

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗУСКОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: РОЛЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ.

Юсупбаев Р. Б.

Хамдамова Д. С.

Республиканский специализированный научно практический
медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Несмотря на значительные достижения перинатальной медицины, проблема гемолитической болезни плода и новорожденного на фоне иммуноконфликтной беременности в нашей стране до сих пор не решена полностью. Гемолитическая болезнь плода (ГБП) в основном развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD, а также может возникнуть при несовместимости по антигенам С, Е и е. Перинатальная смертность при гемолитической болезни новорожденного (ГБН) составляет 0,037%. Ведущее место в диагностике анемии у плода занимает высокоинформативный неинвазивный метод - доплерометрическое исследование максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь плода, иммуноконфликтная беременность, нипокалимаб, несовместимость, антиген RhD.

RESUZ NOMUTANOSIBLIKDAGI HOMILADORLIKNING IMMUNOLOGIK ASPEKTLARI: IMMUNOGLOBULINNING PROFILAKTIKASI VA DAVOLASHDAGI O`RNI

Yusupbayev R. B.

Hamdamova D. S.

Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya

Perinatal tibbiyotda erishilgan salmoqli yutuqlarga qaramay, mamlakatimizda immunitet tanqisligi tufayli homila va yangi tug'ilgan chaqaloqning gemolitik kasalligi muammosi haligacha to'liq hal etilmagan. Xomilaning gemolitik kasalligi



(HDF) asosan ona va homilaning qoni RhD antijeni bilan mos kelmaganda rivojlanadi va C, E va e antigenlari bilan mos kelmasligi bilan ham paydo bo'lishi mumkin. Yangi tug'ilgan chaqaloqning gemolitik kasalligi (HDN) uchun perinatal o'lim 0,037 % ni tashkil qiladi. Homilada anemiya tashxisida etakchi o'rinni yuqori informatsion bo'lmagan invaziv usul egallaydi - o'rta miya arteriyasida maksimal sistolik qon oqimining tezligini Dopplerografiya.

Kalit so'zlar: homilaning gemolitik kasalligi, immunokonfliktli homiladorlik, nipokalimab, mos kelmaslik, RhD antijeni

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RHESUS-CONFLICT PREGNANCY: ROLE OF IMMUNOGLOBULIN IN PREVENTION AND TREATMENT

Yusupbaev R. B.

Khamdamova D. S.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical
Center for Maternal and Child Health, Tashkent, Uzbekistan

Annotation

Despite significant achievements in perinatal medicine, the problem of hemolytic disease of the fetus and newborn due to immunocompromised pregnancy in our country has not yet been completely resolved. Hemolytic disease of the fetus (HDF) mainly develops when the blood of the mother and fetus is incompatible with the RhD antigen, and can also occur with incompatibility with the C, E and e antigens. Perinatal mortality for hemolytic disease of the newborn (HDN) is 0.037%. The leading place in the diagnosis of anemia in the fetus is occupied by a highly informative non-invasive method - Doppler study of the maximum systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery.

Keywords: hemolytic disease of the fetus, immunoconflict pregnancy, nipocalimab, incompatibility, RhD antigen.

Актуальность

Несмотря на значительные достижения перинатальной медицины, проблема гемолитической болезни плода и новорожденного на фоне иммуноконфликтной беременности в нашей стране до сих пор не решена полностью. Гемолитическая болезнь плода (ГБП) в основном развивается при



несовместимости крови матери и плода по антигену RhD, а также может возникнуть при несовместимости по антигенам С, Е и е. Женщина с резус-отрицательной принадлежностью крови сенсibiliзируется во время беременности при попадании в её кровотоки Rh(D) антигена плода, унаследованного от биологического отца, или вне беременности при трансфузии компонентов резус(D)-положительной донорской крови.[1]

Во время беременности эритроциты плода проникают через плацентарный барьер в кровоток матери. Процент проникновения увеличивается с течением беременности: в течение 1-го триместра у 5-7%, во 2-м триместре у 15-16%, и в 3-м триместре у 29-30% женщин. Первым этапом иммунного ответа матери является выработка IgM антител, которые обладают высокой молекулярной массой и не проходят через плацентарный барьер в кровоток плода. Следующими этапами развития изоиммунизации является образование IgG антител, которые обладают низкой молекулярной массой и свободно проникают через плацентарный барьер в кровоток плода. Среди них особую роль играют подклассы иммуноглобулина G1 и G3, которые активно взаимодействуют с Fc-рецепторами лимфоцитов и макрофагов, играющих важную роль в гемолизе эритроцитов плода.[2]

При первой беременности ГБП встречается редко, так как попадание эритроцитов плода в кровоток матери происходит в основном на поздних сроках беременности или во время родов, и первичный иммунный ответ не успевает сформироваться. ГБП при первой беременности может быть следствием уже имевшейся изоиммунизации, например, при введении резус-отрицательной женщине компонентов резус-положительной крови в анамнезе.[3]

При последующих беременностях попадание эритроцитов плода в кровоток матери вызывает быстрый иммунный ответ. В результате образуются IgG антитела, которые проникают к плоду, вызывая гемолиз, анемию, активизацию очагов экстрамедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалию.[4] Вследствие "перегрузки" клеток печени железом и продуктами распада гемоглобина нарушается её белковая синтетическая функция, что приводит к гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, а в последующем - к усилению проницаемости стенок сосудов. На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, которая приводит к гипердинамическому типу кровообращения плода, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной гипертензии. Это способствует дальнейшему



увеличению размеров печени и возникновению анасарки, что приводит к тяжелой анемии с водянкой плода. В случае отсутствия внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода. Легкая анемия обусловлена более поздним началом гемолиза эритроцитов плода незадолго до родов или сразу после рождения ребенка.[5]

Перинатальная смертность при гемолитической болезни новорожденного (ГБН) составляет 0,037%. Заболеваемость билирубиновой энцефалопатией в различных странах мира варьирует от 0,4 до 2,7 на 100 000 новорожденных. Классификация по характеру иммунологического конфликта между кровью матери и плода:

1. Несовместимость по резус-фактору.
2. Несовместимость по другим антигенам эритроцитов.
3. Несовместимость по системе АВО.

Формы ГБП по тяжести анемии и наличию водянки плода:

1. Умеренная анемия.
2. Тяжелая анемия.
3. Тяжелая анемия с водянкой плода.

Формы ГБП по уровню гемоглобина/гематокрита у плода:

- Легкая анемия-дефицит гемоглобина до 20 г/л по сравнению со средними значениями для данного срока.
- Умеренно тяжелая форма-дефицит гемоглобина 20-70 г/л.
- Тяжелая форма-дефицит гемоглобина более 70 г/л.

Диагностика.

Специфические жалобы отсутствуют. При развитии тяжелой анемии и водянки плода беременная может отмечать снижение интенсивности шевелений, что отражает слабую двигательную активность плода на фоне сердечной недостаточности. До зачатия или на ранних сроках беременности рекомендуется собирать анамнез для оценки факторов риска ГБП. Критерии диагностики включают определение резус-антител в крови матери и ультразвуковое исследование плода (многоводие, асцит, отек плода). У пациенток с резус-отрицательной кровью необходимо с ранних сроков (8-12 недель) исследовать кровь на наличие резус-антител и определять их титр один раз в месяц на протяжении беременности. Пациентки с отягощенным акушерским анамнезом и титром антител 1:16 и выше должны быть направлены на консультацию в специализированные центры на сроке гестации 22-23 недели для решения вопроса о необходимости проведения



инвазивных процедур. Остальных беременных с резус-сенсibilизацией необходимо направлять в акушерско-гинекологические стационары III уровня или в перинатальные центры на сроке 32-33 недели для определения тактики ведения беременности.[6]

Цель исследования: изучение роли иммуноглобулина в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-конфликтной беременности.

Материалы и методы исследования: резус-изоиммунизации у матери основывается на выявлении анти-Rh-антител в крови беременной женщины, а степень выраженности изоиммунизации оценивается по титру анти-Rh-антител. Однако выявление и определение значений титра антител не позволяют достоверно установить наличие и степень тяжести гемолитической болезни плода, особенно при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору. Современная пренатальная диагностика гемолитической болезни плода основана на неинвазивном определении максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА), величина которой с конца II и на протяжении III триместра беременности коррелирует с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе. Ведущее место в диагностике анемии у плода занимает высокоинформативный неинвазивный метод - доплерометрическое исследование максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии. Необходимо учитывать, что после 35 недель беременности диагностическая значимость данного теста снижается, и комплексная оценка состояния плода должна включать результаты УЗИ-фетометрии и КТГ (кардиотокография). Увеличение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода свидетельствует о гипердинамическом типе кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для выраженной анемии. Использование показателя максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода позволило значительно снизить необходимость применения инвазивных внутриматочных диагностических вмешательств для получения крови плода.

Выявление при УЗИ плода асцита и анасарки (гидроперикард, гидроторакс, отек подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода) является запоздалым свидетельством тяжелого течения ГБП. Сроки повторных УЗИ



при изоиммунизации назначаются индивидуально: рекомендуется проводить УЗИ не реже 1 раза в 4 недели при титре антител 1:16 и выше. Рекомендуется направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на повторную ультразвуковую доплерографию с определением МСС СМА, с последующей зональной оценкой её величины согласно рисунку 1: при МСС СМА в зоне "С" - через 2 недели; в зоне "В" - через 7 дней; при отсутствии повышения МСС СМА до зоны "А" - каждые 2-3 дня; при МСС СМА в зоне "А" (высокая вероятность развития тяжелой анемии у плода) показан кордоцентез и последующее внутриматочное переливание плоду.

В исследовании UNITY оценивается эффективность и безопасность нипокалимаба, моноклонального антитела, блокирующего неонатальный рецептор Fc (FcRn), для снижения риска анемии плода, внутриматочных трансфузий (ВМТ) и плохих исходов для беременностей с высоким риском ранней тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного (ВРРТГБПиН)

Целью нипокалимаба является ингибирование плацентарного переноса аллоантител от матери к плоду и снижение уровни циркулирующих материнских аллоантител.

В это открытое исследование с участием одной группы включались аллоиммунизированные RhD (D) или Kell (K) беременные женщины с одноплодной беременностью на высоких сроках беременности. Риск на основании предшествующего акушерского анамнеза потери плода, водянки плода, тяжелой анемии плода или необходимости проведения ВПК при гестационном возрасте <24 недель (GA) из-за ГБПиН. Предыдущие беременности, соответствующие критериям ВРРТГБПиН, привели к 38% (5/13) живорождений со средним гестационным сроком родов 23 6/7 недель. (от 18 3/7 до 36 6/7); 85% получили ВМТ, при этом медиана продолжительности первой ВМТ составляла 20 4/7 недель (от 17 1/7 до 23 5/7) и медиана 3 (1–11) ВМТ. Подтверждение положительного генотипа D или K плода и критического материнского титра (анти-D ≥ 32 , анти-K ≥ 4) было завершено в течение периода скрининга (8–14 недель). Нипокалимаб в дозе 30 мг/кг или 45 мг/кг внутривенно вводили еженедельно в период между 14 и 35 неделями беременности, с целевой доставкой в течение 37 недель беременности. Следовательно составил 24 недели после родов для матерей и 96 недель после родов для младенцев. Первичный анализ эффективности, безопасности. Фармакодинамика нипокалимаба оценивается на 28-й день после родов



последней участницы этого продолжающегося исследования. Первичная эффективность. Конечной точкой является доля участников с живорождением на сроке ≥ 32 недель ГВ без ВМТ. Вторичные конечные точки для антенатального и послеродового периода, об этом сообщает руководство.

Результаты исследования и их обсуждения. Было включено четырнадцать одноплодных беременностей, аллоиммунизированных D или K, с высоким риском ВРРТГБПиН. Одна беременность не была включена из-за раннего срока, плановый аборт по несвязанной причине. В этом исследовании 54% (7/13) участников достигли первичной конечной точки эффективности — живорождения на сроке >32 недель ГВ, без IUT, со средней продолжительностью жизни при родах $37\frac{1}{7}$ недель (от $35\frac{6}{7}$ до $37\frac{3}{7}$). Двенадцать из 13 (92,3%) беременностей закончились живорождением со средним показателем ГВ при родах в $36\frac{5}{7}$ недель (от $29\frac{2}{7}$ до $37\frac{3}{7}$). Одна беременность привела к гибели плода из-за осложнений ВМС на сроке $22\frac{5}{7}$ недель беременности. Из 5 участников, у которых было живорождение и ВМТ, ни одна из ВМТ не была начата раньше 24 недель GA, а медиана GA при первой ВМТ составила $28\frac{3}{7}$ недель (24 от $1\frac{1}{7}$ до $31\frac{5}{7}$). В среднем этим 5 участникам было проведено 3 (от 1 до 5) ВМТ на плод. Ни одна из 13 беременностей не привела к развитию плода водянка. Из 12 живорождений 11 (92%) новорожденных получали фототерапию в среднем в течение 87,0 часов (от 12 до 301). 50% (6/12) новорожденных/младенцев получили ≥ 1 простое переливание крови в первые 12 недель жизни. Среднее количество простых трансфузий составило 2 (от 1 до 6), причем 5 из 6 были у беременных, которым были проведены ВМС. в том числе 1 обменное переливание крови. В 7 случаях без ВМИ 1 ребенку было проведено 1 простое переливание крови. Материнской или неонатальной/младенческой смертности не произошло. Четыре произошли серьезные нежелательные явления (СНЯ), возможно, связанные с нипокалимабом: задержка роста плода, субхорионическая гематома и частота сердечных сокращений плода, аномалия замедления у одной участницы и отслойка плаценты при родах у другой. У одного новорожденного, родившегося на сроке 29 недель, развилось СНЯ: респираторный дистресс, который исследователь объяснил возможной связью с нипокалимабом. У пяти участников-матерей наблюдался легкий или умеренный инфекции, требующие противомикробного лечения, в соответствии с механизмом действия нипокалимаба.



Заключение. Родоразрешение при резус-изоиммунизации. При ГБП рекомендовано определять срок и метод родоразрешения индивидуально, с учетом акушерского анамнеза, состояния плода и возможностей акушерской и неонатальной служб родовспомогательного учреждения. Применение диагностических критериев способствует определению адекватной тактики ведения каждой конкретной беременной с резус-сенсibilизацией и снижению перинатальных осложнений.

Выводы. Перинатальная смертность при гемолитической болезни новорожденного (ГБН) составляет 0,037%. На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, которая приводит к гипердинамическому типу кровообращения плода, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной гипертензии. Это способствует дальнейшему увеличению размеров печени и возникновению анасарки, что приводит к тяжелой анемии с водянкой плода. В случае отсутствия внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода.

Литература:

1. Белуга М.В. Диагностика и внутриутробная коррекция анемии при гемолитической болезни плода. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2012; 2: 37–40.
2. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» <http://prof.ncagp.ru/index.php>.
3. Маркелова А.Н., Мельников В.А., Тюмина О.В. Возможность перинатальной диагностики резус-фактора плода по крови беременной женщины. Фундаментальные исследования 2012; 12 (2): 298–300.
4. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. Акушерство: национальное руководство / под ред., - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
5. ACOG Practice Bulletin No.192: Management of Alloimmunization during Pregnancy. March 2018.
6. Moise KJ, Ling LE, Oepkes D, et al. P2C310: Nipocalimab in Pregnancies at High Risk for Early-onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (EOS-HDFN). Poster. Presented at: 2023 American Academy of Pediatrics National Conference & Exhibition.

