

# Імунологічні конфлікти вагітності: що потрібно знати



В.І. Ошовський

16-17 листопада 2018 року в м. Києві за підтримки ГО «Українська асоціація репродуктивної медицини» та ГО «Українська асоціація доказової медицини» відбувся спеціалізований науковий захід «Зустрічі професіоналів: гінекологія та акушерство» у форматі лабораторії професіоналів «Профі-Лаб». Програма заходу передбачала доповіді провідних українських та міжнародних експертів у цій галузі, дискусійні панелі, воркшопи, обговорення сучасної клінічної практики. Учасники професійного форуму розглянули низку актуальних проблем акушерства та гінекології, у тому числі таку важливу медичну проблему сьогодення, як профілактика резус-ізоімунізації та ведення пацієнток групи високого ризику.

Питання профілактики, виявлення та вирішення імунологічних конфліктів вагітності у своїй доповіді розглянув консультант медичного центру «Уніклініка», кандидат медичних наук Віктор Іванович Ошовський.

У профілактиці ізоімунізації у резус-негативних жінок насамперед слід враховувати те, коли саме відбувається сенсibilізація. Відомо, що еритроцити плода потрапляють у кровотік матері у 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'язане з відшаруванням плаценти, ручним її відділенням, кесаревим розтинном 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 до профілактики імунологічних конфліктів вагітності. Перелік цих вимог найповніше представлений у низці рекомендацій медичних наукових товариств: Італійського товариства трансфузійної медицини та імуногематології (SIMTI, 2013, 2015); Товариства гематології Великої Британії (BSH, 2009, 2014, 2016); Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2016) та ін.

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

Після епізоду невиношування, абортів або при загрозі переривання вагітності, кровотечі, позаматковій вагітності, міхуровому занеску протягом перших 12 тижнів гестації резус-негативна несенсибилізована 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 IIВ). Таку саму дозу анти-D-Ig (250-300 мкг, або 1250-1500 МО) має отримувати кожна резус-негативна несенсибилізована жінка після проведення будь-якої інвазивної процедури:

амніоцентезу, кордоцентезу та біопсії хоріона (рівень доказовості IIА).

Якщо у резус-негативної несенсибилізованої 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 несенсибилізованій 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 із кровотечею, зовнішній оберт (рівень доказовості IIIС). Якщо породіллі не проведено профілактичні заходи у перші 72 год, їх слід призначити відразу, шойно визначено потребу в цьому (рівень доказовості IIIВ). Частота випадків сенсibilізації у резус-негативних жінок, які не отримали профілактику ізоімунізації після народження резус-позитивної дитини, при наступних вагітностях становить 12-16% порівняно з показником у 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% випадків (Н. 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 Amaha 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®: у всьому світі починаючи з 1969 року введено вже понад 2 млн доз.

Високий профіль безпеки препарату Резонатив® доводять результати масштабного постмаркетингового оглядового дослідження, проведеного N. Boyle у 2001 році, у ході якого протягом 27 міс

було введено 7263 доз препарату. У жінок, які взяли участь у дослідженні, зареєстровано 2 небажані побічні явища (незначну нудоту та біль у місці введення), що становило тільки 0,003% випадків.

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

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 з залученням системи комплементу.

Випадки анафілактичного шоку при введенні анти-D-Ig є дуже рідкісними, однак і до цього потрібно бути готовим. Важливо пам'ятати, що при виникненні анафілактичного шоку доцільно використовувати адреналін, а не стероїди

протизапальні засоби (глюкокортикоїди). Тому якщо у пацієнтки спостерігаються свистяче дихання, стридор, дихальна недостатність або інші клінічні ознаки шоку, необхідно внутрішньом'язово (в/м) ввести 0,5 мл (500 мкг) адреналіну у розведенні 1:1000. Якщо стан пацієнтки не покращився через 5 хв, вводять другу дозу адреналіну. Після цього доцільно ввести 10 мг хлорфенаміну в/м або внутрішньовенно (в/в) повільно. Дифенгідрамін у дозі 25-50 мг в/в – оптимальна альтернатива антигістамінним препаратам за відсутності хлорфенаміну. Додатково слід також ввести 200 мг гідрокортизону в/м або в/в повільно.

Якщо медикаментозна терапія швидко не усуває клінічні прояви шоку, необхідно ввести 12 л рідини в/в (кристалоїдний розчин може бути більш безпечним, ніж 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 в/в повільно дрібними болюсами по 50 мкг у розведенні 1:10000 (ця процедура небезпечна, тому її повинен проводити тільки досвідчений лікар).

Вторинна профілактика включає такі заходи: визначення резус-фактора за кров'ю матері та амніотичною

## Міфи, факти та рекомендації щодо запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних із резус-ізоімунізацією

- Введення анти-D-Ig призводить до розвитку анемії – міф:
  - врахувати ймовірність недиагностованого резус-конфлікту на момент введення;
  - виключити можливість введення недостатньої профілактичної дози;
  - визначити наявність антитіл за іншими системами крові.
- Введення анти-D-Ig є необхідним лише після пологів – міф:
  - високий ризик сенсibilізації до 20 тижнів вагітності (аборти, невиношування, кровотеча, амніоцентез);
  - дуже висока ймовірність недиагностованої сенсibilізації у III триместрі вагітності;
  - втрата можливості проведення профілактики у випадку діагностованої сенсibilізації.
- Будь-який титр антитіл є протипоказанням для введення анти-D-Ig – міф:
  - пацієнтка вважається сенсibilізованою при титрі антитіл >1:4.
- 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.
- Пацієнтки зі «слабким» типом резус-фактора потребують профілактики – міф:
  - тактика ведення пацієнток із Du-типом резус-фактора така сама, як і резус-позитивних.
- Жінкам з 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 дробного режиму введення, десенсибілізації, моніторингу (у деяких випадках).

**Алгоритм ведення сенсibiliзованих жінок за наявності факторів ризику****1. Щоденна самостійна актографія (6 епізодів активності плода за 2 год) і:**

- за наявності змін – проведення тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесту) та кардіотокографії з визначенням показника варіабельності серцевого ритму плода (STV) протягом 8-12 год;
- у разі підтвердження порушень за даними НСТ-тесту – оцінка біофізичного профілю плода (БФП) та доплерографія (якнайшвидше);
- госпіталізація до стаціонару відповідного профілю.

**2. Якщо показники актографії в нормі:****А. за відсутності внутрішньоутробного переливання крові в анамнезі:**

- рутинний НСТ-тест і визначення STV 1 раз на 2 тижні;
- контроль пікової систолічної швидкості ( $V_{max}$ ) у середній мозковій артерії, оцінка БФП, визначення товщини плаценти та аналіз гепатоспленального 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  $V_{max}$  у середній мозковій артерії, проведення доплерографії артерій пуповини, моніторинг відсутності вільної рідини в порожнинах тіла плода 1 раз на тиждень;

- при перевищенні норми  $V_{max}$  (1,6 МоМ) відповідно до терміну гестації до 32 тижнів – проведення НСТ-тесту 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 у 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 обирають 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).

рідиною, ехоскопічний моніторинг, при розвитку анемії – внутрішньоутробне переливання крові / розродження. Не менш важливо враховувати 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 у 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 екстремедулярного кровотворення (збільшення розмірів селезінки, печінки, окружності живота плода). Прямими ознаками гемолітичної анемії середнього/тяжкого ступеня є: прискорення пікової систолічної швидкості кровотоку у середній мозковій артерії плода ( $>1,5$  МоМ), полісерозит чи водянка плода.

Вибір способу розродження у таких пацієнток – складне завдання, тому

потребує ретельного аналізу акушерської ситуації. Наприклад, природним пологам слід віддавати перевагу у 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.

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 шадне ставлення до комплексу «матір – матка – плацента – плід»;
- програмоване розродження за наявності мінімальних ознак загрози.

Підготував **Антон Вовчек**



**резонатив®**

Імуноглобулін  
людини антирезус  
Rho (D)

**Безпечне майбутнє**  
Профілактика резус-конфлікту  
у резус-негативних жінок

1 мл/625 ME - до 12 тижнів вагітності  
2 мл/1250 ME - після 12 тижнів вагітності

- великий досвід використання з 1968 року<sup>1</sup>
- у всьому світі введено понад 2 млн. доз<sup>2</sup>
- вкрай низький вміст IgA<sup>2</sup>
- високий рівень вірусної інактивації, що здійснюється під міжнародним контролем<sup>1</sup>
- доведена ефективність та відмінна переносимість<sup>3-9</sup>

**Коротка характеристика РЕЗОНАТИВ.** Розчин для ін'єкцій – 1 мл містить 625 МО/мл (125 мкг/мл); об'єм готового розчину: 1 мл та 2 мл.  
**Показання.** Профілактика резус-імунізації у резус-негативних жінок. Планова антенатальна профілактика, антенатальна профілактика після ускладнень попередньої вагітності, викидень/загроза викидня, позаматкова вагітність або хоріонаденома, внутрішньоутробна смерть плода, трансплацентарна кровотеча внаслідок дородової кровотечі, амніоцентез, біопсія хоріону або акушерські маніпуляційні процедури, наприклад зовнішній акушерський поворот, інвазивні втручання, кордоцентез, тула травма живота або терапевтичне втручання у плода. Постнатальна профілактика у випадку народження резус-позитивної дитини. Лікування резус-негативних осіб після трансфузії несумісної резус-позитивної крові або інших препаратів, які містять еритроцити, наприклад концентрат тромбоцитів.  
**Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних компонентів препарату або до будь-якої іншої допоміжної речовини. Підвищена чутливість до людського імуноглобуліну.  
**Побічні реакції:** в місці ін'єкції може відчуватися біль і чутливість. **Нечасті загальні прояви:** анафілактичний шок, головний біль, тахікардія, нудота, кропив'янка. **ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.** Р. П. в Україні № UA/14323/01/01 від 16.04.2015 № 222. Заявник. Октафарма Фармацевтика Produktionsges. м.Б.Х., Оберлаасштрассе 235, А-1100 Відень, Австрія. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. м.Б.Н. Oberlaaer Strasse 235, А-1100 Vienna, Austria. **Посилання:** <sup>1</sup> Octapharma data. <sup>2</sup> Резонатив. Інструкція по застосуванню. <sup>3</sup> Bartsch F and Kjellman H. Postpartum prophylaxis with 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report No. 79 99 023. Stockholm 1979. <sup>4</sup> Herrmann M, et al. Postnatal Rh-prophylaxis with immunoglobulin anti-D. A clinical study at Växjö Hospital, Sweden. Kabi Scientific report No 79 99 025, Stockholm 1979. <sup>5</sup> Dambrosio F. Prevention of Rh-haemolytic disease: Intramuscular injection of immunoglobulin anti-D, 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report no 79 99 005, Stockholm 1979. <sup>6</sup> Ørjasaeter H. Rh-antibodies in women receiving immunoprophylaxis against Rh immunization. Tidsskr Nor Laegerforen 1972, 92, 2412-2414. <sup>7</sup> Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study, 1969-1977. Acta Paediatr Scand 1978, Suppl. 274, 1-57. <sup>8</sup> Herrmann M, et al. Antenatal prophylaxis of Rh-immunization with 250 µg anti-D immunoglobulin. Acta Obstet Gynecol Scand 1984, Suppl. 124. <sup>9</sup> Boyle N. Post-marketing surveillance of the use of Rhesonativ® 1250 IU (human immunoglobulin/anti-D) in Irish obstetric in-patients. July 2001. Data on file. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.