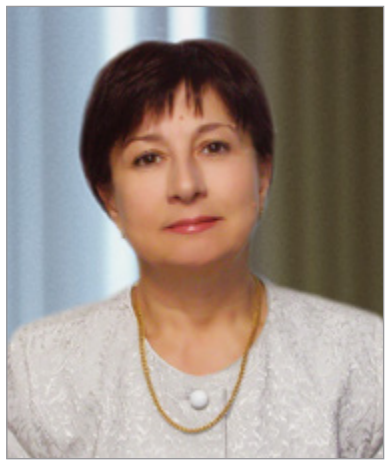
О.Б. Демченко, к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного

(Клиническая лекция)



О.Б. Демченко

Продолжение. Начало в № 2 (26), 2017 г.

Ведение беременности у женщин с резус-отрицательным и АВ0 типом крови и диагностика изоиммунного конфликта регламентированы в Украине клиническими протоколами (№ 417, № 676). Всем беременным при взятии на диспансерный учет обязательно определяется группа крови и резус-принадлежность. Если беременная Rh–, а биологический отец будущего ребенка Rh+, необходимо определить титр антирезус-антител. Рекомендовано определять уровень анти-D-антител при неосложненном течении беременности только при первой явке и в 28 недель (приказ МОЗ Украины № 417).

В руководстве RCOG (2014) рекомендуется исследовать группу крови и резус-фактор на ранней стадии беременности, как правило, на 8-12-й неделе, с определением у резус-отрицательных пациенток наличия анти-D-антител. Независимо от резуса женщины на 28-й неделе беременности проводят дополнительную повторную проверку для определения ее группы крови и резус-фактора.

Беременным с D-отрицательным типом крови без признаков сенсибилизации должно быть предложено проведение стандартной дородовой анти-D-иммунопрофилактики. Важно определить уровень анти-D-антител до профилактической инъекции, поскольку после инъекции обнаруженные анти-D-иммуноглобулины (Ig) могут быть как пассивными, так и потенциально опасными (могут вызвать поражение плода). Существуют риски неправильной трактовки результатов анализа полученных антител. Важно дифференцировать, к какому классу относятся неполные анти-D-антитела – к I или к более агрессивному III классу, а также определить, пассивными или иммунными являются анти-D-Ig. Пассивные и иммунные анти-D-Ig качественно не отличаются по серологическим показателям. Концентрация пассивных анти-D-Ig будет снижаться со временем, тогда как концентрация иммунных анти-D-Ig будет стабильной или возрастет при повторных эпизодах ФМГ. В крови беременной пик концентрации пассивных анти-D-Ig достигается в течение 3-7 дней. Уровень антител определяется в МЕ/мл или титре. В образцах материнской крови после профилактики концентрация пассивных анти-D-Ig редко превышает 0,4 МЕ/мл, если доза введенного анти-D-Ig составляет не более 1500 МЕ. Период полураспада пассивных анти-D-Ig составляет до 5 недель. В результате ФГМ и воздействия D-позитивных клеток пиковая концентрация иммунных анти-D-IgG определяется только через 6-8 недель при условии отсутствия повторных эпизодов ФМГ.

Поскольку анти-D-антитела являются наиболее распространенной причиной развития тяжелых форм гемолитической болезни, образцы крови резус-негативных беременных должны быть протестированы для выявления анти-D-антител 1 раз в месяц до 28 недель и каждые 2 недели до родов после 28-й недели (рекомендации RCOG-2014). Клиническое решение следует принять в отношении более частого тестирования женщин, в анамнезе которых имеется сообщение о рождении детей с гемолитической болезнью. Оценивается также диапазон степени риска по уровню иммунных анти-D-антител. Он может быть низким, средним и высоким. Если уровень концентрации антител не превышает 4 МЕ/мл, то гемолитическая болезнь плода маловероятна; если составляет 10 МЕ/мл – риск средней степени; уровень антител 15 МЕ/мл и выше свидетельствует о высоком риске развития водянки плода. Риск ГБП высок в случае определения титра антител, который превышает 1:16 (по другим данным, 1:32) или повышается в 2 раза при последующих измерениях.

Когда концентрация анти-D-антител в сыворотке крови матери очень высокая, существует вероятность получения ложноотрицательного результата. При клинических признаках ГБП (это могут быть любые ультразвуковые маркеры ГБП) или отягощенном акушерском анамнезе по ГБН опытный врач-лаборант произведет исследование с разведением – и результат будет положительным. Следует также учитывать то, что методика определения анти-D-антител с использованием желатина менее чувствительна по сравнению с гелевым методом в 5 и более раз. Если финансовые возможности медицинских учреждений ограничены в том, чтобы определять уровень антител гелевым методом, то тестирование допустимо желатиновым методом с правильной интерпретацией полученных результатов.

Существуют доказательства того, что антитела, впервые обнаруженные после 28 недель беременности, с меньшей вероятностью вызовут клинически значимую гемолитическую болезнь плода и новорожденного. У беременных группы высокого риска развития ГБН до появления признаков угрозы для плода и повышения титра антител необходимо использовать современные, более чувствительные методы лабораторной диагностики изосенсибилизации и проводить резус-типирование с использованием NIPT-теста. Обязательна последующая консультация специалиста медицины плода с выработкой стратегии ведения беременной и рациональной лечебной тактики.

Существенную роль в диагностике ГБП играют ультразвуковые исследования, без которых невозможно ведение беременных с высоким риском изосенсибилизации и развития ГБП. К маркерам ГБП относятся: утолщение плаценты (увеличение толщины по сравнению с нормативной для данного срока беременности на 0,5-1,0 см, в ряде случаев гиперплазия плаценты является одним из первых признаков ГБП); гепато- и спленомегалия у плода. При мониторировании имеет значение динамика роста размеров печени и селезенки плода и определение этой величины на верхней границе или выше нормы для данного гестационного возраста. Точная ультразвуковая диагностика возможна только при отечной форме, которая является наиболее диагностически неблагоприятным проявлением изосенсибилизации. Ультразвуковыми признаками отечной формы ГБ являются: выраженная плацентомегалия, гепатоспленомегалия, асцит, кардиомегалия, перикардиальный выпот, гидроторакс, повышенная эхогенность стенки кишечника, «двойной» контур головки, отек туловища, конечностей, специфическая поза плода – «поза Будды», расширение вены пуповины (больше 10 мм), полигидрамнион. Выраженная анемия у плода сопровождается трикуспидальной регургитацией, которая может предшествовать асциту и отекам плода. Следует отметить, что пока невозможно с высокой точностью использовать имеющиеся ультразвуковые маркеры для раннего прогноза ГБП, поскольку почти все они поздно проявляются, а методы их оценки характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью.

Функциональное состояние плода у беременных с изосенсибилизацией оценивают с помощью кардиотокографии (КТГ) и биофизического профиля плода (БФП). Биофизический профиль целесообразно определять с 30-32-й недели беременности. Именно в этом сроке беременности заканчивается формирование систем организма плода, которые могут быть протестированы с помощью показателей БФП. При этом показатели, используемые в биофизическом профиле, такие как нестрессовый тест (оценка сердечной деятельности плода), двигательная активность, тонус, дыхательные движения плода, отражают состояние этих систем. КТГ и БФП используются до срока родоразрешения. При наличии признаков нарушения состояния плода мониторинг необходимо проводить ежедневно. На КТГ отмечаются характерные для гипоксии плода изменения в виде патологических типов кривых (монотонный, синусоидальный, проваливающийся тип). Эти изменения не являются специфичными для гемолитической болезни плода и появляются значительно позже признаков, выявляемых при допплерометрии среднемозговой артерии плода. Косвенным признаком снижения фетального гемоглобина может быть увеличение скорости кровотока в нисходящей части аорты плода. Этот признак анемии плода пока широко не применяется в практике. Допплерометрические исследования маточных артерий и артерий пуповины также неспецифичны для ГБП при иммуноконфликтной беременности. Изменения кровотока в маточных артериях и артериях пуповины могут быть неинформативны в связи с выраженной анемией и гемолизом эритроцитов или развитием ДВС-синдрома.

Особая роль в диагностике проявлений изосенсибилизации при иммуноконфликтной беременности отводится результатам допплерометрического исследования изменений кровотока в СМА плода. Несмотря на то что анемия плода не имеет патогномоничных эхопризнаков, допплерометрический метод оценки кровотока в СМА плода позволяет выявить анемию у плода до появления других признаков ГБП. Еще 30 лет назад в исследовании (G. Mari, 1987) была показана высокая степень корреляции между максимальной скоростью кровотока в СМА плода и гематокритом. Таким образом, с начала XXI столетия на смену доминирующим ранее инвазивным пренатальным вмешательствам (амниоцентез и кордоцентез), используемым для оценки степени тяжести гемолитической болезни, пришла неинвазивная методика допплерометрической оценки кровотока в СМА плода, что дает возможность достаточно надежно мониторировать состояние плода. Увеличение максимальной скорости кровотока в СМА, выраженная в MoM (Multiples of Median) величиной более 1,55 MoM для данного срока гестации, с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, характерного для тяжелой анемии. Легкая степень анемии соответствует 1,29 MoM, средняя степень анемии – 1,5 MoM. Использование скорости кровотока в СМА как маркера степени тяжести ГБП позволяет на 70% снизить частоту инвазивных процедур, которые могут осложняться

усилением изоиммунизации и привести к потере беременности (в 2-4% случаев). Тактика ведения беременных зависит от оценки результатов исследования СМА. Если максимальная скорость кровотока в СМА соответствует уровню медианы значений для срока беременности, повторные измерения проводят через 2 недели, при увеличении скорости до 1,2 МоМ исследования повторяют через 7-10 дней, если скорость 1,2-1,4 МоМ – через 5-7 дней. Достижение максимальной скорости кровотока в СМА 1,5 МоМ является показанием для проведения кордоцентеза с целью диагностики степени анемии у плода и подбора донора. Некоторые авторы отмечают, что диагностическая ценность допплерометрии СМА плода резко снижается после 36 недель и в эти сроки следует проводить амниоцентез. Кордоцентез по-прежнему применяется как оптимальный диагностически-лечебный метод по показаниям и дает возможность антенатально определить резус-принадлежность плода, количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита, билирубина, уровень сывороточного белка, количество ретикулоцитов, РН крови, провести пробу Кумбса. Одновременно провести по показаниям внутриутробное переливание крови (ВПК) плоду. Основная задача внутриутробного переливания отмытых эритроцитов – пролонгировать беременность, увеличить уровень гемоглобина и гематокрита. ВПК позволяет увеличить уровень гематокрита почти в 2 раза. ВПК плоду может проводиться неоднократно с 24-й недели до 32-34-й недели беременности. При нарастании признаков ГБП после 32-34-й недели, когда риски ВПК превышают риски постнатальных осложнений, может быть принято решение о досрочном родоразрешении.

Сроки и периодичность проведения ультразвуковых исследований (УЗИ) у беременных с резус-сенсибилизацией зависят от времени появления сонографических признаков заболевания, количества и степени выраженности этих признаков. С 18-20-й недели беременности до 32-й недели УЗИ проводят каждые 2-4 недели, затем каждые 1-2 недели. При подозрении на тяжелую форму ГБП интервал между исследованиями составляет 1-3 дня. У каждой беременной периодичность проведения УЗИ определяется индивидуально.

Как уже отмечалось, сенсибилизация по резус-фактору – это процесс формирования иммунологической памяти иммунной системы материнского организма. Резус-конфликт – реализация специфического иммунного ответа иммунокомпетентными клетками материнского организма по отношению к эритроцитам плода. Предотвратить сенсибилизацию можно, но предотвратить развитие резус-конфликта у сенсибилизированной женщины в настоящее время невозможно. На сегодняшний день не существует способов лечения осложнений резус-конфликтной беременности. Не подтверждена клиническая эффективность применяемых ранее методов, таких как гемодиализ, барокамера, плазмаферез, пересадка кожного лоскута мужа, использование антигистаминных препаратов, сорбентов, кортикостероидов. Дискутируется вопрос о применении плазмафереза вне и во время беременности. Некоторые авторы считают, что плазмаферез позволяет достичь кратковременного эффекта снижения уровня анти-D-антител с последующим более выраженным иммунным ответом матери.

Родоразрешение беременной с Rh– типом крови при наличии изоиммунизации проводится досрочно в зависимости от уровня титра антител в крови беременной. При титре антител не более 1:8 родоразрешение рекомендуется в 37 недель беременности. Если титр повышается или нестабильный, родоразрешение проводится после 28-й недели с проводимыми одновременно подготовкой беременной к родам и профилактикой синдрома дыхательных расстройств у плода. Досрочное родоразрешение проводят при титре антител, равном или превышающим 1:64, в случае нарастания титра при повторном анализе в 4 раза; оптической плотности околоплодных вод (ОПВ) 0,35-0,7 отн. ед и выше; концентрации билирубина в амниотической жидкости 4,7-9,5 мг/л; ультразвуковых признаках ГБ у плода; наличии случаев мертворождения и рождения детей с гемолитической болезнью в акушерском анамнезе. Профилактика изосенсибилизации является одной из важнейших задач современного акушерства. Анти-D-иммунопрофилактика проводится во время беременности и в послеродовом периоде только у несенсибилизированных женщин. В антенатальный период до 13 недель беременности доза анти-Rh0(D)-Ig составляет 75 мкг, при сроке беременности более 13 недель – 300 мкг. Согласно приказу МОЗ Украины от 31.12.2004 № 676, профилактика во время беременности при отсутствии иммунизации беременной должна быть проведена: в срок беременности 28-32 недели, а также в случае появления симптомов угрозы прерывания беременности до 28 недель; после амниоцентеза или биопсии хориона; после эвакуации пузырного заноса, эктопической беременности; при наличии детей с ГБ в анамнезе, а также после прерывания беременности (не позднее 48 ч после аборта); при медикаментозном аборте применение анти-D-профилактики зависит от срока прерванной беременности; в случаях редукции эмбриона при многоплодной беременности; после трансфузии Rh+ крови Rh– женщине; после переливания тромбоцитарной массы; отслойки плаценты или маточного кровотечения (неустановленной этиологии); при острой или тупой травме живота матери (например, в результате автомобильной катастрофы или по другой причине); при серкляже шейки матки в связи с истмико-цервикальной недостаточностью; во всех клинических случаях потенциальной ФМГ (в том числе при амниодренаже, внутриутробном шунтировании, акушерском повороте плода на головку). После установления диагноза внутриутробной гибели плода у резус-отрицательной несенсибилизированной беременной сразу вводится анти-D-иммуноглобулин независимо от времени наступления и завершения родов.

Расчет необходимых доз анти-D-Ig осуществляется следующим образом. По данным литературы известно, что из 1000 рожающих у 170 женщин будет резус-отрицательная кровь. Из них у 100 пациенток ребенок будет резус-положительным, т.е. на 1000 родов необходимо 100 доз препарата, если вводить его всем женщинам с резус-отрицательной кровью, родившим детей с резус-положительной кровью.

Данные о положительных результатах профилактического применения анти-Rh0(D)-Ig во время беременности были получены из Кокрановского обзора, включавшего 2 рандомизированных клинических исследования. Число участников этих исследований было более 4500 Rh– беременных. Большая часть участниц были беременны впервые. Сравнивались две группы Rh– беременных. В одной группе применяли профилактически анти-Rh0(D)-Ig во время беременности, во второй группе не применяли анти-Rh0(D)-Ig. В одном исследовании изучалась доза 500 МЕ, в другом – 250 МЕ на 28-й и 34-й неделе беременности. Известно было, что из 3902 беременностей более чем у половины участниц родились Rh+ дети (2297). Все женщины, родившие Rh+ детей, после родов получили стандартную профилактику анти-Rh0(D)-Ig. Первичным исходом было наличие антирезусных антител в крови женщин.

Доказательства с низким уровнем достоверности из Кокрановского обзора указывают на то, что у Rh– женщин, которые получили анти-Rh0(D)-Ig во время беременности, реже наблюдается положительная проба Клейхауэра (которая выявляет эритроциты плода в крови матери) во время беременности и на момент родов Rh+ плода.

Отсутствуют доказательства в отношении оптимальной дозы анти-Rh0(D)-Ig во время беременности. Применялись разные режимы введения. В настоящее время проводятся два исследования, упомянутые в Кокрановском обзоре, которые после завершения, возможно, помогут ответить на вопросы, касающиеся эффектов и дозирования. Принципы проведения профилактики иммунизации Rh– женщин сходны во многих странах, дозы анти-D-Ig варьируют, что отражено в последних национальных руководствах Канады, Австралии, Великобритании и США. В отношении постнатальной дозировки анти-Rh0(D)-Ig известно, что стандартная дозировка в США – 1500 МЕ; в Канаде – 500-600 МЕ; во многих европейских странах, кроме Великобритании, Ирландии и Франции, – 1000-1250 МЕ. Оптимальное время для проведения постнатальной профилактики – первые 72 ч пуэрперального периода, допускается введение анти-Rh0(D)-Ig до 10 суток послеродового периода.

Для профилактики изосенсибилизации в мировой практике применяют анти-D-иммуноглобулин, выпускаемый несколькими фармкомпаниями. В Украине зарегистрированы и используются Резонатив®, производимый компанией AMAXA, и иммуноглобулин антирезус-D человека отечественного фармацевтического завода «Биофарма». Отечественный препарат изготавливается в одной дозировке – 300 мкг IgG в 1 мл, что соответствует титру антител к Rh0(D) 1:2000. Резонатив® выпускается в дозе 1 и 2 мл, что соответствует 625 МЕ (125 мкг) и 1250 МЕ (250 мкг). Препарат Резонатив®, производимый компанией AMAXA, используется более чем в 50 странах мира с 1968 г. За это время было введено более 2,3 млн доз. Эффективность и безопасность препарата Резонатив® подтверждены в крупных международных исследованиях. Инновационные технологии, внедренные в процесс инактивации вирусов, а они являются главной проблемой применения лекарственных препаратов на основе плазмы во всем мире, позволили обеспечить безопасность донорской плазмы. Что касается мер, принятых для предотвращения передачи инфекций в результате использования крови или плазмы человека, удовлетворительное сокращение количества вирусов было продемонстрировано в производственном процессе препарата Резонатив® и подтверждено результатами внешнего независимого аудита, регулярно проводимого международными организациями по контролю качества медицинских препаратов (WHO, FDA, EDQM, NIBSC). Доказано эффективное сокращение количества тестируемых вирусов, таких как ВИЧ, гепатит В и гепатит С, а также значительное снижение количества вируса гепатита А. Существует обнадеживающий клинический опыт в отношении отсутствия в препарате вируса гепатита А или парвовируса В19. Имеется информация о том, что IgG не ассоциируются с эмбриональнофетальной токсичностью или канцерогенным потенциалом.

В Кокрановском обзоре указано, что проведение постнатальной профилактики имеет доказанную эффективность (с высоким уровнем достоверности) в отношении снижения частоты аллоиммунизации антигеном D во время последующих беременностей.

В 2017 году в рекомендациях экспертов ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности относительно антенатальной антирезусной профилактики указано следующее: «Назначение беременным на сроке 28-34 недели беременности для профилактики аллоиммунизации рекомендуется только в рамках научных исследований». Учитывая то, что ВОЗ разрабатывает рекомендации для стран с различным экономическим уровнем, то доводы в пользу применения антенатальной профилактики в основном в научных целях могут считаться убедительными. Эксперты ВОЗ объясняют свою позицию следующим образом. Во-первых, только у 60% Rh– женщин во время первой беременности будет Rh+ ребенок, следовательно, у 40% Rh– женщин во время беременности будет проведена ненужная профилактика анти-Rh0(D)-Ig. Во-вторых, одна доза анти-Rh0(D)-Ig стоит примерно от 50 (500 МЕ) до 87 долларов США (1500 МЕ) в зависимости от производителя и местных налогов. Следовательно, стоимость двух доз по 500 МЕ для профилактики во время беременности у одной женщины может составить 100 долларов США. Дополнительные расходы включают определение Rh-принадлежности в условиях, где это исследование в настоящее время не проводится. В-третьих, анти-Rh0(D)-Ig требует хранения в холодильнике при температуре 2-8 °С, что может быть невыполнимо в некоторых странах. Вероятно, этих рекомендаций экспертов ВОЗ следует придерживаться при определенных условиях с учетом особенностей системы здравоохранения своей страны.

На сегодняшний день приоритетом научных исследований является определение распространенности аллоиммунизации антигеном D и связанных с ней неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, а также разработка стратегий лечения и профилактики этого состояния.