

Система Rh

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



ВЪВЕДЕНИЕ

- ▶ Rh кръвгруповата система е открита в Ню Йорк през 1936 година, след установяване на антитяло в серума на жена, която след раждане на мъртъв плод развива хемолитична реакция от трансфузия на кръв, взета от нейния съпруг. Левин и Стетсън установяват, че антитялото аглутинира както еритроцитите на нейния съпруг, така и на 80% от донорите съвместими по ABO система. За съжаление Левин и Стетсън не дават име на антитялото.
- ▶ През 1940 година Ландщайнер и Винер получават антитела след инжектиране на еритроцити от маймуната rhesus на зайци. Тези антитела не аглутинират само еритроцити от резус маймуната, а и 85% от еритроцитите на белите нюйоркчани.
- ▶ Анти-резус антителата се означават като anti-LW на името на Левин и Стетсън, а за човешките антитела остава означението anti-D от Rh (не резус) кръвгрупова система.

D АНТИГЕН

- ▶ В областта на трансфузионната хематология D е най-важният Rh антиген и най-значимият кръвногрупов антиген след A и B антигени.
- ▶ Anti-D антителата могат да причинят тежки и фатални хемолитични реакции и хемолитична болест на новороденото. Поне 30% от D негативните реципиенти, които са трансфузирани с D позитивна кръв, образуват anti-D антитела.
- ▶ D+ и D- фенотипи често се означават като Rh+ и Rh-. Между 82% и 88% от белите европейци и северноамериканци са D+. 95% от черните африканци са D+. D антигенът има висока честота на разпространение в Далечния Изток, като в някои популации достига до 100%.

D полиморфизъм

- ▶ D(-) отрицателният фенотип е резултат от липсата на RhD протеин. Това обяснява защо не е открит срещуположен антиген на D антигена. Следователно символа d означава липса на D антиген. При белите хора D(-) фенотип почти винаги е резултат от хомозиготна делеция на RHD гена.
- ▶ 66% от всички африканци, които са D(-) имат интактен RHD, но този ген е неактивен вследствие на мутация. Този неактивиран RHD, означаван като RHDW (weak), не продуцира D протеин и не се образува D антиген.

D варианти

- ▶ Съществуват многобройни варианти на D, които са причинени от мутации в RHD гена. D вариантите са подредени в две основни групи:

1. Слаб D антиген (означаван със символа Du) е този, при който целият D антиген е експресиран, но експресията е много слаба. Понеже всички D епитопи са налице, индивидите със слаб D антиген не могат да образуват anti-D антитела, когато се имунизират с нормален, пълен D антиген. Слаб D антиген, обикновено се асоциира със замени на аминокиселини в мембраните или цитоплазмените домени на Rh протеина, поради което той не е експозиран от външната страна на еритроцитната мембрана.

D варианти

- ▶ 2. Частичен D антиген. При него част от D антигена липсва. В тези случаи само някои епитопи са експресирани, а те могат да са нормално или слабо експресирани. Тъй като един или повече епитопи липсват, индивидите с частичен D антиген образуват антитела към епитопите, които липсват. Антителата са както антителата, образувани при имунизация с пълен D антиген и се държат като anti-D антитела в тестовете с обичайните D фенотипи. Частичният D антиген обикновено се асоциира с аминокиселинни промени в еспозираните екстрацелуларни бримки на RhD протеина.

D варианти

- ▶ Друг вариант на D антигена е DEL, при който толкова слабо е експресиран, че не може да бъде открит чрез конвенционалните серологични методи и се налага използването на специални техники като адсорбция и елуция. Приблизително трима от всеки хиляда японци или китайци са D(-), а пък някои от тях са с DEL фенотип. Въпреки много ниското ниво на експресия на D в DEL еритроцитите, те могат да имунизират D(-) пациенти, които впоследствие образуват anti-D антитела. Следователно е възможно всички D варианти да доведат до имунизирание след хемотрансфузия на D(-) реципиенти.

D варианти

- ▶ Досега са създадени многобройни моноклонални антитела към D антигена. По дефиниция всяко моноклонално антитяло открива един епитоп. Анализите от проведените тестове с многобройни антитела срещу еритроцити с различна експресия на варианти на D антигена установяват 30 модела, интерпретиращи 30 епитопа на D (eрD).

КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ANTI-D

- ▶ Anti-D е клинично най-значимото антитяло в трансфузионната медицина след anti-A и anti-B. Anti-D антитела могат да предизвикат тежка трансфузионна реакция и затова D(+) кръв никога не трябва да се прелива на пациенти с anti-D антитела. Поне 30% от D(-) реципиенти, на които са преляти D(+) еритроцити, образуват anti-D антитела. Затова D(+) еритроцити не трябва да се преливат рутинно на D(-) пациенти.
- ▶ Anti-D причиняват тежка хемолитична болест на новороденото (ХБН). За да се намали имунизацията по време на бременността, anti-D имуноглобулина при D(-) бременни жени трябва да се назначава антенатално.

КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ANTI-D

- ▶ Задължително е D(+) еритроцити никога да не се преливат на D(-) момичета или жени в пременопауза. Ако на D(-) млади жени се назначават D(+) кръвни биопродуки, след това трябва да се приложи anti-D имуноглобулин. anti-D антитела у жени с вариант на D слаб антиген могат да причинят тежка ХБН у фетус, притежаващ пълен D антиген. Ако за една жена се знае, че притежава D слаб антиген и ражда D(+) бебе, на нея трябва да се приложи anti-D имуноглобулин.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА D АНТИГЕН

- ▶ Според ръководствата във Великобритания кръвта на пациентите се изследва двукратно за директна аглутинация с IgM моноклонални anti-D антитела селектирани така, че да дават негативен резултат с DVI еритроцити. Антиглобулинов тест за откриване на слаби варианти на D антигена не се извършва. Пациентите с много слаби D варианти и DVI ще се регистрират като D(-) и ще получат за хемотрансфузия D(-) кръв. По този начин няма да се причини вреда за пациентите, а тези които са DVI ще се предпазят от образуване на anti-D антитела и ще се осъществи превенция чрез anti-D имуноглобулин при D(+) бременност. При изследване на кръв от донорите поне едно от използваните антитела за изследването им трябва да открива DVI и слаби форми на D антигена.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА RhD ФЕНОТИП ОТ ФЕТАЛНА ДНК

- ▶ Когато D(-) жена с anti-D антитела е бременна, от значение е познаването на D фенотипа на фетуса, за да се определи какво лечение ще се изисква при ХБН. Познаването на молекулярно ниво на D полиморфизма дава възможност да се въведат тестове за предвиждане на феталния D фенотип от фетална ДНК с висока степен на точност. Фетална ДНК може да бъде изолирана от амниоцити в амниотичната течност, получена след амниоцентеза или от проба от хорионни въси. Двата метода са високо инвазивни и носят риск от трансплацентарна хеморагия и аборт, както и образуване на майчини антитела, които увеличават риска от тежка ХБН.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА RhD ФЕНОТИП ОТ ФЕТАЛНА ДНК

- ▶ Много по-добър източник на малко количество ДНК без клетки от фетуса е майчина плазма, получена от плацентата. Тестът е лесен и включва използване на PCR (полимеразна верижна реакция), с която се умножава многократно част от RHD, за да се установи дали RHD е в наличност. Доста специфични региони от RHD трябва да се умножат, за да се избегнат лъжливи резултати, които се получават при инактивация от RHDW (weak) гена или на един от RHD/RHCE хибридните гени асоциирани със слаби варианти на D антигена.

C, c, E, e антигени (RH2, RH4, RH3, RH5)

- ▶ C и c антигените са продукти на алелите на гена RHCE. C и c честота на разпространение сред английските донори съответно 68% и 81%. Сред чернокожите африканци честотата на „c“ е висока, а честотата на C е по-ниска, докато в Източна Азия ситуацията е обратна.
- ▶ E и e представляват другата двойка RHCE алели. Във всички популации на хората e-антигена е по-често срещан, отколкото E-антигена.

Клинично значение на CcEe антитела

- ▶ Всички Rh антитела имат потенциал да причинят посттрансфузионни реакции и ХБН. При хемотрансфузия на пациент с Rh антитяло трябва да се прелива винаги когато е възможно антиген негативна кръв. Anti-c е клинично най-често срещаното антитяло след anti-D и причинява тежка ХБН.
- ▶ Anti-C, anti-E и anti-e са рядка причина за ХБН, а когато са налице могат да предизвикат ХБН, но с по-леки реакции.

БЛАГОДАРЯ

ЗА ВНИМАНИЕТО

