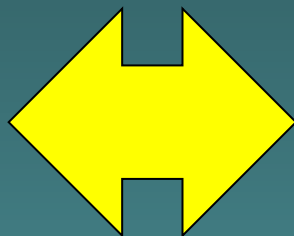
Rh



## ПРОФИЛАКТИКА

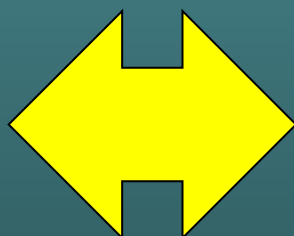
Rh

20 мкг (100 МЕ)



1 мл  
резус-положительных  
эритроцитов или  
2 мл цельной крови

300 мкг (1500 МЕ)



15 мл  
резус-положительных  
эритроцитов или  
30 мл цельной крови

В 99,4% случаев объем фетоматеринской  
трансфузии меньше 30 мл

## ДОЗЫ АНТИ-D ИММУНОГЛОБУЛИНА

Великобритания	100 мкг
Австралия	125 мкг
США	200-300 мкг
Европа	200-300 мкг
<b>Россия</b>	<b>300 мкг</b>

## ПРОФИЛАКТИКА

(введение стандартной дозы – 300 мкг –  
анти-D иммуноглобулина в течение 72 часов после...)

The logo consists of the letters 'Rh' in a bold, orange-to-yellow gradient font, set against a dark red-to-orange gradient background.

- = ...родов резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом без явлений сенсibilизации
- = ...аборта (искусственного и самопроизвольного)
- = ...внематочной беременности
- = ...пузырного заноса
- = ...инвазивных методов исследования (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез)
- = ...угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями
- = ...маточного кровотечения во время беременности
- = ...28-30 недель с целью антенатальной профилактики

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

- В сроках беременности **более 34 недель** пациентки с дельта ОП (оптической плотности) 450 нм в зоне III или уровне фетального гематокрита ниже 30%, а также с ультразвуковыми признаками водянки плода должны быть родоразрешены.
- В гестационном сроке **менее 34 недель** при аналогичных показателях требуется либо внутриматочная гемотрансфузия, либо родоразрешение.

# МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

- До 34 недель, если нет условий для проведения внутриматочных гемотрансфузий - назначается профилактика респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами в течение 48 часов.
- Родоразрешение может быть предпринято спустя 48 часов.



