

*Гемолитическая болезнь
плода*

*Гемолитическая болезнь плода и
новорождённого* –
*заболевание, характеризующееся
гемолизом эритроцитов плода под
влиянием антител, образующихся
у матери к антигенам эритроцитов
плода*

Актуальность проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного в России определена

- **ростом заболеваемости**
- **неблагоприятным исходом беременности и прогнозом постнатального развития**
- **высокотехнологичными методами диагностики и лечения**
- **отсутствием налаженной системы профилактики**

- Известно 236 эритроцитарных антигенов, которые объединены в 29 систем (системы Rh, ABO, Kell, MNS, Lewis, Diego, Daffi, Kidd и др.)
- Антигены системы Rh – липопротеиды (кодируются генами D, C, E)
- Ген D - кодирует основной антиген системы Rh – D
- При наличии антигена D кровь считается Rh (+)
- Антиген D является причиной развития гемолитической болезни в 95% случаев
- Человек с Rh(-) принадлежностью крови имеет генотип dd
- 45% людей с Rh(+) кровью гомозиготные носители (генотип DD), а 55% – гетерозиготы (генотип Dd)

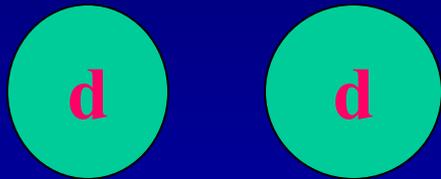
Частота встречаемости Rh(-) крови

- Испанские баски – 30-35%
- Жители Европы – 15%
- Американские африканцы – 8%
- Китайцы – 1%
- Коренные жители Африки – 0,1%

- **Изоиммунизация развивается в том случае, когда плод имеет на эритроцитах антиген, отсутствующий на эритроцитах матери (возникает при беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом; при этом отец ребенка имеет положительный резус)**

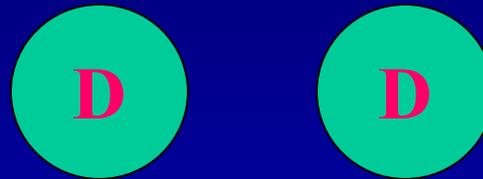
Мать Rh(-)

Генотип dd



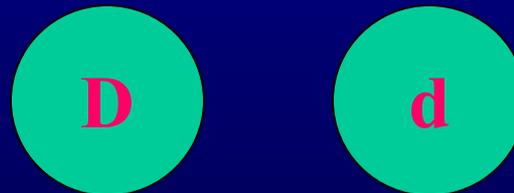
Отец Rh (+)

1 вариант – гомозиготный носитель



Все дети – генотип Dd и кровь Rh (+)

2 вариант – гетерозиготный носитель



50% детей Rh (+), 50% Rh (-)

Причины изоиммунизации

- **Основная:** трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровотоки матери во время беременности и родов (наблюдаются у 75% беременных)
- **Ятрогенная:** введение в организм резус-отрицательной женщины резус-положительной крови

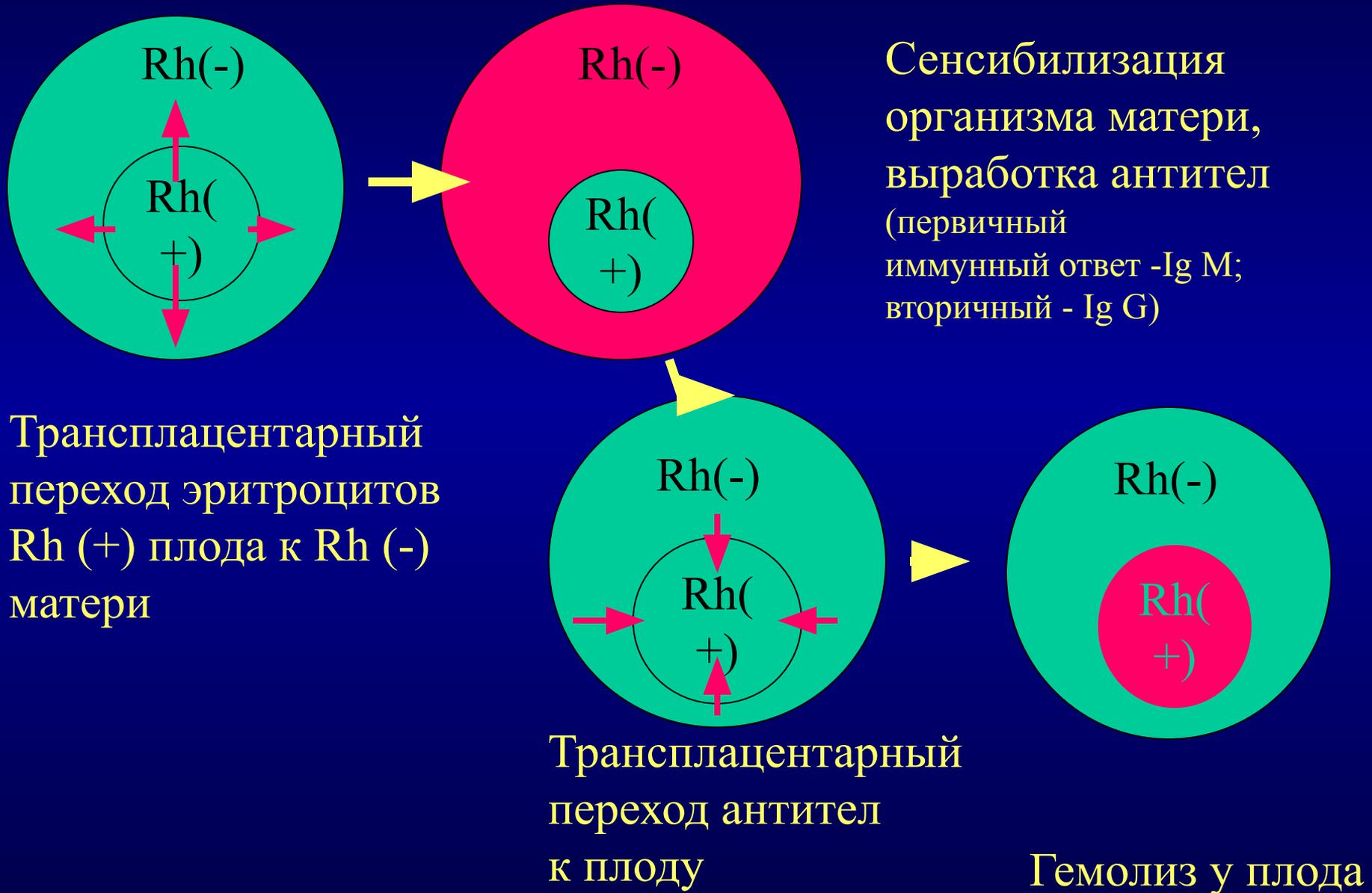
Плодово-материнские трансплацентарные кровотоки

	I	II	III	роды
	триместры			
Частота выявления	3%	15%	45%	100%
Расчетный объем	0,03мл		25,0мл	30-40 мл

Причины нарушения проницаемости плаценты и увеличения объема плодово-материнской трансфузии

- Самопроизвольный аборт
- Искусственный аборт
- Гестоз
- Инвазивные манипуляции во время беременности (хорионбиопсия, амниоцентез, кордоцентез)
- Оперативные вмешательства во время беременности и родов (кесарево сечение, ручное отделение плаценты, поворот плода на ножку)
- Соматическая патология матери (заболевания ССС, сахарный диабет и др.)

Основные этапы патогенеза гемолитической болезни плода



- **В процессе первой беременности иммунизируется около 1% женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови**
- **У 16% резус-отрицательных женщин антитела вырабатываются после первых родов резус-положительным плодом**
- **Для развития вторичного иммунного ответа достаточно попадания в кровотоки матери 0,1 мл крови плода**
- **Количество антител, попадающих в кровотоки плода, зависит от реактивности материнского организма, степени проницаемости плаценты, срока беременности, при котором антитела начали вырабатываться**
- **До 24 недель беременности перенос антител медленный и тяжелые формы гемолитической болезни до этого срока встречаются редко**

Основные
звенья патогенеза
гемолитической
болезни плода



Формы гемолитической болезни плода и новорождённого

- Желтушная
 - Анемическая
 - Желтушно-анемическая
 - Отечная
-
- *Для плода клиническое значение имеют анемическая и отечная формы, так как избыточное количество билирубина выводится плацентой*
 - *У новорождённых в крови накапливается непрямой билирубин, развивается желтуха, возможно - энцефалопатия*

Методы диагностики

- Оценка анамнеза (количество беременностей, их исход, рождение детей с признаками ГБ, наличие антенатальной гибели плода в связи с ГБ)
- Определение наличие, титра антиэритроцитарных антител в крови матери и его динамики – для выявления факта сенсибилизации
- Исследование структуры антител (классов и субклассов) – наибольшей агрессивностью обладают Ig G 1 и Ig G 3
- *Исследование мазков материнской периферической крови с окраской по Kleihauer – для определения плодовых эритроцитов, циркулирующих в крови матери*
- Ультразвуковое исследование (толщина плаценты, количество околоплодных вод, размеры печени, селезенки, наличие отека у плода)
- Допплерометрия кровотока в средней мозговой артерии у плода (выявление гипердинамического типа кровообращения при анемии у плода)
- Спектрофотометрия (длина волны 450 нм) околоплодных вод, полученных с помощью амниоцентеза
- Исследование крови плода, полученной с помощью кордоцентеза

**Основное исследование, позволяющее
выявить признаки отечной формы
гемолитической болезни у плода**

- **Ультразвуковая диагностика**

**Основное исследование, позволяющее
выявить косвенные признаки анемии у
плода**

**Допплерометрия кровотока в
средней мозговой артерии или аорте у плода
(происходит увеличение скорости кровотока)**

Ультразвуковые критерии отека у плода

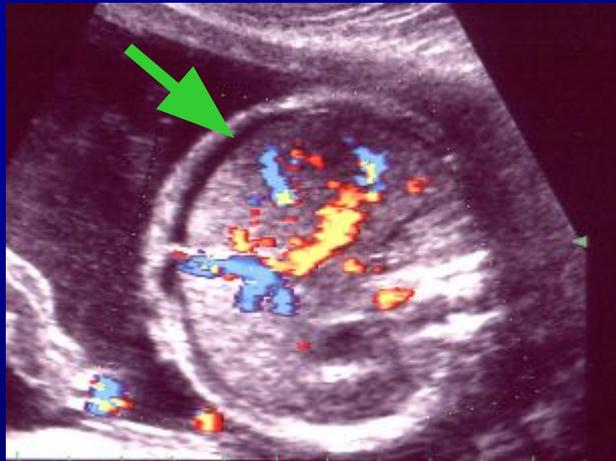
- Основные:
- Асцит
- Гидроторакс
- Гидроперикард
- Подкожный отек (*двойной контур вокруг головки, грудной клетки, живота, конечностей плода*)
- Дополнительные:
- Утолщение плаценты
- Многоводие
- Увеличение размеров печени, селезенки плода
- Увеличение размеров сердца плода

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода



Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода

асцит



гидроторакс

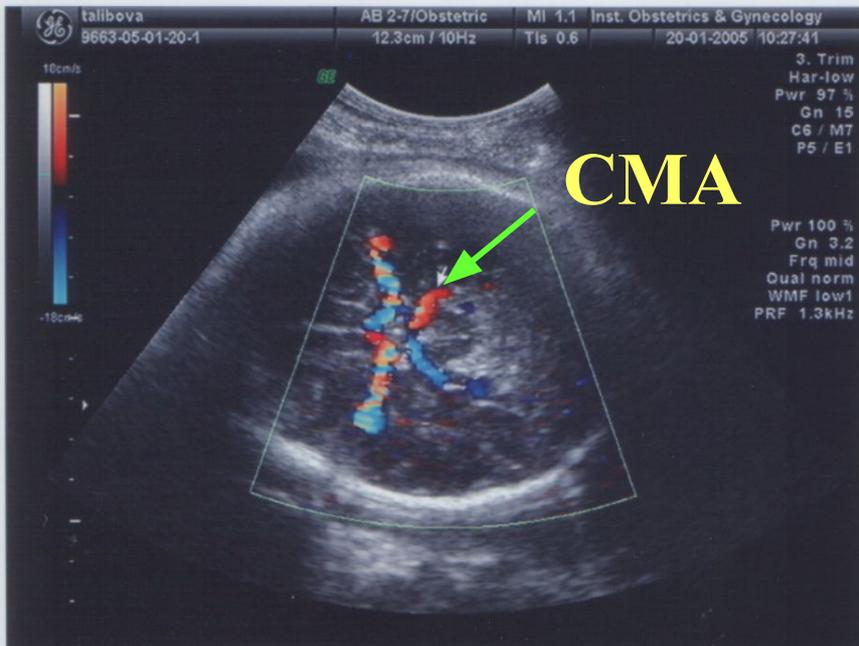


Допплерометрия артериального кровотока плода

Оценка кровотока в проксимальной трети средней мозговой артерии (СМА) плода
СМА - наиболее крупная из ветвей внутренней сонной артерии

При анемии у плода отмечается:

- увеличение минутного сердечного выброса
- уменьшение вязкости крови
- возрастание максимальной систолической скорости кровотока во всех артериальных сосудах плода

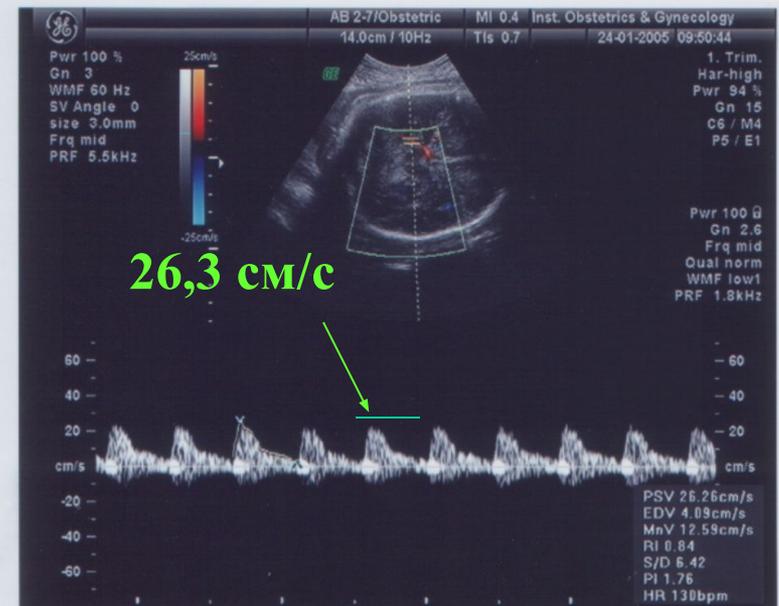
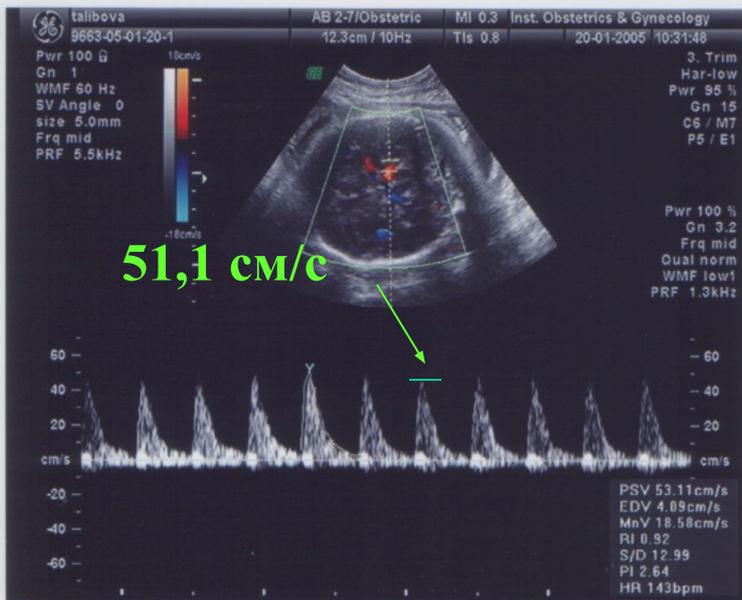


Допплерометрия кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плода

Определение максимальной систолической скорости кровотока (МСС)

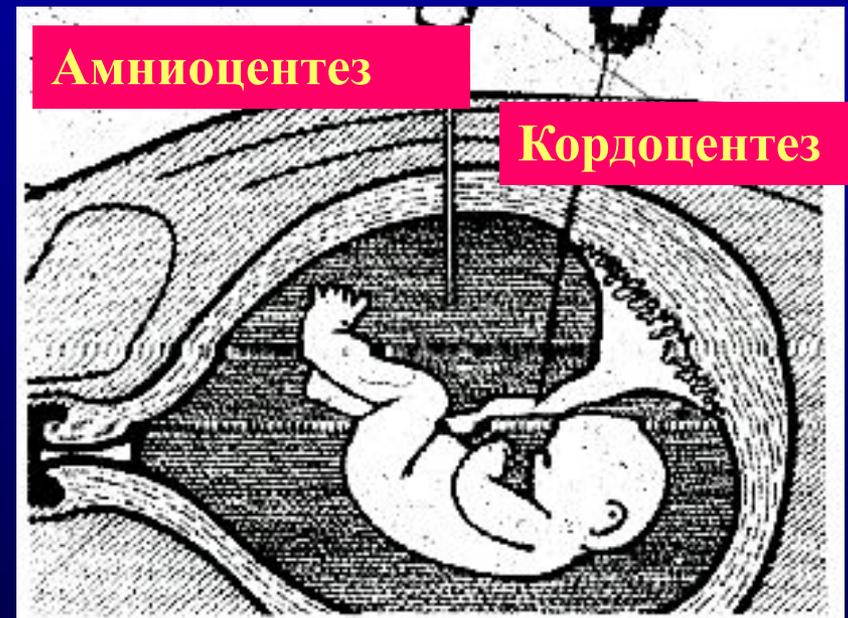
при анемии плода

плод без анемии



Основные инвазивные процедуры, которые применяются для диагностики и лечения гемолитической болезни плода

- **Амниоцентез** (*диагностический*)
- **Кордоцентез** (*диагностический, а также лечебный с целью внутриутробного переливания крови плоду*)



Средние нормальные величины некоторых гематологических показателей плода

- 20 недель: Hb=120 г/л; Ht=36%
- 37 недель: Hb=140 г/л; Ht=43%

Критерии степени тяжести анемии у плода

Степень тяжести	Величина Hb, г/л	Величина Ht, %
Легкая	100-110	30-35
Средней степени тяжести	80-100	25-30
Тяжелая*	менее 80	менее 25

*- отек развивается при Ht менее 15%

Лечение гемолитической болезни плода

**Основным методом
лечения тяжелых форм
гемолитической болезни
плода являются внутрисосудистые
переливания ему отмытых
эритроцитов донора**

Показания для внутриутробного переливания плоду отмытых эритроцитов донора

- Тяжелая анемия у плода (Ht менее 30%)
- Признаки отека у плода

Некоторые технические вопросы внутриутробного переливания крови донора плоду

- Что переливаем? – Отмытые в физиологическом растворе эритроциты донора 0(I) Rh (-) с гематокритом 75-85%
- Сколько переливаем? – Определяем по номограмме с учетом величин Ht крови плода, эритроцитов донора и фето-плацентарного объема крови при данном сроке беременности

Расчёт необходимого для переливания объёма отмытых эритроцитов донора

$$\bullet V = V_{\text{ФП}} \times (Ht_{\text{конечный}} - Ht_{\text{исходный}}) / Ht_{\text{ЭД}}$$

(Mandelbrot et. all., 1986)

$V_{\text{ФП}}$ - фетоплацентарный объем крови (определяется по номограмме)

$Ht_{\text{конечный}}$ – величина гематокрита плода после переливания (обычно 45%)

$Ht_{\text{исходный}}$ – величина гематокрита плода до переливания

$Ht_{\text{ЭД}}$ - величина гематокрита отмытых эритроцитов донора

Миорелаксация плода

- **Осуществляется**
с помощью введения в сосудистое русло плода недеполяризующего нейромышечного блокатора – бромистого пипекурония (препарат «Ардуан»)
- **Дозировка препарата – 0,1 мг**
на 1 кг предполагаемой массы плода

Коррекция гипопротейнемии у плода

**Производится сочетанное
переливание отмых эритроцитов
донора и 20% раствора альбумина
в объеме 10% от количества
переливаемых отмых эритроцитов**

Внутрисосудистое переливание плоду отмытых эритроцитов донора

Операция осуществляется
под постоянным ультразвуковым
и кардиомониторным контролем
за состоянием плода



Методика проведения внутриматочной гемотрансфузии

Основными этапами операции являются:

1. кордоцентез
2. срочный анализ крови плода, определение необходимого объёма донорских эритроцитов
3. миорелаксация плода
4. переливание плоду вычисленного объема донорских эритроцитов и 20% раствора Альбумина
5. получение пробы крови плода после переливания для оценки эффективности операции

Операция внутриматочного переливания плоду отмытых эритроцитов донора. Общий вид операционной



Отечная форма ГБ плода до и после лечения ВПК



Профилактика

1. Аntenатальная

введение иммуноглобулина человека антирезус $Rh_0(D)$ в 28 недель беременности

2. Постнатальная

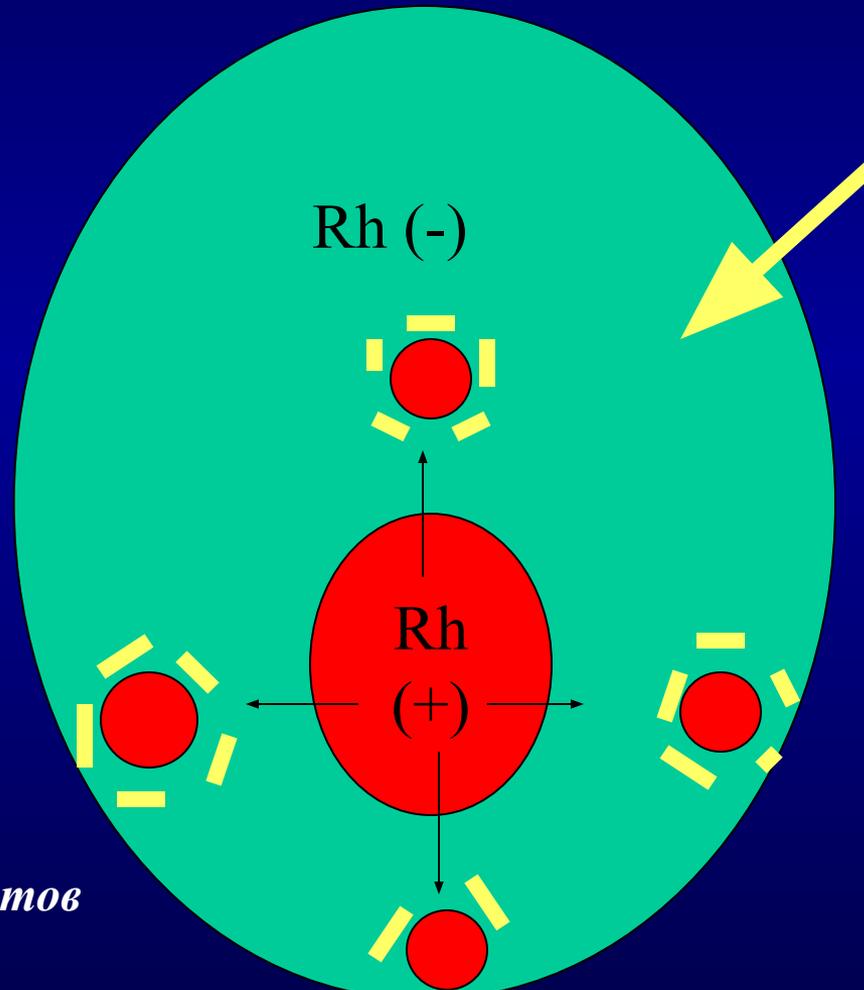
введение иммуноглобулина человека антирезус $Rh_0(D)$ в течение 72 часов после родов

Профилактика Rh-изоиммунизации

введение иммуноглобулина
человека антирезус Rh₀(D) после:

- самопроизвольного аборта
- искусственного аборта
- кровотечений во время беременности
- эктопической беременности
- инвазивных вмешательств во время беременности
- абдоминальной травмы

Профилактика Rh-изоиммунизации



*Введение
иммуноглобулина
человека
антирезус Rh0(D)*

*В 1 дозе
препарата
содержится
количество
антител
для предотвращения
сенсбилизации
к резус фактору,
если объем эритроцитов
плода, попавших
в кровотоки матери, не превышает 15 мл*

Благодарю за внимание

Основные принципы ведения беременности у женщин с Rh(-) принадлежностью крови

- Установить Rh- принадлежность крови беременной
- Оценить данные акушерско-гинекологического анамнеза
- Рекомендовать определение титра антирезусных антител до 28 недель –1 раз/мес., после 28 недель – 2 раза/мес. (в одной лаборатории)
- Проведение УЗИ, доплерометрии кровотока в системе мать-плацента-плод
- Рекомендовать профилактическое введение анти D-Ig в 28 недель беременности
- Лечить сопутствующую соматическую патологию и осложнения беременности
- Рекомендовать госпитализацию (по акушерским показаниям)
- Проведение инвазивных вмешательств (по показаниям)