

РЕЗУС-КОНФЛІКТ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ



В.І. ОШОВСЬКИЙ

к. мед. н., консультант медичного центру «Уніклініка», м. Київ

Контакти:

Ошовський Віктор Іванович

Email: oshovskyy@uniklinika.com.ua

Резус-конфліктна вагітність в Україні до сьогодні залишається підставою для серйозних хвилювань лікаря та родини, що очікує на немовля. Попри величезну кількість інформації з цього приводу, досвід вітчизняних та зарубіжних спеціалістів, значна кількість небезпечних міфів і хибних стереотипів продовжує персистувати в медичному суспільстві. В цій статті ми спробували систематизувати наявні знання і сформулювати їх радше у вигляді професійної бесіди, ніж у повчальній манері.

У профілактиці ізоімунізації в резус-негативних жінок насамперед слід враховувати те, коли саме відбувається сенсibilізація. Відомо, що еритроцити плода потрапляють у кровоток матері в 75–100% випадків, при цьому сенсibilізація розвивається при об'ємі фето-материнської кровотечі (ФМК) > 0,1 мл. Частота та інтенсивність ФМК зростають з терміном гестації – до 7,16 та 29% у I, II та III триместрі відповідно. Збільшення об'єму ФМК переважно пов'язано з відшаруванням плаценти, ручним її відділенням, кесаревим розтином чи іншими станами та факторами, які характеризуються високим рівнем травматизму (плацентарна дисфункція чи травма живота).

Зазначені вище факти зумовлюють необхідність чіткого розуміння та дотримання основних вимог щодо профілактики імунологічних конфліктів вагітності. Перелік цих вимог найповніше представлений низкою рекомендацій медичних наукових товариств: Італійського товариства трансфузійної медицини та імуногематології (SIMTI, 2013, 2015); Товариства гематології Великобританії (BSH, 2009, 2014, 2016); Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великобританії (NICE, 2016) та ін.

Згідно з цими рекомендаціями, первинна профілактика ізоімунізації передбачає обов'язкове визначення антитіл у вагітних із негативним резус-фактором під час першого візиту до лікаря та в терміні гестації 28 тижнів (рівень доказовості IIIС). За наявності сенсibilізації введення антирезус-імуноглобуліну (анти-D-Ig) не має сенсу та асоційоване з підвищеним ризиком розвитку ятрогенних ускладнень (рівень доказовості IA). Жінки зі «слабким» типом резус-фактора не потребують призначення анти-D-Ig (рівень доказовості IIIB).

Після епізоду невиношування, абортів або при загрозі переривання вагітності, кровотечі, позаматкової вагітності, міхуровому занеску протягом перших 12 тижнів гестації резус-негативна несенсibilізована жінка має отримати мінімальну дозу анти-D-Ig – 125 мкг, або 625 МО (рівень доказовості IA). Після 12 тижнів гестації стандартну разову дозу збільшують до 250–300 мкг (рівень доказовості IIB). Таку саму дозу анти-D-Ig

(250–300 мкг, або 1250–1500 МО) має отримувати кожна резус-негативна несенсibilізована жінка після проведення будь-якої інвазивної процедури: амніоцентезу, кордоцентезу та біопсії хоріона (рівень доказовості IIA).

Якщо в резус-негативній несенсibilізованій жінки на 28-му тижні гестації резус плода невідомий або позитивний, одноразова доза анти-D-Ig має становити 250–300 мкг, її можна розділити на два введення по 100 мкг (500 МО) у 28 і 34 тижні гестації (рівень доказовості IA).

Після пологів несенсibilізованій резус-негативній жінці, яка народила резус-позитивну дитину, анти-D-Ig у дозі 250–300 мкг (1250–1500 МО) слід ввести внутрішньом'язово або підшкірно протягом перших 72 год (рівень доказовості IA). Необхідність введення додаткової дози існує, якщо прогнозований об'єм ФМК > 30 мл (рівень доказовості IA). Що стосується доцільності рутинного проведення тесту на ФМК після пологів, належної доказової бази не існує. Однак це дослідження є необхідним за наявності таких факторів ризику, як травма живота, відшарування плаценти, передлежання з кровотечею, зовнішній оберт (рівень доказовості IIIC). Якщо породіллі не проведено профілактичних заходів у перші 72 год, їх слід призначити відразу, щойно в цьому визначено потребу (рівень доказовості IIIB). Частота випадків сенсibilізації в резус-негативних жінок, які не отримали профілактику ізоімунізації після народження резус-позитивної дитини, в подальших вагітностях становить 12–16% порівняно з показником матерів, яким проведено профілактичні заходи (0,8–1,9%).

Ефективність призначення анти-D-Ig як основного засобу профілактики сенсibilізації доведена. Тільки за період 1972–1979 рр. у дослідженнях з оцінки терапевтичної ефективності анти-D-Ig взяли участь понад 6000 жінок. При цьому частота післяпологової резус-ізоімунізації становила лише 0,1–0,4% випадку (H. Orjasaeter, 1972; J. Eklund, 1978; D. D'Ambrosio, 1979; M. Hermann et al., 1979; F.K. Bartsch, H. Kjellman, 1979).

Серед представників групи засобів анти-D-імуноглобуліну людини на особливу увагу заслуговує препарат Резонатив® від компанії Атаха Pharma. Основними перевагами цього препарату є вкрай низький вміст IgA, високий рівень вірусної інактивації, яка проводиться під міжнародним контролем під час його виробництва, доведена ефективність та хороша переносимість. Сьогодні накопичено значний досвід застосування препарату Резонатив®: починаючи з 1969 року, в усьому світі введено вже понад 2 млн доз.

Високий профіль безпеки препарату Резонатив® доводять результати масштабного

постмаркетингового оглядового дослідження, проведеного N. Boyle у 2001 році, під час якого протягом 27 міс було введено 7263 доз препарату. В жінок, які взяли участь у дослідженні, зареєстровано 2 небажані побічні явища (незначну нудоту та біль у місці введення), що становило тільки 0,03% випадку.

Незважаючи на наявність переконливої доказової бази щодо безпечності використання препаратів анти-D-Ig для профілактики резус-ізоімунізації, майже кожен лікар у сво-

їй клінічній практиці стикається з численними міфами про їхню небезпечність і, на жаль, з наслідками цих хибних стереотипів. Вкрай важливо розуміти, що кожний із подібних міфів виникає не на порожньому місці, а має певні підстави, тому це питання слід розглянути більш докладно. Нижче подано перелік застережень і заходів, спрямованих на запобігання розвитку серйозних ускладнень, пов'язаних із резус-ізоімунізацією.

МІФИ, ФАКТИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ РЕЗУС-ІЗОІМУНІЗАЦІЄЮ

1. Введення анти-D-Ig призводить до розвитку анемії – міф:

- ❗ врахувати ймовірність не діагностованого резус-конфлікту на момент введення;
- ❗ виключити можливість введення недостатньої профілактичної дози;
- ❗ визначити наявність антитіл за іншими системами крові.

2. Введення анти-D-Ig є необхідним лише після пологів – міф:

- ❗ високий ризик сенсibiliзації до 20 тижнів вагітності (аборти, невиношування, кровотеча, амніоцентез);
- ❗ дуже висока ймовірність не діагнос-

тованої сенсibiliзації у III триместрі вагітності;

- ❗ втрата можливості проведення профілактики у випадку діагностованої сенсibiliзації.

3. Будь-який титр антитіл є протипоказанням для введення анти-D-Ig – міф:

- ❗ пацієнтка вважається сенсibiliзованою при титрі антитіл > 1:4.

4. Контроль титру антитіл здійснюють від моменту проведення профілактичних заходів і до пологів – міф:

- ❗ проведення профілактики унеможливує виявлення природних антитіл за рахунок тих, які введені штучно.

5. Пацієнтки зі «слабким» типом резусу потребують профілактики – міф:

- ❗ тактика ведення пацієнток із Du-типом резусу така сама, як і резус-позитивних.

6. Жінкам із алергією в анамнезі не можна проводити профілактику резус-конфлікту – міф:

- ❗ ймовірність перехресної алергізації мінімальна;
- ❗ у більшості випадків повторна реакція на анти-D-Ig не виникає;
- ❗ потребують повільного та роздрібненого режиму введення, десенсибілізації, моніторингу (в деяких випадках).

Усі алергічні реакції, які можуть виникати у відповідь на введення анти-D-Ig, можна умовно розділити на три групи: псевдоалергічні (внаслідок стресу), реакції негайного типу (при низькій толерантності до IgA), реакції із залученням системи комплементу.

Випадки анафілактичного шоку при введенні анти-D-Ig є дуже рідкісними, однак і до цього потрібно бути готовими. Важливо пам'ятати, що при виникненні анафілактичного шоку доцільно використовувати адреналін, а не стероїдні протизапальні засоби (глюкокортикоїди). Тому якщо в пацієнтки спостерігаються свистяче дихання, стридор, дихальна недостатність або інші клінічні ознаки шоку, необхідно ввести 0,5 мл (500 мкг) адреналіну внутрішньом'язово в розведенні 1:1000. Якщо стан пацієнтки не покращився через 5 хв, вводять другу дозу адреналіну. Після цього доцільно ввести 10 мг хлорфенаміну внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно. Дифенгідрамін у дозі 25–50 мг внутрішньовенно – оптимальна альтернатива антигістамінним препаратам за відсутності хлорфенаміну. На додаток слід також ввести 200 мг гідрокортизону внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно.

Якщо медикаментозна терапія швидко не усуває клінічні прояви шоку, необхідно ввести 1–2 л рідини внутрішньовенно (кристалоїдний розчин може бути безпечнішим за колоїдний). Сальбутамол може бути корисним, якщо бронхоспазм є досить тяжким і терапевтичний ефект настає недостатньо швидко. У випадках, коли анафілактичний шок становить загрозу життю, проводять серцево-легеневу реанімацію. Адреналін при цьому слід вводити внутрішньовенно повільно дрібними болюсами по 50 мкг у розведенні 1:10 000 (ця процедура небезпечна, тому її повинен проводити тільки досвідчений лікар).

Вторинна профілактика включає такі заходи: визначення резус-фактора за кров'ю матері та амніотичною рідиною, ехоскопічний моніторинг, при розвитку анемії – внутрішньоутробне переливання крові / розродження. Не менш важливо врахувати дані анамнезу, а саме фактори, які можуть вказувати на підвищений ризик розвитку гемолітичної анемії: відсутність адекватної профілактики, високий паритет або велика кількість переливань, гемолітична анемія плода в попередніх вагітностях, жовтяниця новонароджених чи антенатальна загибель плода в акушерському анамнезі. Серед факторів ризику, які стосуються цієї вагітності, на особливу увагу заслуговують: ранній нестабільний високий титр антитіл, ймовірність розвитку ФМК, ехоскопічні ознаки гіпердинамічного типу кровообігу плода (потовщення/набряк плаценти, багатоводдя, тахікардія, трикуспідальна регургітація) та екстрамедулярного кровотворення (збільшення розмірів селезінки, печінки, окружності живота плода). Прямими ознаками гемолітичної анемії середнього/тяжкого ступеня є: прискорення пікової систолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода (> 1,5 МоМ), полісерозит чи водянка плода.

Вибір способу розродження в таких пацієнток – складне завдання, тому воно потребує ретельного аналізу акушерської ситуації. Наприклад, природним пологам слід віддавати перевагу в терміні вагітності понад 34 тижні, при компенсованому стані плода, адекватній зрілості пологових шляхів матері та за наявності пологів в анамнезі. Проведення кесаревого розтину може бути доцільним у терміні вагітності до 32 тижнів, у випадках незадовільного стану плода, незрілості пологових шляхів матері, розвитку тяжкої анемії, водянки та дистресу плода, за відсутності вагінальних пологів в анамнезі.

1. Щоденна самостійна актографія (6 епізодів активності плода за 2 год) та:
 ⚡ за наявності змін – проведення нестрессового тесту (НСТ) та кардіотокографії з визначенням показника короточасної варіабельності серцевого ритму плода (STV) протягом 8–12 год;
 ⚡ у разі підтвердження порушень за даними НСТ – оцінка біофізичного профілю плода (БФП) та доплерографія (якнайшвидше);
 ⚡ госпіталізація до стаціонара відповідного профілю.

2. Якщо показники актографії в нормі:
 а) за відсутності внутрішньоутробного переливання крові в анамнезі:
 ⚡ рутинний НСТ і визначення STV 1 раз на 2 тижні;
 ⚡ контроль пікової систолічної швидкості (Vmax) в середній мозковій артерії, оцінка БФП, визначення товщини плаценти та аналіз гепато-спленального комплексу 1 раз на 2 тижні;
 ⚡ при підвищенні швидкості кровотоку > 1,5 МоМ або появи вільної рідини –

кордоцентез (з метою визначення потреби у внутрішньоутробному переливанні).

б) після внутрішньоутробного переливання крові:
 ⚡ контроль Vmax у середній мозковій артерії, проведення доплерографії артерій пуповини, моніторинг відсутності вільної рідини в порожнинах тіла плода 1 раз на тиждень;
 ⚡ при перевищенні норми Vmax (1,6 МоМ) відповідно до терміну гестації до 32 тижнів – проведення НСТ за критеріями Доуза-Редмана, консультація спеціаліста центру фетальної медицини.

3. Тактика ведення пацієнтки залежить від терміну вагітності:
 а) за відсутності в анамнезі внутрішньоутробного переливання крові – описана тактика виправдана в терміні вагітності до 32 (34) тижнів;
 б) після внутрішньоутробного переливання крові – поява ознак тяжкої анемії після 33–34 тижнів є показанням для розродження.

4. Примітки:

а) за відсутності внутрішньоутробного переливання крові в анамнезі: тактика ведення пацієнтки має бути переглянута у випадку виявлення патологічних змін у плода або після 34 тижнів вагітності;
 б) після внутрішньоутробного переливання крові – спосіб розродження вибирають залежно від акушерської ситуації (профілактика респіраторного дистрес-синдрому).

5. Рекомендації:

а) контроль резусних антитіл слід проводити 1 раз на місяць;
 б) у випадку внутрішньоутробного переливання крові – після пологів слід бути готовим до замісного переливання крові новонародженому з визначенням у плода резус-негативного статусу (донорські еритроцити).

Таким чином, при веденні жінок із групи ризику тяжкої анемії плода для успішного розродження та профілактики можливих ускладнень, пов'язаних із резус-конфліктом, необхідно забезпечити:
 ⚡ адекватну оцінку стану плода (СМА, STV);
 ⚡ профілактику респіраторного дистрес-синдрому;

⚡ постійний фетальний моніторинг;
 ⚡ максимально щадне ставлення до комплексу «мати – матка – плацента – плід»;
 ⚡ програмоване розродження за наявності мінімальних ознак загрози. □

Список літератури знаходиться в редакції

РЕЗУС-КОНФЛІКТ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ

В.І. Ошовський, к. мед. н., консультант медичного центру «Уніклініка», м. Київ

Резус-конфлікт є патологічним станом, що проявляється утворенням в організмі вагітної антитіл проти еритроцитів плода в зв'язку з несумісністю материнського та плодового резус-факторів. Основними причинами захворюваності та смертності при резус-конфлікті є внутрішньоутробна гемолітична анемія, водянка плода, гемолітична хвороба новонароджених. Окрім того, важливим фактором, який сприяє зростанню перинатальних втрат за даної патології, є високий рівень народження вкрай незрілих дітей. Причина цього – розродження на ранніх термінах у випадку загрози для життя плода, а також передчасні пологи, пов'язані з різноманітними фетальними маніпуляціями. Кількість випадків даної патології різко зменшилася в усьому світі протягом останніх десятиліть завдяки широкому охопленню жінок групи ризику імунопрофілактикою (антирезусний імуноглобулін). На жаль, в Україні цей стан не є рідкістю й донині.

У статті висвітлено основні сучасні погляди на причини виникнення, патогенез, перебіг і профілактику імунологічного конфлікту, пов'язаного з несумісністю за резус-фактором, з точки зору доказової медицини. У матеріалі викладено досвід, набутий протягом останніх років і здійснено спробу уніфікації прогностичних та профілактичних підходів за даною проблематикою.

Висновки:

1. Резус-конфлікт залишається серйозною проблемою вітчизняної медицини зі значним внеском у перинатальні втрати.
2. Правильне та вчасне проведення анти-резус імунопрофілактики серед усіх неімунізованих жінок здатне суттєво зменшити частоту випадків важких проявів гемолітичної хвороби плодів і новонароджених.
3. Не існує засобів лікування резус-конфлікту. Лікуванню підлягає лише важка гемолітична хвороба, що виникає до моменту зрілості плода. Внутрішньоутробні гемотрансфузії дозволяють пролонгувати таку вагітність і профілакувати антенатальну загибель плода.

Ключові слова: резус-конфлікт, антирезусний імуноглобулін, анемія плода, водянка плода, Резонатив.

РЕЗУС-КОНФЛІКТ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ

В.И. Ошовский, к. мед. н., консультант медицинского центра «Униклиника», г. Киев

Резус-конфликт – это патологическое состояние, которое проявляется образованием в организме беременной антител против эритроцитов плода в связи с несовместимостью материнского и плодового резус-факторов. Основными причинами заболеваемости и смертности при резус-конфликте является внутриутробная гемолитическая анемия, водянка плода, гемолитическая болезнь новорожденных. Кроме того, важным фактором, способствующим росту перинатальных потерь при данной патологии, является высокий уровень рождения крайне незрелых детей. Причина этого – родоразрешение на ранних сроках в случае угрозы для жизни плода, а также преждевременные роды, связанные с различными фетальными манипуляциями. Количество случаев данной патологии резко уменьшилось во всем мире в течение последних десятилетий благодаря широкому охвату женщин группы риска иммунопрофилактикой (антирезусный иммуноглобулин). К сожалению, в Украине это состояние не является редкостью и по сей день.

В статье освещены основные современные взгляды на причины возникновения, патогенез, течение и профилактику иммунологического конфликта, связанного с несовместимостью по резус-фактору, с точки зрения доказательной медицины. В материале изложен опыт, приобретенный в течение последних лет и предпринята попытка унификации прогностических и профилактических подходов по данной проблематике.

Выводы:

1. Резус-конфликт остается серьезной проблемой отечественной медицины со значительным вкладом в перинатальные потери.
2. Правильное и своевременное проведение анти-резус иммунопрофилактики всех неиммунизированных женщин способно существенно уменьшить частоту случаев тяжелых проявлений гемолитической болезни плодов и новорожденных.
3. Не существует способов лечения резус-конфликта. Лечение подлечит только тяжелая гемолитическая болезнь, возникающая до момента зрелости плода. Внутриутробные гемотрансфузии позволяют пролонгировать такую беременность и профилактировать антенатальную гибель плода.

Ключевые слова: резус-конфликт, антирезусный иммуноглобулин, анемия плода, водянка плода, Резонатив.

RHESUS CONFLICT DURING PREGNANCY: WHAT ONE NEED TO KNOW

V.I. Oshovskyy, PhD, consultant at the “Uniclina” Medical centre, Kyiv

Rhesus-conflict is a pathological condition that manifests itself in the formation of antibodies against fetal erythrocytes in the body of pregnant woman due to the incompatibility of maternal and fetal Rh-factors. The main causes of morbidity and mortality in rhesus conflict are intrauterine hemolytic anemia, fetal hydrops, hemolytic neonatal disease. In addition, an important factor contributing to the increase in perinatal losses in this pathology is the high birth rate of extremely immature children. The reason for this is a preterm labor induction in case of a threat to the life of the fetus, as well as premature births associated with a variety of fetal manipulations. The number of cases of this pathology has declined dramatically throughout the world over the last decades, due to the widespread coverage of women at risk of immunization (anti-D – immunoglobulin). Unfortunately, in Ukraine this situation is not uncommon to this day.

The article covers the main modern views on the causes, pathogenesis, course and prevention of immunological conflict associated with incompatibility of the Rh factor in terms of evidence-based medicine. The article describes the experience gained during recent years and attempts to unify the prognostic and preventive approaches in this area.

Conclusions:

1. Rhesus-conflict remains a serious problem of domestic medicine with a significant contribution to perinatal loss.
2. Proper and timely anti-Rh immune prophylaxis among all non-immunized women can significantly reduce the incidence of severe disease in fetuses and newborns.
3. There are no remedies for Rhesus conflict. Treatment is subjected to severe hemolytic disease only that occurs before the fetal maturity. Intrauterine hemotransfusion allows prolonging such pregnancy and preventing antenatal fetal death.

Keywords: Rh-conflict, anti-D immunoglobulin, fetal anemia, fetal hydrops, Rhesomativ.