

Красноярский государственный медицинский университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА

Выполнила: ординатор 1 года

Славщик Алёна Олеговна

Проверила: ДМН, Профессор

Егорова Антонина Тимофеевна

Красноярск, 2022

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- Резус-изоиммунизация - наличие в крови матери IgG-антител (анти-Rh (D) антител) как проявление вторичного иммунного ответа у sensibilized пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам системы Резус. **Синонимы** – резус-конфликт, резус-сенсibilизация, резус-аллоиммунизация.
- Гемолитическая болезнь плода (ГБП) - заболевание, характеризующееся гемолизом резус(D)- положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровоток плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе Резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов. **Синонимы** - эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.



СИСТЕМА РЕЗУС

- Резус-фактор (Rh) – одна из систем групп крови, считается наиболее важной после самой известной системы - АВО. Основным антигеном системы Rh считается антиген - *D* (именно по его наличию или отсутствию выставляется "положительный или отрицательный резус-фактор"), однако выделяют также антигены *C* и *c* и *E* и *e*. Два гена: RHD и RHCE кодируют Rh-белки, первый кодирует *D*-антиген, а второй кодирует *CE* антигены в различных комбинациях (*ce*, *cE*, *Ce*, *CE*).



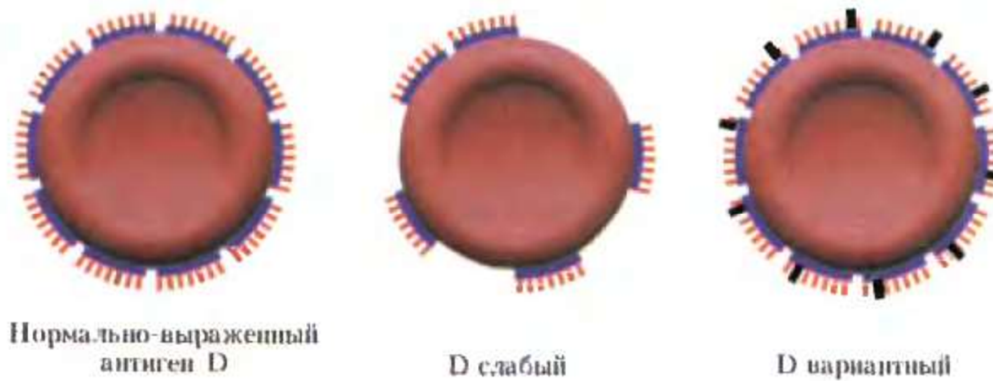
СИСТЕМА РЕЗУС

- Характерной чертой антигенов системы Резус является полиморфизм, что обуславливает наличие большого количества разновидностей антигенов.
- Согласно современному представлению наибольшей иммуногенностью обладает антиген D (имеет белковую природу, локализован на мембране эритроцитов), у которого выделяют следующие варианты в зависимости от выраженность антигенных и иммуногенных свойств:
 - нормально выраженный антиген D.
 - D слабый (weak) - снижено количество антигенных детерминант
 - D вариантный (partial)- количество антигенных детерминант не снижено, но они отличаются качественно.
 - Частота встречаемости слабых вариантов антигена D составляет около 1%.



ВАРИАНТЫ D-АНТИГЕНА

Разновидности антигена D



NB!

Выявлена слабая разновидность антигена D- D^u-
переливать только rh-(отрицательную) кровь.

*Резус – отрицательными донорами
считаются лица, кровь которых не
содержит антигенов D, C, E.*



ДРУГИЕ АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ РЕЗУС

- С-антиген имеет приблизительную частоту встречаемости 68% в белой популяции, с-антиген – 80%. Частота С -антигена выше в Восточной Азии, и намного ниже у населения Африки. Оба антигена (С и с) имеют значительно меньшую иммуногенность, чем D-антиген.
- E и e антигены кодируются аллелями гена RHCE и являются кодоминантными. Во всех популяциях e встречается чаще, чем E (примерно 30% белого населения имеют E и 98% имеют e-антигены). E имеет более сильные иммуногенные свойства, чем e. В редких случаях может быть наследование инактивированных или частично неактивных генов RHCE, которые не кодируют E- и e-антигены и/или не кодируют C- и c-антигены.
- С-антиген имеет приблизительную частоту встречаемости 68% в белой популяции, с-антиген – 80%. Частота С -антигена выше в Восточной Азии, и намного ниже у населения Африки. Оба антигена (С и с) имеют значительно меньшую иммуногенность, чем D-антиген.
- E и e антигены кодируются аллелями гена RHCE и являются кодоминантными. Во всех популяциях e встречается чаще, чем E (примерно 30% белого населения имеют E и 98% имеют e-антигены). E имеет более сильные иммуногенные свойства, чем e. В редких случаях может быть наследование инактивированных или частично неактивных генов RHCE, которые не кодируют E- и e-антигены и/или не кодируют C- и c-антигены.



NB!

Наиболее иммуногенным является антиген D.
Иммуногенность других антигенов системы
"резус" существенно ниже и убывает в
следующем ряду: $c > E > C > e$.





Клинические рекомендации

Резус-изоиммунизация Гемолитическая болезнь плода

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **P55, P55.0, P55.8, P55.9, P56, P56.0, P56.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

ID: **KP596**

URL

Разработчик клинической рекомендации

- **ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- 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 C, c, E, e. 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.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- 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. 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.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- 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.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- 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 глобина 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



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 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. 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



КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

- **Р55 - Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.**
- Р55.0 - Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.
- Р55.8 - Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного.
- Р55.9 - Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.
- Р56 - Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью.
- Р56.0 - Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.
- Р56.9 - Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью.



КЛАССИФИКАЦИЯ

Формы ГРП по характеру иммунологического конфликта между кровью матери и плода:

- несовместимость по резус-фактору;
- несовместимость по другим антигенам эритроцитов;
- несовместимость по системе АВО.

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)



КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

- Диагноз ГБП устанавливается у резус-отрицательной пациентки, дискордантной с биологическим отцом ребенка по резус-фактору, на основании клинической картины многоводия и отека плода по данным ультразвукового исследования (УЗИ) плода и лабораторных данных в виде анемии и увеличения числа бластных форм эритроцитов у плода.



ЖАЛОБЫ

- Специфические жалобы отсутствуют. При развитии тяжелой анемии и водянки плода беременная может отмечать снижение интенсивности шевелений, что является отражением слабой двигательной активности плода на фоне развития у него сердечной недостаточности.



АНАМНЕЗ

Сбор анамнеза включает:

- информацию о группе крови по системе АВ0, резус-факторе беременной,
- группе крови и резус-факторе биологического отца;
- у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови - анамнез проведения трансфузий компонентов крови,
- анализ данных о числе беременностей, их течении и исходах,
- профилактики резус-изоиммунизации путем введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D],
- анамнестические данные о рождении предыдущих детей с признаками ГБН, методах лечения, сроках родоразрешения, степени тяжести заболевания у новорожденных.



ФАКТОРЫ РИСКА

- переливание компонентов крови без учета резус-принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью;
- у женщин с резусотрицательной принадлежностью крови при беременности от резус-положительного партнера - роды, медицинские аборт, выкидыши, внематочные беременности, инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании плода), кровотечения во время беременности, ретрохориальная/плацентарная гематома, внутриутробная гибель при данной беременности, абдоминальные травмы.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Для своевременной диагностики рекомендовано направлять резус-отрицательную беременную пациентку на определение антиэритроцитарных (антирезусных) антител **при 1-м визите**, затем при отсутствии антител в **18-20 недель** беременности и в **28 недель** беременности.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Следует определить резус-фактор мужа/партнера. При резусотрицательной принадлежности крови мужа/партнера определение антирезусных антител не проводится. При неизвестной или резус-положительной принадлежности крови мужа/партнера беременной женщине желательно провести неинвазивное определение резусфактора 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. При определении резус-отрицательной принадлежности крови у плода определение антирезусных антител в крови матери не проводится. При отсутствии возможности определения резус-генотипа плода беременность наблюдается как беременность резус-положительным плодом.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В европейской популяции преобладает полная делеция гена RhD, что и позволяет выявлять ген RhD плода в кровотоке матери при отсутствии материнского гена. Однако, у 3-5% резус-отрицательных европейцев ген RhD обнаруживается либо полностью, либо как возникший вследствие генной конверсии между экзонами генов RhD и RhCE (гибридные гены RhD-CE-D).
- Такие гибридные гены не способны кодировать синтез антигена D на поверхности мембраны эритроцитов. В этом случае имеет место расхождение между фенотипической и генотипической резуспринадлежностью. Наличие RhD гена у матери мешает выявлению RhD гена плода. При выявлении RhD гена у матери неинвазивное определение резус-принадлежности плода невозможно, и такая беременность должна быть проведена как беременность резусположительным плодом.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- При ГБП в случае проведения кордоцентеза для определения состояния плода рекомендовано исследование крови плода, которое включает: определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита, исследование кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса).
- Снижение гемоглобина на $\geq 15\%$ от нормы для данного гестационного срока свидетельствуют о развитии тяжелой анемии и является показанием для внутриутробного переливания плоду эритроцитарной массы, отмытой от лейкоцитов и тромбоцитов (ЭМОЛТ)



ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Для диагностики анемии у плода рекомендовано направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на ультразвуковую доплерографию с определением максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА) плода с 18-19 недель беременности.



ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Увеличение МССК СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для тяжелой анемии, требующей вмешательства в течение беременности. Использование МССК СМА плода позволило значительно снизить необходимость применения кордоцентеза в целях получения крови плода. После 35 недель беременности диагностическая точность данного исследования снижается.



Зональная оценка МССК СМА



ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Рекомендовано направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на повторную ультразвуковую доплерографию с определением МССК СМА с последующей зональной оценкой ее величины согласно рисунку 1: 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) показан кордоцентез и последующее внутриутробное переливание плоду ЭМОЛТ с учетом срока беременности и возможности проведения данного вмешательства



ЛЕЧЕНИЕ

- Медикаментозные методы – не применяются.
- Рекомендовано для лечения тяжелых форм ГБП применять внутриутробные внутрисосудистые переливания плоду ЭМОЛТ.
- 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



ВЫБОР МЕТОДА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

- 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, отежной 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.



НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- Пациенткам с резус-отрицательной принадлежностью крови рекомендовано предоставлять информацию о важности сохранения любой беременности.
- Рекомендовано информировать пациенток с резус-изоиммунизацией и ГБП/ГБН в анамнезе о возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резусотрицательным генотипом в программе преимплантационного генетического тестирования вспомогательных репродуктивных технологий.



СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител в 28 недель рекомендовано назначать введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] в 28-30 недель беременности в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно.
- При резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнера или резусотрицательной принадлежности крови у плода при неинвазивном тестировании, введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] в 28-30 недель не проводится. Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана после 28 недель беременности при условии отсутствия анти-Rh-антител.



СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств рекомендовано назначить дополнительное введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно.
- Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител при прерывании беременности в 1-м и 2-м триместрах, антенатальной гибели плода рекомендовано назначить введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно.
- Дополнительную профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после прерывания беременности или при факте установления гибели плода. После антенатального профилактического введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител.



СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОК С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ КРОВИ ПРИ ОТСУТСТВИИ У НИХ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

- После родов рекомендовано определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) у новорожденного. В случае резус-отрицательной принадлежности крови новорожденного проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери не показано.
- При резус-положительной принадлежности крови новорожденного рекомендовано проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери путем внутримышечного введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] 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).



РАСЧЁТ ДОЗЫ СЫВОРОТКИ

- Для расчета дозы иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] рекомендован **метод Клейхауэра-Бетке**.
- В основе теста лежит феномен вымывания гемоглобина матери (НБА) из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере, и отсутствия вымывания гемоглобина плода. После соответствующей обработки периферической крови матери в мазке определяют объем плодово-материнского кровотечения на основании подсчета количества фетальных клеток. Если объем плодово-материнского кровотечения не превышает 25 мл, вводят стандартную дозу иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] - 1500 МЕ (300 мкг); при объеме 25–50 мл - дозу увеличивают вдвое - 3000 МЕ (600 мкг). При отсутствии технической возможности внедрить метод Kleihauer-Betke, рекомендовано увеличивать дозу иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] вдвое в следующих случаях: отслойки плаценты, ручного обследования послеродовой матки и операции кесарева сечения, сопровождающегося повышенной кровопотерей. Если по каким-либо причинам профилактика была не проведена, возможно введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] в период до 10-х суток послеродового периода.



ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

- При выявлении антирезусных антител беременная женщина должна быть направлена на консультацию в медицинскую организацию 3-й группы для дальнейшего наблюдения.
- Лечение беременных с ГБП, требующей проведения внутриутробного переливания ЭМОЛТ, должно проводиться в учреждениях, обладающих возможностями выхаживания недоношенных новорожденных (в учреждениях 3-й группы).



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- 1) Тяжелая анемия у плода - для проведения внутриутробного переливания ЭМОЛТ в сроках до 34 недель беременности (стационарно, экстренно).
- 2) Умеренная анемия у плода - для мониторинга и решения вопроса о проведении внутриутробного переливания ЭМОЛТ в сроках до 34 недель беременности (стационарно, планово).
- 3) Необходимость мониторинга и досрочного родоразрешения беременной с резусизоиммунизацией и умеренной анемией у плода в сочетании с другой акушерской и/или соматической патологией для подготовки родовых путей к родам в сроках 36-37 недель беременности (стационарно, планово).



ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

На течение и исход ГБП оказывают влияние следующие факторы:

- срок беременности, при котором произошло родоразрешение (фактор недоношенности и незрелости);
- наличие тяжелой гипоксии плода;
- сопутствующее инфицирование плода/новорожденного;
- тяжесть анемии при рождении; наличие водянки плода.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Савельева ГМ, Курцер МА, Панина ОБ, Сичинава ЛГ, Коноплянников АГ. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика. Методическое письмо Минздравсоцразвития, 2012. - 18 с.
- Коноплянников АГ, Павлова НГ. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: с. 324-334.
- Антонов АГ, Дегтярев ДН, Нароган МВ, Карпова АЛ, Сенькевич ОА, Сафаров АА, Сон ЕД, Малютина ЛВ. Гемолитическая болезнь новорожденных. В кн.: Неонатология. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко. М., ГЭОТАР-Медиа 2019. - С. 19-35.
- Савельева ГМ, Адамян ЛВ, Курцер МА, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Коноплянников АГ, Тетруашвили НК, Михайлов АВ, Филиппов ОС. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017. 16 с.
- Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.





Спасибо за внимание

