ZU_2013_ACU_4.qxd 27.12.2013 17:42 Page 22

М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування гемолітичної хвороби плода

М.П. Веропотвелян

Продовження. Початок у № 3.

Діагностика гемолітичної хвороби плода

Окрім урахування анамнезу, оцінка та діагностика резус-імунізації вагітної традиційно базуються на визначенні титру антитіл Rh-негативної жінки, чоловік якої Rh-позитивний. Критичною межею, після якої можливий розвиток клінічно значущої форми ГХ плода, є титр 1:32. Негативними прогностичними ознаками є наростання титру антитіл, «стрибаючий» титр антитіл та їх поява в I триместрі вагітності. Величина титру резус-антитіл не завжди відображає ступінь тяжкості резус-конфлікту й вірогідність виживання плодів/новонароджених з ГХ. При численних вагітностях показник титру антитіл не має кореляції зі ступенем тяжкості ГХ. Крім того, існує декілька станів, за яких титр антитіл втрачає свою інформативність.

Позитивний титр антитіл до Rh0(D) антигену плода вказує на наявність Rh-конфлікту, але не ГХ плода. Доцільною є ідентифікація приналежності антитіл до субкласів IgG (агресивні IgG1, IgG3):

- за наявності тільки IgG1 антитіл інтенсивність гемолізу залежить від сумарного титру At;
- за наявності IgG3 антитіл гемоліз не залежить від титру At;
- при поєднанні в крові матері IgG1, IgG3 антитіл виникає найбільш тяжка анемія.

Необхідний постійний динамічний контроль за розвитком ознак ГХ плода та діагностика анемії плода внутрішньоутробно. Велике значення в діагностиці ГХ плода має ультразвукове дослідження (УЗД), що дозволяє виявити зміни як у товщині плаценти, так і в стані плода. Кожному терміну гестації відповідає певна товщина плаценти, розміри окружності живота й печінки плода.

УЗД у вагітних із резус-сенсибілізацією необхідно проводити з 18-20 тижнів. До цього терміну ультразвукові ознаки ГХ плода, як правило, не візуалізуються. До 32 тижнів повторні УЗД проводять через кожні 2-4 тижні, у подальшому – кожні 1-2 тижні. У разі підозри на тяжку форму ГХ плода інтервал між дослідженнями може скорочуватися до 1-3 днів. У кожної вагітної терміни повторних сканувань визначаються індивідуально.

Анемія плода не має патогномонічних ехографічних ознак, і навіть тяжкі ступені її вираження можуть не супроводжуватися розвитком водянки. При ГХ плода в міру зростання тяжкості захворювання спостерігається збільшення товщини плаценти. Перевищення нормальної для терміну вагітності товщини плаценти на 0,5-1,0 см є однією з ранніх ознак ГХ плода. Характерними для ГХ плода ультразвуковими критеріями також є збільшення розмірів печінки й селезінки плода.

Найбільш точно при УЗД діагностують набрякову форму ГХ плода, критеріями якої є:

- виражена плацентомегалія;
- гепатоспленомегалія;
- асцит;
- багатоводдя.

При вираженій водянці плода спостерігаються також кардіомегалія і перикардіальний випіт, гідроторакс, підвищена ехогенність кишечнику внаслідок набряку його стінки, набряк підшкірної клітковини голови («подвійний контур» голівки), тулуба й кінцівок плода. Додатковим ультразвуковим критерієм тяжкості захворювання плода може слугувати розширення вени пуповини (понад 10 мм).

У діагностиці тяжкої анемії плода є ще один важливий момент – трикуспідальна регургітація, яка передує асциту й набряку плода. Використання цієї патологічної ознаки може бути корисним для зменшення кількості хибнопозитивних результатів. Якщо у плода, що має ризик розвитку анемії, за нормальних значень пікової систолічної швидкості (ПСШ) кровообігу в середній мозковій артерії (СМА) визначається трикуспідальна регургітація, найвірогідніше, у нього анемія.

Практично всі УЗ-маркери, крім показника ПСШ кровообігу у СМА, виміряного за допомогою допплерометрії, мають низьку чутливість, пізню маніфестацію та різну специфічність і не можуть використовуватися в якості раннього предиктора розвитку ГХ плода. У деяких ситуаціях УЗ-метод – єдино можливий для спостереження за станом плода, зокрема, при підтіканні навколоплідних вод, за відсутності технічних можливостей для проведення амніо- й кордоцентезу, при забрудненні навколоплідних вод кров'ю або меконієм, у разі відмови пацієнтки від інвазивних процедур.

Функціональний стан плода у вагітних із резус-сенсибілізацією оцінюють також за допомогою кардіотокографії (КТГ) і біофізичного профілю плода, які доцільно проводити в амбулаторних умовах починаючи з 30-32 тижнів вагітності і до розродження. За наявності ознак порушення стану плода моніторинг необхідно здійснювати щодня з метою визначення подальшої тактики ведення й часу розродження.

При КТГ виявляють характерні для гіпоксії плода зміни, ступінь вираження яких збільшується в міру наростання тяжкості ГХ плода. Реєстрація при КТГ кривої «синусоїдального» типу свідчить про наявність тяжкої форми ГХ і вкрай тяжкий стан плода. Однак КТГ у разі ізольованого використання не має істотного діагностичного значення, оскільки ознаки тяжкості стану плода на кривих КТГ з'являються значно пізніше, ніж при допплерометрії у СМА.

Оцінка ступеня тяжкості ГХ плода ґрунтується в тому числі й на інвазивних пренатальних втручаннях (амніо-, кордоцентез). Амніоцентез при ГХ плода проводять уже з 22-24 тижнів вагітності під УЗ-контролем для запобігання травматизації плаценти або пуповини. На тлі травми виникає кровотеча у плода й матері, що збільшує ступінь імунізації. Отриману амніотичну рідину піддають спектрофотометричному аналізу (після виконання амніоцентезу вагітній необхідно ввести антирезусний Д-глобулін у дозі 300 мкг).

Діагностична цінність амніоцентезу зумовлена тим, що при ГХ за рахунок гемолізу еритроцитів відбувається підвищення концентрації білірубіну в крові плода (у сечі, в навколоплідних водах) і, відповідно, оптичної щільності білірубіну (ОЩБ) в амніотичній рідині. ОЩБ в амніотичній рідині визначають з 24 тижнів вагітності за допомогою спектрофотометра з довжиною хвилі від 400 до 700 нм. Отримані дані аналізують відповідно до модифікованої шкали Лілі, яка передбачає додатковий розподіл 2 зони шкали Лілі на три сегменти – A, B і C, що дозволяє уточнити показання до кордоцентезу (при відповідності значень ОЩБ зонам 2B і 2C) і тим самим підвищити діагностичну цінність методу.

Якщо значення ОЩБ відповідає 1 зоні, то у плода можна виключити ГХ. Чим ближче величина ОЩБ до 3 зони (2C), тим імовірніший тяжкий ступінь захворювання плода, і навпаки, чим далі розташована величина ОЩБ від 3 зони (2A), тим менш імовірна ГХ плода. Залежно від величини ОЩБ щодо відповідних зон шкали рекомендовано подальші діагностичні заходи: якщо значення ОЩБ знаходяться в зоні 2A, то амніоцентез необхідно повторити через 4 тижні; у разі відповідності зоні 2B процедуру проводять через 1-2 тижні; значення ОЩБ, що розташовані в межах зони 2C і 3, є показанням до діагностичного кордоцентезу і, можливо, внутрішньоутробного переливання крові (ВПК).

Амніоцентез дозволяє виявляти переважно жовтяничну форму ГХ, його чутливість зростає після 27 тижнів вагітності, особливо після 35 тижнів. У наш час амніоцентез становить історичний інтерес і має відносну цінність, оскільки він дозволяє виявити лише 25% плодів з тяжкою анемією, неінформативний при апластичній анемії у плода. Хибнопозитивний результат спостерігається в 10%, а сумнівний – у 70% випадків. На сьогодні визнано, що амніоцентез не є високочутливим і специфічним для верифікації анемії плода, його використовують тільки як додатковий метод при виконанні діагностичного кордоцентезу.

Оптимальним діагностичним тестом на наявність ГХ плода є дослідження крові плода, отриманої шляхом кордоцентезу. Аналіз 1-2 мл крові плода дає змогу визначити резус-належність, гематокрит (Ht), рівень гемоглобіну (Hb), кількість еритроцитів, вміст білірубіну, кислотно-лужну рівновагу, кількість ретикулоцитів, рівень сироваткового білка, а також антитіла, пов'язані з фетальними еритроцитами. Зниження гематокриту на 15% від норми свідчить про тяжкість захворювання і є однією з визначальних ознак у показаннях до ВПК. Показники кислотно-лужної рівноваги дозволяють виявити гіпоксію плода. Визначення кардіотропоніну T у крові плода з ГХ дає змогу здійснити прогностичну оцінку стану його серцево-судинної системи; при позитивному тесті прогноз несприятливий, і в таких випадках ВПК малоефективні. Кордоцентез виконують під контролем УЗД, і за наявності відповідного досвіду його проведення не асоціюється зі значними труднощами.

Показаннями до кордоцентезу, який при ізоімунізації та анемії плода зазвичай здійснюють з 24 тижнів вагітності (але можливо й раніше – з 20 тижнів), є відповідність рівня ОЩБ зоні 3 або 2C шкали Лілі, УЗ-маркери ГХ плода, підвищення максимальної систолічної швидкості кровообігу у СМА плода, рідше обтяжений акушерський анамнез (анте-, інтра-, постнатальна смерть дітей унаслідок ГХ або факт кількаразових замінних переливань крові в неонатальному періоді), титр антитіл >1:16.

До 2000 р. стандартом ведення плода з ризиком анемії була інвазивна тактика відповідно до акушерського анамнезу або по досягненні «критичного титру АТ».

Останнім часом стало можливим більш точно передбачити розвиток анемії плода з використанням неінвазивної методики – вимірювання ПСШ кровообігу у СМА. Дослідження G. Mari (1987) показали високий ступінь кореляції між гематокритом і максимальною швидкістю кровообігу у СМА. Діагностичне значення цього методу визначається тим, що внаслідок анемії і, відповідно, гіпоксії у плода виникає периферична вазодилатація і стимуляція хеморецепторів. Це призводить до підвищення скоротливої здатності міокарда і, отже, збільшення серцевого викиду. Поряд з цим при ГХ плода відбувається зниження в'язкості крові, що, у свою чергу, зумовлює збільшення венозного повернення й серцевого викиду. Таким чином, формується гіпердинамічний стан кровообігу, максимальна швидкість кровообігу у СМА плода збільшується, корелюючи з тяжкістю анемії у плода при ГХ.

Метод допплерометрії

Допплерометрія ПСШ кровообігу у СМА плода є високовідтворюваним, найбільш точним, достовірним методом з низьким хибнопозитивним результатом у терміни з 18-го до 35-го тижня вагітності, однак вимагає суворого дотримання методики вимірювання.

Цей критерій, оцінений у динаміці, нині використовують як маркер тяжкості анемії у плода для визначення оптимальних термінів початку інфузій та їх повторів при анемічній формі ГХ. Оптимальне граничне значення ПСШ кровообігу, що характеризує легку анемію, – 1,2-1,4 MoM (Multiples of Median), анемію середньої тяжкості – 1,4-1,50 MoM, тяжку анемію – понад 1,55 MoM. ПСШ кровообігу 1,5 Мом і більше відповідає анемії середнього або тяжкого ступеня з чутливістю 100% і частотою хибнопозитивних результатів 12%. Більш простим способом для швидкого визначення порогового значення ПСШ кровообігу (см/с) у СМА, що відповідає 1,5 MoM, є подвоєння терміну вагітності (тижнів), за якого проводять УЗД. Отримана величина практично відповідатиме 1,5 Мом – ПСШ кровообігу у СМА, виміряної в см/с. Однак для найбільш точного розрахунку краще використовувати спеціальні таблиці або електронний калькулятор (http://www.perinatology.com/calculators/MCA.htm). У разі відповідності максимальної швидкості кровообігу у СМА рівню медіани значень для терміну вагітності повторні вимірювання проводять

ZU_2013_ACU_4.qxd 27.12.2013 17:42 Page 23

через 2 тижні, при збільшенні швидкості до 1,2 МоМ – через 7-10 днів, при швидкості 1,2-1,4 МоМ – через 5-7 днів. Якщо швидкість становить 1,5 Мом, виконують кордоцентез з метою діагностики анемії у плода та підбору донора.

Розрахунок гемоглобіну плода в МоМ здійснюють за формулою на основі показника ПСШ кровообігу у СМА: Y=1,185-0,341X, де Y – гемоглобін плода (МоМ), X – максимальна швидкість кровообігу в СМА у плода (МоМ). Отриманий результат розцінюють таким чином: Hb<0,84 МоМ – легкий ступінь анемії; <0,65 МоМ – середній і <0,55 МоМ – тяжкий.

Вимірювання максимальної швидкості кровообігу у СМА та застосування цього критерію для діагностики анемії плода є одним з відкриттів фетальної медицини, яке значно змінило стандарти курації вагітних з ізоімунізацією і ГХ плода. Це дозволило більш ніж на 70% зменшити кількість інвазивних процедур, частина з яких супроводжуються втратою вагітності, і значно покращити перинатальні наслідки при імуноконфліктній вагітності.

Тактика ведення вагітності при Rh-ізоімунізації

Тактика ведення вагітності при Rh-ізоімунізації пацієнтки залежить від Rh-належності плода.

Особи з резус-позитивною кров'ю можуть бути гомозиготними (DD) і гетерозиготними (Dd). Якщо батько гомозиготний (DD), що властиво 40-45% чоловіків із резус-позитивною кров'ю, то домінантний ген D завжди передається плоду. Отже, у жінки з резус-негативною кров'ю (dd) плід буде Rh-позитивним у 100% випадків.

Якщо батько гетерозиготний (Dd), що спостерігається у 55-60% резус-позитивних чоловіків, то плід буде резус-позитивним у 50% випадків, оскільки можливе успадкування і домінантного, і рецесивного гена. Метод ПЛР-визначення гетерозиготності батька на сьогодні є доступним і впроваджений у рутинну практику.

Існує можливість встановлення Rh-генотипу плода за допомогою молекулярно-генетичних методів з використанням будь-яких клітин плодового походження, що дає унікальну можливість визначати тактику ведення Rh-імунізованих жінок уже на початку вагітності.

Полімеразна ланцюгова реакція має 100% чутливість і специфічність при встановленні Rh-генотипу плода.

Для проведення пренатальних молекулярно-генетичних досліджень відбирають зразки ворсин хоріону, плаценти, амніотичної рідини чи крові плода (залежно від терміну вагітності).

Амніоцентез є найбільш безпечним інвазивним втручанням для плода в період з 14-го по 18-й тиждень вагітності, оскільки це найкращий термін для Rh-типування плодів у Rh-імунізованих вагітних жінок.

При дослідженні плідного матеріалу виділення ДНК (для наступного типування гена RHD тощо) проводять із застосуванням мікрометоду (зважаючи на невелику кількість матеріалу, який можна отримати).

Однак з огляду на певний ризик самовільних викиднів (0,5-1,5%) і ще більшої Rh-імунізації жінки при виконанні інвазивних процедур для отримання зразків ДНК плода в найближчому майбутньому в клінічній практиці будуть широко використовувати неінвазивні методи досліджень.

Неінвазивні методи визначення резус-статусу плода

Неінвазивні методи базуються на виділенні циркулюючої позаклітинної плідної ДНК з периферійної крові матері (виявляється вже з 4-го тижня вагітності за рахунок плодово-маткових трансфузій). Необхідна для діагностики концентрація накопичується вже із 7-го тижня (необхідний мінімум становить 3-4% від загальної концентрації позаклітинної ДНК плазми матері).

Нині для виділення достатньої кількості плідної ДНК необхідно використовувати великий як для сучасних молекулярно-генетичних технологій об'єм крові (до 7 мл). Для виділення плідної ДНК переважно застосовують методи, що базуються на використанні сорбції ДНК на мікромембрані (з подальшою екстракцією в робочий розчин); однак такі методи мають суттєвий недолік – застосовується обмежена кількість крові, що може містити недостатню кількість плідної ДНК. Такого недоліку позбавлені методи виділення з використанням різноманітних неорганічних сорбентів, але вони менш чутливі. Тому на сьогодні методики виділення вільної циркулюючої ДНК плідного походження перебувають на етапі вдосконалення.

Окрім того, на сучасному етапі достовірність отриманого результату не досягла 100%, що пов'язують як зі специфікою структури фетальної позаклітинної ДНК (високою фрагментацією та нестабільністю, низькою концентрацією), так і з підбором високоспецифічних маркерних фрагментів з урахуванням вищезазначених особливостей.

Лікування гемолітичної хвороби плода

До теперішнього часу етіопатогенетичних методів лікування ГХ плода в початковій стадії розвитку не існує.

Лікування ізосерологічної несумісності крові матері і плода не проводять. Сьогодні визнано неефективними методи, що знижують ступінь сенсибілізації (рівень титру АТ) під час вагітності: неспецифічну десенсибілізуючу терапію, трансплантацію шкірного клаптя від чоловіка, гемосорбцію, плазмаферез. Останній метод може використовуватися лише на етапі прегравідарної підготовки.

Нині можна стверджувати, що основним методом (золотим стандартом) лікування тяжких форм ГХ плода є внутрішньоутробне переливання відмитих/фільтрованих еритроцитів донора у вену пуповини під УЗ-контролем. У деяких клініках ВПК здійснюють під внутрішньопечінковий відділ пуповинної вени. Запропоноване раніше інтраперитонеальне, а також інтракардіальне переливання крові у наш час практично не проводять.

ВПК плода сприяє підвищенню рівня гемоглобіну й гематокриту, знижує ризик розвитку набрякової форми ГХ і дозволяє пролонгувати вагітність. Показанням до ВПК є зниження показників гемоглобіну і гематокриту на 15% і більше щодо гестаційної норми. За відсутності набряку у плода після переливання спостерігається повна нормалізація показників його крові, зокрема гематокрит підвищується в середньому в 1,9 раза. Навіть при тяжкій гемолітичній анемії на тлі розвиненого набряку у плода цей метод дає змогу здійснити повну корекцію анемії при збільшенні значень гематокриту в 3 рази. ВПК можуть проводитися неодноразово до 32-34 тижнів вагітності, після цього терміну вирішується питання про дострокові пологи. У більш пізні терміни перед пологами відбувається посилення транспорту ізоантитіл через плаценту й наростання тяжкості ГХ.

Інвазивні маніпуляції виконують методом «вільної руки», одно- або двоголковим способом, голками 18G-22G під УЗ-контролем, місцевою анестезією і токолізом. Трансамніально або трансплацентарно проводять кордоцентез і пункцію кореня пуповини або її вільної петлі.

Релаксація плода (тільки для трансфузії) досягається введенням у вену пуповини розчину піпекуронію броміду в дозі 0,05-0,08 мг на 1 кг передбачуваної маси плода.

При набряковому синдромі плода необхідно визначати каріотип. У разі зниження гемоглобіну <90 г/л і гематокриту <30% виконують трансфузію крові відповідно до регламентуючих нормативних документів.

Обсяг трансфузії визначають за формулою: V=Ht3-Ht1/Ht2×ПМП×V1, де V – необхідний обсяг трансфузії, Ht1 – передопераційний гематокрит плода, Ht2 – гематокрит донорської крові, Ht3 – нормальний рівень гематокриту для цього гестаційного віку, ПМП – передбачувана маса плода, V1 – об'єм циркулюючої крові (ОЦК) плода для цього терміну вагітності, або розраховують за спеціальними номограмами.

Для визначення обсягу трансфузії також можуть використовуватися показники гемоглобіну. Окремі клініки практикують внутрішньоутробні замінні переливання крові плода, які проводять невеликими обсягами в процесі трансфузії з урахуванням ОЦК плода і його гестаційного віку.

Повторне ВПК призначають виходячи із середньої швидкості падіння гематокриту 1-2% на добу. Зниження рівня гематокриту пояснюється подальшим ростом плода, збільшенням фетоплацентарного обсягу і частково руйнуванням донорських еритроцитів. При використанні ПСШ кровообігу у СМА у якості критерію відбору для повторного ВПК вже після другої гемотрансфузії рекомендується застосовувати порогове значення 1,4 Мом, з кожним наступним ВПК істотно зростає похибка при оцінці ПСШ кровообігу у СМА, частіше в бік хибнонегативного результату.

Зазвичай для внутрішньоутробних трансфузій використовують донорські відмиті еритроцити з терміном зберігання не більше 24 год з гематокритом 80-85%. Крім того, для фетальної гемотрансфузії при ГХ плода почали застосовувати свіжу фільтровану еритроцитарну масу, збіднену на лейкоцити і тромбоцити, – ЕМЗЛТ 0 (I) Rh(-).

Використання свіжих відмитих еритроцитів 0 (I) Rh (-) для цієї мети практикується в різних країнах світу, проте відмиті еритроцити поступаються за низкою своїх якостей фільтрованим еритроцитам, отриманим за допомогою більш досконалих технологій, які мають менший рівень травматизації, кращі реологічні властивості, значно більшу тривалість життя і термін зберігання за рахунок того, що при їх виготовленні використовують закриті системи пластикових контейнерів для донорської крові та її компонентів з інтегрованим лейкофільтром, тоді як відмиті еритроцити отримують за допомогою 3-5-кратного відмивання у фізіологічному розчині NaCl, кожного разу з видаленням надосадової рідини після центрифугування, що збільшує механічне навантаження на еритроцити.

Оскільки відмивання ЕМ проводять у відкритій системі, то термін її зберігання через ризик бактеріального забруднення становить не більше 24 год при температурі від +1 до +6°С.

На відміну від фільтрації відмивання не повністю очищає ЕМ від клітин лейкоцитарного ряду, унаслідок чого зберігається певна небезпека ізосенсибілізації, а також повністю не захищає ЕМ від трансмісії вірусів гепатиту, ВІЛ, цитомегаловірусу та інших інфекцій.

Крім того, у відмитій у сольовому розчині ЕМ через 24 год збільшується рівень вільного гемоглобіну, тобто відбувається гемоліз еритроцитів, при цьому понад 35-40% еритроцитів руйнується (термін життя відмитої ЕМ можна подовжити до 3-4 діб і більше, якщо відразу після відмивання в пакет додати 50-100 мл декальцинованого модифікованого розчину желатину, однак це істотно знизить показник гематокриту й вимагатиме збільшення обсягу трансфузії плода). Тому краще використовувати фільтровану ЕМЗЛТ.

Переливання здійснюють за допомогою шприців об'ємом 10 мл через систему, що складається з провідника і триходового крана, у вену пуповини зі швидкістю від 1 до 3-5 мл/хв, але не більше.

Для верифікації положення голки у вені пуповини застосовують такі критерії: оцінка положення голки в В-режимі, колір витягуваної крові (з вени вона яскраво-червона), візуалізація потоку розчину піпекуронію у вені пуповини. Пункція артерії в 5 разів збільшує ризик брадикардії і може стати причиною асистолії у плода. Протягом усієї операції здійснюється спостереження за положенням голки, потоком донорської крові у вені пуповини, видимим у В-режимі та режимі КДК, і серцебиттям плода (зміщення голки може викликати різні ускладнення: гематому, наскрізну перфорацію вени, кровотечу та ін.)

Перед початком та наприкінці трансфузії виконують експрес-оцінку показників гемоглобіну й гематокриту. Трансфузію завершують при досягненні гематокриту 48-55%, у разі водянки плода – 40-45% (або менше залежно від стану плода).

Контроль за станом плода під час ВПК задля уникнення перевантаження його серцево-судинної системи й розвитку тяжкої брадикардії проводять шляхом постійного кардіомоніторного спостереження за серцевим ритмом.

Для знерухомлення плода внутрішньосудинно вводять міорелаксант піпекуроній. Цей препарат не пригнічує серцеву діяльність плода та в дозі 0,05 мг на 1 кг розрахункової маси плода викликає повну його іммобілізацію протягом 40-50 хв. Знерухомлення плода дозволяє скоротити тривалість внутрішньоматкових втручань, значно знизити частоту випадків виходу кінця пункційної голки з просвіту судини пуповини і, отже, уникнути трансфузії крові донора в амніотичну порожнину та необхідності виконання повторних кордоцентезів з метою продовження переливання. Введені до плода міорелаксанти сприяють збільшенню частоти серцевих скорочень. За відсутності їх застосування виникають брадикардії (особливо при водянці плода) і зниження серцевого викиду, який необхідний для виведення кислих продуктів консервованої крові. Піпекуроній дозволяє зберегти частоту серцебиття плода на попередньому рівні. Для зменшення стресу плода при тривалій іммобілізації доцільно введення фентанілу 10 мкг/кг із наступним введенням піпекуронію броміду 50-60 мкг/кг, на тлі попередньої премедикації матері – гідазепам 40-60 мг внутрішньо; атропін 0,5-0,7 мг внутрішньовенно; седація пропофолом – за показаннями.

Можливі ускладнення кордоцентезу і фетальної гемотрансфузії:

Продовження на стор. 26.

ZU_2013_ACU_4.qxd 27.12.2013 17:42 Page 26

О.В. Ромащенко, д.м.н., **М.О. Колесник,** д.м.н., професор,
А.В. Руденко, Л.Ф. Яковенко, Л.О. Лебідь, В.В. Білоголовська, В.І. Хіміч

Особливості клінічного перебігу хронічних запальних захворювань геніталій у жінок з хронічним неускладненим пієлонефритом

Продовження. Початок на стор. 24.

Аналіз індивідуальних імунограм обстежених жінок показав, що у 30 хворих на ХЗЗГ показники ІФН-статусу характеризувалися підвищеними титрами ІФН у сироватці крові (у 3 рази) поєднано із пригніченням процесів α- (у 3,15 раза), та γ-інтерфероногенезу (в 6,1 раза) порівняно з контролем. У жінок із поєднаним ХЗЗГ та ХНП зміни в системі інтерфероногенезу були більш суттєвими. Показники ІФН-статусу характеризувалися підвищеними титрами сироваткового ІФН (у 4,17 раза) поєднано із пригніченням процесів α- та γ-інтерфероногенезу in vitro відповідно в 6 та 9,75 раза.

Отже, отримані дані свідчать, що перебіг ХЗЗГ, поєднаних з ХНП, супроводжується зміною показників ІФН-статусу. При цьому підвищені показники сироваткового інтерферону поєднуються з різким пригніченням здатності клітин периферичної крові до продукції α- та γ-інтерферону in vitro у відповідь на адекватну індукцію. Супресія системи ІФН, у першу чергу процесів γ-інтерфероногенезу, є, очевидно, однією з причин тривалого рецидивуючого перебігу запального процесу, що вказує на доцільність включення до комплексної терапії хворих препаратів ІФН або його індукторів. Показники ІФН-статусу доцільно використовувати для оцінки ефективності проведеного лікування.

Таким чином, результати проведених нами досліджень свідчать, що перебіг ХЗЗГ у поєднанні з ХНП супроводжується значними змінами в системі клітинного, гуморального імунітету та інтерферонового статусу. У межах кожної обстеженої групи спостерігалися значні індивідуальні коливання імунологічних показників. Імунні зміни 2-3 ступеня, які є показанням для проведення імунотерапії, виявлено у 84% хворих на ХЗЗГ та 100% – на ХЗЗГ + ХНП. Зміни стосувалися 3-8 імунологічних показників. Діагностично значимими показниками при ХЗЗГ є абсолютний та відносний вміст Тх, рівень IgM, імунорегуляторний індекс, процентний вміст Т-супресорів; при ХЗЗГ + ХНП – відносний вміст Т-супресорів, рівень IgM, імунорегуляторний індекс.

На нашу думку, зміна саме цих показників імунітету відіграє суттєву роль і має враховуватися як при виборі адекватної терапії, так і при оцінці її ефективності.

За результатами проведеної роботи нами розроблено алгоритм обстеження жінок з метою раннього виявлення ХЗЗГ при їх поєднанні з ХНП, враховуючи ускладнення з боку геніталій та органів сечової системи, етіологічні чинники, показники клітинного, гуморального імунітету, інтерферонового статусу, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження (рис. 2).

Висновки

Проведені дослідження показали, що ХЗЗГ у 78% жінок були первинними відносно ХНП, який відрізнявся маніфестуючим клінічним перебігом порівняно з латентним розвитком запального процесу з боку геніталій і є, як показали проведені дослідження, сучасною особливістю розвитку запального процесу збоку як органів малого тазу, так і сечовивідної системи. У 54% хворих частота рецидивів ХНП, поєднаного з ХЗЗГ, перевищувала 3 рази на рік.

Було встановлено, що в етіологічному спектрі ХЗЗГ при поєднанні з хронічним пієлонефритом лише у 18% хворих відмічено ізольовану бактеріальну інфекцію; у 82% жінок констатовано бактеріальні та бактеріально-вірусні асоціації. ХЗЗГ та ХНП у 64% випадків мали загальний етіологічний спектр збудників, який був представлений асоціаціями E. coli з молікутами, хламідіями, вірусами.

Ми переконались, що при ХЗЗГ, поєднаних з ХНП, встановлено зміни 2-3 ступеня у клітинній та гуморальній ланках імунітету. Третій ступінь змін імунологічних показників вірогідно частіше спостерігався при поєднанні ХЗЗГ з ХНП (у 76,0% випадків проти 50,0%) ($p<0,05$).

Встановлено, що власне ХЗЗГ та у поєднанні з ХПН характеризується достовірним зниженням протекторних властивостей слизової оболонки геніталій порівняно з контролем (у 42 та 64% хворих відповідно), особливо за наявності мікст-інфекції (U. urealyticum та діагностично значущих титрів IgG у крові до ЦМВ).

При поєднанні ХЗЗГ з ХНП встановлено пригнічення здатності клітин периферичної крові до продукції α- та γ-інтерферону in vitro, відповідно, в 6,0 та 9,75 раза, що свідчить про доцільність урахування встановлених механізмів при обгрунтуванні підходів щодо лікування указаної патології.

Література

1. Руденко А.В., Ромащенко О.В. Діагностика запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок // Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2003. – С. 37-42.
2. Ledger W., Witkin S. Vulvovaginal infection. Manson Pablishin Ltd, 2010. – 127 p.
3. Дядык А.И., Колесник Н.А. Инфекции почек и мочевыводящих путей. – Донецк, 2003. – С. 13-19.
4. Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дис. ...д-ра мед наук. – М., 2002. – С.34-213.
5. Ромащенко О.В. Клініко-мікробіологічна характеристика запальних захворювань органів репродуктивної та сечової системи / О.В. Ромащенко, А.В. Руденко, Л.О. Лебідь, В.В. Білоголовська, О.Г. Мороз // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 80-83.
6. Лебідь Л.О. Запальні захворювання геніталій у жінок з інфекціями сечової системи / Л.О. Лебідь // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3. – С. 129-133.
7. Ledger W., Monif G.A groiwing concern: inability to diagnose vulvovaginal infection correctly // Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 103-782-784.
8. Степанова Н.М. Динаміка показників місцевого імунітету у хворих на інфекції сечової системи залежно від виявлених збудників та ефективності лікування / Н.М. Степанова, А.В. Руденко, В.Т. Кругліков, Л.О. Лебідь, А.Є. Кузьменко // Сімейна медицина. – 2008. – № 3 (25). – С. 64-67.
9. Ромащенко О.В. Оцінка ефективності лікування хронічного пієлонефриту в поєднанні з хронічним запаленням органів малого таза у жінок репродуктивного віку / О.В. Ромащенко, М.О. Колесник, Л.Ф. Яковенко, Л.О. Лебідь, В.В. Білоголовська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 6. – С. 64-67.
10. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина,1987. – С. 365-411.
11. Киселев В.И. Полимеразная цепная реакция в диагностике урогенитальных инфекций: Пособие для врачей. – М., 2000. – С. 16-32.
12. Земсков А.М, Приворотов В.М., Земсков В.М. Коррекция нуклеинатом натрия вторичной иммунологической недостаточности у больных с хроническим заболеванием внутренних органов: Методические рекомндации. – Воронеж, – 1984. – 24 с.

М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування гемолітичної хвороби плода

Продовження. Початок на стор. 22.

- кровотеча з місця пункції;
- транзиторна брадикардія;
- рефлекторна асистолія;
- спазм судин;
- гематома і тампонада пуповини;
- тромбоз судин пуповини;
- розрив оболонок амніону;
- внутрішньоутробне інфікування, хоріонамніоніт;
- дистрес плода;
- загибель плода;
- смерть новонародженого.

Ризик ускладнень, безпосередньо пов'язаних з діагностичними втручаннями при проведенні тільки кордоцентезу, незначно перевищує 1%. При виконанні тривалих внутрішньоматкових втручань – а саме такими є трансфузії – ризик підвищується до 2,6-4,0%.

Тому ВПК повинні виконувати лікарі, які досконало ознайомлені з проблемою ГХ плода і мають великий особистий досвід проведення інвазивних пренатальних втручань під контролем ехографії. Водночас у досвідчених руках фетальна гемотрансфузія є досить безпечною процедурою.

Існують деякі особливості застосування фетальних трансфузій у плодів з анемією і набряковою формою ГХ. Набрякова форма ГХ може розвиватися вже протягом II триместру вагітності, і в таких випадках практично 100% плодів гинуть антенатально до 30-го тижня вагітності.

Водянка плода виникає при вираженій анемії, коли гемоглобін знижується на 6-7 SD (стандартних відхилень) відносно нормативних значень для цього гестаційного віку. Утім, навіть при набряку плода показники червоної крові можуть бути успішно кориговані. Однак при проведенні переливання тільки ЕМЗЛТ донора, незважаючи на повну нормалізацію показників крові у плода, набряк зникає після першої процедури лише у третини плодів. Тому був розроблений метод поєднаного переливання плоду ЕМЗЛТ 0 (I) Rh (-) донора і 20% розчину альбуміну у співвідношенні 5:1. Така терапія сприяє зникненню вираженого набряку у всіх плодів. При цьому відбувається нормалізація як показників червоної крові, так і вмісту сироваткового альбуміну.

Водночас у зв'язку з тим, що альбумін дуже швидко втрачається із судинного русла й переходить у тканини, багато дослідників усе ж таки вважають недоцільним використовувати альбумін для фетальних трансфузій.

Незважаючи на те що плоди досить толерантні до анемії, з її прогресуванням розвивається метаболічний ацидоз і збільшується вміст лактату.

Точний механізм розвитку набряку плода залишається до кінця не з'ясованим. Серцева недостатність, що виникає у 90% плодів і пов'язана з гіпоксичним ураженням міокарда, також впливає на розвиток набряку, про що свідчить швидке зменшення набряку після трансфузії і нормалізації венозного тиску в пуповині.

Нітратна кров має pH 6,98-7,01. Закономірне зниження pH крові після трансфузії є значущим для плода. Встановлено, що всі втрати плодів з набряком були пов'язані саме з ацидемією у плода. Введення 1 мЕкв гідрокарбонату натрію (2 мл 4% розчину) дозволяє утримати pH на рівні >7,3 і збільшити відсоток виживання плодів з водянкою до >90%.

Стосовно прогнозу тяжкості ГХ, виживання плодів з тяжкою анемією та ефективності лікування з використанням фетальних гемотрансфузій високоінформативним інструментом є оцінка одного з чотирьох типів натрійуретичних пептидів Nt-proBNP за допомогою імунохемілюмінесцентного методу. Під час внутрішньоутробного розвитку плода натрійуретичні пептиди відіграють подвійну роль: на ранніх термінах вагітності вони залучені до процесу ембріокардіоморфогенезу, а у II триместрі вони відображають функціональну спроможність міокарда.

У плодів з анемією спостерігається підвищення рівня натрійуретичного пептиду NT-proBNP >10000 нг/л, особливо при водянці плода. Показник екскреції NT-proBNP прямо корелює зі ступенем тяжкості анемії та міокардіальної дисфункції. Результати проведених досліджень свідчать, що після серії фетальних гемотрансфузій відбувається нормалізація рівня NT-proBNP, що може бути індикатором адаптації серцевої діяльності в умовах коригованої хронічної анемії. Оцінка цього показника може бути корисна під час спостереження за плодами з гемолітичною анемією як предиктора серцево-судинної недостатності, особливо за наявності високого ризику водянки у плодів, що потребують проведення неодноразових внутрішньоутробних гемотрансфузій.

На сьогодні внутрішньоутробну гемотрансфузію визнано єдиним ефективним методом лікування тяжкої гемолітичної анемії плода. Його ефективність додатково підвищується на 36% у разі комбінації з внутрішньосудинною імуноглобулінотерапією плода. Однак цей метод є досить високовартісним (6 тис. доларів США щотижня).

Основні принципи ведення вагітності при ізоімунізації:

- визначення зиготності Rh-антигенів батька;
- у разі гетерозиготності батька – визначення резус-статусу плода за допомогою амніоцентезу або шляхом виділення фетальної ДНК з крові матері;
- при позитивному Rh-факторі плода – УЗ-моніторинг ПСШ кровообігу у СМА, що дозволяє більш ніж на 70% знизити кількість інвазивних процедур, частина з яких супроводжується втратою вагітності, і значно покращити перинатальні наслідки при імуноконфліктній вагітності;
- у разі перевищення ПСШ кровообігу у СМА >1,5 МоМ – проведення кордоцентезу і внутрішньоутробної гемотрансфузії ЕМЗЛТ 0 (I) Rh (-) для корекції анемії;
- для подружньої пари з ізоімунізацією вагітної, особливо за наявності в анамнезі втрати плода з тяжкою формою ГХ, – сучасні методи лікування ГХ, у тому числі внутрішньоутробне переливання донорської ЕМЗЛТ, що є, по суті, єдиною можливістю доносити й народити дитину.