УДК: 618.3-08:616.15-097.34

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТЬЮ КРОВИ МАТЕРИ И ПЛОДА ПО РЕЗУС-ФАКТОРУ

А.С. Крюковский, Г.Д. Бельская, А.Н.Иванян
ГОУ ВПО СГМА Росздрава
Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС

Резюме: Гемолитическая болезнь плода и новорожденного являются результатом изосенсибилизации иммунной системы матери к резус-антигенам плода и выработкой антител, проникающих к плоду. Нами было проведено исследование влияния эфферентного метода терапии резус-конфликта – плазмафереза на течение данной патологии. Оценивался эффект данного метода терапии на титр антител, динамику их изменений и перинатальные исходы при беременностях, осложненных резус-конфликтом. Проведенное исследование показало, что титры антител незначительно снижаются (94,27% от исходного уровня) только после первого курса плазмафереза, а затем наблюдается их рост. Причем, при уровнях антител до 1:64, титр удваивается в среднем после 6 курсов плазмафереза, а при титрах 1:64 и более – после 4 курсов. Исследование изменений уровня антител показало, что стабильный рост титра (удвоение титра за 8 недель и менее) наблюдается в 2 раза чаще в группе с использованием плазмафереза. Не выявлено значимых улучшений в степени тяжести ГБН у группы пациенток с использованием плазмафереза.

Ключевые слова: резус-сенсибилизация, гемолитическая болезнь плода (ГБП), гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН), плазмаферез.

ASSESSMENT OF USELESS EFFERENT THERAPY AT WOMEN WITH IMMUNOLOGIC INCOMPATIBILITY OF A BLOOD OF MOTHER AND A FETUS AT A RH-FACTOR.

A.S.Krukovsky, G.D.Belskaya, A.N.Ivanyan

Resume: Hemolitic disease of the fetus and newborn result from isosensibilization of mother immune system to fetus Rh-antigens and development of the antibodies getting to a fetus. We have investigated the influence of efferent therapy of Rhesus-conflict - plasmapheresis to the course of the disease. We estimated the effect of this method to the that antiserum capacities, the dynamics of their change and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Rh-conflict. The conducted research has shown that antiserum capacities slightly decrease (94,27 % from initial level) only after the first plasmapheresis course, and then their growth is observed. Moreover, at levels of antibodies till 1:64, the antiserum capacity doubles on the average after 6 courses of plasmapheresis, and at antiserum capacities 1:64 and more – after 4 courses. Research of antibodies level changes has shown that stable growth of an antiserum capacity (doubling for 8 weeks and less) is observed approximately in 2 times more often in group with use of plasmapheresis. It is not revealed significant improvement in the severity of hemolytic disease of the newborn in a group of patients using plasmapheresis.

Key words: Rh-sensitization, hemolytic disease of the fetus, hemolytic disease of the newborn, plasmapheresis.

Одним из основных направлений деятельности российского здравоохранения является антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной заболеваемости и смертности. В нашей стране проблема гемолитической болезни плода и новорожденного до настоящего времени остается актуальной, привлекая внимание акушеров и неонатологов, так как является одной из причин заболеваемости и смертности плода и новорожденного.

Резус-конфликт при беременности с последующим развитием ГБН может возникнуть у резус-отрицательных пациенток, если плод резус-положителен. Гемолитическая болезнь является патологическим состоянием, при котором происходит гемолиз фетальных эритроцитов под влиянием материнских антител, проникающих через плацентарный барьер.

Частота развития резус-несовместимости в России составляет 1 случай на 200–250 родов. В развитых странах мира, благодаря правильно организованной антенатальной профилактике, – 1 случай на 500–1000 родов.

Вследствие проникновения факторов крови плода, обладающих антигенными свойствами, в кровоток матери, у которой они отсутствуют, в ее организме вырабатываются аутоимунные антитела, которые

проникают через плаценту, и в организме плода возникает реакция антиген-антитело. Подобная реакция приводит к агглютинации и гемолизу эритроцитов, анемии, образованию непрямого билирубина – к гемолитической болезни плода (ГБП) и новорожденного (ГБН). При изосерологической несовместимости крови матери и плода заболевание может проявляться как во время беременности (ГБП), так и после рождения ребенка (ГБН).

Гемолитическая болезнь новорожденного протекает в 3-х формах: анемической, желтушной и отёчной.

Анемическая форма - имеет наиболее лёгкое течение, проявляется бледностью кожных покровов, плохим аппетитом, вялостью, гепатоспленомегалией. Изменения в крови: анемия, ретикулоцитоз, нормобластоз, умеренное повышение билирубина.

Желтушная форма - самая частая клиническая форма; она проявляется на 1-2-й день жизни ребёнка. Отмечаются желтуха, гепатоспленомегалия, пастозность тканей. Изменения в крови: выраженная анемия (уровень гемоглобина ниже 160 г/л), псевдолейкоцитоз, ретикулоцитоз, эритро- и нормобластоз. Ярким признаком является увеличение содержания непрямого билирубина в крови (100-342 мкмоль/л и более). В дальнейшем может повышаться и содержание прямого билирубина.

Отёчная форма - наиболее тяжёлая и характеризуется общим отёком при рождении, накоплением жидкости в полостях (плевральной, перикардиальной, брюшной), резкой бледностью кожных покровов с желтизной, выраженной гепатоспленомегалией. В анализах крови – резкая анемия, значительное количество нормо- и эритробластов. Гемолитическая болезнь нередко является причиной смерти плода и новорожденного, повышенной заболеваемости в постнатальном периоде и последующие годы жизни.

Нами проведён ретроспективный анализ данных из 36 историй беременности и родов с диагностированным резус-конфликтом в СОГУЗ Перинатальный Центр за 2004-2009 годы. Рассмотрено течение беременности при несовместимости крови матери и плода, развитие гемолитической болезни плода и новорожденного, особенности родоразрешения.

Распределение по возрасту было следующим: 20-25 лет – 17,8%, 25–30 лет – 33,2%, 30 лет и старше – 50%. Гемолитическая болезнь новорожденного диагностирована у всех детей. Анемическая форма – в 13,9% случаев. Отмечалось лёгкое течение. Желтушная форма – 77,8% случаев. По степени тяжести желтушной формы разделение было следующим: легкая форма – у 27,8%, средняя степень тяжести – у 11,1%, тяжелая форма – у 38,9% новорожденных. Отечная форма ГБН – в 8,3% случаев. Таким образом, преобладающая форма ГБН – желтушная, тяжелое течение. Операция заменного переливания крови (ОЗПК) потребовалось 41,7% новорожденных с гемолитической болезнью. Из них при средней степени тяжести желтушной формы гемолитической болезни заменное переливание потребовалось в 25% случаев, при тяжелой степени в 78,6%, при отечной форме в 100%. Смертность составила 8,3% из общей группы, причем все случаи сочетались с отечной формой ГБН.

По данным отечественных авторов лечение ГБП должно быть комплексным и включать следующие мероприятия: 1. Десенсибилизирующую терапию, включая физиолечение. 2. Плазмаферез. В литературе последних лет прослеживается разностороннее отношение к эфферентным методам терапии. Например, по данным Федоровой Т.А. (2004) частота рождения новорожденных с признаками ГБН при использовании плазмафереза уменьшается в 2 раза. Уровень антител в крови беременных после курса лечения снижается в среднем в 1,5 раза. По данным В.М. Сидельниковой (2005) нередко при лечении титр антител не уменьшается, а наоборот увеличивается, за счет вымывания антител из тканей. В этом случае необходимо большое число сеансов плазмафереза и повторение курсов, чтобы корригировать титр антител. С другой стороны преобладающее большинство иностранных исследователей доказывает неэффективность эфферентных методов лечения ГБП, применяемых на сегодняшний день в акушерстве - гемосорбции, плазмафереза, иммуносорбции. Такого мнения придерживается А.Г. Коноплянников (2008). В его исследованиях после проведения плазмафереза отмечалось повышение титра антител в 1,5-2 раза по сравнению с исходным уровнем, что в превалирующем большинстве неблагоприятно сказывалось на состоянии плода.

На сегодняшний день в нашем стационаре плазмаферез используется как один из методов терапии резус-конфликта. Курс плазмафереза включает 3, а по показаниям 5 сеансов, проводимых через день под контролем титра антител и содержания общего белка крови. Целесообразным считается проводить не менее 3-х курсов плазмафереза. Проведение начинают с момента выявления титров антител, далее проводятся повторные курсы в сроки 26, 28, 32, 34-35 недель.

У 22,2% пациенток отмечено развитие резус конфликта при беременности до 20 недель. Из них в 12,5% случаях развилась анемическая форма ГБН, в 62,5% случаев - желтушная форма и в 25% случаев – отечная. У 13,9% пациенток с резус-конфликтом антитела появились в сроке 20-24 недели, при этом анемическая и отечная формы ГБН развились в 20%, а желтушная в 75% случаев. При появлении резус-антител после 24 недель, диагностированы анемическая форма ГБН в 13,6% случаев, желтушная - в

86,4%. Отечная форма не встречалась при выявлении антител позднее 20 недель беременности. В зависимости от величины титра антител перинатальные исходы ухудшались при значениях более 1:64.

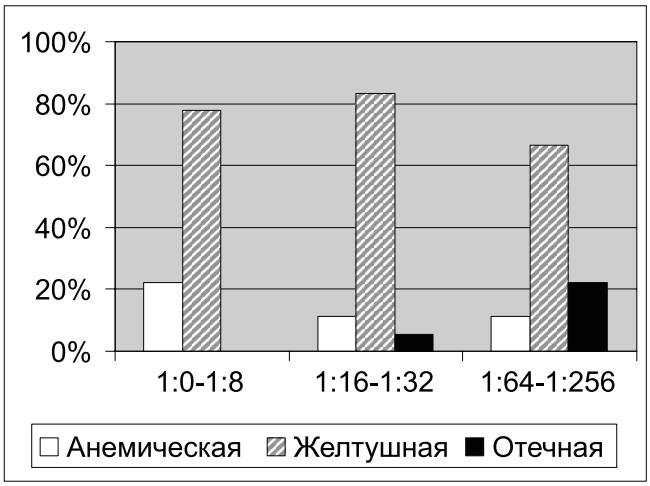

Рис.1 Зависимость форм ГБ от показателей титра Rh-антител, %, n=36

После первого курса плазмафереза среднее снижение титра антител составило 5,73%. При последующих курсах среднее повышение титра антител составило 10,3% на каждый курс, что составляет удвоение титра после 6 курсов. При титрах равных или превышающих 1:64 (группа высокого риска) среднее увеличение титра после каждого курса составило 24,6%, что приводит к удвоению титра после 4-х курсов.

Нами также была определена средняя динамика изменения титра антител за время беременности. Учитывая нестабильность изменения титра во времени, был применен статистический метод обработки изменяющихся величин – скользящая средняя, который позволил определить среднюю динамику изменения титра антител на протяжении всей беременности. Данная методика позволила получить сопоставимые результаты. Среднее изменение титра было подразделено на стабильный рост (нарастание титра более чем в 2 раза за 8 недель), незначительный рост (нарастание титра менее чем в 2 раза за 8 недель), незначительное снижение, стабильное снижение и неизменный титр. К сожалению, оценить этот показатель в группе без плазмафереза оказалось более трудной задачей, так как большее число беременных не обследовались в женских консультациях. Поэтому в этой группе показатель имеет меньшую достоверность. По полученным нами данным, в основной группе с применением плазмафереза, как одного из методов терапии, динамика нарастания титра антител была выше, чем в контрольной группе. Стабильный рост титра отмечается почти в 2 раза чаще.

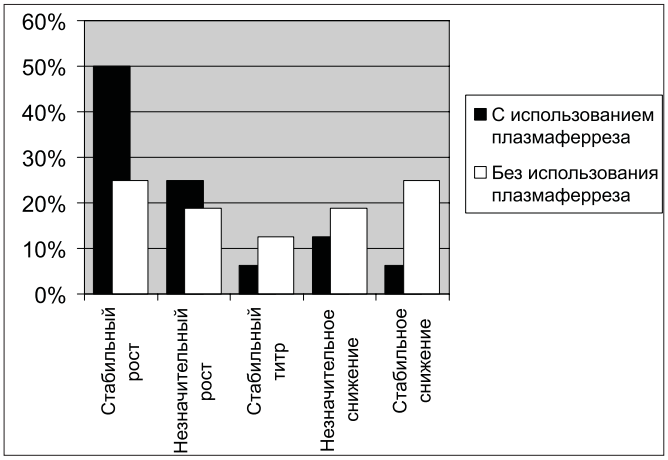

Рис.2 Распределение пациенток в зависимости от динамики изменения титра антител, %, n=36

Для изучения влияния плазмафереза на исходы беременности было сформировано 2 сопоставимых группы пациенток. В первой группе 12 пациенток получавших плазмаферез, во второй 12 получавших только неспецифическую терапию. Время появления антител и их титры в обеих группах сопоставимы. Родоразрешение в контрольной группе было проведено после 37 недель, поэтому в основную группу вошли только те пациентки, у которых роды произошли в доношенном сроке. Анемическая форма ГБН развилась у 16,7% новорожденных в обеих группах, желтушная форма в 75% в группе с использованием плазмафереза и в 83% в группе без него, причем тяжелая степень течения наблюдалась в одинаковом количестве случаев. Отечная форма в 8,3% только в группе с использованием плазмафереза. Все случаи перинатальной смертности наблюдались в основной группе. При исследовании исходов в группе с использованием плазмафереза, но со сроками родоразрешения до 37 недель результаты получились несколько худшими – 8,3% - анемическая форма ГБН, 75% желтушная и 16,7% - отечная.

Рис.3 Зависимость форм ГБ от использования плазмафереза в терапии резус- конфликта, %, n=24

Проведенный нами анализ позволил сделать некоторые выводы в вопросе использования плазмафереза как метода лечения женщин с иммунологической несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору.

1. Незначительное снижение титра антител наблюдается после первого курса плазмафереза, и составляет в среднем 94,27% от исходного уровня.

2. При дальнейшем использовании плазмафереза титр антител в среднем увеличивается на 10,3% после каждого курса, что в среднем составляет удвоение титра после 6 курсов, а при титрах равных или превышающих 1:64 - после 4-х курсов.

3. Динамика нарастания титра антител на протяжении всей беременности выше в группе с применением плазмафереза.

4. Нет значимых улучшений в степени тяжести и исходах ГБН в группе беременных с использованием плазмафереза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенкова М.В. Перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей с ГБН. / М.В. Алексеенкова, Е.М. Карачунская, А.В. Хватова, А.Г. Конопляников // Вопр. акуш., гин. и перинат. – 2006. – Т. 5., № 2 – С. 42-45.
2. Конопляников А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного. / А.Г. Конопляников // Вестн. РГМУ. – 2008. – № 6. – С. 38-42.
3. Конопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсибилизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики. / А.Г. Конопляников // Акуш. и гин. – 2005. – № 6. – С. 63-68.
4. Митря И.В. Комплексное лечение резус сенсибилизации. / И.В. Митря // Вестник новых медицинских технологий, Тула, - 2008. – №2. – С. 5-7.
5. Савельева Г.М. Проблема резус-сенсибилизации: современные подходы. / Г.М. Савельева // Вестник РГМУ. – 2006. - №4. – С. 59-63.
6. Савельева Г.М. Резус-сенсибилизация. Старые проблемы. Новые решения. / Г.М. Савельева, А.Г. Конопляников, М.А.Курцер // Вопр. гин., акуш. и перинат. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 89-93.
7. Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение ГБП при резус-сенсибилизации и меры ее профилактики. / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2005. - №5. – С. 56-59.
8. Федорова Т.А. Плазмаферрез и иммуноглобулинотерапия в комплексном лечении резус-сенсибилизации. / Т.А. Федорова // Акушерство и гинекология. – 2010. - №1. – С. 38.
9. Debbia M. Measurement of the affinity of anti-D in the serum of immunized mothers and in immunoglobulin preparations with unlabeled antibodies / M. Debbia, Y. Brossard, P. Lambin II Transfusion. - 2005. - №45(6).-P. 975-983.
10. Kotila TR. The pregnant Rhesus negative Nigerian woman. / TR Kotila, AA Odukogbe, MA Okunlola, O Olayemi, KA Obisesan // Niger Postgrad Med J. 2005 Dec;12(4):305-7.
11. Kriplani A. Fetal intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease. / A.Kriplani, B Malhotra Singh, K Mandal // Gynecol Obstet Invest. 2007;63(3):176-80.
12. Mannessier L. Immunohematologic surveillance of the pregnant woman and the new prevention policy of anti-RH1 alloimmunization // Transfus Clin Biol. 2007 May;14(1):112-9.
13. Minon JM. New approaches to prenatal diagnosis of rhesus incompatibility. / JM Minon, C Gerard, JF Dricot, C Neve, JM Senterre, JP Schaaps, JM Foidart // Rev Med Liege. 2006 Nov;61(11):756-62.