

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 № 1.

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°C.

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 витягнутої 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 знерушення 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. Знерушення 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; седация пропофолом – за показаннями.

Можливі ускладнення кордоцентезу і фетальної гемотрансфузії:

- кровотеча з місця пункції;
- транзиторна брадикардія;
- рефлекторна асистолія;
- спазм судин;
- гематома і тампонада пуповини;
- тромбоз судин пуповини;
- розрив оболонок амніону;
- внутрішньоутробне інфікування, хоріоамніоніт;
- 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 рН 6,98-7,01. Закономірне зниження рН 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 рН 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 імунохемилюмінесцентного 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



М.П. Веропотвелян

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.

