

¹Козлякова О. В., ²Белуга М. В., ³Королик А. К., ¹Касько Л. П., ¹Шишко Г. А.,
¹Артюшевская М. В.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск

² Республиканский научно-практический центр «Мать и Дитя», г. Минск

³ Отделение экстракорпоральных методов детоксикации УЗ «9-я городская
клиническая больница», г. Минск

В настоящее время изосерологическая несовместимость между матерью и плодом по различным эритроцитарным антигенам при беременности продолжает оставаться актуальной проблемой современного акушерства [1].

Как известно, гемолитическая болезнь плода (ГБП) и новорожденного (ГБН) представляет серьезную опасность для жизни и нормального развития ребенка, являясь одной из причин тяжелых гипербилирубинемий у новорожденных, что может послужить причиной ранней детской инвалидизации (билирубиновая энцефалопатия, нейросенсорная глухота, задержка психомоторного развития, гиперкинетическая форма детского церебрального паралича с задержкой психического и речевого развития, мышечная гипертония) [2].

95 % случаев гемолитической болезни плода обусловлены несовместимостью именно по резус (Rh)-фактору, и лишь 5 % — по системе АВО [3].

Частота резус-иммунизации у беременных D-негативных женщин D-позитивным плодом (при совместимости по АВО) достигает 16 % [5].

Существовало мнение, что с внедрением специфической профилактики путем введения антирезусного-(D)-иммуноглобулина, данная патология исчезнет вовсе из акушерской практики [4]. Однако, несмотря на снижение перинатальных потерь, за период с 1970 по 1990 гг. с 1,2 до 0,2 на 1000 новорожденных, по данным Национального Института клинических достижений Великобритании (National Institute for Clinical Excellence. Pregnancy — routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus negative. Review of NICE Technology 2008, accessed 1 July 2010), ГБН занимает второе место среди причин мертворождаемости [5].

За последние годы отмечено значительное увеличение уровня заболеваемости гемолитической болезнью среди недоношенных новорожденных, что является крайне неблагоприятным фактором в плане раннего развития инвалидизирующих последствий у этих пациентов. Согласно данным «Отчетов о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (форма № 32) среди недоношенных заболеваемость новорожденных гемолитической болезнью, обусловленная изосерологической несовместимостью по системе Rh- и ABO за период с 2001 по 2010 гг. возросла в нашей стране более чем в 2 раза: с 0,47 до 1,1 на 1000 новорожденных, родившихся живыми. Одной из причин увеличения заболеваемости новорожденных вследствие гемолитической болезни является отсутствие специфической антирезус-Rh(D)иммуноглобулином на антенатальном этапе в республике Беларусь, а также введение неадекватных доз данного препарата после родов.

В данной статье коллектив авторов представляет собственный клинический опыт ведения пациенток с резус-иммунизацией, а также выносит на обсуждение вопросы, касающиеся моментов диагностики и лечения данной патологии.

Клинические исследования включали несколько этапов. На **первом этапе** основной задачей являлось оценить возможность использования серологических (уровень антирезус-антител), ультразвуковых (толщина плаценты, высота печени и вертикальный размер селезенки плода) и доплерометрических (пиковая систолическая скорость и пульсационный индекс кровотока средней мозговой артерии плода) параметров, а также оптической плотности билирубина в околоплодных водах у беременных с резус-иммунизацией в качестве критериев диагностики гемолитической болезни плода. И поскольку эти исследования начались с 2001 г., когда в нашей республике не проводились еще инвазивные вмешательства у беременных в виде внутриматочных трансфузий, в качестве лечения резус-иммунизации использовался среднеобъемный плазмаферез. В исследования были включены 90 беременных женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови, из которых у 60 развилась резус-иммунизация, кроме этого объектом исследования явились дети от матерей с резус-иммунизацией. На основании проведенной работы были сделаны следующие выводы:

1. Наличие антител в сыворотке у пациенток с резус-иммунизацией, а также изменение его уровня на протяжении беременности не являются определяющими в диагностике гемолитической болезни плода [6].

2. Комплекс исследований, включающий ультразвуковое исследование с доплерометрией средней мозговой артерии у плода у беременных с резус-иммунизацией обладает высокой информативностью в диагностике гемолитиче-

ской болезни плода. Диагностическая информативность показателей пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии у плода составила 86,8 % P95 % (76,5–97,0) с чувствительностью данного метода 95,2 % и специфичностью 87,5 % ($p < 0,01$) [6].

3. Включение среднеобъемного (с удалением до 50 % ОЦП) плазмафереза в комплексное лечение беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода позволяет пролонгировать беременность свыше 34 недель в 73,7 ± 8,2 % случаев, при этом, не оказывая существенного влияния на биохимические и гемостазиологические показатели плазмы крови. Было показано, что включение в комплексное лечение среднеобъемного плазмафереза у беременных при резус-иммунизации с высоким риском развития гемолитической болезни плода улучшает течение раннего неонатального периода при гемолитической болезни у новорожденных. Это проявляется более низкими концентрациями билирубина в пуповинной крови у недоношенных детей, более низкими показателями почасового прироста билирубина у доношенных детей при гемолитической болезни, а также снижением необходимости многократных ЗПК по сравнению с группой детей, от матерей, у которых использовалась только медикаментозная терапия [7, 8].

Однако дальнейшие научные изыскания продемонстрировали, что в некоторых случаях при включении плазмафереза даже по среднеобъемной методике у беременных с резус-иммунизацией через 1–3 недели наблюдался повышенный синтез антирезус-антител, который проявлялся ростом титра антител на 1–2 разведения [9, 10]. Чтобы избежать ребаунд-эффекта, необходимо было проведение повторных курсов плазмафереза, либо введение препаратов, обладающих конкурирующим с синтезирующимися анти-D-антителами действием. Поэтому на **втором этапе** исследований в комплексное лечение беременных с резус-иммунизацией были включены препараты, содержащие общие человеческие иммуноглобулины (IgG) (Гамма ВВ, Веноиммун, Октагам), которые вводились в постаферезном периоде из расчета 200–400 мг на кг массы тела [9, 10]. Механизм действия препаратов обусловлен блокадой Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы плода, тем самым ингибированием гемолиза плода; конкурентным взаимодействием иммуноглобулинов с аутоантителами за Fc-рецептор на клетках крови, а также на клетках органов и тканей; конкурентным взаимодействием растворимых Fcγ-рецепторов с мембранными рецепторами фагоцитов за циркулирующие IgG. В результате исследований мы пришли к выводу, что использование иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения в постаферезном периоде способствует снижению выраженности патологических реакций при резус-иммунизации с возможностью пролонгирования беременности до сроков рождения жизнеспособного ребенка, и позволяет уменьшить кратность проведения курсов плазмафереза у таких пациенток [9, 10]. Совместное применение иммуномоделирующей терапии и среднеобъемного плазмафереза (с удалением от 30 до 50 % ОЦП) в комплексном лечении беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода позволяет улучшить течение раннего неонатального периода у новорожденных [9, 10].

Несмотря на включение в комплексное лечение беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода иммуномодулирующей терапии в постаферезном периоде, были отмечены случаи, когда развивалась анемия у плода (по данным доплерометрии), а экстренное родоразрешение являлось единственной возможностью избежать перинатальных потерь. На сегодняшний день кордоцентез и трансфузия эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, плоду при нарастании анемии является единственным адекватным методом коррекции анемии плода при гемолитической болезни. Однако, проведение данной методики у беременных с резус-иммунизацией возможно лишь с определенных сроков гестации. Поэтому, в случаях, когда у плода предполагается развитие гемолитической болезни с малых сроков гестации (например, неблагоприятный анамнез + наличие анти-D-антител в высоком титре еще до беременности + отец ребенка гомозиготен по антигену D), ведение таких пациенток включает несколько методов комплексной терапии: плазмаферез в сочетании с иммунокорректирующей терапией в сроке гестации до 22 недель с последующим выполнением неоднократных трансфузий плоду отмытых эритроцитов вплоть до сроков доношенной беременности. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

Пациентка П., 32 года, паритет беременности — 4, паритет родов — 2, в анамнезе — 1 вакуум-регуляция менструального цикла, 1 медаборт (по медицинским показаниям!!! — наличие резус-иммунизации с высоким уровнем антител 1:512). К сожалению, третья беременность по месту жительства была оценена как неперспективная, и произведен медаборт. Пациентка обратилась с настоящей 4-й беременностью и неблагоприятным анамнезом. При обследовании было установлено, что пациентка имеет А (II) группу крови, ccdee фенотип, титр анти-D-антител — 1:32768 (гелевые ID-карты фирмы ДиаМед, Швейцария). Рождение резус-отрицательных детей не предполагалось из-за гомозиготности отца по антигену D (исследования выполнены в Санкт-Петербурге). У отца будущего ребенка был выявлен фенотип эритроцитов: cCDee.

Таким образом, первый курс, состоящий из 3 процедур среднеобъемного плазмафереза (с интервалами не менее 3 дней между процедурами) с последующей иммунокорректирующей терапией был проведен в 13 недель. После последней процедуры плазмафереза пациентка получала иммунокорректирующую терапию (Веноиммун, Биовен-Моно, Октигам) в дозе 400 мг на кг массы тела. Суммарная доза вводилась внутривенно капельно медленно с 5–15 капель в минуту в течение 3 дней, начиная с последнего дня эфферентной терапии. Повторный курс эфферентной терапии с использованием препаратов, содержащих общие иммуноглобулины, был проведен в 17 недель. Однако, в 21 неделю гестации, когда пациентка явилась для очередного ультразвукового исследования, при доплерометрии были выявлены высокие показатели пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии — 52–57 см/с (при 95-центиле для данного срока — 40 см/с). Пациентка была переведена в РНПЦ «Мать и Дитя», где были неоднократно проведены трансфузии отмытых эритроцитов.

В сроке гестации 21 неделя и 5 дней в асептических условиях под контролем УЗИ в свободную петлю пуповины методом «free hand» выполнен первый

кордоцентез (КЦ). Эвакуировано 3 мл плодовой крови для исследования. Группа крови плода В(III) Rh-положительный, прямая проба Кумбса — резко положительная. Показатели венозной крови: эритроциты — $0,78 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 41 г/л, гематокрит — 11,3 %, общий белок — 27 г/л, альбумин — 18,8 г/л, общий билирубин — 73,6 мкмоль/л. Учитывая анемию плода III степени тяжести, срок гестации, с целью снижения риска сердечной перегрузки решено выполнить внутриутробную гемотрансфузию (ВГТ) половиной рассчитанного объема. ВГТ эритроцитарной массой, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ) O(I) Rh-отрицательной, облученной гамма-лучами в суммарной дозе 30 Гр, выполнена струйно со скоростью 1–2 мл/мин в объеме 15 мл. По техническим причинам контрольный анализ крови выполнить не удалось. Через 12 дней выполнен второй КЦ. Гематологические показатели: эритроциты — $1,47 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 48 г/л, гематокрит — 15,4 %. ВГТ ЭМОЛТ составила в 30 мл. Учитывая тяжелое течение гемолитической болезни, с целью иммунокоррекции консилиумом было принято решение о расширении внутриутробной терапии раствором иммуноглобулина человека нормального (Октагам) в дозе 800 мг/кг предполагаемой массы плода. Данная схема лечения применяется в неонатологии при лечении ГБН («Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» приказ МЗ РБ от 28.01.2011 г. № 81). Пациентка получила полную информацию о запланированной лечебной тактике и дала свое согласие для проведения операции. Введение раствора иммуноглобулина в вену пуповины плода осуществлялось посредством кордоцентеза, струйно медленно со скоростью 1 мл/мин, под постоянным мониторным контролем за состоянием плода. После введения иммуноглобулина выполняли ВГТ в необходимом объеме также под постоянным мониторингом за состоянием плода.

Всего у данной пациентки выполнено 6 кордоцентезов и внутриутробных гемотрансфузий, из них 4 — с применением 5 % раствора иммуноглобулина человека нормального, курсовая доза которого составила 4 г. Общий объем ЭМОЛТ составил 335 мл.

В сроке гестации 35 недель в связи с начавшейся родовой деятельностью при оперированной матке и неполноценном рубце пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение. Родилась живая недоношенная девочка, весом 2490 г, ростом 46 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов без признаков асфиксии, анемии и желтухи. Показатели венозной крови новорожденной: группа крови O(I) Rh-отрицательный, прямая проба Кумбса отрицательная, эритроциты — $5,38 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 159 г/л, гематокрит — 44,2 %, общий белок — 49,1 г/л, альбумин — 26,8 г/л, общий билирубин — 66,3 мкмоль/л, прирост билирубина составил 2–3 мкмоль/л/ч. Следует подчеркнуть, что в динамике наблюдения за новорожденной девочкой гемолитическая болезнь плода не трансформировалась в гемолитическую болезнь новорожденного. Наблюдение в течение 12 месяцев после рождения не выявило каких-либо психоневрологических нарушений.

Таким образом, проведенная внутриутробная терапия позволила улучшить и стабилизировать состояние плода, пролонгировать беременность с 21 до 35 недель с рождением живого младенца без признаков гипоксии и анемии. Комплексное лечение с использованием эфферентной терапии и иммунокоррек-

ции во II триместре беременности, неоднократные кордоцентезы с внутриутробной гемотрансфузией и применением препаратов, позволяющих ингибировать гемолиз эритроцитов у плода, способствует сохранению и пролонгированию беременности, осложненной изосерологической несовместимостью по антигену D между матерью и плодом при высоком риска гемолитической болезни у плода. Использование комплексного подхода при данной патологии позволит уменьшить перинатальные потери и улучшить демографическую ситуацию в стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова, В. М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. М. : Триада-Х, 2004. С. 11–18.
2. *Avery's neonatology : pathophysiology and management of the newborn* / ed. by M. G. MacDonald, M. M. K. Seshia, M. D. Mullett. 6th ed., 2005. Chapt. 46. P. 1177–1181.
3. Донсков, С. И. Группы крови системы Rhesus. Теория и практика / С. И. Донсков. М. : ВИНИТ И РАН, 2005. С. 28–35.
4. *Kochenour, N. K. Rh isoimmunization in pregnancy* / N. K. Kochenour, R. S. James // *Immunology in Obstetrics and Gynecology*. 1985. Chapt. 6. P. 141–163.
5. *Williams obstetrics* / ed. by F. G. Cunningham [et al.]. 23rd ed. 2010. Chapt. 29. P. 616–625.
6. *Клинический опыт ведения беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода* / О. В. Козлякова [и др.] // *Здравоохранение*. 2009. № 4. С. 56–61.
7. *Козлякова, О. В. Влияние включения сеансов лечебного плазмафереза в комплексную терапию беременных с резус-иммунизацией на течение гемолитической болезни у новорожденных* / О. В. Козлякова // *Мед. панорама*. 2008. № 8. С. 50–54.
8. *Состояние новорожденных с гемолитической болезнью при использовании сеансов лечебного плазмафереза в комплексном лечении беременных с резус-иммунизацией* / О. В. Козлякова [и др.] // *Рецепт*. 2008. Спец. вып. С. 332–335.
9. *Новые аспекты патогенетической терапии беременных женщин с изосерологической несовместимостью по системе RH-IR* / О. В. Козлякова [и др.] // *Патогенез социально значимых заболеваний человека : материалы конф.* Минск : БГМУ, 2010. С. 83–86.
10. *Возможности пролонгирования беременности при изосерологической несовместимости между матерью и плодом по системе RH-IR* / О. В. Козлякова [и др.] // *Сб. науч. тр. и материалов Республ. науч.-практ. конф. «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности»*. Минск, 2009. С. 182–185.