

Istota konfliktu serologicznego i jego profilaktyka

The etiopathology and prophylaxis of serologic incompatibility

Celina Łepecka - Klusek¹, Anna B. Pilewska-Kozak¹, Krzysztof Wiktor¹,
Izabela Furmaga², Lechosław Putowski¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej

² studentka, kierunek: Położnictwo
Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

AUTOR DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. med. Celina Łepecka – Klusek
ul. Aleje Racławickie 23
20-059 Lublin

Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej

STRESZCZENIE

ISTOTA KONFLIKTU SEROLOGICZNEGO I JEGO PROFILAKTYKA

Konflikt serologiczny wiąże się z ryzykiem wystąpienia u płodu choroby hemolitycznej, a w zależności od stopnia jej ciężkości stanowi poważne zagrożenie dla prawidłowego rozwoju płodu i życia noworodka. Od momentu upowszechnienia profilaktyki konfliktu serologicznego obserwuje się znaczne zmniejszenie częstości występowania tego powikłania ciąży. Wiele czynników wpłynęło jednak na fakt, że nie udało się zupełnie wyeliminować tego problemu. Dotychczas nie wyjaśniono mechanizmu działania IgG anti-D, lecz można przyjąć, że efekt ochronny przed immunizacją uzyskuje się po osiągnięciu nadmiaru przeciwciał w porównaniu z ilością antygeny. Zmniejszenie częstości alloimmunizacji RhD jest prototypem skuteczności profilaktyki medycznej. Stosowanie IgG anti-D w 28. tygodniu ciąży nie jest objęte ogólnokrajowym standardem.

Słowa kluczowe: ciąża, konflikt serologiczny, profilaktyka

ABSTRACT

THE ETIOPATHOLOGY AND PROPHYLAXIS OF SEROLOGIC INCOMPATIBILITY

Serologic incompatibility composes the risk of fetus haemolytic disease occurrence. It can produce high risk for normal fetus development and newborn life conditions, depending on its severity. Decrease in frequency of the serologic incompatibility was observed with the popularisation of this pregnancy complication prophylaxis. However, there was a number of reasons influencing the fact that the problem has not been solved yet. The method of preventing immunisation was evolved on the basis of observation of the penetration of the foetus blood cells into the mother blood circulation system, and the conditions in which antibodies against Rh blood groups antigens are formed. The mechanism of IgG anti-D has not been explained yet. However, it can be assumed that the protective effect against immunisation is obtained when there is the excess of antibodies in comparison to the amount of antigen. Lowering the frequency of RhD alloimmunisation is the prototype of the effectiveness of medical prophylaxis. The use of IgG anti-D in the 28th-week pregnancy is not comprised by all-national standards.

Key words: pregnancy, serologic incompatibility, prophylaxis

WSTĘP

Konflikt serologiczny matczyno-płodowy oraz będąca jego następstwem choroba hemolityczna płodu i noworodka stanowi ważne zagadnienie w opiece położniczej. Koncepcję konfliktu serologicznego sformułowali w 1924 roku L. Hirszfeld i H. Zborowski. W 1940 roku Lendsteiner i Wiener wykryli antygen Rh, który w późniejszym czasie został nazwany jako antygen D z układu Rh. Odkrycie to umożliwiło w 1941 roku Levinowi opracowanie modelu etiopatogenetycznego choroby hemolitycznej. Pomimo poznania patogenezы oraz postępów w zakresie diagnostyki, profilaktyki i terapii, konflikt serologiczny od wielu lat niezmiennie stanowi przedmiot zainteresowania położniczków, neonatologów i hematologów. Upowszechnienie pro-

filaktyki i działania służby zdrowia ukierunkowane na zapobieganie immunizacji kobiet sprawiły, że na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się systematyczną tendencję spadkową w tym zakresie. Częstość występowania tej patologii obecnie szacuje się na około 0.2-0.3%. Najczęstszą przyczyną konfliktów serologicznych jest niezgodność w układzie Rh i immunizacja antygenem D (RhD). Obserwuje się także immunizację w zakresie pozostałych antygenów z układu Rh (C, E) oraz immunizacje spowodowane antygenami z układu ABO, Kell, Kidd, Duffy, Mns i antygenami K, k, Lu, Di. Istotne znaczenie w występowaniu tej patologii odgrywa wydłużony wiek rozrodczy kobiet, który wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem leczenia krwią, a co za tym idzie- zwiększoną możliwością

immunizacji. Na przestrzeni lat opracowano miarodajne metody diagnostyczne pozwalające na wczesne rozpoznanie konfliktu serologicznego. Obecnie coraz większą rolę przywiązuje się do metod diagnostyki nieinwazyjnej, które są bezpieczne dla matki i płodu przez co mogą być wielokrotnie powtarzane. Ważne jest aby kobiety ciężarne, u których istnieje ryzyko wystąpienia konfliktu serologicznego objąć specjalistyczną opieką w trakcie, której zostanie wdrożona odpowiednia profilaktyka [1, 2].

■ ISTOTA KONFLIKTU SEROLOGICZNEGO

Czynnikiem, który prowadzi do zaistnienia konfliktu serologicznego jest niezgodność serologiczna. Niezgodnością serologiczną – *Incompatibilitas serologica (IS)* – nazywamy obecność u partnera takich antygenów krwinkowych, których nie stwierdza się u ciężarnej [kobieta Rh (-), mężczyzna Rh (+)]. W odniesieniu do układu Rh jest to najczęściej obecność antygeny D u partnera kobiety Rh-ujemnej. Niezgodność immunologiczna jest bardzo obszernym terminem, dotyczy prawie wszystkich antygenów powierzchniowych. Występuje u wszystkich par lecz tylko u niewielkiej części par z niezgodnością serologiczną dochodzi do wystąpienia immunizacji, czyli stanu, w którym w surowicy ciężarnej występują przeciwciała skierowane przeciwko antygenom partnera, które mogą być obecne u płodu [3, 4].

Możemy wyodrębnić dwa stany, jakie mogą zaistnieć w grupie ciężarnych, u których wystąpiła immunizacja anty-D:

1. Konflikt serologiczny z płodem Rh-dodatnim (daje w rezultacie mniej lub bardziej nasiloną chorobę hemolityczną);
2. Konflikt serologiczny z płodem Rh-ujemnym (jest on wyłącznie immunizacją ciężarnej bez choroby hemolitycznej płodu).

Konflikt serologiczny (*Colisio serologia - CS*) jest chorobą płodu, a później noworodka, całkowicie bezobjawową u matki. Charakteryzuje się wytworzeniem przez matkę przeciwciał, które uszkadzają krwinki płodowe. Do konfliktu może dojść w każdej ciąży, w której matka i płód mają różne grupy krwi i pojawi się immunizacja matczyno-płodowa [3, 4].

Wg Oleszczuka możemy wyróżnić kilka postaci konfliktu serologicznego [5]:

- anty-K (układ Kell);
- anty-Fy (układ Duffy);
- anty-Jk (układ KIdd);
- anty-M, -S, -s, -U (układ MnSs);
- anty-Di (układ Diego);
- inne antygeny: AB, k, K, Lu.

Największym zagrożeniem dla płodu jest immunizacja w zakresie układu Rh. Układ Rh (*Rhesus*) obejmuje 6 genów występujących w różnych konfiguracjach w dwóch chromosomach. Wśród genów CDE i alleli cde o ekspresji czynnika Rh decyduje gen D. Jeżeli występuje gen D, wówczas ugrupowanie krwi jest Rh-dodatnie. Kobiety Rh-ujemne mogą zostać „uczulone” i wytwarzać immunoglobulinę anty-D [6, 7]. Stopień uczulenia zależy od czynników innych niż przechodzenie komórek płodu do

układu krążenia matki i efektywności stymulowania obcych antygenów. Czynnikiem tymi są [2]:

1. Wskaźnik występowania - stanowiący cechę indywidualną. Jedni mogą chorować ze znacznym nasileniem, inni wcale - niezależnie od wcześniejszego ryzyka.
2. Różnice w stopniu wywoływania odpowiedzi immunologicznej przez poszczególne antygeny.
3. Niski poziom transferu antygeny z organizmu płodu do matki, prawdopodobnie mający wpływ na zmniejszenie występowania i intensywności wytwarzania przeciwciał.
4. Niski poziom transferu z organizmu matki do płodu, mogący osłabić skutki działania przeciwciał matczyńskich w organizmie płodu.
5. Zmienność reakcji matczynej na różne stopnie niezgodności i inne występujące przeciwciała.
6. Różnice w wiązaniu przeciwciał matki z antygenami czerwonych krwinek płodu.

Uczulenie kobiety antygenami czerwonych krwinek prowadzi do wytworzenia pamięci immunologicznej. Organizm matki wytwarza przeciwciała tylko wtedy, gdy sam nie ma określonych antygenów i rozpoznaje je jako obce.

Najczęstszymi przyczynami immunizacji ciężarnej Rh-ujemnej w zakresie grup krwi są [3, 5, 7, 8]:

- transfuzja krwi niezgodnej grupowo;
- niezgodna grupowo ciąża i niezastosowanie profilaktyki konfliktu serologicznego;
- używanie zanieczyszczonego obcą krwią sprzętu do wstrzyknięć (parenteralne zażywanie narkotyków);
- heterohemoterapia.

Podczas wieloletnich obserwacji ustalono, że w każdej ciąży dochodzi do nikłego przechodzenia komórek płodu przez łożysko. Przeciek ten, czyli mikrotransfuzja płodowo-matczyna, zazwyczaj utrzymuje się na niewielkim poziomie przez całą ciążę, jednak nie przekracza objętości 0,1 ml. Graniczna objętość mikrotransfuzji płodowo-matczynej, której przekroczenie jest wystarczające do wytworzenia odpowiedzi immunologicznej, jest oceniana na 0,2-0,25 ml. Zwiększenie przecieku płodowo-matczynego może być spowodowane przez [3, 5, 7, 8, 10]:

- poronienie (naturalne lub sztuczne);
- poród (zwłaszcza gwałtowny i zabiegowy);
- cięcie cesarskie;
- zabieg Credego;
- ręczne wydobycie łożyska;
- przedwczesne odklejenie łożyska;
- łożysko przodujące z krwawieniem;
- wyłyżczkowanie jamy macicy;
- obrót zewnętrzny;
- stan przedrzucawkowy;
- krwawienia przedporodowe;
- diagnostyczne zabiegi wewnątrzmaciczne (biopsja trofoblastu, amniocenteza, kordocenteza);
- przesztykująca aspiracja kosmków łożyskowych;
- usunięcie ciąży ekotopowej;
- zaśniedział groniasty;
- tępy uraz brzucha ciężarnej.

Przeciek obcoantygenowych krwinek od płodu do matki ma najczęściej miejsce w trakcie porodu lub poronienia,

dłatego rozwój pełnoobjawowego konfliktu serologicznego ma miejsce w kolejnych ciążach.

Konsekwencją ekspozycji na obce antygeny jest zapoczątkowanie złożonej odpowiedzi immunologicznej, w wyniku której dochodzi do wytworzenia przeciwciał skierowanych mniej lub bardziej swoiście przeciwko danemu antygenowi. Pierwotna odpowiedź immunologiczna powoduje wytworzenie przeciwciał z klasy IgM, które nie mają zdolności przechodzenia przez barierę łożyskową. Natomiast wtórna odpowiedź powoduje wytworzenie przeciwciał IgG oraz IgE, IgD, IgA, jednak tylko immunoglobulina IgG ma znaczenie patogenne ponieważ dzięki swojemu małemu rozmiarowi posiada zdolność przechodzenia przez barierę łożyskową i łączenia się z antygenami D błony komórkowej krwinek czerwonych płodu, w wyniku czego błona komórkowa zostaje uszkodzona a erytrocyt ulega rozpadowi. Proces ten przebiega głównie w wątrobie i śledzionie płodu. Wykładnikiem przechodzenia przeciwciał do płodu może być ich stężenie w płynie owodniowym. Podstawowym mechanizmem transportu przeciwciał z organizmu matki do płodu jest transport aktywny. W pierwszym trymestrze ciąży przechodzenie przeciwciał do płodu jest niewielkie, ich większą ilość stwierdza się po 16 – 18 tygodniu ciąży. Przenikalność przeciwciał anti-D zwiększa się w miarę dojrzewania i starzenia się łożyska [7, 9].

PROFILAKTYKA KONFLIKTU SEROLOGICZNEGO

Wieloletnie stosowanie immunoprofilaktyki konfliktów RhD przyczyniło się znacznym stopniu do obniżenia częstości występowania tej patologii. Metodę zapobiegania immunizacji opracowano na podstawie obserwacji przenikania krwinek płodu do krwioobiegu matki oraz warunków, w jakich powstają przeciwciała skierowane przeciwko antygenom układu Rh. W profilaktyce konfliktu serologicznego stosuje się immunoglobulinę anti-D, która zapobiega immunizacji matki przez erytrocyty Rh-dodatniego płodu, poprzez neutralizację antygenów płodowych, które przedostały się do krążenia matki, zanim zostaną rozpoznane przez jej układ immunologiczny i zanim zostanie wytworzony mechanizm pamięci immunologicznej. Immunoglobulina anti-Rh nie chroni przed reakcją uczuleniową na inne antygeny Rh-dodatnie (c, C, e, E) [4, 6].

Profilaktykę konfliktu serologicznego dzielimy na [3, 6]:

1. Profilaktykę nieswoistą, tj:
 - przestrzeganie zasad transfuzjologii dotyczących przetaczania wyłącznie krwi zgodnej grupowo pod względem poszczególnych antygenów układu czerwinkowego;
 - używanie jednorazowego sprzętu do wstrzyknięć;
 - unikanie zbędnych kontaktów z obcą krwią;
2. Profilaktykę swoistą, czyli podanie immunoglobuliny anti-D.

Warunkiem do wdrożenia immunologicznej terapii konfliktu serologicznego jest brak przeciwciał anti-D w

surowicy Rh-ujemnej pacjentki i obecność antygeny D w krwinkach płodu.

Schemat podawania immunoglobuliny anti-D [5, 9]:

1. Podanie 50 µg IgG anti-D wszystkim kobietom (do 13 tygodnia ciąży) i 300 (w bardziej zaawansowanej ciąży), u których wystąpiło:
 - poronienie ciąży samoistne lub sztuczne;
 - wyłyżeczkowanie jamy macicy z powodu ciąży obumarłej;
 - operacja ciąży ekotopowej;
 - zaśniedział groniasty;
 - krwawienie z dróg rodnych w I trymestrze ciąży.
2. Podanie 300 µg IgG anti-D wszystkim kobietom, u których wystąpiło:
 - krwawienie w III trymestrze ciąży: przedwcześnie oddzielające się łożysko, łożysko przodujące (Jeśli udaje się utrzymać ciążę dłużej niż 12 tygodni od podania IgG anti-D, zalecane jest powtórzenie tej samej dawki);
 - wykonano amniopunkcję z innych wskazań, niż diagnostyka konfliktu serologicznego;
 - nastąpiło wewnątrzmaciczne obumarcie płodu;
 - kobieta doznała tępego urazu brzucha;
 - wykonano obrót zewnętrzny;
 - profilaktycznie: między 28 a 32 tygodniem ciąży;
 - po porodzie przed upływem 72 godzin.

Po urodzeniu dziecka kryteria do podania immunoglobuliny anti-D według Oleszczuka są następujące [5]:

- brak cech immunizacji matki- w surowicy krwi nieobecne przeciwciała anti-D;
- matka grupa krwi: Rh- ujemny;
- noworodek: czynnik Rh-dodatni;
- bezpośredni odczyn Coombsa ujemny we krwi pępowinowej lub, jeśli jest dodatni nie jest to uwarunkowane przeciwciałami anti-D.

Niepowodzenia w stosowaniu profilaktyki immunoglobuliną mogą być spowodowane [1, 2, 5]:

- zastosowaniem zbyt małej dawki w stosunku do ilości krwinek płodu w krążeniu matki;
- wytworzeniem przez kobietę utajonej, niewykrywalnej serologicznie, pierwotnej odpowiedzi immunologicznej jeszcze przed zastosowaniem IgG anti-D;
- obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko innym antygenom krwinkowym niż antygen D;
- podaniem dawki zbyt późno (immunoglobulina anti-D jest najbardziej skuteczna, gdy podaje się ją w czasie do 72 godzin po porodzie lub po narażeniu na działanie krwinek Rh-dodatnich);
- podaniem immunoglobuliny anti-D o nieodpowiedniej jakości (tzn. o słabej mocy), niemogącej się połączyć z odpowiednią ilością krwinek czerwonych płodu przeniesionych do organizmu matki.

PILOTAŻOWY PROGRAM PROFILAKTYKI KONFLIKTU W ZAKRESIE CZYNNIKA RH W PIERWSZEJ CIĄŻY

W 2004 Krajowi Konsultanci w Dziedzinach: położnictwa i ginekologii (*prof. dr hab. n. med. Stanisław Radwicki*) oraz transfuzjologii klinicznej (*Dr hab. n. med. Magda-*

lena Łętowska), we współpracy z Instytutem Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, rozpoczęli pilotażowy program profilaktyki konfliktu Rh w pierwszej ciąży. W myśl przyjętych założeń do programu mogą być zakwalifikowane ciężarne, które spełniają następujące kryteria [12, 13]:

- są Rh (-) ujemne;
- brak przeciwciał anty – Rh D w surowicy krwi ciężarnej;
- Rh (+) dodatni u partnera (partner wykonuje badanie odpłatnie, jeśli nie jest wykonane, ciężarna może zostać zakwalifikowana tylko na podstawie jej wyników badań).

Lekarz sprawujący opiekę nad ciężarną, kieruje ją w 26 tygodniu ciąży na: oznaczenie grupy krwi układu ABO i antygeny D z układu Rh (o ile nie zostało wcześniej wykonane) oraz na badanie obecności przeciwciał odpornościowych. Ciężarna jest zobowiązana zgłosić się z wynikami badań do lekarza w 28 tygodniu ciąży. Na ich podstawie zostaje zakwalifikowana do podania 2 ampulek 150 µg immunoglobuliny γ – anty D. Lekarz wypełnia wtedy pierwszą stronę „Karty profilaktyki konfliktu Rh D”. Jeśli lek został podany wcześniej (27 tydzień) lub później (29 – 30 tydzień) należy wpisać w karcie, w którym tygodniu to nastąpiło. Po podaniu leku ciężarna otrzymuje „Kartę profilaktyki konfliktu Rh D” wraz z informacją o obowiązku przekazania jej w Izbie Przyjęć Szpitala z chwilą zgłoszenia się do porodu. Dalej po upływie 6 miesięcy od daty porodu ciężarna jest zobowiązana zgłosić się na badanie kontrolne do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolęcznictwa.

Ośrodki prowadzące program zaopatrują się w preparat immunoglobuliny γ – anty D i „Kartę profilaktyki konfliktu Rh D” w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolęcznictwa nieodpłatnie. Lek należy przechowywać w lodówce (+ 2 do + 6 °C), nie wolno go zamrażać.

Ośrodek prowadzący program jest zobowiązany do przesyłania, co 6 miesięcy, list kobiet objętych profilaktyką wraz z adresem zamieszkania.

Program został wdrożony w województwach: podkarpackim, śląskim, lubuskim, pomorskim, warmińsko – mazurskim, kujawsko – pomorskim oraz na terenie miasta Radom, a od 1 lutego 2005 roku był prowadzony także w województwie lubelskim [12, 13].

Nie rozpowszechniono programu na cały kraj ze względu na to, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie był zainteresowany refundacją takiego postępowania. Obecnie stosowanie immunoglobuliny anty – D w czasie ciąży nie jest obowiązkowe. Jakkolwiek Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [14] zalecają, aby zaproponować podanie immunoglobuliny anty – D kobietom Rh ujemnym bez obecnych u nich przeciwciał anty – D w 28 – 30 tygodniu ciąży. Ciężarna sama wykupuje lek przepisany przez lekarza. Jakkolwiek nie wszystkie kobiety decydują się na tego rodzaju profilaktykę, ze względu na wysokie dla nich koszty.

PIŚMIENNICTWO

1. Lankiewicz B, Żupańska B. Znaczenie przeciwciał innych niż anty-D w chorobie hemolitycznej płodu i noworodka. *Gin. Pol.* 2003; 74 (1): 48-54.
2. Wielgoś M. Konflikt serologiczny matczyno-płodowy oraz choroba hemolityczna w wyniku immunizacji antygenami innymi niż RhD. *AM Warszawa* 2003, s.7-21.
3. Bręborowicz G. H. Położnictwo i ginekologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 103-111.
4. Wielgoś M, Szaflik K, Bartkowiak R. Konflikt serologiczny i choroba hemolityczna płodu. *Ginekol. Dypl.* 2008; Wyd. spec.: 130-131.
5. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Wydawnictwo BiFolium, Lublin 2006, 66-73.
6. Czajkowska M, Gałązka I, Tabor E, i wsp. Profilaktyka konfliktu serologicznego. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2006; 60 (6): 544-547.
7. Zamłyński J, Bodzek P, Olejek A, i wsp. Wyniki opieki perinatalnej nad ciężarną z konfliktem serologicznym w materiale klinicznym. *Gin. Pol.* 2000; 71 (6): 514-518.
8. Bodzek P, Olejek A. Konflikt serologiczny w zakresie czynnika Rh – diagnostyka i leczenia. *Lekarz* 2005, dodatek pt. Choroby kobiece, 23-35.
9. Gąszewska M. Serologiczna diagnostyka konfliktu Rh i ABO. *Bad. Diagn.* 2001; 7(4): 29-31.
10. Martius G, Breckwoldt M, Pfeleiderer A. *Ginekologia i Położnictwo*. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 1997, 155-163.
11. Cerrato P. L. Już wkrótce walka z konfliktem serologicznym na tle czynnika Rh stanie się o wiele łatwiejsza. *Ginekol. Dypl.* 2006; 8(46): 58-63.
12. Chazan B. Profilaktyka konfliktu serologicznego Rh w czasie ciąży. Wytyczne Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Warszawa 10.01.2001.
13. Pilotażowy Program Profilaktyki Konfliktu Rh w Pierwszej Ciąży. Warszawa, 4 maja 2004 roku.
14. Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym przebiegu. *Ginekol. Dypl., Wydanie Specjalne*, 2008, 197 – 199.

Praca przyjęta do druku: 18.04.2011

Praca zaakceptowana do druku: 25.04.2011