



# ДО ПИТАННЯ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЛОДА Й НОВОНАРОДЖЕНОГО

*В.І. Пирогова, Н.В. Щурук, М.Й. Малачинська, С.О. Шурпяк  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **Резюме**

В оглядовій статті оцінюється актуальність питання щодо профілактики гемолітичної хвороби (ГХ) плода й новонародженого. Увага акцентується на тому, що тільки чітко налагоджена система ведення вагітності в резус-негативних несенсибілізованих до Rh<sub>0</sub>(D) антигену жінок допоможе подолати перинатальні втрати та захворюваність новонароджених внаслідок ГХ в Україні.

## **Ключові слова**

Профілактика, гемолітична хвороба, плод, новонароджений, резус-негативні несенсибілізовані до Rh<sub>0</sub>(D) антигену жінки.

Ізосенсибілізація — одна з клінічних форм імунопатології вагітності, яка виникає при несумісності організмів матері та плода за різними еритроцитарними антигенами і призводить до тяжких порушень ембріогенезу і постнатального розвитку.

На сьогодні відомо понад 250 антигенів еритроцитів, які прийнято розподіляти на 29 генетично незалежних систем. Кожна система кодується одним або кількома генами. Антигени еритроцитів є протеїнами (наприклад, система Резус), глікопротеїнами або гліколіпідами (система АВО). Несумісність та імунологічний конфлікт можуть виникнути за будь-якими антигенами еритроцитів.

За класифікацією Фішера—Рейса (рекомендації Експертного комітету з біологічних стандартів ВООЗ) 6 антигенів системи резус кодуються трьома зчепленими генами (DCE): D (Rh<sub>0</sub>), C (Rh<sub>1</sub>), E (Rh<sub>2</sub>); d (hr<sub>0</sub>), c (hr<sub>1</sub>), e (hr<sub>2</sub>) при найбільш поширених комбінаціях антигенів

Cde, cde, cDe, cdE, CDe, cDE та CDE, CdE, при цьому за активністю антигени розташовуються у такому порядку: D>C>E, D>d, C>c, E>e. Антиген D міститься в еритроцитах 85% людей; антиген C — 70%, а антиген E — у 30% осіб, за наявності хоча б одного з цих антигенів на еритроцитах людина є резус-позитивною. Природних антитіл до резус-фактора, тобто до D-антигену, в природі немає, їх синтез Rh-негативною особою можливий при переливанні крові від Rh-позитивного донора та імунізації під час вагітності Rh-позитивним плодом [4, 5].

Процес утворення імунних антитіл до антигенів еритроцитів плода залежить від наявності антигену, відсутнього в матері, його імуногенності, а також кількості еритроцитів плода, що потрапляють у кровообіг вагітної [8].

Вираженість ізоімунізації залежить від імуногенності антигену, який її зумовлює. За імунологічною активністю перші два місяці серед усіх антигенів еритроцитів посідають антигени А і В (система АВО), які наявні в тканинах

© В.І. Пирогова, Н.В. Щурук, М.Й. Малачинська, С.О. Шурпяк

ембріона з 5-6-го тижня вагітності. Наступним є D-антиген (система Резус), який виявляється у тканинах плода вже з 30-45-го дня вагітності, на мембрані Rh-позитивного еритроцита плода експресовано 15 000 молекул D-антигену.

Розвиток резус-ізоімунації можливий при вагітності резус-негативної (D-негативної) матері резус-позитивним плодом (тобто при утворенні в крові матері антитіл до антигенів еритроцитів плода системи Резус), оскільки саме антиген D має найбільш виражені імуногенні властивості серед антигенів системи Резус.

Водночас причиною розвитку ізоімунації під час вагітності можуть бути антигени інших еритроцитарних систем — Даффі, (Duffy), Кідд (Kidd), Келл (Kell) тощо, хоча ці системи антигенів викликають клінічно значущі форми захворювання у плода й новонародженого достатньо рідко [9].

На сьогодні встановлено, що поширеність резус-негативної приналежності крові в популяції залежить від етнічної приналежності, найбільш поширеною вона є в іспанських басків — у 30-32%, значно рідше у африканців — 7%, майже відсутня в індіанців і народів Азії — 1%, а в європейській популяції зустрічається у 15-17% населення. За даними різних авторів, найчастіше (у 12-18% випадків) D-негативну кров виявляють у жінок європеїдної раси, які проживають у Європі та Північній Америці.

Для клінічної практики використовується розподіл всіх людей на Rh-позитивних, які мають у комбінації генів фактор D, та Rh-негативних, які не мають фактора D.

Несумісність за системою Rh зустрічається у 13% всіх подружніх пар, однак ізосенсибілізація розвивається в однієї з десяти — двадцяти п'яти Rh-негативних жінок (5-8%), при цьому після пологів сенсибілізація розвивається у 10% випадків, після штучного переривання вагітності — у 13-14%, після самовільного викидня — у 7% спостережень [4].

Ризик розвитку захворювання плода й новонародженого у подружньої пари, в якій мати є резус-негативною, різний і залежить насамперед від зиготності батька за Rh<sub>0</sub> (D). Якщо батько є гомозиготним носієм Rh<sub>0</sub> (D) (генотип DD), то всі діти у резус-негативної матері (генотип dd) матимуть резус-позитивну кров (генотип Dd). Якщо ж батько в подружній парі є гетерозиготним (генотип Dd), то ризик мати резус-позитивну кров у нащадків буде складати близько 50%. Гомозиготними носіями Rh<sub>0</sub> (D) є близько 45% людей із резус-позитивною кров'ю.

При АВО-несумісності сенсибілізація матері відбувається до настання першої вагітності. Для розвитку імунації при першій вагітності достатньо проникнення в материнський кровообіг 80-150 мл крові плода. При цьому у жінок 0 (I) групи крові і партнера з групою крові А, В або АВ спостерігається на 50-75% нижчий ризик розвитку резус-імунації, ніж у вагітних з іншою групою крові. Лише в 3-6% випадків несумісності плода і матері за системою АВО і резус-антигенів розвивається ГХ новонародженого, оскільки АВО-несумісність полегшує перебіг конфлікту за резус-фактором [8].

Однак найбільше клінічне значення в патогенезі ГХ плода й новонародженого мають антигени системи Резус.

Ізоімунація вагітної за системою Резус є наслідком або переливання вагітній у минулому донорських еритроцитів, несумісних за антигенами з її власними еритроцитами (з ігноруванням Rh-приналежності), або плодово-материнських трансфузій.

На сьогодні основною причиною виникнення ГХ плода й новонародженого є плодово-материнські трансплацентарні трансфузії, які спостерігаються протягом вагітності і можуть бути наслідком дії як ятрогенних, так і спонтанних патофізіологічних чинників, для кожного з яких властивий різний ступінь ризику резус-ізоімунації [8, 10].

Мимовільні трансплацентарні кровотечі мають місце у III триместрі вагітності, коли відбувається антенатальний трансплацентарний перехід еритроцитів через плацентарний бар'єр, при пологах, відшаруванні плаценти, звичних викиднях, антенатальній загибелі плода.

Фетоматеринська трансфузія спостерігається приблизно у 75% вагітних. У 1957 р. Клейхауер показав, що в кровотік матері в нормі потрапляє не більше ніж 0,1 мл крові плода, а ризик імунації залежить від кількості резус-позитивних еритроцитів, що потрапили в кров матері. У половині випадків для розвитку первинної імунної відповіді достатньо 50-75 мл еритроцитів, а для повторного — 0,1 мл.

Сенсибілізація матері резус-позитивними еритроцитами плода відбувається поступово. Внаслідок фізіологічного імунодефіциту у вагітних імунна відповідь розвивається дуже повільно. Антирезусні антитіла IgM, а потім IgG з'являються не раніше ніж через 8-9 тижнів після попадання еритроцитів у кровотік матері, однак повторне потрапляння навіть невеликої кількості еритроцитів призводить до швидкої і масивної продукції антирезусних IgG («не-



повні» АТ), які внаслідок низької молекулярної маси легко проникають через плаценту і є причиною розвитку ГХ плода та новонародженого [3, 5, 8].

Після пологів резус-позитивним плодом 16% вагітних є сенсibiliзованими, у 2% випадків індукція синтезу антитіл відбувається під час пологів, у 7% — протягом 6 місяців після пологів, а в 7% антитіла виявляються при повторній вагітності Rh-позитивним плодом.

Фетоматеринська трансфузія зростає при біопсії ворсин хоріона, амніоцентезі, кордоцентезі, артифіціальних абортів, внутрішньоутробному переливанні крові плоду, виконанні зовнішнього повороту плода і різних акушерських маніпуляціях (інструментальна ревiзiя порожнини матки, ручне обстеження порожнини матки, ручне відділення та виділення плаценти, кесарів розтин).

При неускладненому перебігу вагітності еритроцити плода проникають через плаценту у 5% жінок у першому, у 15% — у другому, у 30-45% — наприкінці третього триместру вагітності. Об'єм фетальної крові в кровотоці матері зростає зі збільшенням терміну вагітності і досягає близько 30-40 мл під час пологів. Необхідно додати, що фетоматеринська трансфузія при амніоцентезі в другому і третьому триместрах має місце у 20% вагітних, а при мимовільних або штучних абортів — у 15% жінок.

Ймовірність появи антитіл у матері залежить від генотипу плода; імуногенності антигену; обсягу трансплацентарної кровотечі; вираженості імунної відповіді організму матері.

У патогенезі ізоімунізації та ГХ плода/новонародженого слід вирізняти низку послідовних стадій: алоімунізація матері; трансплацентарний перехід антитіл до плода; руйнування або пригнічення вироблення клітин крові плода під дією імунних механізмів; гемоліз (руйнування) еритроцитів; розвиток анемії; гіпербілірубінемія, гіперволемія, екстрамедулярне кровотворення в печінці й селезінці плода; гіпоксія і поліорганна недостатність.

Зниження перинатальної захворюваності і смертності при ГХ плода/новонародженого залишається актуальною проблемою перинатології, вирішення якої неможливо без сучасних підходів до профілактики, діагностики і лікування.

Для пацієнток із резус-негативною приналежністю крові, в яких в анамнезі мали місце перинатальні втрати або ГХ плода/новонародженого, на сьогодні є можливості прогнозування перебігу і вибору тактики ведення або

шляхом встановлення гомо- або гетерозиготності батька або встановлення Rh-генотипу плода за допомогою молекулярно-генетичних методів із використанням будь-яких клітин плодового походження (зразки ворсин хоріона, плаценти, амніотичної рідини чи крові плода), що дає можливість визначення тактики ведення Rh-імунованих жінок методом ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція), що має 100% чутливість і специфічність при встановленні Rh-генотипу плода. Метод ПЛР-визначення гетерозиготності батька на сьогодні є впровадженим у практику. За наявності обтяженого акушерського анамнезу (смерть дітей від ГХ) у пацієнток із резус-сенсibiliзацією, а також гетерозиготного генотипу за резус-фактором батька плода при плануванні вагітності можливе використання програми ЕКЗ з преімплантаційною генетичною діагностикою, що дозволяє здійснити вибір резус-негативного ембріона для подальшого його перенесення в порожнину матки пацієнтки [3].

Однак рішення проблеми ГХ плода/новонародженого лежить у площині правильних і своєчасних профілактичних заходів. ГХ новонароджених інколи називають «хворобою, що викоренена імунологією» (Р.В. Петров).

Впровадження в клінічну практику з 1963 р. післяпологової специфічної профілактики резус-сенсibiliзації шляхом введення антирезус-імуноглобуліну несенсибилованим резус-негативним жінкам вже у 1970 році знизило рівень материнської D-алоімунізації з 14% до 1-2%, а впровадження допологової антенатальної імунопрофілактики у розвинених країнах світу знизило кількість Rh-сенсibiliзованих жінок останніми роками до 0,1% [9, 11]. На сьогодні в розвинених західних країнах найчастішою причиною ГХ новонародженого є несумісність за системою АВО.

В Україні з різних причин це питання не вирішене донині, що визначає значний рівень ізо-сенсibiliзації жінок — 1,2-1,5% і ГХ плода/новонародженого. В Україні у 2013 році зареєстровано 3674 випадки гемолітичної хвороби плода/новонародженого, що складає 7,39 на 1000 народжених живими.

Питання профілактики, діагностики та ведення імуноконфліктної вагітності висвітлені в дійсних наказах МОЗ України [1, 2], які узгоджуються з рекомендаціями провідних товариств світу, що займаються вивченням проблеми імуноконфліктної вагітності [8, 11].

20 мкг анти-D-резус-імуноглобуліну можуть нейтралізувати 1 мл еритроцитів або 2 мл

крові плода, які потрапили в кровоносне русло матері.

Орієнтовно під час пологів у кровоносне русло матері потрапляє не більше ніж 15 мл крові плода, і вкрай рідко до 30 мл. Розроблений тест з обчислення кількості крові плода, яка потрапила в організм матері. Наприклад, у Великобританії проводиться проба Клейхоуера — Бетке: метод полягає в обробці мазка крові вагітної лимонною кислотою, яка вимиває гемоглобін тільки з еритроцитів дорослої людини, але не впливає на еритроцити плода, тому на тлі безбарвних еритроцитів матері виявляються яскраво-червоні еритроцити плода. Оскільки в більшості лікувальних установ його не проводять, прийнято вважати, що при стандартній дозі 300 мкг анти-Rh<sub>0</sub> (D)-імуноглобуліну нейтралізується плодово-материнська трансфузія в об'ємі 30 мл цільної резус-позитивної крові або 15 мл еритроцитів плода. Анти-Rh<sub>0</sub> (D)-імуноглобулін вводиться глибоко дом'язово в сідничну ділянку, оскільки при попаданні в підшкірну жирову клітковину всмоктування буде відтерміноване.

Аntenатальну профілактику резус-сенсibiliзації й, отже, ГХ плода/новонародженого необхідно проводити у вагітних із резус-негативною кров'ю без явищ сенсibiliзації:

- на 28-му тижні гестації незалежно від паритету;
- після інвазивних процедур (амніоцентезу, біопсії хоріона, кордоцентезу, редукції одного з ембріона при багатоплідності);
- при відшаруванні плаценти в будь-якому терміні вагітності;
- при проведенні серкляжа (при ІЦН);
- після травми живота у вагітної.

Крім антенатальної профілактики всім породіллям із резус-негативною кров'ю без явищ сенсibiliзації, які народили дітей із резус-позитивною кров'ю, протягом 48 годин після пологів показано повторне введення імуноглобуліну антирезус Rh<sub>0</sub> (D). У випадках відшарування плаценти, ручного обстеження матки і кесаревого розтину дозу імуноглобуліну збільшують удвічі.

Специфічну профілактику резус-сенсibiliзації шляхом введення антирезус-імуноглобуліну у жінок із резус-негативною кров'ю без явищ сенсibiliзації слід проводити також після будь-якого переривання вагітності (аборти, позаматкова вагітність) безпосередньо після закінчення операції. У країнах, де така профілактика проводиться, різко знизилась частота резус-імуноконфліктних вагітностей, наприклад у Великобританії на 95%.

Для специфічної профілактики використовують антирезус-імуноглобулін вітчизняного або зарубіжного виробництва.

Насамперед, з огляду на доступність, цінову пропозицію необхідно розглядати стандартизовані препарати вітчизняного виробництва з доведеною ефективністю та якістю продукту, яким є імуноглобулін антирезус Rh<sub>0</sub> (D) людини (Immunoglobulinum humanum antirhesus Rh<sub>0</sub> (D), Біофарма, Україна).

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією сироватки або плазми крові імунізованих (реімунізованих) донорів, перевірених на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, вірусу гепатиту С і поверхневого антигену вірусу гепатиту В, очищеної та концентрованої методом фракціонування етиловим спиртом, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом, із високим вмістом антитіл анти-Rh<sub>0</sub> (D). Діючою основою препарату є імуноглобулін, специфічний до антигену Rh<sub>0</sub> (D). Титр антитіл в 1 дозі препарату складає не менше ніж 1:2000 (300 мкг імуноглобуліну).

Показаннями до застосування імуноглобуліну антирезус Rh<sub>0</sub> (D) людини є проведення профілактики ізосенсibiliзації:

- у післяпологовому періоді в резус-негативних жінок, що не сенсibiliзовані до антигену Rh<sub>0</sub> (D) за умови відсутності антитіл і народження резус-позитивної дитини, кров якої сумісна з кров'ю матері за системою АВО;
- при штучному перериванні вагітності у резус-негативних жінок, що не сенсibiliзовані до Rh<sub>0</sub> (D)-антигену, у разі резус-позитивної належності крові партнера;
- при самовільному викидні в I-II триместрах вагітності;
- при проведенні амніоцентезу;
- при отриманні травм органів черевної порожнини в період вагітності.

При застосуванні імуноглобуліну антирезус Rh<sub>0</sub> (D) людини необхідно враховувати такі критерії:

- якщо батько резус-негативний, то вводити препарат немає потреби;
- мати повинна бути резус-негативною і не повинна бути сенсibiliзована до антигену Rh<sub>0</sub> (D) (відсутність Rh-антитіл);
- новонароджена дитина має бути резус-позитивною.

Імуноглобулін вводять по одній дозі (300 мкг) в/м одноразово:

- для проведення профілактики стосовно вагітності приблизно на 28-му тижні вагітності.



Після цього обов'язково слід ввести ще одну дозу (300 мкг) протягом 72 год після пологів, якщо дитина виявиться резус-позитивною;

- для проведення профілактики в післяпологовий період протягом 72 год після пологів;
- при штучному аборті, перериванні позаматкової вагітності — безпосередньо після закінчення операції.
- при викидні і загрозі викидня — на будь-якій стадії вагітності;
- при проведенні амніоцентезу або при отриманні травм органів черевної порожнини протягом II та/або III триместрів вагітності — безпосередньо після закінчення операції рекомендується ввести одну дозу препарату. Якщо при проведенні амніоцентезу або травми органів черевної порожнини необхідно застосування препарату в період 13-18 тижнів вагітності, то слід ввести ще одну дозу (300 мкг) в період 26-28 тижнів вагітності.

Одна доза препарату складає 300 мкг при титрі антитіл 1:2000.

Насамкінець хотілось би звернути увагу на те, що рекомендації щодо антенатальної та післяпологової (післяабортної, післяопераційної) профілактики постійно оновлюються, уточнюються з накопиченням нових даних щодо патогенезу ГХ плода/новонародженого, як це представлено Британським комітетом зі стандартів в гематології (BCSH, 2014 р.).

Одним з основних моментів, які наявні в усіх сучасних керівництвах [6, 7, 10, 11], є наголошення на необхідності антенатальної профілактики ізосенсибілізації за резус-фактором на 28-30-му тижні гестації й обов'язковому повторному введенні антирезус Rh<sub>0</sub> (D) імуноглобуліну людини після пологів резус-позитивним плодом.

Тільки чітко налагоджена система ведення вагітності в резус-негативних несенсибілізованих до Rh<sub>0</sub> (D)-антигену жінок допоможе подолати перинатальні втрати та захворюваність новонароджених внаслідок ГХ в Україні.

*Надійшла до редакції 10.03.2016 р.*

## Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». — К., 2004. — 177 с.
2. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». — К., 2011.
3. Нечай О.С. Оптимізація методів пренатальної діагностики резус-конфлікту / О.С. Нечай // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2014. — № 2. — С. 124-126.
4. Тураев Р.Г. Профилактика гемолитической болезни новорожденных у Rh(D)-положительных женщин: оценка эффективности решения проблемы иммуноконфликтной беременности / Р.Г. Тураев, Р.С. Гадильшина, Е.Е. Бельская // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2013. — № 2. — С. 35-38.
5. Basu S. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives / S. Basu, R. Kaur, G. Kaur // Asian J Transfus Sci. — 2011. — 5 (1). — P. 3-7.
6. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn // British Committee for Standards in Haematology. — 2014. — № 4.
7. BCSH Anti-D Guidelines 2014 — Amendment 4.8.14.
8. Franklin I.M. Prevention of rhesus haemolytic disease of the fetus and newborn / I.M. Franklin // Lancet. — 2009. — Vol. 28, № 373 (9669). — P. 1082.
9. Kumar S. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation / S. Kumar, F. Regan // BMJ. — 2005. — Vol. 28, № 330 (7502). — P. 1255-1258.
10. Moise K.J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy / K.J. Moise // Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 112 (1). — P. 164-176.
11. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. — 2011. — № 4.

## On the issue of hemolytic disease prevention in the fetus and newborn

*V.I. Pyrohova, N.V. Shchuruk, M.I. Malachynska, S.O. Shurpiak*

### Summary

The review article evaluates the relevance of the issue of hemolytic disease (HD) prevention in the fetus and newborn. Attention is paid to the fact that only clearly established system of pregnancy management in Rh-negative non-sensitized to the Rh<sub>0</sub> (D) antigen women will help to overcome losses and perinatal morbidity due to neonatal HD in Ukraine.

**Keywords:** prevention, hemolytic disease, fetus, newborn, Rh-negative non-sensitized to the Rh<sub>0</sub> (D) antigen women.