

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної лабораторної діагностики

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: "Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини"

Виконав: здобувач вищої освіти 2 курсу 3 групи спеціальності «224 Технології медичної діагностики та лікування» освітньої програми «Лабораторна діагностика»

Яна ЛЕВЧЕНКО

Керівник: завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, доктор біологічних наук, професор Римма ЄРЬОМЕНКО

Рецензент: завідувач кафедри біологічної хімії, доктор біологічних наук, професор Віра КРАВЧЕНКО

Харків-2024 рік

АНОТАЦІЯ

Яна ЛЕВЧЕНКО. Кваліфікаційна робота на тему: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини»

Метою роботи є вивчення особливостей перебігу несумісності крові матері та плода за резус-належністю, факторів ризику та діагностики імунконфліктної вагітності. Тому актуальним та доцільним є удосконалення алгоритмів ранньої діагностики ускладнень резус-конфлікту матері та дитини.

Кваліфікаційна робота викладена на 43 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 1 розділу власних експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 34 літературних джерела, з яких 26 – вітчизняних та 8 – іноземних авторів. Робота містить 5 таблиць та 9 рисунків.

Ключові слова: вагітність, резус-конфлікт, гемолітична хвороба, клінічна лабораторна діагностика, антирезусний імуноглобулін.

SUMMARY

Yana LEVCHENKO. «Changes in laboratory parameters in case of rhesus-conflict between mother and child»

The purpose of the work is to study the peculiarities of the course of the incompatibility of the blood of the mother and the fetus according to the rhesus group, risk factors and diagnosis of immunoconflict pregnancy.

The qualification work is presented on 43 pages of the printed text and consists of an introduction, a review of the literature, 1 section of own experimental research, conclusions and a list of used literary sources, which contains 34 – sources, from which 26 domestic and 8 – foreign authors. The work contains 5 tables and 9 figures.

Key words: pregnancy, Rhesus conflict, hemolytic disease, clinical laboratory diagnosis, anti-Rhesus immunoglobulin.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ ТА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ПРИ РЕЗУС-КОНФЛІКТІ (Огляд літератури).....	8
1.1. Особливості етіопатогенезу та клінічної маніфестації за умов резус-конфлікту.....	8
1.2. Клініко-лабораторні підходи ранньої діагностики резус-конфлікту у породіллі.....	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	21
2.2. Методи дослідження.....	23
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ АГЛЮТИНАЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОВНИХ ТА НЕПОВНИХ РЕЗУС-АНТИТІЛ У ВАГІТНИХ ЖІНОК...	32
3.1. Вивчення груп крові та Rh-фактору в породіллі та новонароджених різними лабораторними методами.....	32
3.2. Дослідження рівня загального білірубіну в пуповинні крові новонароджених.....	35
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	40
ДОДАТКИ	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Аг	—	антигени;
АЕА	—	антиеритроцитарні антитіла;
Ат	—	антитіла;
ВООЗ	—	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я;
ГБЕ	—	гостра білірубінова енцефалопатія
ГХН	—	гемолітична хвороба новонародженого;
ГХП	—	гемолітична хвороба плода;
ЗАК	—	загальний аналіз крові
НБ	—	непрямий білірубін;
ОПК	—	обмінне переливання крові;
ОЦНВ	—	оптична щільність навколоплодових вод;
ПАГТ	—	прямий антиглобуліновий тест
РЕС	—	ретикуло-ендотеліальна система
ФТ	—	фототерапія;
ЯЖ	—	ядерна жовтяниця;
ФМК	—	фетоматеринський крововилив;
ЦНС	—	центральна нервова система.

ВСТУП

Актуальність теми. Проблеми зі здоров'ям потомства викликані різноманітними факторами, своєчасна діагностика та профілактика перинатальної патології під час вагітності має важливе соціально-медичне значення для захисту плода та новонародженого. З першого тижня вагітності, між плодом і організмом матері можливе виникнення складного імунного зв'язку, який має вагоме значення для розвитку дитини. У багатьох випадках резус-несумісність між матір'ю та плодом призводить до важкої внутрішньоутробної та післяпологової захворюваності та смертності.

Резус-фактор вважається позитивним, якщо у людини присутній антиген, що міститься в мембранах еритроцитів (85% населення світу), і негативним, якщо його немає (15% населення світу) [16]. Визначення групи крові вагітної жінки та батька майбутньої дитини, відіграють важливу роль в оцінці ризику захворюваності. Дитина успадковує резус-фактор від одного з батьків, він визначається ще в утробі, коли починається формування кровоносної системи. Резус-конфлікт можливий, якщо мати резус-негативна, а дитина – резус-позитивна. У першому триместрі виробляються тільки антитіла, тому плід не страждає. Однак при наступних вагітностях вже синтезовані антитіла можуть проникати в плаценту і руйнувати еритроцити дитини, викликаючи гемолітичну хворобу плода (ГХП) та новонародженого (ГХН). При таких станах підвищується рівень білірубіну, виникає збільшення печінки, анемія і можливе ураження головного і спинного мозку. За показниками МОЗ в Україні реєструється 7,5% випадків на 1000 живих новонароджених. У всіх регіонах щорічно стабільно реєструються випадки перинатальних втрат і посідає 2-е місце серед причин мертвонародженості [2, 11, 13, 30].

Таким чином, всім резус-негативним жінкам після народження резус-позитивної дитини вводять імуноглобулін Rh0(D). Завдяки своєчасному скринінгу з використанням сучасних методів лабораторної діагностики є можливість своєчасно проводити профілактичні заходи, які дозволяють оцінити розвиток плоду і вчасно помітити ознаки резус-несумісності.

Мета дослідження – дослідити та проаналізувати результати клініко-лабораторних досліджень при резус-конфлікті.

Завдання дослідження :

1. Провести літературний патентний пошук існуючих даних вітчизняних та зарубіжних клінічних досліджень щодо алгоритмів патогенезу імунного конфлікту, особливостей патології та її діагностики.

2. Дослідити лабораторні показники в плазмі крові хворих дітей на ГХН

3. Проаналізувати та узагальнити результати комплексного клініко-лабораторного дослідження при резус-конфлікті матері та плоду.

Об'єкт дослідження - резус-конфлікт матері та дитини.

Предмет дослідження – клінічний аналіз крові, біохімічні показники, титр резусних антитіл, проба Кумбса.

Методи дослідження – клініко-лабораторні, біохімічні, імунологічні та статистичні дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Сучасні методи клініко-лабораторної діагностики дозволяють проводити раннє прогнозування розвитку гемолітичної хвороби новонароджених з метою профілактики її тяжких ускладнень. Підтверджено високу інформативність, специфічність, чутливість, імунологічних методів в діагностиці резус-конфлікту породілля.

Апробація результатів досліджень на науково-практичних конференціях. Результати кваліфікаційної роботи представлені на науково-практичній конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів: «Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи», м. Харків, 22 листопада 2023 р.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 43 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 34 джерела, з яких 26 – вітчизняних та 8 – іноземних авторів. Робота містить 5 таблиць та 9 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ ТА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ПРИ РЕЗУС- КОНФЛІКТІ (Огляд літератури)

Загато десятків років гемолітична хвороба плода та новонароджених була причиною інвалідизації та смерті тисяч дітей по всьому світу щорічно, і Україна не є виключенням у цій статистиці. Та медицина змінюється. Чи не щодня відбувається все більше і більше нових відкриттів, які дозволяють по-новому поглянути на відомі проблеми з іншого боку. Це стосується і резус-конфлікту. З'явилась можливість визначення групи та резус-належності крові плода неінвазивним методом вже з 8 тиж гестації. Високочутливі апарати ультразвукової діагностики експертного класу дозволяють діагностувати гемолітичну анемію на ранніх етапах. Стало можливим внутрішньоутробне замінне переливання крові. Почали надавати висококваліфіковану комплексну допомогу дітям одразу після народження, що значно підвищило відсоток виживання новонароджених з гемолітичною хворобою.

1.1 Особливості етіопатогенезу та клінічної маніфестації за умов резус-конфлікту

Ізоімунізація (іmunний конфлікт) – гуморальна імунна відповідь на еритроцитарні антигени (Ag) плода Rh-групи, включаючи Cc, Dd і Ee (кодуються Rh-алелями). Антитіла (At), які утворилися, проникаючи через плаценту, викликають екстраваскулярний гемоліз та анемію, що призводить до розвитку еритробластозу плода. Ізоімунізація відбувається у відповідь на внутрішньоутробну кровотечу, коли достатня кількість еритроцитів плода потрапляє в кров матері, або при переливання крові, яка несумісна з цим антигеном. Імовірність алоімунізації прямо пропорційна кількості несумісної

крові, яка потрапляє в кров матері. 0,1 мл вважається мінімальною кількістю крові, необхідною для початку імунізації. Сенсibilізація у жінок також може виникнути після штучного аборт, викидня або позаматкової вагітності. Розвитку ресенсибілізації сприяють ускладнення вагітності (загроза переривання вагітності, преєклампсія), вірусні інфекції (герпес, цитомегаловірус), екстрагенітальні захворювання матері, що порушують цілісність ворсин хоріона. Доцільно провести тест на резусні антитіла у вагітних жінок з анамнезом повторного викидня та внутрішньоутробної смерті плода. Рекомендується, щоб резус-негативні жінки проходили скринінг на антитіла під час першого антенатального обстеження під час кожної вагітності [1, 3, 8, 18, 35].

У разі виявлення анти-Rh(D) антитіл жінку слід направити на додаткові дослідження, які дозволяють спрогнозувати ризик гемолітичної хвороби плода та новонародженого (ГХПН) і вжити заходів для діагностики та лікування тяжкої анемії дитини.

Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) – захворювання, обумовлене несумісністю крові матері та плода за різними антигенами, що є в крові у плода, які успадковуються від батька та відсутні в крові матері. Профілактика гемолітичної хвороби плода (ГХП) та ГХН при резус-несумісній вагітності не вважається вирішеною. В Україні ГХН та ГХП зустрічаються з частотою 7,4% на 1000 новонароджених. Перинатальні втрати, пов'язані з ГХН стабільно реєструються щороку [9, 17].

Найчастіше ГХН виникає при несумісності матері та дитини за антигенними системами резус і АВО:

1. Резус-конфлікт виникає при вагітності резус-негативної жінки резус-позитивним плодом.
2. АВО-конфлікт спостерігається при О (I) групі крові у матері і А (II) або В (III) у плода.
3. В разі подвійної несумісності за системами резус та АВО одночасно (тобто мати О(1) Rh-негативна, дитина А (II) чи В (III) Rh-позитивна), ГХН,

як правило, виникає за системою АВО.

Встановлено, що антигенна система резус складається із 6 основних антигенів (синтез їх визначає 3 пари генів), які позначають або C,c; D,d; E,e (термінологія Фішера), або Rh', hr', Rho, hro; Rh'', hr'' (термінологія Віннера).

Резус-позитивні еритроцити містять D-фактор (Rh-фактор, за термінологією Віннера). А так звані резус-негативні еритроцити його не містять, хоча в них є обов'язково інші антигени системи резус. Існування а-антигену не доведено, антитіла до нього не виявлено і коли кров вважають Rh-негативною, це значить, що відсутній D-антиген [9, 17].

D-антиген ліпопротеїн, який розташований на внутрішній поверхні плазматичної мембрани, тоді як АВ-антигени - на зовнішній.

Антиген D є сильним антигеном і проникнення Rh-позитивних еритроцитів у кровоток організму з Rh-негативною кров'ю може призвести до ізоімунізації, тобто утворенню антиантитіл. Випадки виникнення ізоімунізації проти іншого неповного антигену резус-системи, наприклад проти C чи E зустрічаються значно рідше [2, 13].

Патогенез конфлікту по системі резус. Еритроцити плода регулярно визначаються у кровотоці матері, починаючи з 16-17 тижнів вагітності. Безпосередньо перед пологами фетальні еритроцити можна знайти в крові 75% вагітних, але, як правило, їх кількість незначна – 0,1-0,2 мл. Найбільша трансплацентарна трансфузія відбувається під час пологів - це близько 3-4 мл крові плода. Еритроцити плода, що містять D-антиген, проникають у кровоток матері (її еритроцити не містять цього антигену) і викликають спочатку синтез Rh-антитіл, які належать до імуноглобулінів класу M, і не проникають через плаценту. Далі синтезуються імуноглобуліни класу G, які вже можуть проникати через плаценту. Під час вагітності через малу кількість еритроцитів плода та через активність імуносупресивних механізмів первинна імунна відповідь у матері знижена. Але після народження дитини і у зв'язку з великою кількістю еритроцитів дитини у кровотоці матері, які проникли під час пологів, та через припинення

імуносупресії, відбувається активний синтез резус-антитіл. Ці антитіла і будуть забезпечувати розвиток конфлікту при наступних вагітностях [2, 13].

Патогенез конфлікту по АВО-системі. В плазмі крові здорової людини є природні антитіла (ізогемантитіла), які індукуються до неіснуючих в організмі антигенів. Тобто, у людини з 0(1) групою крові - а- та В-ізогемаглютиніни, з А(II) В-гемаглютиніни, В(III) α-гемаглютиніни. Ці антитіла індукуються у 2-3-місячного плоду в зв'язку із контамінацією кишкового тракту мікрофлорою.

Так, відомо, що *E. coli* містить антигени, подібні до В-антигену, *Shigella* та *Salmonella*, як до антигену а, так і до в-антигену еритроцитів. Але плід не синтезує антитіла проти "власного" антигену. 9 Починаючи з 9 тижнів внутрішньоутробного розвитку еритроцити плода можуть потрапляти в кровоток матері, та у випадку несумісності за АВО-системою ініціювати продукцію антигрупових антитіл. Природні антитіла у жінок з О (I) групою крові - а- та в-аглютиніни, належать до імуноглобулінів класу М. Вони через плаценту не проникають. Імунні анти-А та анти-В антитіла, які можуть проникати через плаценту та обумовлювати позитивну пряму пробу Кумбса, належать до Ig G (точніше до Ig G₂). Але вони є аглютинінами і не викликають гемолізу. До гемолізу призводять Ig G₁ та Ig G₃. Достовірно відомо, що наявність та титр анти-А- і анти-В-алоантитіл не визначає ймовірність розвитку та важкості гемолітичної хвороби новонароджених. Антиеритроцитарні алоімунні антитіла проникають до плода тривало і інтенсивно протягом вагітності до початку пологової діяльності, то розвивається внутрішньоутробна мацерація плода чи набрякова форма ГХН. Але у більшості випадків плацента утримує антитіла і запобігає їх проникненню до плода. Під час пологів бар'єрні властивості плаценти різко порушуються і материнські ізоантитіла поступають до плода. Це пояснює відсутність жовтяниці при народженні і появу її в перші години чи дні життя дитини. Досліджується роль гіперчутливості сповільненого типу в патогенезі ГХН. Встановлено, що у дітей з ГХН має місце підвищена кількість

аутогемолізуючих клітин в крові, активація Т-лімфоцитів. Вважають, що набрякова форма ГХН обумовлена материнськими Т-кіллерами, які проникають до плода і викликають реакцію "трансплантат проти хазяїна", та материнськими антитілами до тканин плода. В генезі гіпербілірубінемії важливе значення має не лише активний гемоліз, але й дефект функції печінки (перш за все кон'югаційних систем), типовий для всіх новонароджених цього віку і значніше виражений при ГХН. Значну роль у розвитку ізоімунного конфлікту відіграє стан здоров'я матері, характер перебігу попередніх вагітностей (якщо вони були), перебіг теперішньої вагітності; за умов її ускладнення збільшується проникність плаценти для плодових еритроцитів, що може призвести до сенсibilізації первинно несенсибілізованої Rh-негативної жінки. Разом з тим, майже 10-15% Rhнегативних жінок не виробляють Ig G-анти-Rh-антитіла навіть при повторному контакті з Rhпозитивними еритроцитами. До розвитку ГБН за Rh-чинником приводить попередня справжній вагітності сенсibilізація Rh-негативної матері до резус-антигену. До чинників, що сприяють імунізації, відносять: медичний аборт; мимовільний викидень; позаматкову вагітність; пологи (передчасні й термінові); інвазивні діагностичні методики (амніоцентез, кордоцентез, хоріонбіопсію); загроза переривання вагітності.

У патогенезі імунологічного конфлікту між матір'ю і плодом можна виділити 3 етапи [2, 13]:

1. Ізоімунізація матері за ізоантигенної несумісної вагітності, переливанні несумісної крові або пересадці тканин.
2. Утворення ізоантитіл.
3. Ізоімунологічний конфлікт, ушкодження плоду.

Нині відомі 3 види Rh-антитіл, що утворюються в сенсibilізованому організмі людей із Rh-негативною кров'ю:

1. Повні антитіла або аглютиніни характеризуються здатністю аглютинувати еритроцити, розміщені в сольовому середовищі. Внаслідок своїх розмірів вони не проникають через плацентарний бар'єр.

2. Неповні або блокувальні антитіла реагують з еритроцитами в колоїдному середовищі (у сироватці, альбуміні). Їх відносять до класу Ig G і Ig A. Ці антитіла мають набагато меншу молекулярну масу і легко проникають через плацентарний бар'єр.

3. Приховані - цей вид антитіл відносять до неповних. Трапляється з частотою близько 5% Rh-сенсibiliзованих людей. Усі ці Rh-антитіла є однією з форм сироваткового білка-глобуліну і можуть розміщуватися в сироватці крові як разом, так і окремо. Про кількість антитіл роблять висновок за їх титром. У той самий час рівень титру антитіл у сироватці крові матері має значення для розвитку форми гемолітичної хвороби, але не завжди визначає тяжкість захворювання. Визначення повних і неповних антитіл проводять за допомогою проби Кумбса.

Тяжкість ушкодження плоду залежить від ряду моментів: ступеня ушкодженої дії, їх кількості (титр), тривалості дії, ступеня проникності плаценти, компенсаторних можливостей плоду [2, 13].

Неповні антиеритроцитарні антитіла ушкоджують мембрану еритроцитів, сприяючи підвищенню її проникності та порушенню обміну речовин. Змінені під дією антитіл еритроцити активно захоплюються макрофагами і передчасно гинуть. Утворена під час лізису еритроцитів велика кількість непрямого білірубіну призводить до гіпербілірубінемії. Головним пошкоджуючим фактором при ГХН є ускладнення підвищеного гемолізу - гіпербілірубінемія з некон'югованим білірубіном [4, 9].

Гемоліз еритроцитів при ГХН відбувається у макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку. А при важких формах захворювання гемоліз може бути і внутрішньосудинним. Неповні антиеритроцитарні антитіла, які належать до Ig G, пошкоджують мембрану еритроцита, підвищують її проникливість і порушують обмін речовин в еритроциті. Ці змінені під дією антитіл еритроцити активно захоплюються макрофагами вище названих органів і передчасно гинуть. При цьому утворюється велика кількість непрямого білірубіну, розвивається гіпербілірубінемія. Якщо гемоліз не дуже

інтенсивний при невеликій кількості материнських антитіл, які проникають до плода, то Печінка досить активно знешкоджує непрямий білірубін, і у дитини в клінічній картині ГХН домінує анемія при відсутності чи мінімальній вираженості жовтяниці [1, 3].

Гіпербілірубінемія з підвищенням рівню непрямого білірубіну призводить до ураження різних органів і систем (головного мозку, печінки, нирок, легень, серця і т.п.). При цьому провідне клінічне значення має ураження ядер основи мозку. Максимально вираженим є профарбування базальних гангліїв, блідої кулі, каудальних ядер, шкаралупи чечевидного ядра. Рідше спостерігаються зміни звивин гіпокампу, мигдаликів мозочку, деяких ядер зорового бугра.

Внутрішньоутробну гемолітичну хворобу класифікують на:

- гемолітичну анемію без жовтяниці і водянки (анемічна);
- гемолітичну анемію з жовтяницею (жовтянична);
- гемолітичну анемію з жовтяницею та водянкою (набрякова).

Епідеміологічні дані з урахуванням форми ГХН наведено на рисунку 1.1.



Рис. 1.1. Клінічні форми ГХН

Анемічна форма. У новонароджених зустрічається у 20 % з гемолітичною хворобою характеризується легким перебігом, блідість шкіри та видимих слизових оболонок, млявість, повільне збільшення маси тіла,

легка гепатоспленомегалія. Нормо- і гіпохромна анемія з ретикулоцитозом і нормобластозом [1, 3].

Набрякова форма. Важкий перебіг, смертність майже 100%. Найчастіше трапляється у дітей від 3-5 вагітності з обтяженим акушерським і трансфузійним анамнезом. При ультразвуковому дослідженні плода характерна поза Будди, збільшення маси плаценти. Характерні симптоми: генералізований набряк, наявність вільної рідини в серозних порожнинах, тяжка хронічна анемія з вторинною гіпоксемією, тромбоцитопенія. Основна причина смерті – серцева недостатність [1, 3, 8].

Утворені антитіла проходячи через плаценту, потрапляють в кровотік плода, відбувається гемоліз еритроцитів, що в майбутньому призводить до розвитку анемії, компенсаторної гіперплазії кровотворних тканин. Порушення обміну білірубіну відбувається внаслідок посиленого гемолізу, якому сприяє ферментативна недостатність у печінці плода та новонародженого. Кількість вільного білірубіну в крові плода починає збільшуватися, що є наслідком розвитку гіпербілірубінемії, яка клінічно проявляється жовтяницею. Надмірний гемоліз призводить до вивільнення біологічно активних речовин, тромбогенних та фібринолітичних ферментів. Підвищені концентрації вільного білірубіну токсично впливають на багато функцій клітин і тканин плоду та новонародженого. Руйнування великої кількості комплексів антиген-антитіло сприяє утворенню тромбогенних речовин, що призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Утворення мікротромбів призводить до порушення мікроциркуляції, появи кровоточивості і набряку в тканинах [1, 4, 19].

Клінічна маніфестація ГХН має прямий кореляційний зв'язок зі змінами клініко-лабораторних показників новонародженого (рис. 1.2).

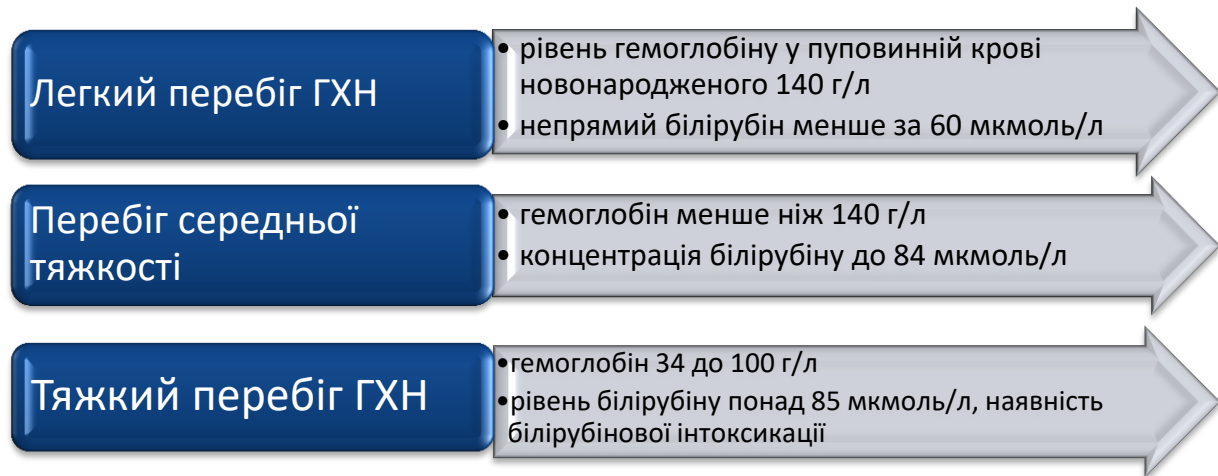


Рис. 1.2. Критерії ступеня тяжкості гемолітичної хвороби

1.2. Клініко-лабораторні підходи ранньої діагностики резус-конфлікту у породіллі

У рекомендаціях Канадського товариства акушерів та гінекологів (SOGC, 2018), Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (FIGO, 2021), Австралійського національного управління крові (2021) висвітлені основні підходи до вирішення даного питання. Рекомендується всім резус-негативним жінкам пройти скринінг на наявність антитіл під час першого пренатального відвідування жіночої консультації при кожній вагітності. Аналіз крові є недорогим і досить точним методом діагностики. У випадку, якщо виявлені анти-Rh(D)-антитіла, необхідно скерувати жінку на той рівень надання допомоги, де будуть доступні втручання для прогнозування ризику ГХП та новонародженого, а також діагностики та лікування тяжкої анемії плода. Серед факторів ризику, які стосуються даної вагітності, на особливу увагу заслуговують: ранній нестабільний високий титр антитіл, ймовірність розвитку фетоматеринської кровотечі, ехоскопічні ознаки гіпердинамічного типу кровообігу плода (потовщення/набряк плаценти, багатоводдя, тахікардія, трикуспідальна регургітація) та екстрамедулярного кровотворення (збільшення розмірів селезінки, печінки, окружності живота плода). «Золотим стандартом»

діагностики ге-молітичної анемії середнього/тяжкого ступеня є прискорення пікової систолічної швидкості кровотоку у середній мозковій артерії плода ($> 1,5 \text{ MoM}$).

Резус-негативні жінки, які мають позитивний результат скринінгу на антирезусні антитіла, не повинні отримувати антирезусний імуноглобулін, адже він не ефективний після того, як відбулася алоїмунізація до резус-антигену. Резус-негативні жінки з негативним результатом скринінгу на антирезусні антитіла і виношують плід, який є або може бути резус-позитивним, є кандидатами на введення антирезусного імуноглобуліну. Можливі такі етапи профілактики резус-конфліктів:

- антенатальна профілактика у 28–34 тиж вагітності;
- післяпологова профілактика, якщо новонароджений резус-позитивний;
- профілактика ускладнень вагітності, пов'язаних з допологовими фетоматеринськими кровотечами.

Антенатальна профілактика на 28–34 тиж вагітності.

Резус-негативні жінки обов'язково проходять повторний скринінг на наявність антитіл у 28 тижні гестації, який допомагає виявити ту незначну кількість жінок, які алоїмунізувались в інтервалі з моменту першого скринінгу. Якщо у жінки з'явилися антирезусні антитіла, то антенатальна профілактика їй не показана. Усім іншим резус-негативним жінкам рекомендують введення однієї дози антирезусного імуноглобуліну 300 мкг (1500 МО) в інтервалі між 28 та 32 тиж гестації, а також можливі варіанти двократного введення у термінах гестації 28 тиж та 34 тиж у половинній дозі або повній дозі двічі у кожному із зазначених термінів гестації. Післяпологова профілактика.

Антирезусний імуноглобулін слід вводити неалоїмунізованим резус-негативним жінкам протягом 72 год після пологів у випадку народження резус-позитивного немовляти. Доза 300 мкг антирезусного імуноглобуліну достатня для захисту від алоїмунізації матері з фетоматеринською трансфузією, що відповідає 15 мл еритроцитів плода (або 30 мл резус-

позитивної цільної крові плода). Під час пологів шляхом кесарева розтину, вагінальних оперативних пологів, пологів, ускладнених кровотечею, інструментальною ревізією порожнини матки, ручним відділенням та видаленням плаценти, іншими акушерськими станами, є ризик потрапляння більшої кількості плодових еритроцитів у кровотік матері. Це потребує введення більшої дози антирезусного імуноглобуліну для їхньої інактивації. Саме тому необхідно визначати об'єм плодово-материнської кровотечі.

Для оцінювання об'єму фетоматеринської трансфузії рекомендовано використовувати тест Клейхауера–Бетке. Цим тестом визначається відсоток ембріональних клітин у материнському кровообігу шляхом підрахунку кількості еритроцитів плода у мазку крові матері.

Через 24 год після того, як була уведена загальна доза, рекомендовано провести непрямий тест Кумбса для оцінювання ефективності антирезусного імуно-глобуліну. Якщо результат негативний, слід призначити додаткову дозу імуноглобуліну та повторити аналіз. У випадках, коли післяпологове або антенатальне введення імуноглобуліну було пропущене, його слід ввести якомога швидше після виявлення даної ситуації. Частковий захист забезпечується при введенні протягом 13 днів після народження або потенційно сенсibiliзуючої події, і деякі експерти рекомендують вводити його до 28 днів. Якщо розродження відбувається протягом трьох тижнів після антенатального введення антирезусного імуноглобуліну, не потрібно застосовувати післяпологове введення, за виключенням ускладнених пологів.

Профілактика після ускладнень вагітності, пов'язаних з допологовими фетоматеринськими кровотечами. D-антиген виявляють в ембріональних еритроцитах через 38 днів після зачаття (тобто 7 + 3 тиж гестації). Уже з 8 тиж вагітності можна визначити групу крові плода.

Рутинне визначення резус-належності плода останні настанови рекомендують застосовувати з 11 тиж гестації. При будь-яких обставинах,

коли еритроцити плода можуть потрапити в організм матері, слід вводити профілактичну дозу анти-резусного імуноглобуліну 300 мкг. Така доза забезпечує захист проти сенсibiliзації для 30 мл крові плода, що від-повідає 15 мл фетальних еритроцитів. Тому всі стани, за яких є ризик потрапляння еритроцитів плода у кровотік матері, потребують профілактики резус-конфлікту. Кровотеча, пов'язана з абортom вже у середині/кінці I триместра, може призвести до алоїмунізації, що має наслідки протягом усього життя жінки та особли-во під час її наступних вагітностей. Такі маніпуляції, як забір ворсинок хоріона, амніоцентез/амніоінфузія, забір крові плода, фетоскопія/фетоскопічна хірургія та мультифетальне скорочення, є пренатальними інвазивними діагностичними та терапевтичними про-цедурами, що можуть бути пов'язані з фетоматеринськими кровотечами, які також призводять до алоїмунізації.

Національні настанови щодо профілактики резус-конфлікту наведено на рисунку 1.3.

Термін	Показання	Дозування антирезусного імуноглобуліну
До 13 тиж гестації	У разі появи симптомів переривання вагітності до 28 тиж, після амніоцентезу чи біопсії хоріона, після видалення міхурового заносу, після позаматкової вагітності, після переривання вагітності (не пізніше 48 год після аборту), після випадкової трансфузії Rh-позитивної крові Rh-негативній жінці, після переливання еритроцитарної маси у клінічних ситуаціях, що супроводжуються потраплянням клітин плода у кровотік матері: - відшарування плаценти або маткова кровотеча - травма матері (наприклад автомобільна катастрофа)	75 мкг
Більше 13 тиж гестації		300 мкг (1500 МО)
28–32 тиж гестації	Рутинна антенатальна профілактика за відсутності імунізації вагітної	300 мкг (1500 МО)
Постнатальний період	Протягом 72 год після завершення пологів у разі народження Rh(D)-позитивної дитини	300 мкг (1500 МО)

Рис. 1.3. Національний протокол щодо профілактики резус-конфлікту

Тупа травма живота (наприклад, падіння, дорожньо-транспортна пригода, насильство з боку статевого партнера) або зовнішній поворот на головку може призвести до допологової кровотечі, можливо, пов'язаної з клінічним або субклінічним відшаруванням плаценти. Частота таких кровотеч невідома, ураховуючи мінливість та складність кількісного

оцінювання травми.

Позаматкова вагітність у більшості випадків супроводжується виникненням кровотеч. Потрапляння плодових еритроцитів у кровотік матері можливе транс-плацентарним шляхом або у результаті всмоктування крові плода очеревиною матері. Також показанням до призначення імуноглобуліну є загроза переривання вагітності.

Аntenатальна загибель плода у II чи III триместрі може бути імунізуючою подією, спричиненою масивними крововиливами або відшаруванням плаценти. Ризик фетоматеринських кровотеч у жінок із передпо-логовими вагінальними кровотечами, ймовірно, вищий із відшаруванням плаценти, ніж передлежанням плаценти.

ПОСИЛАННЯ НА ЛІТЕРАТУРУ

Від рівня непрямого білірубину в крові залежить виникнення ядерної жовтяниці. Рівень білірубину вище 345 мкмоль/л вважається критичним. Однак білірубінова енцефалопатія також може виникнути, коли рівень непрямого білірубину ще не досягає 345 мкмоль/л [13].

Кожна молекула альбуміну може опосередковано зв'язуватися з двома молекулами білірубину, одна з яких є сильною, а інша – нестійкою.

Сполука непрямого білірубину нерозчинна у воді, але може приєднуватися до клітинних мембран, утворюючи агрегати з фосфоліпідами та потрапляючи в цитоплазму шляхом аутолізу. Тому токсичний білірубін викликає пошкодження мозку та ядерну жовтяницю. У головному мозку непрямий білірубін втрачає зв'язок з альбуміном і утворює агрегати під впливом кислого внутрішньоклітинного рН, пошкоджуючи нейрони [18, 29].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Нами було проведено вивчення медичних карт вагітних жінок, які перебували на стаціонарному перебуванні в пологовому будинку при Одеській обласній клінічній лікарні протягом 2021-2022 рр. Було вивчено 57 медичних карт вагітних жінок віком від 18-45 років.

В умовах стаціонару проводився збір анамнестичних даних, визначення лабораторних показників, оцінка антиген-них властивостей крові батьків, визначення рівня титру антирезусних антитіл, ультразвукову діагностику, інвазійну пренатальну діагностику (трансабдомінальний амніоцентез). Лікувально-профілактичні заходи у цих пацієнток проводилися згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676.

Найбільш поширена форма жовтяниці новонароджених є фізіологічна гіпербілірубінемії, яка спостерігається у 64 % доношених немовлят.

Критерії фізіологічної жовтяниці:

- з'являється на 2-3 добу життя (не раніше 36 годин);
- максимальна вираженість на 3-5 добу життя;
- триває не більше 11-15 діб;
- рівень пуповинного білірубіну складає в середньому 25-35 мкмоль/л (не більше 50 мкмоль/л);
- рівень білірубіну сироватки крові коливається в межах 85-103 мкмоль/л (не більше 205 мкмоль/л);
- швидкість приросту білірубіну не перевищує 85 мкмоль/л (погодинний – в середньому 1,7-2,6 мкмоль/л, не більше - 5 мкмоль/л);
- білірубін представлений переважно непрямую фракцією (прямий не більше 25-35 мкмоль/л);
- стан дитини задовільний.

Для оцінки появи жовтяниці і рівня білірубіну в сироватці крові рекомендується використовувати модифіковану шкалу Крамера (табл. 2.1). Для візуальної оцінки за шкалою Крамера може бути визначення рівня білірубіну шкіри методом транскутанної білірубінометрії. Жовтяниця, що з'явилася в перші 24 години життя дитини, завжди є ознакою патології.

Таблиця 2.1

Стадії появи жовтяниці на шкірі у новонароджених залежно від рівня білірубіну

Години після народження	локалізація жовтушності
24	довільно (будь-яка)
24-48	кінцівки
Понад 48	кісті рук, ступні

Клінічний стан новонародженого при ХГН

Відразу після народження дитини необхідним є проведення аналізу крові з пуповини новонародженого для визначення групи крові і резус-приналежності та провести додаткову пряму пробу Кумбса і визначити рівень білірубіну із зібраної пуповинної крові (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Лабораторні показники при різних ступенях тяжкості гемолітичної хвороби

Клінічні ознаки ХГ	I ступінь тяжкості ХГ	II ступінь тяжкості ХГ	III ступінь тяжкості ХГ
Вміст гемоглобіну в крові пуповини, г/л	≥ 150 г/л	149 – 100 г/л	≤ 100 г/л
Вміст білірубіну в крові пуповини, мкмоль/л	$\leq 85,5$ мкмоль/л	85,6 – 136 мкмоль/л	≥ 136 мкмоль/л

У новонароджених із жовтяницею вкрай важливо слідкувати за появою симптомів, що свідчать про гостре ураження центральної нервової системи (на ранніх стадіях ураження ЦНС є енцефалопатія). Характерним є поява загальмованості, сонливості, слабкості та пригнічення новонародженого підвищена дратівливість, м'язова гіпертонія, пронизливі крики. На незворотній стадії у дитини спостерігається опістотонус (підвищення тону м'язів), судоми, апное, монотонні пронизливі крики, глибокий ступор або кома.

2.2 Методи дослідження

Сучасний гелевий метод діагностики при ГХН.

Найбільш чутливий метод-антиглобуліновий тест – підходить для виявлення клінічно значущих антитіл. Антиглобуліновий тест, призначений для виявлення неповних антиеритроцитарних антитіл, був запропонований Кумбсом, Морантом, Рейс в 1945 р. і отримав надалі назву «проба Кумбса». Суть даного методу полягає в тому, що антиглобулінова сироватка, що містить антитіла до імуноглобулінів людини, при реакції з еритроцитами, сенсibilізованими неповними антитілами, призводить до їх аглютинації. Залежно від того, чи фіксовані антитіла на поверхні еритроцитів чи перебувають у вільному стані у плазмі крові, застосовується пряма чи непряма проба Кумбса. Пряма проба застосовується для визначення антитіл, вже фіксованих антигенами на поверхні еритроцитів. Непряма проба Кумбса широко застосовується для виявлення антитіл у сироватці крові: у вагітних, при проведенні проб на сумісність крові, при посттрансфузійних ускладненнях [22].

Якщо скринінг антитіл дає позитивний результат, проводиться ідентифікація антитіл. Лише антитіла IgG є клінічно важливими для розвитку ГХН. Антитіла IgM мають високу молекулярну масу і не проникають через плаценту, тому не викликають ГБ у плода чи новонародженого. Якщо у

вагітної жінки виявлено антитіла класу IgM, а специфічність антитіл спрямована проти антигенів, які можуть спричинити ГХ, то антитіла класу IgG також можуть розвинутиися на додаток до IgM у міру збільшення терміну вагітності.

В свою чергу, т.з. приховані антитіла відносять до неповних і зустрічаються вони з частотою близько 5 % Rh-сенсibiliзованих людей. Є однією з форм сироваткового білка-глобуліну. Про кількість антитіл роблять висновок за їх титром. Визначення повних і неповних антитіл проводять за допомогою гелевого методу для визначення титру антитіл пробою Кумбса (рис. 2.1).

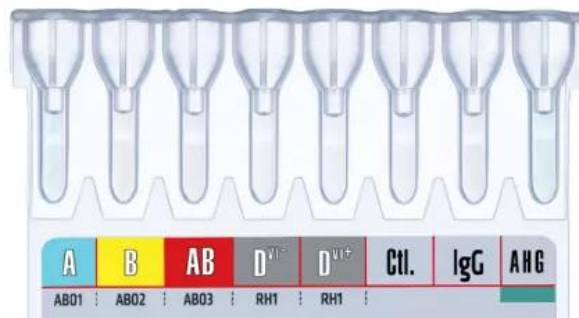


Рис.2.1. Гелеві картки для визначення титру антитіл

Дослідження сироватки на наявність повних резус-антитіл методом аглютинації в сольовому середовищі

У більшості випадків при імунізації резус-груповими факторами утворюються неповні антитіла. У деяких випадках одночасно можуть утворюватися повні. Таким чином ми повинні вимірювання резус-антитіл, як мінімум двома методами. Першим має бути метод сольової аглютинації, який виявляє повні антитіла, а другим має бути будь-який метод, який виявляє неповні антитіла.

Кров для отримання стандартних еритроцитів відбирають по 1-2 мл в пробірки місткістю 8-10 мл, що містять 5% розчин цитрату натрію. Пробірки нумерують і маркують прізвищем та ініціалами пацієнта, у якої взято кров.

Після забору крові до верху пробірки додали ізотонічний розчин натрію хлориду, перемішали вміст, відцентрифугували та аспірували рідину на швидкості 1500 об/хв протягом 5 хв при кімнатній температурі.

Повторили цей прийом двічі. Після згортання крові в пробірці зазвичай залишається певна кількість вільних еритроцитів. Якщо цих еритроцитів недостатньо, згусток необхідно енергійно струсити, щоб вивільнити певну кількість еритроцитів.

Приготували 2% суспензію з трьох відмитих еритроцитів у додаткових пробірках і відібрали їх відповідно до кількості стандартних зразків еритроцитів і відповідно встановили нумерацію.

Для приготування 2% суспензії в ці пробірки накапали по 2,5 мл (49 крапель) 0,9% фізіологічного розчину і в кожен пробірку перенесли по 1 краплі еритроцитів. Змішали вміст пробірок і отримали однорідну 2% суспензію еритроцитів для використання в дослідженнях сироватки.

Оцінка результатів. Результат реакції визначають за допомогою лупи з 6-8 кратним збільшенням за формою осаду еритроцитів на дні пробірки.

Наявність аглютинації в пробірках з резус-позитивними зразками еритроцитів і відсутність її з резус-негативними і власними еритроцитами вказує на наявність в сироватці повних резус-антитіл.

Відсутність аглютинації зі всіма зразками еритроцитів вказує на те, що резус-антитіла анти-D (Rho D), C(rh'), E (th"), а також c (hr') і e (hr") не виявлено.

Титрування сироватки, що містить повні антитіла проводиться аналогічно до реакції конглоїтинації з додаванням желатину з використанням тест-еритроцитів.

Дослідження сироватки на наявність неповних резус-антитіл

Дозволяє встановити титр антитіл жінок на різних термінах вагітності. Титр антитіл отриманий вище 1:32 є прогнозом розвитку ГХН, тому важливо виявити зміни в титрі антитіл.

Принцип методу: реакція аглютинації запускається антитілами повної аглютинації. Антитіла іммобілізуються на рецепторах еритроцитів і утворюють агломерати, коли вони зв'язуються зі специфічними активними групами еритроцитарного антигену. Виникає реакція антиген-антитіло, яка проявляється в агрегації еритроцитів.

Отримання зразка: для дослідження використовується венозна кров, набрана у скляну або пластикову пробірку з ліктьової вени в будь-який час доби незалежно від вживання їжі. Необхідний об'єм крові 4-8 мл.

Ідентифікація. У направленні на дослідження повинна бути вказана наступна інформація: ПІБ пацієнтки, вік, дані про вагітність (термін, кількість вагітностей за все життя, викидні і т.д.), відділення, номер медичної карти, первинно визначена група крові. Ці дані повинні збігатися з даними, вказаними на пробірці.

Зберігання та транспортування. Час від моменту забору зразків крові до їх доставки у лабораторію має складати не більше 6-ти год при кімнатній температурі (18-25°C) або не більше 24 год при температурі 2-8 °C, але за умов стаціонару доставка відбувається негайно. При транспортуванні пробірки зі зразками мають знаходитися тільки у вертикальному положенні.

Техніка дослідження полягала в тому, що ми у штатив вставляли пробірки висотою 10 см, які заздалегідь нумерували, число і нумерація пробірок повинні відповідати числу і нумерації зразків еритроцитів, з якими досліджують сироватку.

У пробірки відповідно до нумерації вносять по одній краплі (0,05 мл) стандартних еритроцитів. У всі пробірки додають по 2 краплі (0,1 мл) 10% розчину желатину підігрітого до розрідження на водяній бані при температурі від 46 до 48°C. (Розчин желатину необхідно перевірити перед застосуванням. У разі помутніння, появи пластівців, а також втрати властивості застигати при температурі від +4 до +8 °C розчин желатину не придатний). Після цього у всі пробірки вводять по 2 краплі (0,1 мл)

досліджуваної сироватки, пробірки струшують для перемішування їх вмісту і ставлять на водяну баню при температурі від 46 до 48°C на 10 хвилин.

У пробірки вийняті з водяної бані, наливають 5-8 мл заздалегідь підігрітого 0,9% розчину натрію хлориду. Вміст пробірок перемішують шляхом струшування і спостерігають результат за наявності чи відсутності аглютинації еритроцитів.

Фактори, що впливають на результат дослідження: мікроклімат - дослідження проводиться при кімнатній температурі (18-25°C) та відносній вологості не більше 80% у приміщенні з достатнім освітленням; зберігання реагентів - моноклональні реагенти не слід зберігати відкритими, бо при висиханні їх активність знижується. Не слід використовувати моноклональні реагенти, якщо спостерігається нерозчинний осад або помутніння; 3) технічні помилки: помилковий порядок розміщення моноклональних реагентів, помилковий порядок нанесення їх на пластинку, неправильне співвідношення кількості моноклональних реагентів і еритроцитів, недотримання часу, необхідного для проведення реакції; проводити реакцію при кімнатній температурі вище 25 градусів (псевдонегативний результат); невикористання ізотонічного розчину натрію хлориду при роботі; забруднення або використання мокрих піпеток, пластинок, паличок.

Титрування сироватки, яка містить неповні резус-антитіла.

За результатами минулого дослідження необхідно визначити титр резусних антитіл. Для цього нам необхідно 10 пробірок з позначеннями 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 і так до 1:1024. У всі пробірки вносять по 2 краплі (0,1 мл) 0,9% розчину натрію хлориду. Цією ж піпеткою ми додали 2 краплі (0,1 мл) досліджуваної сироватки після перемішування з першої пробірки 2 краплі в другу пробірку, з другої — у третю, з третьої — у четверту і так до останньої пробірки, з якої відлити 2 краплі (0,1 мл). В результаті у пробірках утворюється розведення сироватки від 1:2 до 1:1024.

У всі пробірки додають по одній краплі (0,05 мл) суміші еритроцитів, отриманих від 5-6 резус-позитивних осіб.

Наступний етап додавання по 2 краплі (0,1 мл) 10% розчину желатину, попередньо підігрітого до розрідження в теплій водяній бані при температурі від 46 до 48°C. Пробірки струшують і вміщують на водяну баню при температурі від 46 до 48°C на 10 хвилин, або в термостат на 30 хвилин.

Після виймання пробірок з водяної бані в них доливають по 5-8 мл заздалегідь підігрітого 0,9% розчину натрію хлориду і спостерігають результат. Останнє розведення, в якому спостерігається аглютинація, приймають за титр виявлених резус-антитіл.

Якщо аглютинація еритроцитів спостерігається у всіх розведеннях сироватки, це означає, що титр резус-антитіл вище за 1:1024. У таких випадках слід продовжити розведення сироватки та провести дослід, як описано вище.

Пряма проба Кумбса є діагностична проба для виявлення сенсibiliзації еритроцитів *in vivo*, яка може бути при ГХН (внаслідок абсорбції антитіл, які утворилися у матері на еритроцитах її плода і новонародженого), та у хворих із набутою формою хронічної гемолітичної анемії (внаслідок абсорбції на еритроцитах хворого аутоантитіл), а також за інших умов. Дослідження проби проводили з еритроцитів новонародженого при підозрі на ХГН.

Для реакції використовується діагностичний поліспецифічний глобулін анти-C3d/IgG для проби Кумбса. Це суміш сироваток, отриманих від кроликів, імунізованих очищеним IgG людини, та мишачих моноклональних анти-C3. Він містить антиглобулінові антитіла. Реагент призначений для виявлення неповних антитіл IgG та фрагментів C3d, зв'язаних з еритроцитами. Призначений для діагностики *in vitro*.

Якщо на досліджуваних еритроцитах знаходиться людський білок (будь-яке антитіло), то реагент для проби Кумбса викликає його конгломерацію, при цьому еритроцити механічно включаються в реакцію, що проявляється їх аглютинацією. Реакція відбувається за рахунок імунних антитіл проти білка людини, які знаходяться у реагенті, завдяки властивості

антиглобулінових антитіл взаємодіяти з фрагментами сенсibiliзуючих молекул та здатності утворювати "місток" між сусідніми вкритими антитілами клітинами, що призводить до формування аглютинатів, які можна побачити неозброєним оком.

Хід дослідження: перед проведення дослідження внесли необхідні дані про пацієнта до реєстраційного журналу під відповідним реєстраційним та порядковим номером. Промаркували пробірку з досліджуваною кров'ю відповідно до реєстраційного номера у журналі.

На початку дослідження визначили групу та резус пацієнта. Згусток, що формується в пробірці з досліджуваною кров'ю, інтенсивно струшували для відділення більшої кількості еритроцитів. Далі в пробірку (місткістю 10,0 мл) перенесли вільні еритроцити, до верху долили 0,9% розчин натрію хлориду, перемішуючи її вміст і центрифугують Еритроцити, що досліджуються, тричі відмиваються у великій кількості ізотонічного розчину натрію хлориду шляхом центрифугування при 1500 об/хв протягом 5 хв. Потім приготували 5% суспензію, для чого 1 краплю відмитих еритроцитів змішали в пробірці з 19 краплями фізіологічного розчину за допомогою пластикової піпетки.

На промаркований планшет або пластинку нанесли одну краплю (0,05 мл) 5% суспензії еритроцитів і розмішували чистою скляною паличкою. Похитуючи пластину протягом 3-х хвилин спостерігали, чи не виникла аглютинація еритроцитів. Якщо вона відсутня - додають 1-2 краплі (0,1 мл) реагенту для проби Кумбса, краплі ретельно змішують, після чого пластинку злегка похитують, залишають на 1-2 хв в спокої і знову похитують.

Одночасно протягом 10 хв спостерігають за результатом, котрий виявляється у наявності або відсутності аглютинації (неозброєним оком і за допомогою мікроскопування) (рис. 2.2).

Якщо результат позитивний – виявляють титр прямої проби Кумбса.

Для цього ми взяли 10 відалівських пробірок і приготували у них розведення реагента для проби Кумбса в ізотонічному розчині NaCl: 1:2, 1:4, 1:8 і т.д. до 1:1024.

На білу промарковану пластинку нанесли по 2 краплі (0,1 мл) кожного розведення реагенту і в кожне розведення додали по одній краплі (0,05 мл) 5% суспензії досліджуваних еритроцитів. Суспензію ретельно перемішали з реагентом скляними паличками та спостерігали за результатом реакції при похитуванні пластинки протягом 10 хвилин. Останнє розведення, в якому за цей час з'явилась аглютинація еритроцитів, приймали за титр прямої проби Кумбса.



Рис. 2.2. Якісна реакція за пробою Кумбса

Якщо позитивний результат спостерігається у всіх розведеннях, слід продовжити розведення реагенту і повторити дослідження. Титр прямої проби Кумбса є непрямым показником ступеню сенсibiliзації еритроцитів.

Заключним етапом є внесення результатів дослідження до реєстраційного журналу та у бланк для видачі результатів дослідження (рис. 2.3).

Міністерство охорони здоров'я України		МІДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ	
Одеська обласна клінічна лікарня		ФОРМА № 120610	
Лабораторія		Затверджена наказом МОЗ України	
РЕЗУЛЬТАТ ДОСЛІДЖЕННЯ № 1		РЕЗУЛЬТАТ ДОСЛІДЖЕННЯ № 2	
« 1 » 10 2013 р. 8 годин 30 хвилин		« 3 » 10 2013 р. 14 годин 34 хвилин	
(дата взяття, біоматеріалу)		(дата взяття, біоматеріалу)	
Лабораторія КДЛ		Лабораторія КДЛ	
Прізвище, ім'я, по батькові пацієнт 1		Прізвище, ім'я, по батькові пацієнт 3	
(власати вид)		(власати вид)	
Вік 1 доба		Вік 2 доба	
Заклад ООКЛ		Заклад ООКЛ	
Відділення палатний будинок з поверх		Відділення палатний будинок з поверх	
Медична карта № 111119		Медична карта № 121319	
Пряма проба негативна		Пряма проба позитивна	
РЕЗУЛЬТАТ: (позитивна, негативна)		РЕЗУЛЬТАТ: (позитивна, негативна)	
Титр		Титр 1:32	
« 1 » 10 2013 р.		« 3 » 10 2013 р.	
(дата взяття аналізу)		(дата взяття аналізу)	
Прізвище, і.п. [підпис]		Прізвище, і.п. [підпис]	
(підпис)		(підпис)	

Рис. 2.3. Бланк негативного та позитивного результату прямої проби Кумбса

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ АГЛЮТИНАЦІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОВНИХ ТА НЕПОВНИХ РЕЗУС-АНТИТІЛ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

3.1. Вивчення груп крові та Rh-фактору в породіллі та новонароджених різними лабораторними методами

За першу половину 2022 року (з січня по липень включно) на базі пологового будинку при Одеській обласній клінічній лікарні при обстеженні на групову та резус-приналежність було виявлено 8 груп крові із негативним Rh-фактором у жінок, пологи чи кесарський розтин яких були проведені в лікувальному закладі (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Природний розподіл груп крові та Rh-фактору в новонароджених від матерів із негативним Rh-фактором

Група крові та Rh-фактор		0(I) Rh(–)	A(II) Rh(–)	B(III) Rh(–)	AB(IV) Rh(–)
0(I)	*Rh(+)	–	1	1	–
	*Rh(–)	1	–	–	–
A(II)	*Rh(+)	–	1	–	1
	*Rh(–)	–	–	–	–
B(III)	*Rh(+)	–	1	–	–
	*Rh(–)	–	–	1	–
AB(IV)	*Rh(+)	–	–	1	–
	*Rh(–)	–	–	–	–

Примітка. *Rh – резус-фактор новонародженого.

Розподіл груп крові та Rh-фактору в немовлят переважає домінуванням позитивного Rh-фактору відносно материнського негативного, що може бути

пов'язано з фактором домінування позитивного резусу як у гомозиготній (DD), так і гетерозиготній (Dd) формах.

Бланк негативного та позитивного результатів при визначенні резус-антитіл наведено на рисунку 3.1.

Міністерство охорони здоров'я України		МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ	
Одеська обласна клінічна лікарня		ФОРМА № 2 0 7 1 0	
Клініко-діагностична лабораторія		Затверджена наказом МОЗ України	
РЕЗУЛЬТАТ ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВІ № 2		РЕЗУЛЬТАТ ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВІ № 1	
на резус-приналежність і резус-антитіла		на резус-приналежність і резус-антитіла	
«29» 11 2023 р.		«27» 11 2023 р.	
Лабораторія		Лабораторія КДЛ	
Прізвище, ім'я, по батькові обстежуваного Пациєнт 2		Прізвище, ім'я, по батькові обстежуваного Пациєнт 1	
Вік 2002		Вік 1999	
Відділення психологічний будинок 1 поверх		Відділення Центр планування сім'ї	
Медична карта № 1551		Медична карта № 1111	
Діагноз Вагітність I ; 38-39 нед.		Діагноз Вагітність V ; 27-28 нед.	
Група крові AB (IV)		Група крові A (II)	
Резус-приналежність Rh-негатив.		Резус-приналежність Rh-негатив.	
Резус-антитіла: не знайдені, знайдені, повні, неповні (необхідно підкреслити)		Резус-антитіла: не знайдені, знайдені, повні, неповні (необхідно підкреслити)	
Титр імуних антитіл не виявлено		Титр неповних імуних антитіл 1:16	
«29» 11 2023 р.		«27» 11 2023 р.	
(дата визначення аналізу)		(дата визначення аналізу)	
Прізвище лікаря-лаборанта		Прізвище лікаря-лаборанта	
(підпис)		(підпис)	

Рис. 3.1 Бланк негативного та позитивного результатів при визначенні резус-антитіл

За даними літератури, Rh-несумісність у шлюбі спостерігається в 9,5-13 % усіх випадків, а частота ГХ відмічається значно менше і складає лише 0,3-0,7 %. Ймовірно, для ізоімунізації материнського організму і прояву ГХ в дитини необхідні додаткові умови та фактори.

Цікавим є той факт, що ризик Rh-імунізації за умов Rh-фактору позитивної дитини у Rh-фактор негативної матері складає 2-3 % при несумісності в них групи крові за системою АВ0, у той час при одній групі крові цей ризик значно зростає до 15 %.

Народження дитини з позитивним Rh-фактором та несумісною групою з кров'ю матері за системою АВ0, знижує можливість імунізації за рахунок змагання за антиген. Можливо, групові антигени ліквідують несумісні

клітини, що локалізовані в мононуклеарно-фагоцитарній системі, де відсутні імунокомпетентні клітини (табл. 3.2).

Не дивлячись на те, що комплекс детермінант резус-фенотипу прийнято рахувати лише структурною характеристикою клітинної мембрани, вони, імовірно, впливають на властивості еритроцитів. Так, в осіб з фенотипом D_{null} , у яких відсутні всі антигенні системи резус, виявляється сфероцитоз, порушення іонної проникності еритроцитарної мембрани та гемолітична анемія. Нами встановлено сфероцитоз еритроцитів у зразках крові породілля (рис. 3.2.-3.3)

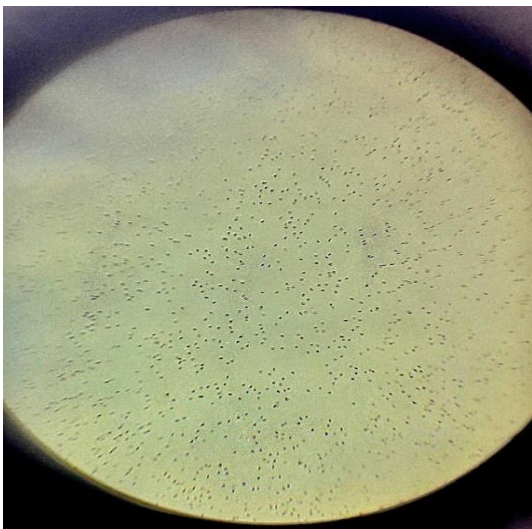


Рис. 3.2. Вільні еритроцити під мікроскопом

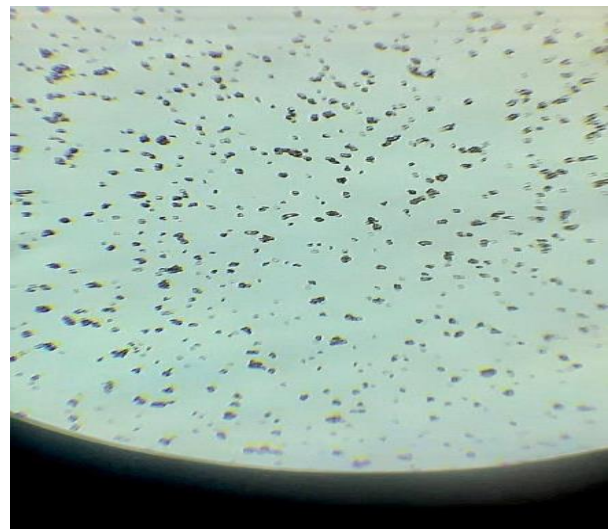


Рис. 3.3. Аглютинація (склеювання) еритроцитів при титрі 1:32

Щодо розподілу груп крові, 50 % і більше малюків успадковували материнську групу крові у випадках 0(I), A(II), B(III) груп крові. Новонароджені від матерів з AB(IV) групою крові успадковували в більше половині випадків або A(II), або AB(IV) групу крові (табл. 3.2).

Цікавим є той факт, що в породіль з 0(1), A(II), та B(III) групами крові не було нащадків з AB(IV) Rh (-) групою крові за виключенням одного маляти від матері з A(II) групою – один випадок з 57 у цій групі. Цю рідкісну групу крові для нашого регіону та рецесивний резус-фактор спостерігали у випадку відтворюваності від породіллі з такими ж однотипними

характеристиками, як один з можливих механізмів «генетичної» адаптації проти прояву ГХН.

Таблиця 3.2

Природний розподіл груп крові та Rh-фактору в новонароджених від матерів із позитивним Rh-фактором

Група крові та Rh-фактор		0(I) Rh(+)	A(II) Rh(+)	B(III) Rh(+)	AB(IV) Rh(+)
0(I)	*Rh(+)	1	3	3	1
	*Rh(-)	1	—	—	—
A(II)	*Rh(+)	—	3	3	1
	*Rh(-)	—	—	—	1
B(III)	*Rh(+)	1	3	5	2
	*Rh(-)	1	—	1	1
AB(IV)	*Rh(+)	2	5	5	3
	*Rh(-)	1	—	1	—

Примітка. *Rh – резус-фактор новонародженого.

3.2. Дослідження рівня загального білірубіну в пуповинній крові новонароджених

Рівень загального білірубіну в пуповинній крові новонароджених коливався в широкому діапазоні значень: від 20,7 до 158,7 мкмоль/л, незалежно від групи крові та Rh-фактору. Середні за величини рівня загального білірубіну в пуповинній крові згідно розподілу групи та Rh-фактору наведено в таблиці 3.3.

Незважаючи на широкий діапазон індивідуальних величин вмісту загального білірубіну в сироватці пуповинної крові, середній його показник коливався від 32, 9 до 44,7 мкмоль/л для всіх можливих варіантів розподілу

груп та Rh-фактору крові, незалежно від наявності чи відсутності проявів ГХН та ступеня її тяжкості.

Таблиця 3.3

Середній рівень загального білірубіну (мкмоль/л) у пуповинній крові
залежно від групи крові та Rh-фактору

0(I) Rh(+)	33,1±5,2
0(I) Rh(-)	46,4±3,8
A(II) Rh(+)	35,6±5,3
A(II) Rh(-)	38,5±8,1
B(III) Rh(+)	38,0±4,2
B(III) Rh(-)	37,4±4,7
AB(IV) Rh(+)	44,6±5,4
AB(IV) Rh(-)	33,8±3,4

У двох випадках забір пуповинної крові не був проведений, в інших трьох випадках визначення рівня білірубіну не проводили у зв'язку з таким дефектом пуповинної крові як гемоліз.

Класична картина ГХН за системою АВО спостерігалась у дитини з 0(1) Rh(-) від матері AB(IV)Rh(-)групою крові, вміст загального білірубіну в пуповинній крові був критичним 158,7 мкмоль/л. Через дві години після народження немовляті було проведене замінне переливання крові, адже крім високого рівня білірубіну його приріст становив 31,0 мкмоль/л за одну год. Через дві доби після народження було знову проведено повторне замінне переливання крові, одним з чинників для якого був повторний високий приріст білірубіну 10,8 мкмоль/л за одну год. Фракція прямого білірубіну не грала фактичної ролі в розвитку ГХН протягом перших 80-ти год від

народження і коливалася в межах 5,3-9,5% від загального вмісту білірубіну. У подальшому дитину було переведено до іншого лікувального закладу.

За даними літератури при ГХН вміст білірубіну в пуповинній крові складає 51 мкмоль/л і вище, за даними Шабалова Н.П. при жовтушній формі погодинний приріст складає від 0,85 до 3,4 мкмоль/л, відмічається особливо інтенсивно в перші 72 години після народження.

Особливе місце серед патологічних жовтяниць новонароджених займають кон'югаційні, що виникають у віці 24 год і більше. Із усієї обстеженої групи жовтушна форма ГХН спостерігалася лише в двох новонароджених, яким проводили неодноразовий забір крові для визначення рівня білірубіну. Цікавим є той факт, що рівень білірубіну в пуповинній крові за жовтушної форми коливався у них в широкому діапазоні значень: 29,9 до 158,7,0 мкмоль/л, а на 60-72 год після народження вміст білірубіну при значному прирості коливався в значно вужчому діапазоні: 220,8-271,4 мкмоль/л із збереженням цих величин на четверту добу життя. Саме третя-четверта доби є переломними для величини приросту або спадання рівня білірубіну як біохімічного показника «жовтушної» форми ГХН.

За літературними даними найбільшу мінливість серед біохімічних показників крові людини виявляють сироваткові активності ферментів амінотрансфераз та вміст білірубіну, коефіцієнти варіації яких складають 50% і вище. Цей факт вираженої варіабельності якраз можна пояснити індивідуальними особливостями функціонування печінки, як основної біохімічної лабораторії організму, особливо в перші доби життя новонароджених за умов адаптації до позаутробного життя (ферментативна активність гепатоцитів, спадкові чинники, патологічний метаболізм інших систем та органів, вплив лікарських засобів). Серед даної групи вагітних одна народили двійнят. Обидві дитини від матерів із негативним Rh-фактором успадкували однаковий Rh-фактор (трое двійнят - позитивний, одні - негативний), тобто внутрішньоутробного перерозподілу Rh- фактор не відбулося. У цих дітей не було виявлено проявів ГХН.

Результати реакції спостерігають під світлом неозброєним оком або під мікроскопом. Наявність аглютинації в пробірках із зразками резус-позитивних еритроцитів і відсутність аглютинації з резус-негативними еритроцитами та власними еритроцитами свідчить про наявність у досліджуваній сироватці неповних резус-антитіл.

Відсутність аглютинації з усіма зразками еритроцитів вказує на те, що неповні резус-антитіла анти- D(Rho), C(rh'), і E (rh"), а також c (hr') і e (hr') не виявлено.

ВИСНОВКИ

В даній кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання клінічної лабораторної діагностики, спрямованого на розширення сучасних уявлень щодо клініко-лабораторних показників та ускладнень, що можуть виникнути при гемолітичній хворобі новонароджених.

1. Визначення резус-антитіл разом з визначенням резус-належності необхідне для запобігання імунному конфлікту, а також можливого захворювання плода або новонародженого на гемолітичну хворобу. Визначення резус-антитіл слід проводити декількома методами: одним з яких обов'язково повинен бути метод, що виявляє неповні антитіла, а другий - метод сольової аглютинації, що виявляє повні антитіла та постановку прямої проби Кумбса. Якщо наявність резус-антитіл встановлена, треба визначити їх титр. Титрування сироватки, що містить антитіла проводиться з додаванням желатину з використанням 2% суспензії тест-еритроцитів

2. Враховуючи одержані результати, жінкам з резус-негативною кров'ю під час вагітності та після пологів рекомендується вводити антирезусний імуноглобулін, який здатний нейтралізувати наявні в крові антитіла. Завдяки своєчасному скринінгу з використанням сучасних методів лабораторної діагностики є можливість своєчасно проводити профілактичні заходи, які дозволяють оцінити розвиток плода і вчасно помітити ознаки резус-несумісності

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аряєв М. Л., Васильченко Л. В., Мерікова Н. Л., Шевченко І. М. Клініко-біохімічне обґрунтування застосування ентеросорбції в новонароджених з гемолітичною хворобою. Перинатологія та педіатрія. 2015. № 2 (62) С. 86–89.
2. Васильченко Л. В., Лотиш Н. Г., Папінко Р. М., Горностаєва Н. Ю. Клінічне значення ентеросорбції при гіпербілірубінемії у новонароджених з ГХН. Science and innovation of modern world. London, United Kingdom, October 26-28, 2022. London : Cognum Publishing House, 2022. С. 178–181.
3. Веропотвелян М. П., Бондаренко А. О. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування гемолітичної хвороби плода. Здоров'я України. 2014. № 2. С. 32–34. URL: https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Pediatr_1/32-34.pdf.
4. Жовтяниці новонароджених дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах / МОЗ України. Київ, 2023. 168 с. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/zhovtyanyczya-novonarodzhenyh-ditej/>
5. Запорожан В. М. Акушерство та гінекологія : нац. підруч. Київ : ВСВ “Медицина”, 2013. С. 929-964.
6. Іванько О. Г. Кров і кровотворення у дітей : навч. посіб. для студентів III-IV курсів мед. ф-тів. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. 59 с.
7. Іванько О. Г. Семіотика поширених захворювань у дітей : навч. посіб. для студентів 3-го курсу мед. ф-тів. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. 152 с.
8. Капітан Т. В. Пропедевтика дитячих хвороб з доглядом за дітьми : підручник. Вінниця : Вид-во "Вінницька газета", 2010. 868 с.
9. Катілов О. В. Клінічне обстеження дитини : навч. посіб. для студентів вищ. мед. навч. закл. Вінниця : Нова книга, 2017. 520 с.

10. Коноплянников О. Г. Сучасні підходи до діагностики, лікування і профілактики гемолітичної хвороби плода. Жіночий лікар. 2012. № 6. С. 22-24.
11. Кукуруза І., Титаренко Н., Вознюк А. Резус-конфлікт : профілакуємо за світовими стандартами. Репродуктивне здоров'я жінки, 2021. № 7-8. С. 17–22.
12. Лікування та профілактика гіпербілірубінемії у новонароджених: гайдлайн Американської академії педіатрії 2022 року. URL: <https://health-ua.com/article/72398-lkuvannya-taproflaktika-gperblrubnem-unovonarodzhenih-gajdlajn-amerikansko>.
13. Недельська С. М., Котлова Ю. В., Солодова І. В. Клінічне обстеження здорової та хворої дитини : навч. посіб. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівень акредитації лікарів-інтернів. Запорозжя : ЮУПК, 2016. 125 с.
14. Неонатологія : підручник : у 3 т. / Т. К. Знаменська та ін. Львів : Магнолія 2006, 2020. Т. 1. 408 с.
15. Нечай О. С. Оптимізація методів пренатальної діагностики резус-конфлікту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014. № 2. С. 124-126. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2014_2_39.
16. Основи педіатрії за Нельсоном : підруч. для студентів-медиків, резидентів і субординаторів із педіатрії, медичних сестер : у 2 т. Т. 1 / за ред.: В. Березенко, Т. Починок ; пер. з 8-го англійського вид. Київ : ВСВ Медицина, 2019. 378 с.
17. Ошовський В. І. Резус-конфлікт під час вагітності: що потрібно знати. Репродуктивна ендокринологія. 2019. № 1. С. 34-36.
18. Пирогова В. І. До питання щодо профілактики гемолітичної хвороби плода й новонародженого. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016. Т. 2, № 1. С. 24-28.
19. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги "Жовтяниця новонароджених дітей" :

наказ МОЗ України від 27 квітня 2023 року № 783. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0783282-23#n12>

20. Пропедевтична педіатрія : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / за ред. В. Г. Майданника. 2-ге вид., випр. та допов. Вінниця : Нова книга, 2018. 872 с.

21. Фаузі Є. С., Ротна М. І. Зміна клініко – лабораторних показників при різних формах гемолітичної хвороби новонароджених. World science: problems, prospects and innovations : Abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Toronto, January 27-29, 2021. Toronto, 2021. С. 1142–1147.

22. Харитонов І. Є. Гемолітична хвороба новонароджених. URL: <http://ukr.ibis-birthdefects.org/rhdisease/>.

23. Чернюх О. Г., Мислицький В. Ф. Деякі генетичні та патологічні особливості гемолітичної хвороби новонароджених за АВ0-конфліктом URL: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/13868>.

24. Чернюх О. Г., Мислицький В. Ф. Ще раз до питання про гемолітичну хворобу новонароджених (огляд літератури з матеріалами власних досліджень). Клінічна та експериментальна патологія. 2014. Т. 13, № 4. С. 169–173. URL: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/13889>.

25. Щербина М. О., Кузьміна О. О. Основи перинатальної медицини : навч. посіб. для студентів вищих навч. закладів – мед. у–тів, ін–тів й академій. Київ : Медицина, 2017. 151 с.

26. Юзько О. М. Сучасні підходи до антенатальної та постнатальної діагностики гемолітичної хвороби (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20, № 2. С. 218-222.

27. Beat The Boards. 30 USMLE Step 1 Question Walkthroughs. – eBook.- Edition 2019. URL: <https://ru.scribd.com/document/449264213/99-Day-Study-Schedule-for-USMLE-Step-1>.

28. Haas M., Thurik F., Koelewijn J. Haemolytic disease of the fetus and newborn Vox Sang. 2015. Vol. 109, № 2. P. 99-201. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vox.12265>.

29. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. PLoS ONE. 2015. Vol. 15. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0235807>.

30. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015 № 1. P. 146–151.

31. Jackson M. E., Baker J. M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Historical and Current State. Clin Lab Med. 2021. Vol. 41, № 1. P. 133–151

32. Jackson M. E., Bakerr J .M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Historical and Current State. Clin. Lab. Med. 2021. Vol. 41. P. 133–151. URL: <https://med.kuleuven.be/nl/echografie/cursus/2324/download/1-s2.0-S0272271220300901-main.pdf>.

33. Nelson textbook of pediatrics / R. M. Kliegman et al. 19th ed. Philadelphia : PA, 2011. 2610 p.

34. Winter D., Kaminski A., Tjoa M. L, Oepkes D. Hemolytic disease of the fetus and newborn: rapid review of postnatal care and outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2023. Vol. 23, № 1. P. 13–15.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УДК 615.82/83:616-074-078(082)
С91

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 11 від 23 листопада 2023 р.

Редакційна колегія:

В.В. М'ясоєдов, І.А. Чухно, С.І. Латогуз, О.І. Залобовська, М.М. Мішина

Науково-практична конференція
молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів

**СУЧАСНІ ПИТАННЯ
ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ.
ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА:
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

С91 Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи : матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів / Харк. нац. мед. ун-т ; [редкол.: В. В. М'ясоєдов, І. А. Чухно, С. І. Латогуз, О. І. Залобовська, М. М. Мішина]. – Харків : ХНМУ, 2023. – 133 с.

Збірка містить матеріали науково-практичної конференції «Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи», у яку увійшли праці молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів.

УДК 615.82/83:616-074-078(082)

Харків, 22 листопада 2023 року

© Харківський національний
медичний університет, 2023

**ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ
ПРИ РЕЗУС-КОНФЛІКТІ МАТЕРІ ТА ДИТИНИ**

Левченко Яна

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проблеми зі здоров'ям потомства викликані різноманітними факторами, своєчасна діагностика та профілактика перинатальної патології під час вагітності має важливе соціально-медичне значення для захисту плода та новонародженого. З першого тижня вагітності, між плодом і організмом матері можливе виникнення складного імунного зв'язку, який має вагоме значення для розвитку дитини. У багатьох випадках резус-несумісність між матір'ю та плодом призводить до важкої внутрішньоутробної та післяпологової захворюваності та смертності.

Метою роботи є вивчення особливостей перебігу несумісності крові матері та плода за резус-належністю, факторів ризику та діагностику імунізаційної вагітності.

У роботі використані описові та статистичні методи, метод узагальнення результатів.

Резус-фактор вважається позитивним, якщо у людини присутній антиген, що міститься в мембранах еритроцитів (85 % населення світу), і негативним, якщо його немає (15 % населення світу). Визначення групи крові вагітної жінки та батька майбутньої дитини, відіграють важливу роль в оцінці ризику захворюваності. Резус-конфлікт можливий, якщо мати резус-негативна, а дитина – резус-позитивна.

У першому триместрі вагітності важливо здати аналіз на резус-антитіла до еритроцитів. Зростаючий і нестабільний титр резус-антитіл свідчить про резус-конфлікт, який має високий ризик внутрішньоутробної загибелі плода.

Трансплацентарний перехід антитіл, що утворюється в крові плода, призводить до гемолізу еритроцитів, який є наслідком розвитку анемії, компенсаторної гіперплазії кровотворної тканини. Внаслідок посиленого гемолізу порушується обмін білірубину, який сприяє ферментативній недостатності печінки плода та новонародженого. Підвищення концентрації вільного білірубину викликає токсичну дію на певні функції клітин і тканин дитини. Кількість непрямого білірубину в крові плода починає зростати, що призводить до гіпербілірубінемії, яка клінічно проявляється жовтяницею. Надмірний гемоліз призводить до вивільнення біологічно активних речовин, у тому числі ферментів тромбіногенезу та фібринолізу [2, с. 34-40].

Сучасна лабораторна діагностика даного захворювання заснована на виявленні антирезусних антитіл в сироватці крові та непрямій пробі Кумбса. Непряма проба Кумбса призначається жінкам з негативним резус-фактором під час скринінгового моніторингу вагітності. Якщо непряма проба Кумбса виявляє антитіла у вагітної, необхідні додаткові обстеження.

Визначення резус-антитіл разом з визначенням резус-належності необхідне для запобігання імунному конфлікту, а також можливого захворювання плода або новонародженого на гемолітичну хворобу. Визначення резус-антитіл слід проводити не менш, як двома методами: одним з яких обов'язково повинен бути метод, що виявляє неповні антитіла, а другий – метод сольової аглютинації, що виявляє повні антитіла. Якщо наявність резус-антитіл встановлена, треба визначити їх титр. Титування сироватки, що містить антитіла проводиться з додаванням желатину з використанням 2 % суспензії тест-еритроцитів [1, с. 640, 2, с. 34-35, 3, с. 929-964].

Таким чином, роблячи висновки з опрацьованого матеріалу, жінкам з резус-негативною кров'ю під час вагітності та після пологів рекомендується вводити антирезусний імуноглобулін, який здатний нейтралізувати наявні в крові антитіла. Завдяки своєчасному скринінгу з використанням сучасних методів лабораторної діагностики є можливість своєчасно проводити профілактичні заходи, які дозволяють оцінити розвиток плоду і вчасно помітити ознаки резус-несумісності.

Перелік використаних джерел:

1. Шунько Є.Є. Неонатологія: національний підручник: у 2 томах. «Київ», 2015р. С. 640.
2. Кувшинова Л. А. Гемолітична хвороба плоду та новонародженого. Клініко-практичні аспекти. 2010. С. 34-40.
3. Запорожан В.М. Акушерство та гінекологія: національний підручник ВСВ «Медицина», 2013. С. 929-964.

Національний фармацевтичний університет
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної лабораторної діагностики
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування
Освітня програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач(ка) кафедри
клінічної лаборатор-
ної діагностики

Римма ЄРЬОМЕНКО
«07» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ **НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Яна ЛЕВЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини»
керівник кваліфікаційної роботи: Римма ЄРЬОМЕНКО, завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики, доктор біологічних наук, професор
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2023 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: клініко-діагностичні лабораторні дослідження, що характеризують резус-конфлікт матері та дитини
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
вступ, огляд літератури, сучасний стан проблем резус-конфлікту, етіологія та патогенез резус-кофлікту, встановлення найбільш інформативних клініко-лабораторних показників для ранньої діагностики резус-конфлікту матері та дитини, висновки, список використаних джерел.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
Робота містить 5 таблиць та 9 рисунків:
 - Рис.1.1 Клінічні форми ГХН
 - Рис. 1.2. Критерії ступеня тяжкості гемолітичної хвороби
 - Рис. 1.3. Національний протокол щодо профілактики резус-конфлікту
 - Рис.2.1. Гелеві картки для визначення титру антитіл
 - Рис. 2.2. Якісна реакція за пробою Кумбса
 - Рис. 2.3. Бланк негативного та позитивного результату прямої проби Кумбса
 - Рис. 3.1 Бланк негативного та позитивного результатів при визначенні резус-антитіл
 - Рис. 3.2. Вільні еритроцити під мікроскопом

-Рис. 3.3. Аглотинація (склеювання) еритроцитів при титрі 1
6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
РОЗДІЛ 1. Сучасні уявлення про етіологію, особливості маніфестації та методи діагностики при резус-конфлікті	Римма ЄРЬОМЕНКО, д.біол. наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри КЛД НФаУ	7 вересня 2023р.	7 вересня 2023р.
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження	Римма ЄРЬОМЕНКО, д.біол. наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри КЛД НФаУ	7 вересня 2023р.	7 вересня 2023р.
РОЗДІЛ 3. Дослідження аглютинації з урахуванням та неповних резус-антитіл у вагітних жінок	Римма ЄРЬОМЕНКО, д.біол. наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри КЛД НФаУ	7 вересня 2023р.	7 вересня 2023р.

7. Дата видачі завдання: «07» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд та аналіз літературних джерел	Вересень 2023 р.	виконано
2	Підбір матеріалів і методів дослідження	Вересень-жовтень 2023 р.	виконано
3	Практична частина (аналіз та оформлення результатів одержаних власних досліджень)	Жовтень-листопад 2023 р	виконано
4	Оформлення магістерської роботи	Грудень 2023 р.	виконано

Здобувач(ка) вищої освіти



Яна ЛЕВЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Римма ЄРЬОМЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Левченко Яна Валеріївна	Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини	Changes in laboratory parameters in case of rhesus-conflict between mother and child	проф. Єрмоменко Р. Ф.	проф. Кравченко В. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.
З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока

ВИСНОВОК**Комісії з академічної доброчесності про проведену
експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній
роботі здобувача вищої освіти****№ 125325 від «8» січня 2024 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Левченко Яни Валеріївни, 2 курсу, 3 групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики талікування, на тему: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини / Changes in laboratory parameters in case of rhesus-conflict between mother and child», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
Професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

13%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування**

Яни ЛЕВЧЕНКО

**на тему: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та
дитини».**

Актуальність теми. Проблеми зі здоров'ям потомства викликані різноманітними факторами, своєчасна діагностика та профілактика перинатальної патології під час вагітності має важливе соціально-медичне значення для захисту плода та новонародженого. З першого тижня вагітності, між плодом і організмом матері можливе виникнення складного імунного зв'язку, який має вагоме значення для розвитку дитини. У багатьох випадках резус-несумісність між матір'ю та плодом призводить до важкої внутрішньоутробної та післяпологової захворюваності та смертності.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Було проведено вивчення медичних карт вагітних жінок, які перебували на стаціонарному перебуванні в пологовому будинку при Одеській обласній клінічній лікарні протягом 2021-2022 рр. Опрацьовано 57 медичних карт вагітних жінок віком від 18-45 років. Щодо питань етіології, перебігу захворюваності та діагностики опрацьовані наукові роботи вітчизняних та зарубіжних авторів.

Оцінка роботи. Під час виконання кваліфікаційної роботи здобувач вищої освіти другого (магістерського) рівня, Яна Левченко, закріпила комплекс теоретичних знань та навичок. Одержані результати можуть бути використані з метою розширення сучасних уявлень щодо клініко-лабораторних показників у формуванні алгоритмів ранньої діагностики резус-конфлікту під час вагітності.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Здобувач Яна Левченко проявила здатність до поглиблення і закріплення

теоретичних знань та практичних навичок та вміння самостійно формулювати і вирішувати завдання. Продемонструвала сумлінне та відповідальне ставлення до виконаної роботи. За актуальністю, обсягом наукових досліджень, практичною значущістю кваліфікаційна робота Яни Левченко «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт і може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник

Римма ЄРЬОМЕНКО

«08» грудня 2023р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр,
спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування**

Яни Левченко

на тему: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини».

Актуальність теми. Проблеми зі здоров'ям потомства викликані різноманітними факторами, своєчасна діагностика та профілактика перинатальної патології під час вагітності має важливе соціально-медичне значення для захисту плода та новонародженого. У багатьох випадках резус-несумісність між матір'ю та плодом призводить до важкої внутрішньоутробної та післяпологової захворюваності та смертності. Визначення групи крові вагітної жінки та батька майбутньої дитини, відіграють важливу роль в оцінці ризику захворюваності. Дитина успадковує резус-фактор від одного з батьків, він визначається ще в утробі, коли починається формування кровоносної системи. Резус-конфлікт можливий, якщо мати резус-негативна, а дитина – резус-позитивна. При таких станах підвищується рівень білірубіну, виникає збільшення печінки, анемія і можливе ураження головного і спинного мозку. За показниками МОЗ в Україні реєструється 7,5% випадків на 1000 живих новонароджених. У всіх регіонах щорічно стабільно реєструються випадки перинатальних втрат і посідає 2-е місце серед причин мертвонародженості.

Теоретичний рівень роботи. Автором опрацьовано достатню кількість зарубіжних і вітчизняних літературних джерел за темою роботи, розкрито та обгрунтовано вибір методичних підходів до виконання роботи.

Пропозиції автора з теми дослідження. У кваліфікаційній роботі на основі літературних даних про загальних клінічних, імунологічних досліджень проведено оцінку стану вагітних жінок, за якої встановлено, що

використання лабораторних методів дослідження дозволяє своєчасно діагностувати перинатальну патологію під час вагітності, яке має важливе соціально-медичне значення для захисту плода та новонародженого.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

За результатами проведеного дослідження на основі літературних даних зроблено відповідні висновки, що логічно завершують роботу. На підставі вивчення досліджень із застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики автором визначені показники, які відображають перебіг та можуть бути використані під час діагностики перебігу та контролю лікування резус-конфлікту під час вагітності. Висновки повністю відповідають поставленим завданням.

Недоліки роботи. У тексті трапляються орфографічні та стилістичні помилки, але це суттєво не впливає на практичну цінність роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. За актуальністю, рівнем вивчення досліджень із застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики, а також обґрунтованістю висновків кваліфікаційна робота Яни Левченко на тему: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини» відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт другого (магістерського) ступеня та може бути представлена у Екзаменаційну комісію для захисту.

Рецензент

проф. Віра КРАВЧЕНКО

«15» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу № 8
засідання кафедри клінічної лабораторної діагностики
від 19 грудня 2023 року, м. Харків**

Присутні: зав. кафедри Єрьоменко Р.Ф., проф. Литвинова О. М., проф. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., доц. Матвійчук О. П., здобувачі вищої освіти 2 курсу спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого (магістерського) рівня.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: "Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини" магістранта випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

Левченко Яни Валеріївни

Науковий керівник: доктор біологічних наук,
професор Єрьоменко Р.Ф.

Рецензент: доктор біологічних наук,
професор Кравченко В.М.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

проф. Єрьоменко Р. Ф., проф. Литвинова О. М., проф. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., доц. Матвійчук О. П.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу магістранта 2 курсу

Левченко Яни Валеріївни

На тему: "Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини"

Голова



Римма Єрьоменко

Секретар



Олена Матвійчук

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Яна Левченко до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування освітньою програмою Лабораторна діагностика на тему: «Зміни лабораторних показників при резус-конфлікті матері та дитини»
Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____/Ольга НАБОКА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Яна ЛЕВЧЕНКО продемонстрував здатність самостійно формувати наукову мету та вирішувати серйозні наукові завдання, використовуючи відповідні методи. За обсягом, науковим рівнем, значимістю отриманих результатів та особистим внеском, виконана робота відповідає вимогам, що висуваються до робіт освітньо-кваліфікаційного рівня магістр. У роботі представлена достатня кількість таблиць та графічних ілюстрацій, що підвищує її цінність.

Керівник кваліфікаційної роботи

Римма ЄРЬОМЕНКО

«08» грудня 2023р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Яна Левченко допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики

Римма ЄРЬОМЕНКО

«19» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«___» _____ 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії
доктор медичних наук, професор
_____ Ірина РИЖЕНКО