



Гемолитическая болезнь плода

Мифы и реальность диагностики,
профилактики и лечения.

Каштанова Т.А.

Руководитель отделения пренатальной диагностики
Родильный дом №11

Санкт-Петербург

- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, связанная с несовместимостью по Rh-фактору является одной из основных проблем современного акушерства и неонатологии, так как занимает 4-6 место в структуре младенческой смертности!

- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного – наиболее яркий пример адекватного использования диагностических и лечебных процедур с целью получения реальных возможностей по профилактике и лечению данной проблемы.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

- Середина прошлого века -ГБН составляла 45% в структуре перинатальной смертности.
- Начало XXI века-5% в структуре перинатальной смертности благодаря использованию современных перинатальных технологий и в большей мере профилактике данного заболевания.

- 1609г.- описание гемолитической болезни новорожденного во Франции.
- 1932г.- описание сочетания эритроblastоза с отёком плода, желтухой и гемолитической анемией (Diamond ,Blackfan, Baty)
- 1940г.-открытие Резус-фактора крови путём иммунизации кроликов эритроцитами крови обезьяны макаки резус и получения антител, агглютинирующих эритроциты крови 85% населения Нью-Йорка (Landsteiner ,Weiner)
- **Это открытие явилось одним из важнейших в истории гематологии XX века.**

- 1961г.- определение содержания билирубина в околоплодных водах(Belvis ,Walker,Liley)
- Лечение гемолитической болезни новорожденного путём заменного переливания крови.
- 1960г.-работы по специфической профилактике Rh-сенсibilизации (Clarke et al.)
- Разработка неинвазивных методов выявления анемии у плода при Rh-иммунизации- предмет интересов в течение последних 30 лет.

- Rh-фактор представлен системой антигенов - полипептидов, расположенных на мембране эритроцитов:
- 1) антиген D/Rh -85% популяции
- 2) антиген C(rh')-70% популяции
- 3) антиген E (rh'')-30% популяции

При наличии одного из этих антигенов на эритроцитах человек является Rh –положительным.

- Кровь Rh-отрицательных людей также имеет антигенные свойства
- Hr –фактор:
- 1) антиген d
- 2) антиген c
- 3) антиген e

- Имуногенная активность:
- Антиген D- основной в процессе развития иммунной реакции
- Антиген с
- Антиген С
- Антиген Е
- Также возможно их сочетание с фактором D.

Частота встречаемости Rh-отрицательной принадлежности крови

- Народность Басков >30%
- Белое население Европы и Америки 15%
- Латиноамериканцы 5-10%
- Африканцы 5%
- Американские индейцы <3%
- Индоевропейцы 2%
- Монголоиды 0-1%

Механизмы Rh-сенсибилизации

- Изоиммунизация- образование антител в крови матери в ответ на попадание в кровяное русло эритроцитарных антигенов плода, наследуемых им от отца, или попадания чужеродных антигенов при гемотрансфузии и других манипуляциях.

- При беременности происходит проникновение эритроцитов плода в кровотоки матери
- Пассаж 0,1-0,2 мл эритроцитов плода через плацентарный барьер не вызывает активизации иммунной системы беременной женщины
- Частота выявления плодово-материнских трансплацентарных кровотечений в зависимости от срока беременности:
 - I триместр –5%
 - II триместр - 15%
 - III триместр –30%

Механизм изиммунизации

Пассаж эритроцитов плода в кровяное русло матери:

Первичный иммунный ответ:

Первый контакт крови матери с Rh₀(D)

Ig M (имеет большую молекулярную массу, не проникает через плаценту,)

Период развития первичного иммунного ответа
от 5-6 недель до 6 месяцев

Вторичный иммунный ответ:

Повторный контакт крови матери с Rh₀(D) на фоне первичной иммунизации.

Ig G (имеет низкую молекулярную массу, проникает через плаценту, вызывает гемолиз эритроцитов)

Частота иммунизации Rh(-) пациенток при повторной беременности -12-15%

Наступление беременности у женщин с резус-сенсibilизацией в 10% приводит к развитию ГБ плода и новорожденного

Причины резус-сенсibilизации

Осложнения течения беременности:

1. Внематочная беременность
2. Самопроизвольное прерывание беременности
3. Предлежание плаценты
4. Преждевременная отслойка плаценты
5. Травма
6. Многоплодие

Причины резус-сенсibilизации

- Инвазивные и лечебные процедуры, проводимые во время беременности и родов:
 1. Прерывание беременности(после 7 недель)
 2. Хорионбиопсия,плацентобиопсия,амниоцентез, кордоцентез
 3. Наружный акушерский поворот
 4. Кесарево сечение
 5. Ручное отделение плаценты и удаление последа
- Изоиммунизация может быть связана с переливанием и внутримышечным введением Rh(+) крови Rh(-) пациентам, а также может иметь место при наркотической зависимости

Патогенез

- Материнские At(IgG1, IgG3)
- Плацента
- Гемолиз эритроцитов плода
- Анемия у плода
- Очаги экстрамедуллярного кроветворения
- Гепатоспленомегалия(Портальная гипертензия, нарушение синтеза альбуминов)
- Гипоальбуминемия
- Отёк плода,асцит
- Сердечная недостаточность у плода

Ведение Rh(-) пациенток при отсутствии At в крови

- Определение Rh-фактора партнера
- Скрининг Rh-антител с 20 недель беременности с интервалом в 4 недели до родоразрешения
- После родов:
 1. Определение Rh-фактора новорожденного, Hb, проба Кумбса (наличие At на поверхности эритроцитов)
 2. Исследование материнской крови на наличие антител
- Отсутствие At в крови матери + Rh(+)принадлежность крови ребёнка- введение анти-D иммуноглобулина в течение 48-72 часов.

Профилактика Rh –сенсibilизации путём введения анти-Диммуноглобулина

- 1969г.(Великобритания)-Программа послеродовой иммунизации Rh(-) женщин с использованием анти-D иммуноглобулина .
- Перинатальная смертность, связанная с Rh-иммунизацией:

46/100,000 родов до 1969г.



введение анти-Диммуноглобулина

1.6/100,000 родов в 1990г.

Профилактика Rh –сенсibilизации путём введения анти-Диммуноглобулина

Показания:

Введение препарата Rh(-) женщинам, не сенсibilизированным к антигену Rh(D) при :

1. беременности и рождении Rh(+) ребенка
2. искусственном или спонтанном прерывании беременности у Rh(-) женщин в случае Rh(+) принадлежности крови мужа
3. угрозе прерывания беременности на любом сроке
4. проведении диагностических и лечебных процедур у Rh(-) беременной женщины, связанных с угрозой попадания крови плода в кровоток матери

Профилактика Rh –сенсibilизации путём введения анти-D иммуноглобулина

Профилактика только в
постнатальном периоде

0,2-1,5% случаев-
выявляется
изоиммунизация:
Недостаточная доза
анти-D
иммуноглобулина
Сенсibilизация в
антенатальном периоде

Профилактика в антенатальном
и постнатальном периоде

Частота изоиммунизации
снижается с 7,5%-0,06%
случаев

Введение антенатальной
профилактики
увеличивает стоимость
программы в 2 раза

Профилактика Rh –сенсбилизации: Осложнения беременности и инвазивные манипуляции

- Введение дополнительной дозы Анти D-Ig

250 IU <20 недель

500 IU >20 недель

- Определение объёма плодово-материнского кровотечения

(тест Клейхауэра-Бетке)

125 IU(25 мкг) на 1 мл фетальной крови

Профилактика Rh –сенсibilизации

Схемы введения

- Антенатальная Постнатальная(72 часа после родов)

Великобритания

500 IU(100мкг) 28,34 нед + 500 IU(100мкг) + тест Клейхауэра
и введение доп. дозы

США

1500 IU 28-30 нед + 1500 IU 72 часа

Россия

1500 IU 28 нед + 1500 IU 48-72 часа

Профилактика Rh –сенсibilизации

Проблемы

- Недостаточная подготовка врачей
- Стоимость анти-D иммуноглобулина
- Качество отечественного анти-D иммуноглобулина(нет стандартизации)
- Отсутствие общенациональной программы по профилактике Rh –сенсibilизации

Диагностика гемолитической болезни плода

- Анамнез
- Наличие титра Rh-At у беременной
- Определение генотипа плода с использованием молекулярно-генетических методов
- Ультразвуковая диагностика(многоводие, гепатомегалия, асцит, отёк мягких тканей плода)
- Допплерометрия(оценка скорости кровотока в средне-мозговой артерии у плода)
- Кардиотокография
- Инвазивные методы диагностики(хорионбиопсия, амниоцентез с оценкой уровня билирубина в амниотической жидкости, кордоцентез)

Диагностика гемолитической болезни плода

- Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики генотипа плода позволяет:
- определить Rh-принадлежность плода с ранних сроков беременности
- Выбрать тактику ведения беременности

Имеет ~100% чувствительность и специфичность

Диагностика гемолитической болезни плода

- 1950 г.-доказана связь между концентрацией Rh-At в крови беременной и возможностью развития гемолитической болезни у плода
- Наличие Rh-антител свидетельствует о сенсibilизации женщины и требует динамического наблюдения(величина и динамика титра антител)
- Определение титра Rh-антител должно осуществляться в одной лаборатории и одной методикой УЗД)
- Критический Титр Rh-антител – титр, при котором возрастает риск развития отёка плода (для конкретной лаборатории) $1/8-1/32$

Диагностика гемолитической болезни плода

Оценка титра Rh-антител :

При наличии титра 1:8 и менее при первой беременности с изоиммунизацией - развитие тяжёлых форм гемолитической болезни плода маловероятно.

Рост титра Rh-антител – изменение на одно разведение (напр. 1:4-1:16)

Возможность определения подклассов Rh-антител для предсказания тяжести анемии у плода:

IgG3- лёгкая, средней тяжести анемия

IgG3 +IgG1- тяжёлые формы анемии

При последующих беременностях даже при наличии низкого титра Rh-антител (1:2) может развиваться тяжёлая форма ГБ плода

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода

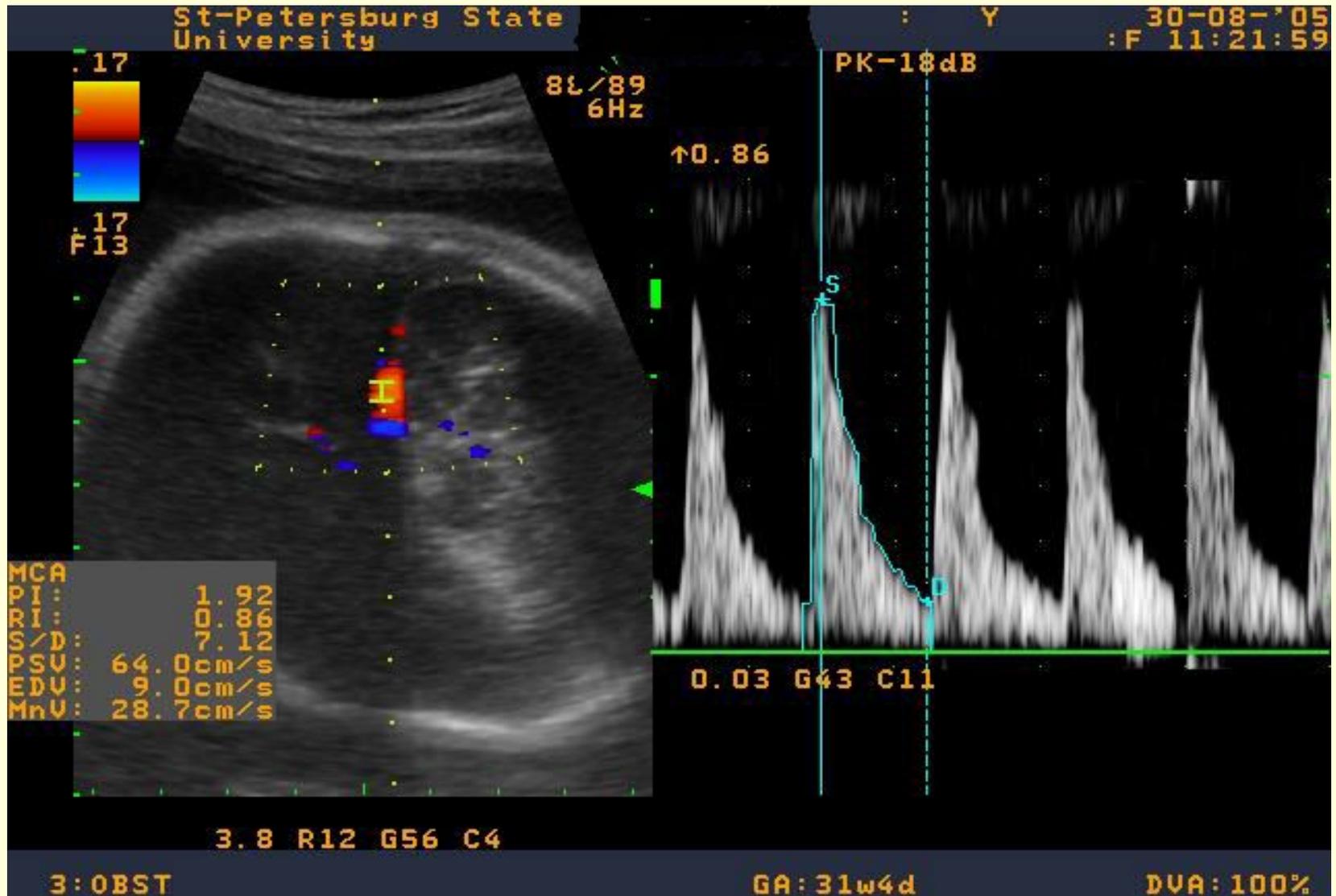
- Оценка степени тяжести анемии у плода до развития отёчной формы гемолитической болезни:
 1. Увеличение размеров печени плода
 2. Расширение пупочной вены
 3. Увеличение толщины плаценты
 4. Развитие многоводия
 5. Наличие выпота в перикарде
 6. Визуализация обеих сторон стенки кишечника
 7. Спленомегалия

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода

- 1988г. –сравнительный анализ данных УЗ исследований(толщина плаценты, диаметр вены пуповины, окружность живота, соотношение ОГ/ОЖ, интраперитонеальный объём) и одновременного исследования крови плода.
- **Выводы:**
 1. При наличии отёка плода имеет место тяжёлая степень анемии
 2. При отсутствии отёка плода нет чётких ультразвуковых маркеров, позволяющих различить тяжёлую форму ГБ от лёгкой и средней тяжести ГБ.

(Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, et al.)

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода



Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода картинки

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода

- Допплерометрия- один из **основных** методов неинвазивной оценки гемодинамики плода.
- При развитии анемии у плода показатели кровотока в АУ(маточные артерии)и УА(артерия пуповины) могут быть в пределах нормы.
- Анемия у плода ассоциируется с повышенным сердечным выбросом, повышенным кровотоком в вене пуповины, нижней поллой вене, нисходящей аорте и **средне - мозговых артериях плода.**

Ультразвуковая диагностика гемолитической болезни плода

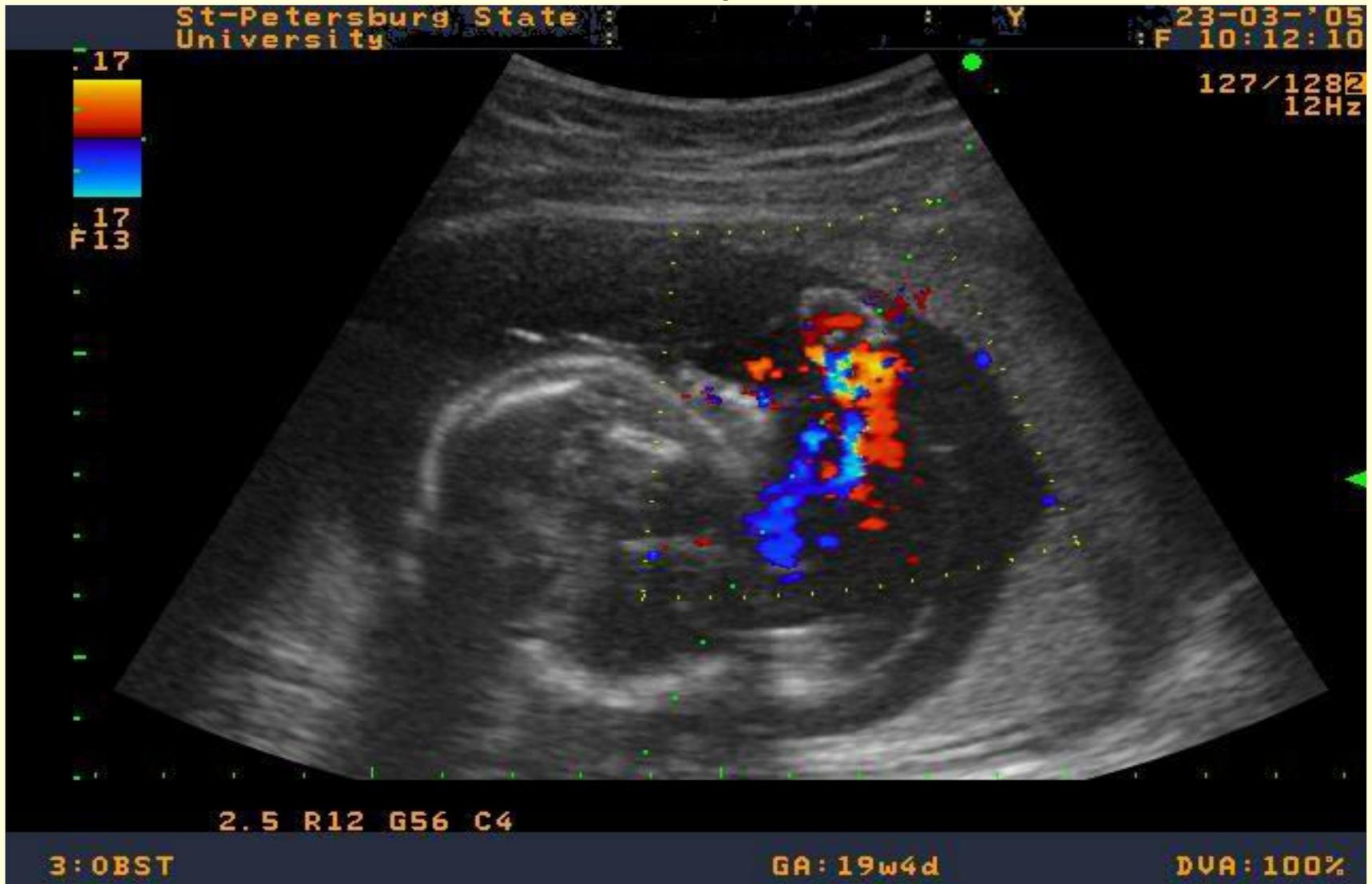
- 1995г.-проспективное исследование оценки максимальной систолической скорости кровотока (PSV) в средне-мозговой артерии плода (MCA) с целью диагностики развития анемии (Mari et al.)
- 2000г.- мульти- центровое исследование соотношения уровня фетального гемоглобина и показателей максимальной систолической скорости кровотока (PSV) в средне-мозговой артерии плода (Mari et al.)
- 2002г.- проспективное исследование 125 случаев изоиммунизации :повышение максимальной систолической скорости кровотока(PSV) в MCA более 1.5MoM имеет чувствительность 88%, специфичность 87% в определении средней тяжести и тяжёлой степени анемии у плода.

Максимальная систолическая скорость кровотока(PSV) в средне-
мозговой артерии плода (MCA) с целью диагностики развития
анемии (Mari et al.)

Инвазивные методы диагностики гемолитической болезни плода: Хорионбиопсия



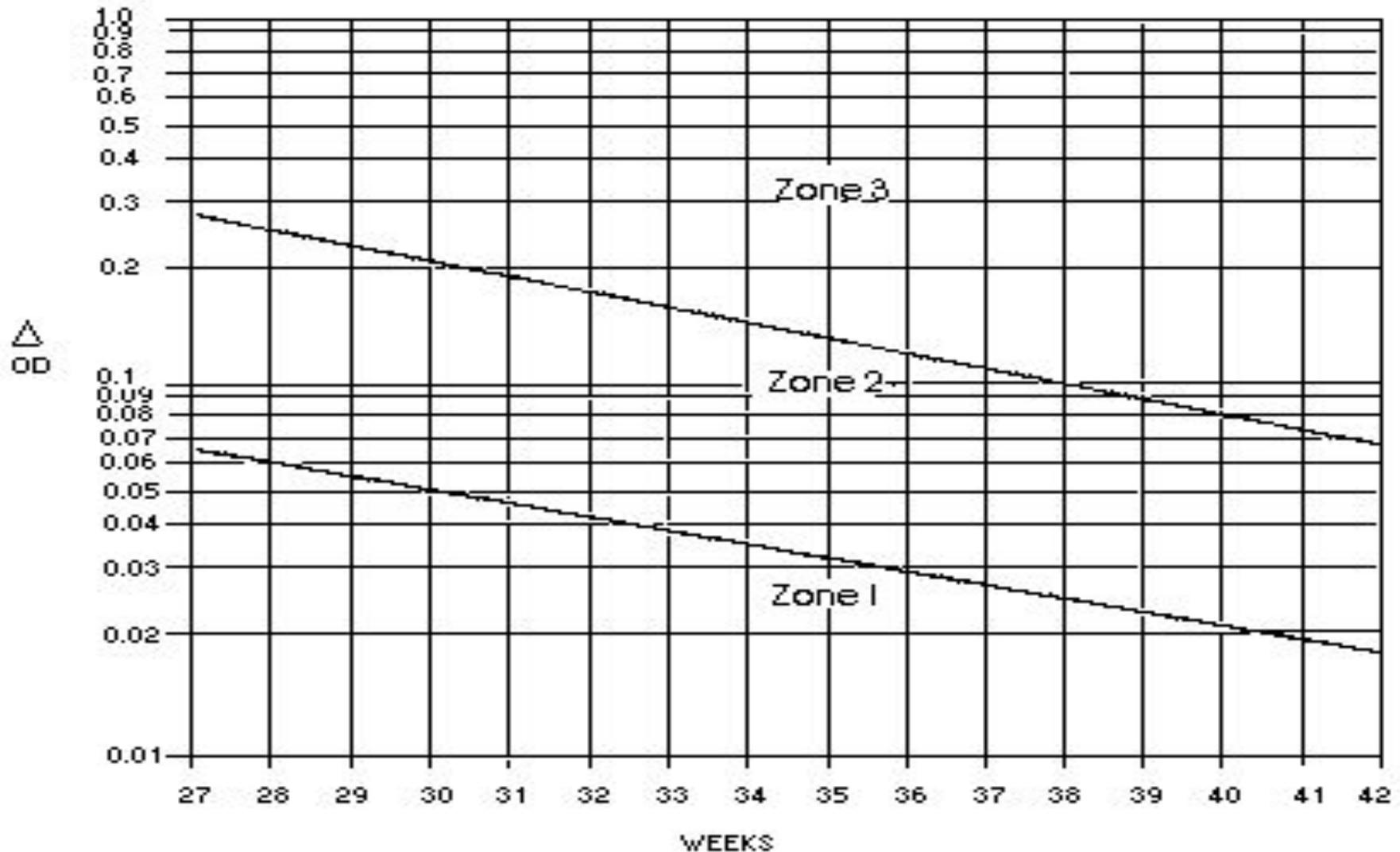
Инвазивные методы диагностики гемолитической болезни плода: Амниоцентез



Инвазивные методы диагностики гемолитической болезни плода: Кордоцентез



Инвазивные методы диагностики гемолитической болезни плода: Амниоцентез



- Оценка скорости кровотока (МСА)- инвазивные методы диагностики анемии у плода (трансабдоминальный амниоцентез, кордоцентез)?

- Оценка скорости кровотока в в средне-мозговой артерии плода (МСА) даёт возможность снижения количества инвазивных процедур и их осложнений:

Амниоцентез:

- Плодово-материнские кровотечения, усугубляющие степень иммунизации (2-11%)
- Преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, маточное кровотечение, инфекционные осложнения(1-2%)
- Прерывание беременности(0.5%)

Оценка скорости кровотока (МСА) - инвазивные методы диагностики анемии у плода(трансабдоминальный амниоцентез, кордоцентез)?

Кордоцентез:

- Кровотечение из сосудов пуповины
- Прерывание беременности(2-3%)

Вывод:

При использовании оценки скорости кровотока в средне-мозговой артерии у плодов с лёгкой или средней степенью тяжести анемии- можно избежать как минимум - 1 прерывание беременности /100 пациенток и возможность иммунизации при проведении инвазивных процедур!

Методы лечения гемолитической болезни плода

- В течении последних 50 лет было использовано множество неинвазивных методов лечения при развитии Rh-сенсibilизации с целью предотвращения внутриутробной гибели плода и улучшения состояния внутриутробного плода:
 - i. Плазмоферез
 - ii. Иммуносупрессия (кортикостероиды)
 - iii. Антигистаминные препараты
 - iv. Назначение Vit B₁₂; фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты и т.п. с целью стимуляции гемопоэза и «лечения» плацентарной недостаточности.

Нет доказательств эффекта при лёгкой и средней тяжести формах ГБ плода

Данные методы не эффективны при тяжёлых формах ГБ!

Инвазивные методы лечения гемолитической болезни плода

- 1963г. первое внутриутробное переливание крови плоду.
- 1960г.-1970г. Интраперитонеальное переливание крови плоду.
- Внутрисосудистое переливание крови плоду- метод выбора при лечении тяжёлой формы ГБ плода.

Внутрисосудистое переливание крови плоду

Показания:

Появление УЗ признаков тяжёлой формы анемии плода

Изменение показателей доплерометрии

Снижение Hb крови плода $<80\text{г/л}$, Ht $<25\%$

Наращение титра антител в крови беременной женщины

Изменение данных КТГ

Внутрисосудистое переливание крови плоду

Объём переливаемой крови определяется в зависимости от величины гематокрита крови плода и гематокрита крови донора, фетоплацентарного объёма крови при данном сроке беременности.

Внутрисосудистое переливание крови плоду
Центр пренатальной диагностики
СПбГУЗ «Родильный дом №11»

- Кордоцентез
- Забор пуповинной крови для определения Ht, Hb крови плода
- Определение объёма крови, необходимого для переливания плоду
- Введение плоду миорелаксантов с целью снижения двигательной активности
- Переливание плоду ЭМОЛТ 0(I) Rh(отр)+ альбумин20%
- Скорость введения 10 мл/мин.
- Повторный Забор пуповинной крови для определения Ht, Hb крови плода

- До переливания



- После переливания



Внутрисосудистое переливание крови плоду
Центр пренатальной диагностики
СПбГУЗ «Родильный дом №11»

Срок повторного переливания крови определяется :

1. Уровнем Hb плода после предыдущего переливания крови
2. Динамикой снижения Hb плода ~ 0.3 гр/дл в день и снижения Ht $\sim 1\%$ в день.
3. Появлением УЗ признаков тяжёлой формы анемии плода и доплерометрических признаков гипердинамического кровообращения.