



Айламазян Э. К.

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЕДЕНИИ Rh-ИЗОИММУНИЗИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

■ В лекции отражены причины и патофизиологические основы ее развития; представлен современный алгоритм ведения беременности при Rh-изоиммунизации, определены критерии оценки степени тяжести гемолитической болезни; сформулированы показания к внутриматочному переливанию отмытых эритроцитов донора — основному методу лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода.

■ Ключевые слова: гемолитическая болезнь, плод, Rh-иммунизированная беременность

Гемолитическая болезнь плода является патологическим состоянием, при котором происходит гемолиз эритроцитов плода под влиянием изоантител матери, проникающих через плацентарный барьер.

Развивающаяся в результате этой реакции анемия может приводить к сердечной недостаточности плода, появлению универсального отека и внутриутробной гибели плода. Приблизительно в 97% случаев гемолитическая болезнь связана с изоиммунизацией матери по Rh(Д)-антигену ([Rh(+)]), присутствующему в эритроцитах плода. В остальных случаях она обусловлена иммунизацией против других групп антигенов плода.

В зависимости от этнической принадлежности, частота резус-отрицательной принадлежности крови в популяции варьирует от менее 1% у китайцев, до 30% и более у басков. У европейцев частота в среднем составляет 15%. Изоиммунизация может явиться следствием двух основных причин.

Первая, к счастью, все реже и реже встречающаяся, — ятрогенная. Она связана с введением в организм женщины резус-положительной крови при проведении ей в прошлом переливаний или при аутогемотерапии.

Вторая является основной — это плодово-материнский трансплацентарный перенос эритроцитов плода в кровотоки матери во время беременности и родов.

Rh-изоиммунизация — это иммунный ответ организма матери на попадание в него чужеродных для него антигенов, находящихся на мембране эритроцитов плода. Размеры и формы эритроцитов плода и взрослого человека различны, поэтому путем количественного определения в циркуляции матери эритроцитов плода можно косвенно судить об объеме плодово-материнских трансплацентарных кровотоков. Их частота и объем существенно увеличиваются по мере прогрессирования беременности. Если в течение I триместра беременности они регистрируются только у 3% беременных (их объем составляет около 0,03 мл), то в III триместре они выявляются у 45% беременных женщин и расчетный объем трансплацентарных кровотоков достигает 25 мл.

К счастью, первичный иммунный ответ после попадания Д-антигена в кровотоки матери проявляется через определенное время — от 6 недель до 12 месяцев. Он состоит в основном в появлении иммуноглобулинов класса М, молекулы которых имеют значительные размеры и не проникают к плоду через плацентарный барьер. Это объясняет отсутствие гемолитической болезни у плодов большинства первобеременных резус-отрицательных женщин.

Попадание Д-антигена в кровотоки матери при повторной беременности вызывает быстрый вторичный иммунный ответ в

виде образования небольших по своему размеру иммуноглобулинов класса G, которые, свободно проникая через плацентарный барьер, осаждаются на мембране эритроцитов резус-положительного плода, приводя к их гемолизу.

Rh-антигены обнаруживаются на мембране эритроцита плода уже к 30 дню беременности. Циркулирующие при повторной беременности анти-Д-антитела (иммуноглобулины g) проникают через плацентарный барьер, связываются с соответствующими антигенами на мембране эритроцитов, что вызывает ускоренное разрушение последних в органах ретикуло-эндотелиальной системы. Массивное разрушение эритроцитов приводит к развитию анемии у плода, появление которой вызывает повышение концентрации эритропоэтина в кровотоке у плода. Эритропоэтин, в свою очередь, стимулирует гемопоэз, в результате которого появляются очаги экстрамедулярного кроветворения, в основном в печени и селезенке плода, которые существенно увеличиваются (рис. 1).

Экстрамедулярный гемопоэз характеризуется незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции эритробластов.

Хотя непрямой билирубин, образующийся при гемолизе эритроцитов плода, интенсивно выводится через плаценту, повышение его концентрации еще больше нарушает синтез белков в печени плода, уже измененный за счет появления экстрамедулярного гемопоэза. Следствием этого патологического процесса становится гипопроотеинемия, снижение онкотического давления плазмы крови плода и портальная гипертензия. Развитие анемии у плода приводит к снижению кислородной емкости его крови. Это, в свою очередь, влечет за собой усиление анаэробного гликолиза в тканях, ацидоз, сни-

жение буферных резервов крови, повреждение эндотелия капилляров и развитие хронической гипоксии. На фоне хронической гипоксии и ацидоза возникает компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема, приводящее к гипертрофии миокарда и постепенному развитию сердечной недостаточности, и, как следствие, к повышению центрального венозного давления. Его повышение затрудняет ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам, вызывая нарушение оттока интерстициальной жидкости и увеличение ее онкотического давления. Весь комплекс происходящих патологических процессов вызывает накопление жидкости в тканях и серозных полостях плода, что клинически проявляется развитием у него генерализованного отека и при отсутствии соответствующего лечения, приводит к внутриутробной гибели плода (рис. 2).

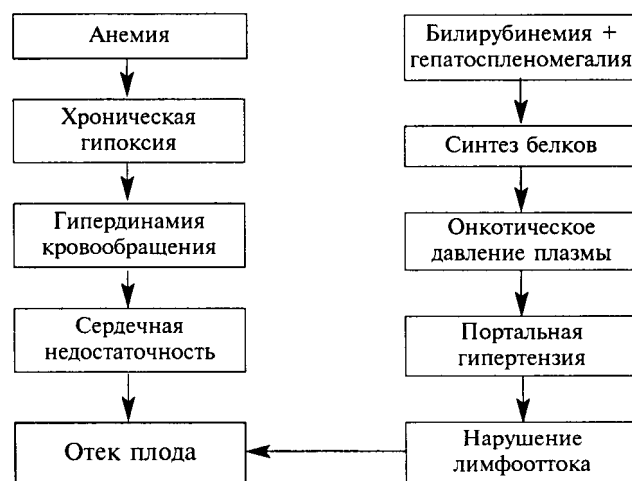


Рис. 2. Механизм развития отека у плода

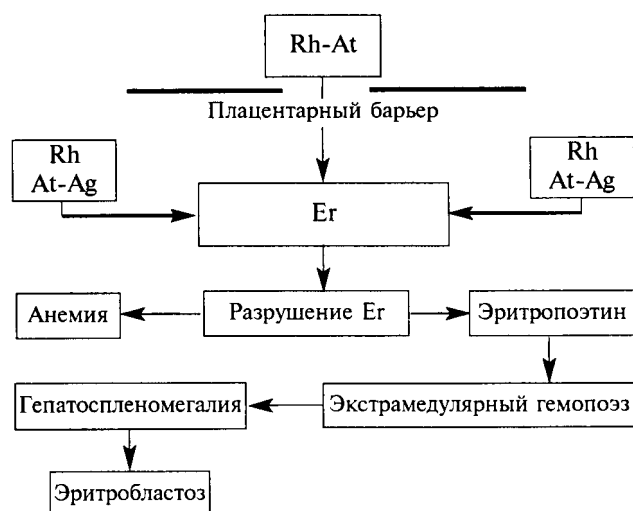


Рис. 1. Механизм развития анемии у плода

Понимание патофизиологии развития гемолитической болезни плода позволило разработать методы профилактики изоиммунизации Rh-отрицательных беременных женщин, методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода.

Всем беременным женщинам при первом же визите к врачу следует провести типирование по группе крови и Rh-фактору, а также определение антирезусных антител (прямой и непрямой тесты Кумбса). При выявлении Rh-отрицательной принадлежности крови беременной, имеющей (Rh+) мужа, показано повторное определение антирезусных антител каждые 4 недели вплоть до родов. Следует помнить о том, что резус-положительные лица могут быть гомозиготными или гетерозиготными, тогда как резус-отрицательные — только гомозиготными. Это имеет практическое значение, поскольку потомство гомозиготного резус-положительно-

го отца и резус-отрицательной матери будет резус-положительным в 100% случаев. Если отец гетерозиготный, вероятность для плода быть резус-положительным составит только 50%.

В настоящее время общепризнана необходимость профилактического введения анти-Д-гаммоглобулина после родоразрешения (постнатально) неиммунизированных Rh-отрицательных женщин (300 мкг (1500 ME)) в течение 48–72 ч), а также после проведения искусственного аборта и инвазивных манипуляций во время беременности. Такая тактика снижает вероятность развития иммунизации родильниц с 7,5% до 0,2%.

Возможность развития изоиммунизации во время беременности послужила основанием к изучению эффективности антенатального применения анти-Д-иммуноглобулина. Исследования показали, что его профилактическое введение при сроке 28 и 34 недели беременности в дозе 150 мкг в сочетании с послеродовой профилактикой снижает вероятность иммунизации до 0,06%.

Тем не менее проблема диагностики и лечения гемолитической болезни будет оставаться актуальной и для следующего поколения врачей. Это само по себе вытекает из того печального факта, что в настоящее время необходимая и достаточная профилактика Rh-изоиммунизации проводится лишь небольшой части женщин.

А между тем в настоящее время для диагностики собственно гемолитической болезни плода, наряду с рутинными методами, могут быть привлечены последние достижения молекулярной генетики, ультразвуковой диагностики, а также весь арсенал инвазивных диагностических внутриматочных вмешательств.

Анамнез Rh-изоиммунизированной беременной женщины имеет большое значение в оценке риска развития тяжелых форм гемолитической болезни.

Титр антител в крови беременной женщины и его динамика могут быть использованы для оценки степени тяжести гемолитической болезни.

При этом границей, после которой возможно развитие клинически значимых форм гемолитической болезни плода, является титр 1:8. Проведенные нами исследования показывают, что при последующих беременностях величина титра Rh-антител в крови матери не имеет корреляции со степенью тяжести гемолитической болезни плода и, кроме того, отек у плода может развиваться при минимальной величине титра антител — 1:2.

Опыт применения ультразвукового сканирования в целях диагностики и определения степени тяжести гемолитической болезни плода показывает: этот метод имеет высокую

чувствительность и специфичность при развитии у плода только тяжелой — отечной формы заболевания, о чем свидетельствует определение свободной жидкости в его серозных полостях. При других формах гемолитической болезни плода чувствительность и специфичность однократного ультразвукового исследования низки и не отвечают клиническим требованиям. Однако ценность ультразвукового исследования может быть увеличена при динамическом наблюдении за состоянием плода одним и тем же исследователем. При этом, по нашим данным, необходимо уделять внимание размерам печени, селезенки, толщине плаценты и эктогенности кишечника, что имеет особое значение для выявления самых начальных стадий развития отека у плода и его разрешения на фоне внутриматочного лечения. Кроме того, косвенным показателем наличия анемии у плода, не имеющего отека, может служить увеличение скорости кровотока в средней мозговой его артерии и аорте, определенной при доплерометрии с использованием ЦДК (цветное доплеровское картирование). Изменение скорости кровообращения связано с формированием гипердинамического типа циркуляции у плода, формирующейся на фоне развивающейся анемии, обусловленной в том числе возрастанием сердечного выброса на фоне увеличения венозного возврата, являющегося следствием снижения вязкости крови. Этот критерий, оцененный в динамике, может быть использован как дополнительный маркер для определения оптимальных сроков начала инфузий и их повторов при анемической форме гемолитической болезни.

Дальнейшая тактика ведения беременности при Rh-изоиммунизации беременной женщины коренным образом зависит от Rh-принадлежности плода.

Результаты проведенных нами исследований показали возможность определения Rh-генотипа плода при помощи молекулярно-генетических методов с использованием *любо*х клеток плодового происхождения. Это дает уникальную возможность определять тактику ведения Rh-иммунизированных женщин уже в начале беременности. Результаты полимеразной цепной реакции показали 100%-ную чувствительность и специфичность при определении Rh-генотипа плода.

Амниоцентез является наиболее безопасным инвазивным вмешательством для плода. По нашему мнению, амниоцентез в период с 14-й по 18-ю неделю беременности является наилучшим сроком Rh-типирования плодов у Rh-иммунизированных беременных женщин.

Оценка Rh-генотипа плодов на основании проведения ПЦР ДНК, выделенной из амниоцитов, позволило у 13% плодов от Rh-положи-

тельных отцов определить Rh-отрицательный генотип плодов. В результате это дало возможность вывести значительную часть беременных из группы риска по развитию гемолитической болезни их плодов.

Очевидно, в ближайшем будущем совершенствование методов выделения клеток крови плода в периферической крови матери (а клетки крови плода всегда присутствуют в кровотоке матери за счет плодово-маточных трансфузий) постепенно вытеснит из клинической практики инвазивные вмешательства во время беременности для определения Rh-генотипа плода.

Что касается оценки *степени тяжести* гемолитической болезни плода, то она базируется именно на инвазивных вмешательствах.

Начиная с 1961 года анализ оптической плотности околоплодной жидкости, полученной при *амниоцентезе*, был основным методом диагностики степени тяжести гемолитической болезни. Однако этот метод имеет очевидные недостатки. Речь идет, прежде всего, о весьма высокой частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов, особенно во II триместре беременности, и о необходимости повторных, 2-4-кратных операций амниоцентеза.

Все это послужило толчком для поиска методов получения крови плода и ее прямого исследования.

Разработка в 1983 году метода получения крови плода при помощи *кордоцентеза* — пункции сосудов пуповины под ультразвуковым контролем — открыла новую страницу в диагностике и лечении гемолитической болезни плода.

В Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН подобные операции проводятся уже более 13 лет. По различным показаниям выполнено около 1250 кордоцентезов. Этот метод может быть использован уже в конце первой половины беременности, что имеет принципиальное значение при необходимости диагностики раннего развития тяжелых форм гемолитической болезни плода (рис. 3).

Анализ гематологических показателей у плодов при неосложненном течении беременности позволил определить границы нормального распределения величин всех показателей крови в зависимости от срока беременности. Все основные показатели, позволяющие оценить степень анемии у плода, такие, как величина гемоглобина и гематокрита, а также содержание эритроцитов, повышаются по мере прогрессирования беременности. При этом в начале второй половины физиологически протекающей беременности уровень гемоглобина составляет 120 г/л и возрастает к 37-й неделе до 140 г/л.

Аналогично в этот период беременности

средний уровень гематокрита крови повышается с 36 до 43%.

В Институте разработана классификация степеней тяжести гемолитической болезни плода в зависимости от величин гематокрита и гемоглобина его крови, полученной при кордоцентезе (таблица). Ее применение позволяет четко определить тактику дальнейшего ведения изоиммунизированной беременности, обосновать необходимость внутриматочного лечения и оптимального времени досрочного родоразрешения.

Оценка содержания общего белка и альбумина в плазме крови плодов показала, что по мере увеличения срока беременности эти показатели при неосложненной беременности также увеличиваются. Например, концентрация альбумина с 20 по 37 неделю увеличивается почти в полтора раза, достигая к концу беременности величины 35 г/л. При развитии у плодов тяжелой анемии, особенно при формировании отека, содержание альбумина в крови плода достоверно снижается. Этот факт позволил нам разработать новый патогенетический метод лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода с использованием препарата альбумина.

Отечная форма гемолитической болезни может развиваться уже в течение второго триместра беременности, и в этом случае практически 100% таких плодов погибают антенатально до 30 недели беременности. Тем не менее даже при отечной форме плода показатели красной крови могут быть успешно скорректированы. Однако в наших наблюдениях при проведении переливания *только* отмытых эритроцитов донора, несмотря на полную нормализацию показателей крови у плода, отек разрешился после первого переливания лишь у 33% плодов.



Рис. 3. Инвазивные методы

Таблица

Гематологические показатели плода при гемолитической болезни различной степени тяжести

Показатель	Анемия I	Анемия II	Анемия III	Анемия, отек
Величина Hb	>110	92,9±11,5	62,3±18,3	41,4±20,7
Величина Ht	>35	30,5±2,8	24,4±2,6	14,2±5,3

45% плодов, несмотря на проведение повторных переливаний, *погибли антенатально на фоне сохраняющегося отека.*

Учитывая важнейшую роль в патогенезе развития отека гипоальбуминемии у плода, мы разработали метод сочетанного переливания плоду отмытых эритроцитов донора и 20% раствора альбумина (в соотношении 5:1). Такая терапия, как показало проведенное нами проспективное исследование, привела к исчезновению выраженного отека у всех плодов. При этом происходила нормализация как показателей красной крови, так и содержания сывороточного альбумина. Используя данный метод, мы не потеряли антенатально ни одного плода.

Должен сказать, что до настоящего времени этиопатогенетических методов лечения гемолитической болезни плода *в начальной стадии развития* не существует. На сегодняшний день нет убедительных данных о положительном влиянии на течение заболевания у плода каких-либо медикаментозных средств или процедур. Ряд сообщений о возможном лечебном эффекте на плод введения антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, не говоря уже о глюкозе в сочетании с аскорбиновой кислотой, не были подтверждены рандомизированными исследованиями.

В любом случае эти методы абсолютно неэффективны при развитии у плода выраженной гемолитической анемии.

Сегодня можно утверждать, что основным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода стало проведение ему внутриматочных переливаний отмытых эритроцитов донора.

В 1990 г. в НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН пришли к мысли о полной обоснованности и целесообразности сочетанного внутрисосудистого переливания плоду отмытых эритроцитов донора и альбумина под ультразвуковым контролем.

Что касается эффективности лечения тяжелых форм гемолитической анемии у плода предложенным нами методом, то ее наглядно показывает динамика изменений основных показателей крови плода.

Например, при отсутствии отека у плода после переливания наблюдается полная норма-

лизация показателей его крови, в частности, *гематокрит* повышается в среднем в 1,9 раза.

Даже при тяжелой гемолитической анемии на фоне развившегося отека у плода этот метод позволяет осуществить полную коррекцию анемии при увеличении значений *гематокрита* в три раза.

Исключительно важно для успешного внутриматочного лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода своевременное обращение беременных женщин с высоким риском развития этого заболевания в специализированный перинатальный центр. Мы располагаем данными, которые свидетельствуют: при обращении женщин в центр до 18 недель беременности все внутриматочные переливания были предприняты до развития у плода отека. При позднем обращении — после 24 недель беременности у 81% женщин лечение начиналось уже на фоне имеющегося отека плода. В этом смысле особая роль в обеспечении хороших результатов терапии гемолитической болезни принадлежит женской консультации.

При лечении рано развившейся тяжелой формы гемолитической болезни требуются неоднократные внутрисосудистые переливания плоду. Мы имеем собственный опыт 5-кратных переливаний одному плоду и 10-кратных у одной беременной при двухплодной беременности. Наш опыт трансфузий отмытых эритроцитов донора и одновременно 20% раствора альбумина свидетельствует о том, что своевременное их выполнение позволяет существенно пролонгировать течение беременности на фоне удовлетворительных показателей крови плода и производить родоразрешение близко к сроку родов. При ведении подобных пациентов мы стремимся к родоразрешению при сроке беременности 36–37 недель.

Говоря о любых внутриматочных вмешательствах во время беременности, нельзя не затронуть вопрос о возможных осложнениях. Наши данные показывают, что риск осложнений, непосредственно связанных с диагностическими вмешательствами при проведении только кордоцентеза, незначительно превышает 1%. Общие потери плодов за время беременности и раннего неонатального периода не превышают при этом популяционного уровня.

При проведении длительных внутриматочных вмешательств — а именно такими являются трансфузии — риск, естественно, повышается. Это связано с тремя основными причинами.

1. Вмешательства проводятся на фоне исходно патологического состояния плода.

2. На сердечно-сосудистую систему плода оказывается существенная нагрузка введением объемов крови, сопоставимых, а иногда и превышающих общий фетоплацентарный объем циркулирующей крови.

3. Двигательная активность плода существенно затрудняет выполнение длительных внутриматочных манипуляций.

Контроль за состоянием плода во время вмешательства, во избежание перегрузки его сердечно-сосудистой системы и развития тяжелой брадикардии, проводится путем постоянного кардиомониторного наблюдения за сердечным ритмом. При появлении признаков нарушений функционального состояния плода следует уменьшать скорость трансфузии вплоть до ее полного прекращения. Это особенно важно при отеочной форме гемолитической болезни, поскольку развитие отека обусловлено сердечно-сосудистой недостаточностью, формирующейся на фоне нарушения плодово-плацентарной циркуляции.

Двигательная активность плода значительно усложняет условия выполнения переливаний и может явиться причиной тяжелых повреждений сосудов пуповины и органов плода.

Для обездвиживания плоду внутрисосудисто вводится миорелаксант пипекуроний (коммерческое название — ардуан). Ардуан не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений плода и в дозе 0,1 мг на 1 кг расчетной массы плода вызывает полное его обездвиживание в течение 40–50 минут. Этого обычно достаточно для выполнения внутрисосудистых переливаний в полном объеме. Обездвиживание плода позволяет сократить длительность внутриматочных вмешательств, значительно снизить частоту случаев выхода конца пункционной иглы из просвета сосуда пуповины, и, следовательно, избежать трансфузии крови донора в амниотическую полость и необходимости выполнения повторных кордоцентезов в целях продолжения переливания. Мы полагаем, что эти работы можно считать началом нового раздела медицины — перинатальной анестезиологии.

К настоящему времени в нашем Институте проведена 141 трансфузия отмытых эритроцитов донора 87 плодам, страдавшим тяжелой формой гемолитической болезни, 67% из которых исходно имели отеочную форму заболевания. Лечение было эффективным в 81,2% случаев. В случае начала лечения плодов до развития у них отека эффективность терапии составила 94,5%. После внедрения метода сочетанного переливания отмытых эритроцитов донора и альбумина в течение последних 5 лет лечение во всех случаях было эффективным при полном отсутствии перинатальных потерь.

На современном этапе проблема диагностики и терапии гемолитической болезни решена в принципиальном плане. Решение проблемы оказалось высокотехнологичным, т. е. хорошо воспроизводимым на клиническом уровне. Внедрение этой современной перинатальной технологии задача сугубо организационная со всеми вытекающими отсюда последствиями: обеспечение должной профессиональной подготовки врачей и медицинского персонала всех звеньев службы охраны материнства и детства, необходимое материально-техническое оснащение.

Литература

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска // Пер. с англ.— М.: Медицина, 1989.— 656 с.
2. Кулаков В. Н., Серов В. Н., Абубакирова А. М., Федорова Т. А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии: эфферентные методы // М.: МИА, 1998.— 206 с.
3. Михайлов А. В. Клинико-патфизиологические аспекты внутриматочных вмешательств в целях диагностики и лечения врожденных и наследственных заболеваний плода // Автореф. диссертации на соискание степени доктора медицинских наук.— СПб.: Б.и., 1999.— 37 с.
4. Михайлов А. В., Айламазян Э. К. Современные медицинские технологии при ведении Rh-изоиммунизированной беременности // Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности: Тез. Всероссийского пленума Ассоциации акушеров и гинекологов.— М.: МедПресс, 2000.— С. 152–153
5. Moise K. J. Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy // Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 100.— N 3.— P. 600–611
6. Ogueh O., Wright E. M., Jones J. et al. Fetal bone metabolism in and rhesus isoimmunised pregnancies // BJOG.— 2001.— Vol.108, N 9.—P. 986–992.

INTENSIVE TREATMENT IN OBSERVING PREGNANT WOMEN WITH RH-ISOIMMUNIZATION

Ailamazyan E. K.

■ **The summary:** Diagnosis and treatment of hemolytic disease of fetus is one of the urgent problems of contemporary obstetrics. This article reveals the cause and pathophysiologic basis of its development. It shows steps in observing pregnant women with Rh-immunization, determines criteria of severity of hemolytic disease. One can find indications for intra-uterine transfusion of donor's erythrocytes.

■ **Key words:** hemolytic disease, fetus, pregnancy with Rh-immunization