Ведение беременности у женщин с резус-сенсибилизацией и гемолитической болезнью плода

Несмотря на стремительное развитие медицины, показатели перинатальной смертности при гемолитической болезни плода остаются высокими (15-16‰). В нашей лекции представлены протокол обследования беременных женщин с риском или уже имеющейся резус-сенсибилизацией, антенатальная и постнатальная профилактика резус-сенсибилизации, а также подробно рассмотрена тема внутриутробного переливания отмытых эритроцитов плоду.

Ведение беременности при резус-сенсибилизации и гемолитической болезни плода.

Резус-антигены

• Антиген Rho(D) содержится на эритроцитах 85% людей, проживающих в Европе. Наличие Rho(D) – резус-положительный тип крови, отсутствие – резус-отрицательный.
• Резус-положительные лица: гомозиготные (DD) и гетерозиготные (Dd).
• Антиген Rho(D) в 1,5% встречается в слабо выраженном генетически обусловленном варианте – разновидность Du.

Консультирование женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в связи с гемолитической болезнью плода (ГБП)
• Раннее развитие отечной формы ГБП (в сроках 22-26 нед.) → генотипирование отца ребенка.
• Если отец гомозиготен (DD), то доминантный ген D всегда передается плоду → у Rh-отрицательной женщины (dd) в 100% плод Rh-положительный.
• Если отец гетерозиготен (Dd), то плод Rh-положительный в 50% случаев, т.к. возможно наследование и доминантного и рецессивного гена. Возможно проведение ЭКО с предимплантационным подбором Rh-отрицательного эмбриона или программы суррогатного материнства.

Неинвазивное определение резус-принадлежности плода по крови матери
• Возможно с 8-и недель беременности (лучшие результаты по чувствительности с 16 нед.).
• Из 1100 определений у беременных выявлено 20 несовпадений (1,8%) – вместо ожидаемого Rh(+) при рождении кровь плода была Rh(-).
При повторном исследовании крови этих детей методом ПЦР вновь был получен повторный положительный результат на наличие ДНК гена RhD – вероятно, реализация воздействия данного гена не осуществляется, речь идет о «слабом» D гене, что приводит к ложноположительному результату.

Оценка факторов риска резус-иммунизации
• АВО совместимость супругов (у матери и отца 0(I) группа крови).
• Пол плода (мальчики сенсибилизируются в 1,5 раза чаще).
• Срок беременности (риск прогрессивно повышается со сроком).
• Генетически обусловленные особенности иммунного ответа:
- 1/3 женщин не иммунизируется Rh-антигеном во время беременности;
- наличие аллеля HLA DQB1 0201 у матери способствует выработке высокого уровня анти-Rh(D)-антител.

ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ

I этап – Тщательный сбор и анализ данных анамнеза
• Определение группы крови и Rh-принадлежности супругов, Rh-антител.
• Оценка анамнестических факторов риска Rh-иммунизации.
• Анализ течения и исхода предыдущих беременностей.
• Анализ состояния здоровья предыдущих детей, терапевтических мероприятий в неонатальном периоде при ГБН.
• Определение гомо-/гетерозиготности отца (при необходимости).

II этап – Оценка наличия и степени тяжести Rh-иммунизации
• Определение класса и титра анти-Rh-антител в динамике.
• Выяснение наличия/отсутствия титра антител в течение предыдущих беременностей.
• Специальные методы исследования:
- Определение Rh плода по циркуляции в крови матери плодового Rh(D) гена методом ПЦР (чувствительность 100%, специфичность 94,6%).
- Методы функциональной диагностики (УЗ-фетометрия, допплерометрия, КТГ).

ПРОФИЛАКТИКА
Антенатальная профилактика
Проводится только при отсутствии Rh-антител!
• При кровотечении во время беременности;
• При зашивании шейки матки;
• При хориоцентезе, амниоцентезе, кордоцентезе (с целью кариотипирования), фетальных хирургических вмешательствах;
Плановая антенатальная профилактика с 28-й по 32-ю неделю беременности (после 28-й недели проницаемость плацентарного барьера повышается и нарастает со сроком).
Схема: в/м введение стандартной дозы 300 мкг (1500 МЕ) анти-Rho(D)-иммуноглобулина однократно в сроках от 28-й до 32-й недели беременности после обязательного предварительного исключения Rh-иммунизации.
Постнатальная профилактика
Проводится в первые 72 часа после:
• искусственного аборта или удаления неразвивающегося плодного яйца;
• внематочной беременности;
• эвакуации пузырного заноса;
• антенатальной гибели плода;
• родов, кесарева сечения.
Доза: 300 мкг (1500 МЕ) анти-Rho(D)-иммуноглобулина в/м.

Ведение беременности у Rh(-) женщин при наличии Rh-антител
1. Определение Rh-генотипа плода.
2. Определение Rh-антител.
3. УЗИ с 20 недель – 1 раз в 2 недели.
4. Допплерометрия с 23-24 недель – 1 раз в 1-2 недели, при анемии – 1 раз в неделю.
При появлении признаков ГБП – УЗИ, допплерометрия 1-2 раза в неделю!
5. КТГ с 32-33 недель беременности.

Неинвазивные методы оценки тяжести состояния плода при Rh-иммунизации

УЗИ	Допплерометрия

Ранние признаки:
• ↑ размеров печени,
• утолщение плаценты до 4-5 см за счет отека,
• многоводие.

Признаки водянки:
• асцит, гидроторакс, кардиомегалия;
• отек кожи головы и конечностей;
• плохая сократимость и утолщенные стенки желудочков сердца;
• ↑ эхогенности стенок кишечника;
• необычная поза плода – «поза Будды»;
• общая сниженная двигательная активность, что характерно для тяжелой ГБП;
• расширение вены пуповины >10 мм и ее внутрипеченочного отдела.

• Основной неинвазивный метод оценки состояния плода: Определение max систолической скорости кровотока в бассейне среднемозговой артерии (MCA-PSV) – ↑ показателя строго коррелирует с анемией плода.
• ↑ скорости кровотока в нисходящей части аорты плода.

ВНУТРИУТРОБНОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ ОТМЫТЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ПЛОДУ
• Замена крови плоду под УЗ-контролем.
• Сроки проведения с 25-й по 32-ю неделю беременности.

Исследуемые параметры при кордоцентезе:
• Группа крови и Rh плода
ВАЖНО определить их при первом кордоцентезе, т.к. после переливания ЭМОЛТ у плода будет определяться 0(I), Rh(-). Собственная группа крови и Rh восстановятся только через несколько месяцев после родоразрешения.
• Гематокрит
• Непрямая проба Кумбса
• КЩС

Показания для внутриутробного переливания:
• ↓ Ht≤30%;
• Hb≤80 г/л;
• начальные признаки отека по УЗИ;
• усиление max скорости кровотока в СМА (зона А);
• незрелость легких плода.

Механизмы:
• ↓ интенсивности иммунного ответа у матери путем ↓ относительного количества Rh(+) эритроцитов;
• поддержание Ht плода на уровне выше критического;

Итог: пролонгирование беременности.

Показания к повторной трансфузии:
• Посттрансфузионный Ht;
• Давность предыдущей трансфузии 2 недели;
• Срок беременности (до 33 недель).

Причины повышенного риска осложнений при ВПК плоду
1. Вмешательства проводятся на фоне исходно патологического состояния плода.

2. На ССС плода оказывается существенная нагрузка введением объемов крови, сопоставимых, а иногда и превышающих ОЦК. Обязательны постоянный контроль за сердечным ритмом плода во время процедуры и динамический контроль УЗИ и допплерометрии после.
3. Двигательная активность плода (применение миорелаксантов – пипекуроний 0,1 мг/кг массы плода).

Осложнения
• Инфицирование → АБ-профилактика;
• Преждевременные роды → профилактика РДС с 24 недель;
• Образование гематом пуповины в месте пункции;
• Внутриутробная гибель плода.

ВЫВОДЫ

В группе ВПК отмечались достоверно:
• больший срок родоразрешения;
• выше оценка по Апгар на 1-й минуте;
• выше уровень Hb при рождении;
• меньше длительность пребывания на ИВЛ;
В группе без ВПК:
• значимое преобладание ишемических поражений ЦНС;
• длительность ИВЛ в 4 раза выше, чем в группе ВПК;
• длительность пребывания в ОРИТН в 2 раза больше, чем в группе ВПК.

Выбор сроков, кратности проведения процедур ВПК плоду и оптимального срока родоразрешения улучают перинатальные исходы.

ВОПРОСЫ

Сколько раз за беременность можно вводить иммуноглобулин по показаниям (эпизоды кровотечений)?
Как правило 2-3 раза за беременность.

Какая частота иммунопрофилактики при 2-3-х эпизодах кровотечения во время беременности?
Если кровотечения выраженные и прошло более 2-х месяцев с момента введения анти-Rho(D)-Ig, вы должны определить в крови матери наведенные от Ig Rh-антитела, если их нет – то необходимо повторное введение, если титр определяется нужно с введением Ig повременить.

Согласно клиническому протоколу, в любом случае мы должны ввести иммуноглобулин всем Rh(-) женщинам. Вводим только при отсутствии антител? Если есть антитела не вводить?

Да. Мы не имеем права вводить анти-Rho(D)-Ig сенсибилизированной Rh(-) женщине.

Может ли иметь диагностическую значимость оценка ретикулоцитарных индексов для диагностики и мониторинга анемии у плода?
Возможно, требует дальнейшего изучения вопрос именно о прогностической значимости оценки ретикулоцитарных индексов.

Как правильно готовить женщину к беременности с Rh(-) кровью и с Rh-сенсибилизацией при предыдущей беременности?
Специфическая подготовка путем плазмафереза и десенсибилизирующей терапии неэффективна. Обязательно общее обследование женщины, выявление и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, усугубляющих во время беременности течение Rh-сенсибилизации. Если предыдущая беременность закончилась неблагоприятным перинатальным исходом, возможно, следует рассмотреть варианты ЭКО с подбором Rh(-) эмбриона либо суррогатного материнства.

Введение антирезусного иммуноглобулина необходимо при каждой последующей беременности, или если женщина при предыдущей беременности получала его, то он больше не вводится?
Да, безусловно, при каждой последующей беременности.

Если антитела обнаружили до 9-10 нед., это могут быть антитела от предыдущей беременности? И надо ли тогда вводить иммуноглобулин?
Никогда, когда в крови матери есть титр анти-Rho(D)-антител иммуноглобулин не вводится, потому что это профилактическая мера, а не лечебная.

Настолько эффективна иммунопрофилактика до 28-й недели?

Она эффективна если есть провоцирующие факторы – кровотечения, зашивание ШМ, инвазивные вмешательства.

Женщина Rh(-), муж Rh(+). Привычное невынашивание (трижды погибшее плодное яйцо в сроке 4-5 нед.) При обследовании кроме гипотиреоза и гипергомоцистеинемии при HLA-типировании выявлено совпадение в 3-х аллелях. Возможно ли проведение ИЦТ при разных резусах?
Если есть необходимость в ИЦТ – в данном случае ее проводить можно, но методика должна быть отработана, т.к. речь идет о лимфоцитах, на которых нет D-антигена. Если плохо очистить кровь и женщине попадут эритроциты мужа, то произойдет Rh-сенсибилизация. Мы иммунизируем таких женщин, вводя им лимфоцитарную взвесь.

У беременной имела место анемия Hb-70г/л, гематолог не рекомендовал проведение иммунопрофилактики. Является ли такой Hb противопоказанием?

Анемия не является противопоказанием к введению антирезусного иммуноглобулина.

В 12 недель беременности титр АТ был 1:32, в 18 недель - 1:64. Как быть?
Наблюдать и мониторировать кровоток в СМА с 22-23-х недель, отслеживать анемию. Если сенсибилизация будет без анемии, то вести как обычно и родоразрешать чуть раньше, не позднее 37-й недели, т.к. диагностическая ценность оценки кровотока в СМА в сроки 36-37 недель ниже, чем во II триместре.

Если во время беременности был титр АТ и иммуноглобулин не вводился, то после родов вводить или нет?
Если после родов в крови матери есть АТ, то не вводить.