

НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта СЗО РАМН

**Н. Г. Павлова, М. С. Зайнулина, Е. В. Шелаева,
С. В. Нагорнева, И. В. Красильщикова**

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

Учебно-методическое пособие

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и СЗО РФ*



ex libris
ЖУРНАЛЬ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Санкт-Петербург, 2011

Ирина Красильщикова

**Ведение беременности
при изоиммунизации**

«Эко-Вектор»

2011

Красильщикова И. В.

Ведение беременности при изоиммунизации / И. В. Красильщикова —
«Эко-Вектор», 2011

ISBN 978-5-457-20460-7

Настоящее пособие кратко обобщает результаты многолетних исследований НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН по ведению беременности при изоиммунизации. В пособии рассмотрены вопросы диагностики и лечения изиммунизации при беременности, дан алгоритм ведения резус-конфликтной беременности.

ISBN 978-5-457-20460-7

© Красильщикова И. В., 2011
© Эко-Вектор, 2011

Содержание

Введение	6
Глава I. Этиология и патогенез изоиммунизации при беременности	7
Конец ознакомительного фрагмента.	12

**Павлова Наталия Григорьевна,
Зайнулина Марина Сабировна,
Шелаева Елизавета Валерьевна,
Нагорнева Станислава Владимировна,
Красильщикова Ирина Владимировна**
**Ведение беременности
при изоиммунизации**

Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Э. К. Айламазяна

Сведения об авторах:

д. м. н. проф. Павлова Н. Г., д. м. н. Зайнулина М. С., к. м. н. Шелаева Е. В., к. м. н. Нагорнева С. В., к. м. н. Красильщикова И. В.

Введение

Изоиммунизация при беременности продолжает оставаться актуальной проблемой отечественного акушерства ввиду отсутствия в нашей стране федеральной программы антенатальной и послеродовой иммунопрофилактики. Последствия несовместимости по антигенам эритроцитов крови матери и плода могут проявляться развитием, в ряде случаев, очень тяжелой гемолитической и апластической анемии у плода и новорожденного, а также гипербилирубинемии у новорожденного, следствием которой могут быть тяжелые неврологические нарушения. Успешное лечение аллоиммунных заболеваний плода и новорожденного может быть обеспечено только при консолидации усилий врачей ультразвуковой диагностики, иммуногематологов, акушеров и неонатологов.

Однако, на наш взгляд, имеется ряд причин, ограничивающих успешное решение поставленной задачи. Так, несмотря на то, что современная иммуногематология накопила новые данные о патогенезе изоиммунизации во время беременности, в клинической практике причина иммунного конфликта, порой, так и остается невыясненной из-за отсутствия условий для идентификации антиэритроцитарных антител. Кроме того, с сожалением можно констатировать, что современные представления о патогенезе изоиммунизации, возникающей при беременности, мало освещены в специализированной отечественной литературе. Наряду с этим, врачи акушеры-гинекологи, осуществляющие скрининг беременных, нередко недостаточно владеют вопросами диагностики и лечения данной нозологии, мало уделяют внимания профилактике этих состояний. А ведь именно профилактика является залогом радикальных позитивных перемен в решении проблемы изоиммунизации во время беременности.

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН явился пионером в разработке и внедрении методов диагностики, лечения и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного в нашей стране: заменного переливания крови новорожденному, кордоцентеза, внутриматочных внутрисосудистых переливаний крови донора плоду, первого отечественного анти-D-иммуноглобулина.

Настоящее пособие кратко обобщает результаты многолетних исследований по ведению беременности при изоиммунизации.

Глава I. Этиология и патогенез изоиммунизации при беременности

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного является разновидностью аллоиммунной эритропении, обусловленной иммунизацией матери эритроцитами плода, несущими на мембранах антигены, отсутствующие у беременной. Характер развивающейся у плода анемии (гемолитический, апластический) зависит от антигена или антигенов, ее обуславливающих. При этом у плодов, имеющих эритропении различного генеза, наблюдаются сходные клинические проявления заболевания, доступные неинвазивным и инвазивным методам верификации. Наиболее часто наблюдаются аллоиммунные эритропении, обусловленные несовместимостью крови плода и матери по антигенам системы АВО и Резус.

Аллоиммунная эритропения, в том числе гемолитическая болезнь, плода/новорожденного (ГБПН) – заболевание, характеризующееся гемолизом эритроцитов и/или угнетением гемопоэза под влиянием антител, образующихся у матери к антигенам эритроцитов плода, взаимно проникающих через плацентарный барьер, проявляющееся у плода/новорожденного анемией, увеличением в крови бластных форм эритроцитов и, часто, билирубина.

В настоящее время известно более 250 антигенов эритроцитов, которые принято распределять в 29 генетически независимых систем. Каждая система кодируется одним или несколькими генами. Антигены эритроцитов являются протеинами (например, система Резус), гликопротеинами или гликолипидами (система АВО).

Роль антигенов эритроцитов в возникновении гемолитической болезни плода и новорожденного различна и определяется способностью аллоантител, образовавшихся к определенному классу антигенов, разрушать эритроциты или нарушать процессы их образования в организме плода. Процесс образования иммунных антител к антигенам эритроцитов плода зависит от наличия антигена, отсутствующего у матери, его иммуногенности, а также количества эритроцитов плода, попадающих в кровотоки беременной.

Антитела к антигенам эритроцитов (аллоантитела) бывают естественные и иммунные. Так, в сыворотке крови людей (кроме индивидуумов, имеющих группу крови АВ) постоянно присутствуют врожденные естественные антитела к антигенам А и/или В системы АВО. Иммунные антитела вырабатываются под влиянием чужеродного антигена.

Заболевание у плода и, в последующем, у новорожденного в 10–20 % всех случаев обусловлено несовместимостью эритроцитов матери и плода по системе антигенов АВО. В 40 раз чаще гемолитическая болезнь плода/новорожденного развивается у женщин, имеющих группу крови 0 (I) и супруга с иной группой крови. Однако при возникновении подобного типа изоиммунизации тяжелые формы заболевания у плода и новорожденного наблюдаются только в единичных случаях – 1:3000 родов.

Наибольшее клиническое значение в патогенезе тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного имеют антигены системы Резус (Rhesus), насчитывающей 48 антигенов. Развитие резус-изоиммунизации возможно при беременности резус-отрицательной (D-отрицательной) матери резус-положительным плодом, т. е. при образовании в крови матери антител к антигенам эритроцитов плода системы Резус. Подобная акушерская ситуация возникает при наличии у резус-отрицательной женщины резус-положительного супруга.

Встречаемость резус-отрицательной принадлежности крови в популяции зависит от ее этнической принадлежности. Наиболее часто она выявляется у испанских басков – в 30–32 %, почти отсутствует у африканцев, а в европейской популяции наблюдается у 15–17 %

населения. В целом, несовместимость с плодом по D антигену наблюдается примерно у 10–13 % всех беременных, при этом изоиммунизация развивается у 5–8 % женщин. Тяжелое течение заболевания у плода и новорожденного наиболее часто – в 95 % случаев – обусловлено образованием антител в крови матери именно к антигену D эритроцитов плода. Этот антиген обладает наибольшими иммуногенными свойствами среди антигенов системы Резус.

Риск развития заболевания плода и новорожденного у резус – конфликтной супружеской пары, в которой мать имеет отрицательный резус-фактор, разный и зависит, прежде всего, от зиготности отца по Rh₀(D). Если отец является гомозиготным носителем Rh₀(D) (генотип DD), то все дети у резус-отрицательной матери (генотип dd) будут иметь резус-положительную кровь (генотип Dd). Если же отец в супружеской паре гетерозиготен (генотип Dd), то риск иметь резус-положительную кровь у потомства составляет около 50 %. Гомозиготными носителями Rh₀(D) являются около 45 % людей с резус-положительной кровью.

Хотя D-положительного плода вынашивают около 60 % D-отрицательных женщин, изоиммунизация является не таким частым явлением, как это можно было бы ожидать, прогнозируя ее частоту только по D-несовместимости между кровью матери и отца. Объясняется это тем, что объем фетальных клеток, проникающих в кровотоки матери через плаценту, может быть недостаточным для инициации иммунного ответа. Кроме того, защитную роль может оказывать имеющаяся одновременно несовместимость крови матери и плода по системе АВО. Еще одним фактором, влияющим на иммунный ответ, является Rh-фенотип плода. Помимо этого, индивидуумы способны проявлять различную чувствительность к малым антигенным стимулам.

Тяжесть изоиммунизации зависит от иммуногенности антигена ее обуславливающей. В порядке убывания иммунологической активности первые два места среди всех антигенов эритроцитов занимают антигены А и В (система АВО), которые присутствуют в тканях эмбриона с 5-6-й недели беременности. Далее следует D-антиген (система Резус), обнаруживаемый в тканях плода уже с 30–45 дня беременности. В порядке убывания иммуногенной активности среди антигенов системы Резус за D-антигеном следуют с, Е, С и е.

Причиной развития изоиммунизации при беременности могут быть антигены и других эритроцитарных систем, таких как Даффи (Duffy), Кидд (Kidd), Келл (Kell) и др. Однако эти системы антигенов вызывают клинически значимые формы заболевания у плода и новорожденного редко. В таблице 1 показано распределение антигенов эритроцитов по группам, в зависимости от их иммунологической способности вызывать развитие гемолитической болезни плода и новорожденного.

У плода и новорожденного тяжелые формы заболевания вызывают антитела, формирующиеся к тем системам антигенов эритроцитов, которые обладают высокой иммуногенной активностью. Как показано в таблице 1, к антителам высокой иммуногенности относят такие антигены системы Резус как D, С и Е. При этом анти-Е-антитела редко приводят к развитию у плода тяжелой анемии, однако они способны обуславливать у новорожденных тяжелую гипербилирубинемию, требующую инвазивного постнатального лечения.

Остальные антигены системы Резус, К-антиген системы Келл (Kell) и ряд антигенов других систем принято относить к «малым» эритроцитарным антигенам. Они встречаются сравнительно редко, но иногда вызывают даже более тяжелое течение гемолитической болезни плода и новорожденного, чем таковое, обусловленное D-антигеном. Так, например, анти-с-антитела вызывают гемолитическую болезнь такой же тяжести, как и анти-D. В свою очередь антитела к неагрессивным «малым» эритроцитарным антигенам редко вызывают гемолитическую болезнь, требующую антенатального или постнатального лечения.

Таблица 1

Распределение антигенов эритроцитов по иммунологическому риску образования агрессивных антиэритроцитарных антител

Высокий	Низкий	Очень низкий	Отсутствует
D (система Резус)	e (система Резус)	S (система MNSs)	Le ^a (система Льюис)
K (система Келл)	Ce (система Резус)	U (система Келл)	Le ^b (система Льюис)
C (система Резус)	Kp ^a (система Келл)	M (система MNSs)	P (система P)
E (система Резус)	Kp ^b (система Келл)	Fy ^b (система Даффи)	
Fy ^a (система Даффи)	CE (система Резус)	N (система MNSs)	
	k (система Келл)	Do ^a (система Домброк)	
	s (система MNSs)	Co ^a (система Колтон)	
		Di ^a (система Диего)	
		Di ^b (система Диего)	
		Lu ^a (система Лютеран)	
		Yt ^a (система Картрайт)	
		Jk ^a (система Кидд)	

Особое место в ряду эритроцитарных антигенов занимают антигены системы Келл (Kell), которые встречаются у 7–9 % иммунизированных женщин. Они могут вызывать тяжелое течение гемолитической болезни плода, сопровождающееся развитием у него не гемолитической, а апластической аллоиммунной анемии. Антитела ко всем антигенам эритроцитов системы Келл являются клинически значимыми и вызывают тяжелые формы гемолитической болезни плода и новорожденного ввиду своей высокой иммуногенности. Наибольшее значение в клинической практике имеет K-антиген этой системы, поскольку 95–98 % антител к этому антигену принадлежат к агрессивным субклассам иммуноглобулинов. Частота заболеваний, обусловленных K-антигеном, составляет 1:10000-1:20000 родов. Попадая в кровоток плода, анти-K-антитела приводят к подавлению эритро- и тромбопоэза.

Анемия у плода, может быть обусловлена несовместимостью крови матери и плода не только по одному, но и по нескольким антигенам как одной, так и нескольких систем эритроцитарных антигенов одновременно.

В патогенезе изоиммунизации можно выделить ряд последовательных стадий: аллоиммунизация матери, трансплацентарный перенос антител к плоду, разрушение или подавление выработки клеток крови плода под действием иммунных механизмов, развитие у плода клинических проявлений заболевания.

Изоиммунизация может развиваться у беременной по двум причинам: ятрогенной, обусловленной переливанием в прошлом пациентке донорских эритроцитов, несовместимых по антигенам с ее собственными, и как результат плодово-материнских трансфузий.

Ятрогенная причина развития заболевания в последние годы стала встречаться все реже благодаря успехам иммуногематологии и внедрению в рутинную медицинскую практику современных диагностических методов, позволяющих осуществлять корректный подбор крови для гемотрансфузий. Основной причиной развития гемолитической болезни плода и новорожденного являются плодоматеринские трансплацентарные трансфузии, которые наблюдаются на протяжении беременности.

При физиологической беременности у 3 % женщин эритроциты плода проникают через формирующуюся плаценту уже в первом триместре беременности. Число подобных случаев увеличивается во втором триместре беременности, достигая 15 %. В третьем триместре фетальные эритроциты можно обнаружить в кровотоке матери уже у 45 % беременных. Таким образом, с увеличением срока физиологической беременности объем фетальной крови в кровотоке матери возрастает, достигая 30–40 мл в родах.

Объем плодово-материнских трансфузий может значительно увеличиваться на всех этапах беременности при наличии у беременной акушерских и экстрагенитальных заболеваний, которые сопровождаются как повышением проницаемости плаценты, так и ее отслойкой частичной или тотальной. Прежде всего, к такой патологии следует отнести угрозу прерывания беременности, особенно при наличии у беременной клинических признаков начавшегося выкидыша (крово-мазанья или кровотечения); чистый и сочетанный гестоз; экстрагенитальные заболевания, в генезе которых наблюдается поражение стенок сосудов (заболевания почек, гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет различного типа и др.). В этих случаях в кровоток беременной попадает большой объем фетальных эритроцитов, что, при их антигенной несовместимости с эритроцитами матери, может привести к раннему развитию заболевания у плода, в том числе его тяжелых форм, особенно у пациенток, уже имеющих отягощенный иммунологический анамнез. При попадании антигена в кровоток матери развивается гуморальный иммунный ответ, зависящий от того, первично или повторно антиген попадает в организм матери.

При первичном иммунном ответе у матери образуются иммуноглобулины класса М (IgM), которые в силу своей высокой молекулярной массы не способны проникать к плоду через плацентарный барьер. При первичном ответе антитела в крови матери не определяются или наблюдаются в невысоком титре.

При вторичном иммунном ответе образуются иммуноглобулины класса G, существующие в 4 субклассах, значительно отличающихся по степени агрессивности к эритроцитам. Все субклассы иммуноглобулинов активно переносятся к плоду при помощи клеток синцитиотрофобласта плаценты.

Считают, что транспорт IgG через плаценту до 24-й недели беременности происходит медленно, поэтому развитие заболевания у плода до этого срока наблюдается сравнительно редко. Однако этот транспорт значительно усиливается во второй половине беременности и достигает максимума перед родами, когда значения IgG у плода могут даже превышать таковые у матери. Скорость транспорта иммуноглобулина через плаценту, видимо, является основным фактором, определяющим тяжесть развивающегося у плода заболевания.

Агрессивными являются иммуноглобулины третьего (IgG₃) и первого (IgG₁) субклассов, причем IgG₃ наиболее активны. Эти антитела обладают способностью активировать комплемент и легко взаимодействовать с Fc-рецепторами фагоцитирующих клеток. Эти свойства отсутствуют у IgG₂ и IgG₄. У трети женщин, имеющих анти-D-антитела, они представлены только IgG₁. У оставшейся части sensibilizированных пациенток имеется смесь IgG₁ и IgG₃. Проникая в кровоток резус-положительного плода, они осаждаются на мембране эритроцитов и вызывают гемолиз эритроцитов.

Массивное разрушение эритроцитов, наблюдающееся у плода при гемолитическом характере аллоиммунной анемии, сопровождается образованием в большом количестве непрямого билирубина. При этом нарушаются процессы его перевода в прямой билирубин. Непрямой билирубин обладает выраженным токсическим действием на ткани, богатые липидами, такие как ткани печени и мозга. Кроме того, непрямой билирубин не выводится почками. У плода он активно элиминируется из кровеносного русла через плаценту в кровоток матери, где происходит его инактивация. Однако после рождения токсическое влияние непрямого билирубина, образующегося в результате продолжающегося гемолиза эрит-

роцитов под влиянием циркулирующих в крови новорожденного антител, может приводить к развитию у него печеночной недостаточности и выраженной энцефалопатии.

При гемолизе эритроцитов высвобождается большое количество эритропоэтина, который активизирует экстрамедуллярный гемопоэз в органах экстрамедуллярного кроветворения плода – печени и селезенке.

Этот процесс носит адаптивно-приспособительный характер и направлен на компенсацию прогрессирующей анемии, сопровождающейся снижением кислородной емкости крови. Однако подобный тип кроветворения характеризуется незавершенным течением, в результате которого формируется большое количество бластных форм эритроцитов. В печени плода очаги экстрамедуллярного кроветворения постепенно увеличиваются, сливаются между собой и начинают занимать большую часть ее паренхимы, вызывая нарушение работы гепатоцитов и их ферментативных систем, а также окклюзию желчевыводящих протоков. Печень перегружается железом, билирубиновыми пигментами, нарушается ее функция, прежде всего, белковосинтетическая. Следствием этого является прогрессирующая гипопроотеинемия.

При развитии хронической гипоксии и ацидоза у плода наблюдается компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема. Развивается гипертрофия миокарда, гипертензия в портальных и пуповинных венах, усиливается проницаемость сосудов. У плода формируется компенсаторно-приспособительная реакция – гипердинамический тип кровообращения, обеспечивающий защиту жизненно важных органов от нарастающей гипоксии.

Повышается центральное венозное давление, затрудняется ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам, нарушается отток интерстициальной жидкости. В тканях и серозных полостях у плода накапливается жидкость, развивается генерализованный отек. Ему способствует и прогрессирующая сердечная недостаточность, сопровождающаяся застоем в большом круге кровообращения. При отсутствии адекватного лечения тяжелой анемии гематокрит в крови плода снижается ниже 12–14 %. Следствием этих процессов является накопление жидкости в тканях и полостях – асцит, выпот в перикарде и плевральных полостях вплоть до развития у плода анасарки.

Отечная форма заболевания, как правило, сопровождается антенатальной или постнатальной гибелью плода и новорожденного. При этом у матери может рано развиваться гестоз, часто наблюдаются симптомы плацентарной недостаточности.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.