

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 у № 4, 2013.

Навіть при фізіологічній вагітності у 3% жінок еритроцити плода проникають через плаценту вже в першому триместрі. Частота подібних випадків збільшується в другому триместрі вагітності, досягаючи 15%. У третьому триместрі фетальні еритроцити можна виявити у кровообігу матері вже в 45% випадків. Таким чином, зі збільшенням терміну фізіологічної вагітності об'єм фетальної крові у кровообігу матері зростає, досягаючи 30-40 мл при пологах.

Обсяг плодово-материнських трансфузій може значно збільшуватися на всіх етапах вагітності за наявності у пацієнтки акушерських та екстрагенітальних захворювань, які супроводжуються як підвищенням проникності плаценти, так і її частковим або тотальним відшаруванням. Перш за все до такої патології слід віднести загрозу переривання вагітності, особливо за наявності у жінки клінічних ознак початку викидня (кровомазання або кровотечі); чистий і поєднаний гестоз; екстрагенітальні захворювання, у генезі яких спостерігається ураження стінок судин (захворювання нирок, гіпертонічна хвороба та інші серцево-судинні захворювання, цукровий діабет різного типу та ін.). У цих випадках у кровообіг вагітної потрапляє більший обсяг фетальних еритроцитів, що у разі їх антигенної несумісності з еритроцитами матері може призвести до раннього розвитку захворювання у плода, у тому числі його тяжких форм, особливо у пацієнток, які мають обтяжений імунологічний анамнез.

При потрапленні антигену в кровообіг матері розвивається гуморальна імунна відповідь, що залежить від того, первинно чи повторно спостерігається це явище.

У разі первинної імунної відповіді у матері утворюються імуноглобуліни класу М (IgM), які з огляду на свою високу молекулярну масу не здатні проникати до плода через плацентарний бар'єр і викликати аллоімунну цитопенію у плода. При первинній відповіді антитіла в крові матері не визначаються або спостерігаються в невисокому титрі.

Імунна відповідь починається з неспецифічного сприйняття антигену антиген-презентуючими клітинами, що локалізуються в лімфоїдних центрах організму матері, таких як селезінка й лімфатичні вузли. У фаголізосомах цих клітин під впливом протеолітичних ферментів антигени піддаються частковому розпаду на пептидні фрагменти. Потім ці пептиди зв'язуються з молекулами HLA II класу й повертаються на поверхню клітини. У результаті утворюються інтердигітатні дендритні клітини, які при первинній імунній відповіді є єдиними, що здатні ефективно презентувати антиген хелперів.

Вторинна імунна відповідь виникає, як правило, у разі повторної вагітності. Вона характеризується появою антитіл у значно вищому титрі. При цьому утворюються імуноглобуліни класу G (IgG), які беруть участь у реакціях аглютинації, преципітації, імунного лізису, фіксації комплексу. Однак IgG можуть утворюватися і при першій вагітності. Це найчастіше відбувається при ABO-несумісності крові матері і плода.

При вторинній імунній відповіді антиген найбільш ефективно презентується В-клітинами, які мають антигенні рецептори з високою спорідненістю (афінністю) до

імуноглобуліну. Т-хелпери розпізнають антиген, що знаходиться в комплексі з молекулами HLA II класу.

При взаємодії між В-клітинами і Т-хелперами ініціюються деякі інші рецептор-ліганд-залежні взаємодії і процеси обміну інтерлейкінів.

Трансплацентарне перенесення антитіл до плода

Імуноглобуліни класу G, які утворюються при вторинній імунній відповіді, складаються з чотирьох субкласів, які значно відрізняються за ступенем їх агресивності до еритроцитів. Усі чотири субкласи імуноглобулінів активно переносяться до плода за допомогою клітин синцитіотрофобласту плаценти, які експресують рецептори для Fc-доменів IgG.

Вважають, що транспорт IgG через плаценту до 24-го тижня вагітності відбувається повільно, тому розвиток захворювання у плода до цього терміну спостерігається порівняно рідко. Однак цей транспорт значно посилюється у другій половині вагітності і досягає максимуму перед пологами, коли значення IgG у плода можуть навіть перевищувати такі у матері. Швидкість транспорту імуноглобуліну через плаценту, мабуть, є основним чинником, що визначає тяжкість захворювання у плода.

У третини жінок, які мають анти-D-антитіла, вони представлені тільки IgG1. У решти сенсibilізованих пацієнток спостерігається поєднання IgG1 і IgG3. Агресивними є імуноглобуліни третього (IgG3) і першого (IgG1) субкласів, причому IgG3 найбільш активні. Ці антитіла переносяться до плода клітинами синцитіотрофобласту плаценти, здатні активувати комплемент і легко взаємодіяти з Fc-рецепторами фагоцитуючих клітин. Ці властивості відсутні у IgG2 і IgG4. У більшості випадків IgG1 і IgG3 викликають гемоліз еритроцитів плода.

Розвиток у плода клінічних проявів захворювання

IgG3 і IgG1, проникаючи у кровообіг резус-позитивного плода, осідають на мембрані еритроцитів. У більшості випадків саме ці субкласи антитіл здатні викликати гемоліз еритроцитів.

Немає однозначних даних про те, чи існує зв'язок між тяжкістю ГХ плода й новонародженого і спектром наявних у матері агресивних антитіл – тільки IgG1 або поєднання IgG1 і IgG3. При цьому відомо, що концентрація антитіл у материнському і плодовому кровообігу аналогічна.

За даними деяких авторів, для розвитку вторинної імунної відповіді достатньо потрапляння у кровообіг матері 0,1 мл крові плода. Імуноглобуліни класу G вступають у реакцію взаємодії з Fc-рецепторами фагоцитуючих клітин, у великій кількості розташованих на поверхні плаценти. Відбувається реакція антиген-антитіло. Цей процес триває доки, доки за законом дії мас не настане рівновага, після чого надлишок антитіл проникає безпосередньо до плода й частково – в навколоплідні води, де спостерігається їх зворотне зв'язування.

Низка факторів впливають на здатність антитіл викликати внутрішньоутробний гемоліз еритроцитів. Насамперед це безпосередньо сама можливість антитіл зумовлювати гемоліз еритроцитів плода, розпізнавати антигени еритроцитів і зв'язуватися з ними. При цьому якщо антигени широко

представлені в тканинах плода, антитіла зв'язуються саме з ними, а не з тими антигенами, які розташовані на еритроцитах.

Іншим фактором, що впливає на патогенез ГХ, є специфічність антигенів. Наприклад, антитіла до антигенів системи Келл (Kell), які експресуються на ранніх стадіях розвитку еритроцитів, можуть викликати анемію шляхом пригнічення еритропоезу або шляхом стимуляції імунного руйнування клітин – попередників еритроцитів. При цьому у плода, як було згадано вище, розвивається не гемолітична, а тяжка апластична анемія.

Ще одним важливим фактором імунної відповіді є кількість антигенів, а отже, щільність їх розподілу на мембрані еритроцитів. Так, деякі антигени, наприклад системи Резус, добре експресуються на еритроцитах плода вже на ранніх етапах вагітності. Інші антигени (наприклад, системи Лютеран) недостатньо представлені на клітинах плода. Антитіла, які представлені на еритроцитах плода з невеликою щільністю, не здатні викликати розвиток захворювання. Так, наприклад, тяжкість ГХ, зумовленої анти-A й анти-B антитілами системи ABO, залежить від кількості на еритроцитах антигенів A і B.

Крім того, вагомим фактором сили імунної відповіді є сама структура антигену. Так, антитіла до антигенів, розташованих відносно далеко від подвійної ліпідної мембрани, посилюють розпізнавання еритроцитів моноцитами. З цієї причини, наприклад, анти-K антитіла більш ефективно сприяють адгезії, фагоцитозу й лізису еритроцитів, ніж анти-D-антитіла.

З огляду на сукупність перерахованих вище чинників невисока поширеність тяжких форм ГХ плода й новонародженого при ABO-несумісності крові плода й матері пояснюється тим, що:

– велика кількість анти-A й анти-B антитіл зв'язується з A- і B-антигенами, розчиненими в тканинах плаценти, плазмі крові, навколоплідних водах;

– структура A- і B-антигенів фетальних еритроцитів дозволяє зв'язувати тільки невелику кількість антитіл, навіть якщо їх багато;

– анти-A й анти-B антитіла наявні переважно у вигляді IgG2.

Таким чином, стає зрозуміло, що не тільки ідентифікація антиеритроцитарних антитіл у крові матері, а й визначення їх специфічності має велике значення для прогнозу розвитку патологічного процесу у плода.

Масивне руйнування еритроцитів, що спостерігається у плода при гемолітичному характері аллоімунної анемії, супроводжується утворенням у великій кількості непрямого білірубину. При цьому процеси його перетворення на прямий білірубін порушуються.

Відомо, що непрямий білірубін має виражену токсичну дію на тканини, багаті на ліпіди, такі як тканини печінки й мозку. Крім того, непрямий білірубін не виводиться нирками. У плода він активно елімінується з кровосносного русла через плаценту в кровообіг матері, де відбувається його інактивація. Однак після народження токсичний вплив непрямого білірубину, що утворюється внаслідок гемолізу еритроцитів під впливом циркулюючих у крові новонародженого антитіл, може призводити до розвитку у нього печінкової недостатності і вираженої енцефалопатії.



М.П. Веропотвелян

Патогенез анемії й еритробластозу у плода при ГХ

При гемолізі еритроцитів вивільняється велика кількість еритропоетину, який активізує екстрамедулярний гемопоєз в органах екстрамедулярного кровотворення плода – печінці й селезінці.

Цей процес має адаптивно-приспосувальний характер і спрямований на компенсацію прогресуючої анемії, що супроводжується зниженням кисневої ємності крові. Проте подібний тип кровотворення характеризується незавершеністю, у результаті чого формується велика кількість бластних форм еритроцитів. Цю компенсаторну реакцію, яка відбувається в крові плода й новонародженого, покладено в основу діагностичного тесту, що свідчить про наявність ГХ у плода й новонародженого. Вона ж дала назву самому захворюванню – еритробластоз.

У печінці плода осередки екстрамедулярного кровотворення поступово збільшуються, зливаються між собою і займають більшу частину її паренхіми, викликаючи порушення роботи гепатоцитів і їх ферментативних систем, а також оклюзію жовчовивідних проток. Печінка переважується залізом, білірубіновими пігментами, порушується її функція, насамперед білково-синтетична. Наслідком цього є прогресуюча гіпопротеїнемія.

При руйнуванні еритроцитів вивільняється велика кількість біологічно активних речовин, включаючи ферменти тромбогенезу і фібринолізу. Вони зумовлюють розвиток у плода й новонародженого ДВС-синдрому, у результаті чого порушується циркуляція крові, відбуваються крововиливи, порушується трофіка тканин.

У разі розвитку хронічної гіпоксії й ацидозу спостерігається компенсаторне збільшення серцевого викиду і хвилинного об'єму. Розвивається гіпертрофія міокарда, гіпертензія в портальних і пуповинних венах, посилюється проникність судин. У плода формується компенсаторно-приспосувальна реакція – гіпердинамічний тип кровообігу, що забезпечує захист життєво важливих органів від наростаючої гіпоксії.

Підвищується центральний венозний тиск, ускладнюється потік лімфи по магістральних лімфатичних судинах, порушується відтік інтерстиціальної рідини. У тканинах і серозних порожнинах плода накопичується рідина, розвивається генералізований набряк. До цього призводить і прогресуюча серцева недостатність, що супроводжується застоєм у великому колі кровообігу. В основі будь-якої форми (анемічної, жовтяничної, набрякової) ГХ плода й новонародженого лежить анемія, яка представляє першу стадію в патогенезі хвороби (рис.).

Патогенез набрякового синдрому у плода при ГХ

За відсутності адекватного лікування тяжкої анемії гематокрит у крові плода знижується <12-14%. Наслідком цих процесів є накопичення рідини в тканинах і порожнинах – асцит, випіт у перикард і

плевральних порожнинах аж до розвитку у плода анасарки.

Набрякова форма захворювання, як правило, зумовлює антенатальну або постнатальну загибель плода й новонародженого. При цьому у матері може рано виникати гестоз, часто спостерігаються симптоми плацентарної недостатності. Морфологічні зміни в плаценті при Rh-ізоімунації є причиною розвитку у вагітної «дзеркального синдрому», характеризуються появою водянки не тільки у плода, а й у вагітної і супроводжуються серйозними ускладненнями, такими як полісерозит, анемія, преєклампсія та ін.

Клінічні симптоми захворювання у новонароджених залежать від патогенетичного варіанта перебігу аллоімунної еритропенії. При жовтяничному й жовтянично-анемічному варіантах ГХ у крові новонародженого спостерігається зростання вмісту білірубину, темп якого залежить від агресивності імунного процесу.

При АВО-несумісності крові плода й матері у новонародженого переважає легкий перебіг ГХ, що виявляється жовтяничним забарвленням шкірних покривів, помірним, часто тривалим підвищенням рівня білірубину в крові. Печінка й селезінка у дитини, як правило, не збільшуються. У рідкісних випадках спостерігається помірна анемія.

При важкому перебігу захворювання, що розвивається, переважно при Rh-несумісності крові матері і плода, клінічні прояви можуть виникати й наростати вже з перших годин життя новонародженого. При цьому у дитини спостерігається блідо-жовтяничне забарвлення шкірних покривів і слизових оболонок, збільшуються печінка й селезінка. У крові швидко накопичується непрямий білірубін, що має виражену токсичну дію на тканини, багаті на ліпіди, такі як тканини мозку й печінки. При цьому непрямий білірубін не виводиться нирками. Накопичення непрямого білірубину зумовлено порушенням процесів його перетворення на прямий білірубін. Рефлекси і м'язовий тонус у новонародженого, як правило, знижені. У клінічній картині захворювання при анемічній формі переважають симптоми, викликані еритро- і тромбоцитопенією, при жовтяничній і жовтянично-анемічній формах – гіпербілірубінемією.

За відсутності лікування гіпербілірубінемія може наростати. Вважають, що патогенна дія непрямого білірубину на організм ґрунтується на виключенні з метаболізму ферментів, що забезпечують тканинне дихання. Унаслідок цього припиняється окисне фосфорилування. У разі найвищого ступеня тяжкості захворювання може

стати причиною розвитку печінкової недостатності й білірубінової енцефалопатії. При цьому жиророзчинний некон'югований білірубін накопичується в базальних ядрах мозку. У вкрай тяжких випадках можливий розвиток ядерної жовтяниці, першими симптомами якої у новонародженого є зниження смоктального рефлексу і ригідність потиличних м'язів. Надалі, за відсутності лікування, у дитини прогресують гіперестезія, занепокоєння, з'являються окорухові порушення («симптом сонця, що заходить»), розлади дихання й серцебиття на тлі судом. Температура тіла підвищується до 40–41°C. Це зумовлено пірогенним впливом білірубину.

В агональному періоді у новонароджених виникають геморагічні явища у вигляді крововиливів у шкіру, кишечник, легені з розвитком набряку і пневмонії з летальним наслідком.

В окремих випадках може спостерігатися відносне одужання. Проте в подальшому у дитини проявляються неврологічні порушення, викликані токсичним впливом білірубину, – від мінімальних мозкових дисфункцій і невеликих моторних порушень до значних розладів, що поєднуються з глухотою і порушенням інтелекту. При набряковій ГХ у разі живонародження, найчастіше в результаті передчасних пологів, у клінічній картині захворювання переважає набряковий синдром – виражений асцит, серцева недостатність із наявністю гідроперикарда, набряку легень з гідротораксом, а також значне збільшення печінки й селезінки, різка блідість шкірних покривів. Новонароджений часто помирає на тлі формування поліорганної недостатності.

Таким чином, несприятливі перинатальні наслідки при ізоімунації під час вагітності переважно зумовлені в антенатальному періоді розвитком у плода важкого анемічного синдрому, а в постнатальному – гіпербілірубінемією, що супроводжується ураженням центральної нервової системи з подальшим виникненням поліорганної недостатності.

Діагностика гемолітичної хвороби плода

Окрім урахування анамнезу, оцінка та діагностика резус-імунації 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 І 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 Rh(0)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-сенсibiliзацією 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 кожній вагітній 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 перикардальний випіт, гідроторакс, підвищена ехогенність кишечника 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 передуює 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 доплерометрії, 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-сенсibiliзацією 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 ізолюваного використання не має істотного діагностичного значення, оскільки ознаки тяжкості стану плода на кривих КТГ з'являються значно пізніше, ніж при доплерометрії 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 імунації. 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 білірубину в крові плода (у сечі, в навколоплідних водах) і, відповідно, оптичної щільності білірубину (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 – А, В і С, що дозволяє уточнити показання до кордоцентезу (при відповідності значень ОЩБ зонам 2В і 2С) 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 (2С), тим імовірніший тяжкий ступінь захворювання плода, і навпаки, чим далі розташована величина ОЩБ від 3 зони (2А), тим менш імовірна ГХ плода. Залежно від величини ОЩБ щодо відповідних зон шкали рекомендовано подальші діагностичні заходи: якщо значення ОЩБ знаходяться в зоні 2А, то амніоцентез необхідно повторити через 4 тижні; у разі відповідності зоні 2В процедуру проводять через 1–2 тижні; значення ОЩБ, що розташовані в межах зони 2С 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%,

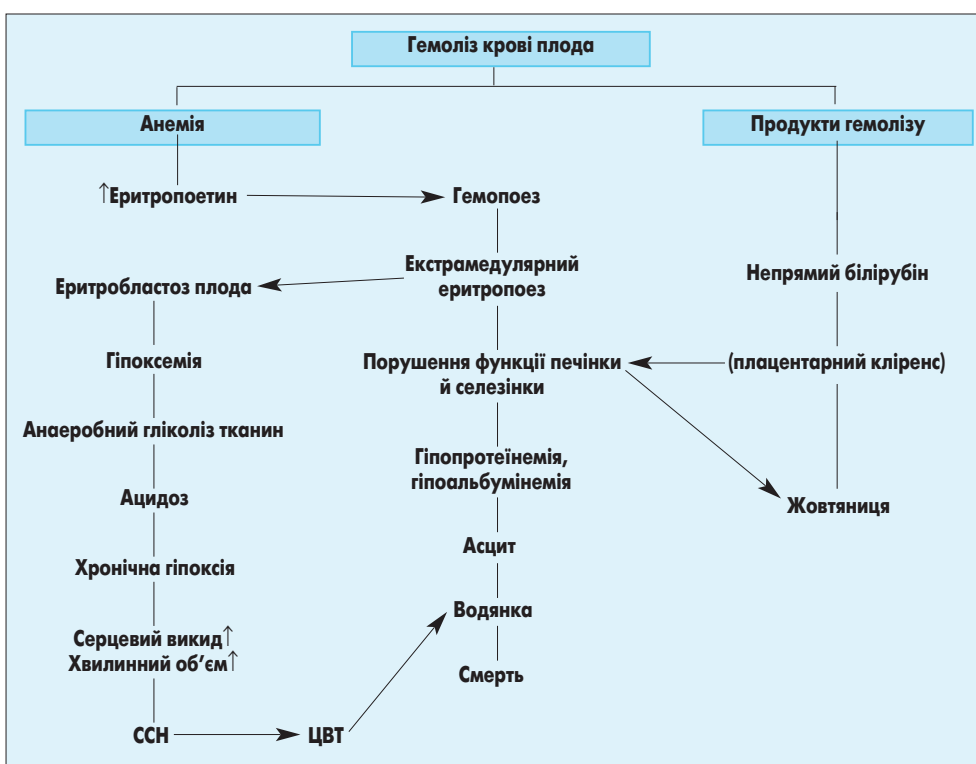


Рис. Клінічні стадії патогенезу ГХ плода

Продовження на стор. 34.

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. 32.

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 білірубину, 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 Т 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 ОШБ зоні 3 або 2С 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 кількарізних замісних 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. Magi (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 доплерометрії

Доплерометрія ПСШ кровообігу у СМА плода є високовідтворюваним, найбільш точним, достовірним методом з низьким хибнопозитивним результатом у терміні 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 МоМ (Multiples of Median), анемію середньої тяжкості — 1,4-1,5 МоМ, тяжку анемію — понад 1,55 МоМ. ПСШ кровообігу 1,5 МоМ і більше відповідає анемії середнього або важкого 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 МоМ, є подвоєння терміну вагітності (тижнів), за якого проводять УЗД. Отримана величина практично відповідає 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 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 супроводжується 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 домінуючий 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 домінуючого,

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 визначити 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-типуювання плодів у Rh-імунізованих вагітних жінок.

При дослідженні плідного матеріалу виділення ДНК (для наступного типуювання 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 мікрометричній (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 методи 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 сенсibilізації (рівень титру АТ) під час вагітності: неспецифічну десенсибілізуючу терапію, трансплантацію

шкірного клаптя від чоловіка, гемосорбцію, плазмаферез. Останній метод може використовуватися лише на етапі прегра-відарної 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 внутрішньопечінкової 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 визначити каріотип. У разі зниження гемоглобіну <90 г/л і гематокриту <30% виконують трансфузію крові відповідно до регламентуючих нормативних документів.

Обсяг трансфузії визначають за формулою: $V=Ht3-Ht1/Ht2 \times ПМП \times V1$, 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 замісний 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.

Продовження в наступному номері.