

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра оперативной гинекологии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., доцент Макаренко Т.А.

Реферат

Резус-изоиммунизация у беременных

Автор: клинический ординатор
Яганова Светлана Сергеевна.

Красноярск 2020г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра оперативной гинекологии ИПО

Рецензия д.м.н., доцента Макаренко Татьяны Александровны на реферат клинического ординатора первого года обучения по специальности «Акушерство и гинекология» Ягановой Светланы Сергеевны по теме «Резус-изоиммунизация у беременных».

Основные оценочные критерии рецензии:

№	Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1	Структурированность	
2	Наличие орфографических ошибок	
3	Соответствие текста реферата теме	
4	Владение терминологией	
5	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6	Логичность доказательной базы	
7	Умение аргументировать основные положения и выводы	
8	Использование известных научных источников	
9	Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка:

Комментарий рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Содержание:

1. Введение
2. Этиология и патогенез резус-изоиммунизации
3. Диагностика резус-изоиммунизации
4. Профилактика резус-изоиммунизации
5. Тактика ведения родов при резус-изоиммунизации
6. Гемолитическая болезнь плода
7. Заключение
8. Список используемой литературы

Введение

Плод получает половину своего генетического материала от матери и половину от отца, поэтому группа его крови может отличаться от группы крови матери.

Резус-система групп крови является самой сложной системой групп крови у людей. Резус-антигены формируют три пары: Dd, Cc и Ee. Основным антигеном в этой системе является Rh0 (D) антиген, или резус-фактор, который имеет особое значение. Женщины, не имеющие этого фактора (резус-отрицательная принадлежность крови), могут вынашивать резусположительный плод, в результате чего может развиваться резус-изоиммунизация.

Резус-изоиммунизация (резус-конфликт, резус-сенсibilизация, резус-аллоиммунизация) – наличие в крови матери IgG-антител (анти-Rh (D) антител) как проявление вторичного иммунного ответа у сенсibilизированных пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам системы резус.

Основную опасность резус-конфликт несет не для женщины, а для плода, вызывая так называемую гемолитическую болезнь плода (ГБП) — заболевание, характеризующееся гемолизом резус(D)-положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровотоки плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов.

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) (следствие ГБП) в Российской Федерации диагностируется приблизительно у 0,6%-1% новорожденных, при этом частота развития резус-изоиммунизации за последние годы еще не имеет существенной тенденции к снижению. Тяжелые формы заболевания наблюдаются в единичных случаях (1:3000 родов). Перинатальная смертность при ГБН составляет 0,037%. Согласно 32-й форме Росстата в 2014-2016 гг. ГБН в России была диагностирована у 0,9–1,0% новорожденных. Летальность при ГБН в России составляет около 0,22%. Заболеваемость билирубиновой энцефалопатией в различных странах мира находится в диапазоне от 0,4 до 2,7 на 100 000 новорожденных.

По этим причинам вопрос изучения проблемы диагностики и профилактики резус-изоиммунизации остается актуальным.

Этиология и патогенез резус-изоиммунизации

Резус-изоиммунизация, в основном, развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD. Также ГБП может развиваться при несовместимости крови матери и плода по антигенам С, с, Е, е.

Женщина с резус-отрицательной принадлежностью крови сенсibiliзируется или во время беременности при попадании в кровотоки Rh(D) антигена плода, унаследованного им от биологического отца, или вне беременности при трансфузии компонентов резус(D)-положительной донорской крови.

Во время беременности эритроциты плода проникают через плацентарный барьер в кровотоки матери в течение 1-го триместра у 5-7%, во 2-м триместре у 15-16% и в 3-м триместре - у 29-30% женщин. Объем фетальной крови в кровотоке матери возрастает с увеличением срока беременности и достигает около 30-40 мл в родах.

Поэтому сенсibiliзация может наступать после искусственного и самопроизвольного аборта, внематочной беременности. Наиболее часто трансплацентарная трансфузия наблюдается во время родов, особенно при оперативных вмешательствах (ручное отделение плаценты, кесарево сечение).

В процессе беременности резус-иммунизации способствуют преэклампсия, угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка плаценты, экстрагенитальная патология, проведение инвазивных процедур - биопсии хориона, амниоцентеза, кордоцентеза. Это связано с тем, что при данных состояниях нарушается целостность ворсин хориона, вследствие чего происходит попадание эритроцитов плода в кровотоки матери.

Вероятность появления антител у матери зависит от: генотипа плода; иммуногенности антигена; объема трансплацентарного кровотечения (ТПК); иммунологической способности матери к продуцированию антител. У 30-35% резус-отрицательных лиц нет реакции на резус-положительный антиген, поэтому иммунизации не происходит, что связано с контролем этих процессов на генетическом уровне.

Первым этапом иммунного ответа матери является выработка IgM антител, обладающих высокой молекулярной массой и не проходящих через плацентарный барьер в кровотоки плода.

Следующими этапами развития изоиммунизации является образование IgG антител, обладающих низкой молекулярной массой и свободно проникающих в кровотоки плода от матери через плацентарный барьер, в том числе подклассов иммуноглобулина G1 и G3, которые активно взаимодействуют с Fc-рецепторами (FcR) лимфоцитов и макрофагов, играющих важную роль в гемолизе эритроцитов плода.

При 1-й беременности ГБП встречается редко, так как попадание эритроцитов плода в кровотоки матери происходит в основном на поздних сроках беременности или во время родов, и первичный иммунный ответ не успевает сформироваться. ГБП при 1-й беременности может быть следствием уже имевшей место изоиммунизации, например, при введении резус-отрицательной женщине компонентов резус-положительной крови в анамнезе.

При последующих беременностях попадание эритроцитов плода в кровотоки матери вызывает быстрый иммунный ответ, IgG антитела проникают к плоду, развиваются гемолиз, анемия, активизация очагов экстрамедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалия. Вследствие «перегрузки» клеток печени железом и продуктами распада гемоглобина нарушается ее белковая синтетическая функция, что приводит к гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, а в последующем - к усилению проницаемости стенок сосудов. На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, обуславливающая у плода гипердинамический тип кровообращения, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной гипертензии, способствующей дальнейшему увеличению размеров печени и возникновению анасарки. Так развивается тяжелая анемия с водянкой плода. При отсутствии проведения внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода. Легкая анемия обусловлена более поздним началом гемолиза эритроцитов плода незадолго до родов или сразу после рождения ребенка.

Диагностика резус-изоиммунизации

Сбор жалоб и анамнеза не является специфическим для диагностики резус-конфликта. Тем не менее, важно уточнить у беременной (или из обменной карты) группу крови и резус-фактор биологического отца ребенка, а также анамнестические данные позволяющие выявить факторы риска развития данной патологии.

Основными факторами являются:

- переливание крови без учета резус-принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью;
- роды, медицинские аборт, внематочная беременность у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;
- инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании);
- кровотечения во время беременности;
- внутриутробная гибель плода при данной беременности;
- абдоминальные травмы.

Однако основная роль в диагностике резус-изоиммунизации и ГБП отводится лабораторным и инструментальными методам исследования.

Лабораторная диагностика основывается на выявлении анти-Rh-антител в крови беременной женщины, а степень выраженности изоиммунизации оценивается по величине титра анти-Rh-антител. Резус-отрицательную беременную пациентку отправляют на определение антирезусных антител при первом визите в женскую консультацию, затем при отсутствии антител в 18-20 недель беременности и в 28 недель беременности.

Еще одним важным аспектом является определение резус-фактора мужа/партнера при первом визите в женскую консультацию. Поскольку при резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнера определение антирезусных антител не проводится. Если же определить резус принадлежность крови мужа/партнера невозможно беременной женщине желательно провести неинвазивное определение резус-фактора плода по циркулирующим в крови матери внеклеточным фрагментам плодовой ДНК, которое имеет чувствительность и специфичность 98-100%. Это исследование можно рекомендовать в сроке 12 недель беременности во

время проведения первого пренатального скрининга. Так же такое обследование можно рекомендовать всем женщинам, у которых при первом визите титр антирезусных антител не выявлялся.

Инструментальные же методы исследования направлены в большей степени на диагностику гемолитической болезни плода, чем на диагностику собственно резус-конфликта, так как определение титра антирезусных антител не дает представления о состоянии плода и наличии у него анемии или анасарки.

Поэтому всех беременных пациенток при наличии резус-изоиммунизации необходимо направлять на ультразвуковую доплерографию с определением максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА) плода с 18-19 недель беременности. И проводить данное исследование нужно до 35 недель беременности, так как согласно клиническому протоколу после 35 недель беременности диагностическая точность данного исследования снижается.

Данное исследование эффективно и позволяет избежать инвазивных процедур, так как максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА), величина которая имеет выраженную корреляцию с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе.

На повторную ультразвуковую доплерографию с определением МССК СМА беременные женщины с резус-изоиммунизацией направляются в зависимости от зональной оценки величины МССК СМА: при МССК СМА в зоне "С" - через 2 недели; при МССК СМА в зоне "В" - через 7 дней; при отсутствии повышения МССК СМА до зоны "А" - каждые 2-3 дня; при МССК СМА в зоне "А" (высокая вероятность развития тяжелой анемии у плода) показана активная тактика лечения ГБП.

Другие неинвазивные ультразвуковые фетометрические показатели такие, как гепато-, сплено-, плацентометрия, доплерометрические показатели кровотока (в аорте плода, в вене и артериях пуповины) имеют лишь историческое значение и обладают низкой точностью в определении степени тяжести гемолитической болезни плода.

Профилактика резус-изоиммунизации

Профилактика резус-конфликта складывается из двух аспектов, неспецифического и специфического.

К неспецифической профилактике относятся: сохранение первой и последующих беременностей у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови; предотвращение переливания пациенткам любых препаратов компонентов донорской крови без учета резус-принадлежности крови донора; информировать пациенток с резус-изоиммунизацией и ГБП/ГБН в анамнезе о возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом в программе преимплантационного генетического тестирования вспомогательных репродуктивных технологий.

Специфическая же профилактика делится на антенатальную и постнатальную, а так же проводится только у пациенток с отрицательным уровнем антирезусных антител, поскольку их наличие является абсолютным противопоказанием для введения человеческого антирезусного иммуноглобулина.

Антенатальная профилактика проводится в 28 недель и заключается во внутримышечном введении одной дозы анти-Rh(D)- иммуноглобулина (1250-1500 МЕ - 250-300 мкг). Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана в ближайшее возможное время при любом сроке беременности при условии отсутствия анти-Rh-антител.

Если беременной женщине проводились инвазивные диагностические и лечебные вмешательства и у нее отсутствует резус-изоиммунизация, ей показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации - введение в I триместре - 625 МЕ (125 мкг), во II и III триместрах - 1250-1500 МЕ (250-300 мкг) анти-Rh(D)-иммуноглобулина.

Так же обязательным является введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина при неудачном завершении беременности: инструментальном прерывании беременности в конце I триместра; самопроизвольном и медицинском прерывании беременности во II триместре; антенатальной гибели плода.

Постнатальная профилактика проводится после определения основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус у новорожденного и установления факта резус-положительной принадлежности крови новорожденного. Специфическая

профилактика в данной ситуации проводится следующим образом: внутримышечное введение антирезусного иммуноглобулина человека в дозе 1500 МЕ (300 мкг) сразу после получения результатов исследования крови ребенка, и желательно не позже, чем через 72 часа после родоразрешения (предпочтительно в течение первых двух часов). Однако, если по каким-либо причинам профилактика была не проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10 суток послеродового периода. Также важно помнить, что при отслойке плаценты, ручном обследовании послеродовой матки и операции кесарева сечения, сопровождающейся повышенной кровопотерей, женщине с резус-изоиммунизацией и отрицательным титром антирезусных антител необходимо ввести двойную дозу человеческого антирезусного иммуноглобулина.

Оценка эффективности профилактики резус-изоиммунизации проводится через 6-12 месяцев после родов путем определения в крови женщины анти-Rh-антител и их титра. Отсутствие антител указывает на эффективность проведенной профилактики резусизоиммунизации, вероятность развития которой при комбинированном антенатальном и постнатальном введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина снижается приблизительно в 100 раз.

Тактика ведения родов при резус-изоиммунизации

При ГБП рекомендовано определять срок и метод родоразрешения индивидуально с учетом акушерского анамнеза, состояния плода и возможностей акушерской и неонатальной служб родовспомогательного учреждения.

При тяжелой анемии плода, отечной форме ГБП, а также после внутриутробного переливания плоду ЭМОЛТ предпочтительно оперативное родоразрешение, так как кесарево сечение позволяет избежать дополнительной травматизации и гипоксии плода во время родов.

Гемолитическая болезнь плода

Формы ГБП по тяжести анемии и наличию водянки плода:

- умеренная анемия;
- тяжелая анемия;
- тяжелая анемия с водянкой плода.

Формы ГБП по уровню гемоглобина/гематокрита у плода:

- легкая анемия - дефицит гемоглобина до 20 г/л по сравнению со средними значениями для данного срока ($Hb < 0,84$ Мом);
- умеренно тяжелая анемия – дефицит гемоглобина 20-70 г/л ($Hb < 0,65$ Мом);
- тяжелая анемия - дефицит гемоглобина более 70 г/л ($Hb < 0,55$ Мом).

Эффективных методов медикаментозной терапии резус-изоиммунизации и ГБП в настоящее время не существует. Поэтому лечение осуществляется только тяжелых форм ГБП и для этого применяется внутриутробное внутрисосудистое переливание плоду отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора ЭМОЛТ.

ЭМОЛТ заготавливают из крови донора 0(1) Rh(-) и обеспечивают высокий гематокрит - 80-85 л/л, что позволяет сократить объемную нагрузку на фетоплацентарную циркуляцию. Скорость трансфузии устанавливают в пределах 2-4 мл/мин в зависимости от исходного фето-плацентарного объема. Конечный объем переливания ЭМОЛТ рассчитывается на основании фето-плацентарного объема при данном сроке беременности, величины исходного Ht (или Hb) и величины Ht (или Hb) ЭМОЛТ. Внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ плоду позволяет повысить уровень гематокрита и гемоглобина до нормальных значений, что обеспечивает предотвращение развития или разрешение уже развившего отека плода.

Внутриутробные переливания могут проводиться многократно, последнее переливание обычно проводится в 32 недели беременности и массе плода 2000 г, однако в последние годы имеется тенденция в проведении переливаний в 35-36 недель беременности, что позволяет проводить родоразрешение при сроке 37 недель.

Подобный подход уменьшает число осложнений, связанных с недоношенностью новорожденных. Перед проведением внутриутробного переливания крови плоду или при планировании родоразрешения до достижения срока 34 недели однократно проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома по стандартной схеме.

Заключение

Резус-изоиммуизация и ГБП всегда остаются актуальной проблемой в акушерстве.

Поэтому следует помнить, что резус-антиген обнаруживают у эмбриона, начиная с 7-8 недель беременности. И для снижения перинатальной заболеваемости и смертности от ГБП следует выделять среди беременных группу риска и правильно осуществлять программу по анти-Rh-профилактике.

Еще в подростковом возрасте следует определять у всех девочек группу крови и Rh-принадлежность, чтобы Rh-отрицательные – женщины знали об опасности иммунизации. И в случае искусственного или самопроизвольного аборта, а также других инвазивных процедур, связанных с беременностью, знали о необходимости введения анти-Rh-иммуноглобулина и находении под постоянным наблюдением у акушера-гинеколога.

Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода» от 2020 г.
2. Акушерство : учебник / Савельева Г. М., Шалина Р. И., Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Курцер М. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. - М.: Триада-Х, 2004.
4. Клинические лекции по акушерству / под ред. Ю. Э. Доброхотовой, О. В. Макарова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.