

УДК 618.3:616.15-097:612.017

© Колектив авторів, 2011.

КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ФЕТОМАТЕРИНСЬКОЇ ТРАНСФУЗІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ RH(D)-НЕГАТИВНИМ СТАТУСОМ

В. Г. Марічереда, Я. Я. Амбросічук, С. Г. Чернієвська, Т. І. Пермінова, Т. Ю. Таганова

*Кафедра акушерства та гінекології №1 (зав. кафедри – проф. В. М. Запорожан),
Одеський національний медичний університет, м. Одеса.*

CLINICAL VALUE OF FETOMATERNAL HEMORRHAGE DETERMINATION IN PREGNANT PATIENTS WITH RH D-NEGATIVE STATUS

V. Marichereda, Ya. Ambrosiychuk, S. Chernijevska, T. Perminova, T. Taganova

SUMMARY

Retrospective analysis of fetomaternal hemorrhage (FMH) determination in pregnant patients with RhD negative status is conducted. FMH is considered to be the main factor of isoimmunisation and also the strategy to optimize the effectiveness of prevention by determining the adequate dosage of anti RhD immunoglobulin. The FMH was determined in pregnant and postpartum RhD negative patients with RhD positive newborns in maternity hospital № 7 Odessa city, 2008-2011 years. It is shown that evaluation of fetomaternal hemorrhage according to Kleihauer is useful and precise method. Increasing of fetomaternal hemorrhage more than 24 ml is the argument for additional dose of anti RhD immunoglobulin in postpartum period.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ФЕТОМАТЕРИНСКОЙ ТРАНСФУЗИИ У БРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С RH(D)-НЕГАТИВНИМ СТАТУСОМ

В. Г. Марічереда, Я. Я. Амбросійчук, С. Г. Черниевская, Т. И. Перминова, Т. Ю. Таганова

РЕЗЮМЕ

В статье проведен ретроспективный анализ количественной оценки фетоматеринской трансфузии (ФМТ) как основного критерия риска развития изоиммунного конфликта. Одной из перспективных стратегий повышения эффективности профилактики изоиммунизации Rh (D)-отрицательных женщин является клинико-иммунологическая оценка использования анти-Rh иммуноглобулина и определение адекватной его дозы в послеродовом периоде. Мы проанализировали данные ФМТ у Rh (D)-отрицательных женщин, родивших Rh-(D)-положительных детей, в родильном доме №7 г. Одессы в период с 2008-2010 гг. По результатам исследований установлено, что определение объема ФМТ по Клейхауэру является достоверным и экономичным методом. Превышение ФМТ более 24 мл является основанием для увеличения дозы анти-Rh иммуноглобулина в послеродовом периоде.

Ключові слова: Rh (D) ізоімунізація, фетоматеринська трансфузія, проба Клейхауєра-Бетке, фетальний гемоглобін, імунопрофілактика.

Запобігання за допомогою анти-Rh (D) імуноглобулінів ускладнень вагітності, що пов'язані з ізоімуним конфліктом, є одним з найважливіших досягнень в акушерстві, яке дозволило суттєво знизити перинатальну захворюваність та смертність в групі жінок із Rh (D) негативним статусом. Однак, незважаючи на широке впровадження імунопрофілактики, проблема несумісності матері і плоду за Rh (D) антигеном залишається актуальною [1, 2]. Чинником ізоімунізації є трансплацентарна фетоматеринська трансфузія (ФМТ) фетальних еритроцитів. Ризик реалізації ізоімуного конфлікту і ступінь його тяжкості знаходяться у прямій залежності від обсягу ФМТ.

Ефективність анти-Rh (D) імуноглобулінів для попередження ізоімунізації доведена у значній кількості досліджень [3-7]. На сучасному етапі проблема полягає в тому, щоб визначити можливість проведення цілеспрямованої імунопрофілактики

після наявного епізоду ФМТ, приймаючи до уваги, що 1 доза (300 мкг) анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну інактивує 24 мл Rh (D)-позитивної цільної крові плоду, яка опинилася в материнському кровообігу [3, 4, 5]. Переважна більшість авторів вважають, що Rh (D)-негативні жінки з великим обсягом ФМТ від Rh (D)-позитивного плоду знаходяться в групі високого ризику по Rh-(D) ізоімунізації, в разі, якщо вони не отримують адекватну дозу імуноглобуліну анти-Rh₀ [6, 7, 8]. Таким чином, важливим аспектом профілактики ізоімунізації є кількісне визначення обсягу ФМТ.

Найбільш розповсюдженим методом кількісного визначення ФМТ є проба Клейхауєра-Бетке (КБ-тест) [3], яка представляє собою цитохімічний метод виявлення еритроцитів плоду в крові вагітних та породіль. Метод базується на тому, що еритроцити плоду містять фетальний гемоглобін (Hb_f), який, за своїми властивостями відрізняється від гемоглобіну ерит-

роцитів дорослого, що містять Hb_A . Точність КБ-тесту, за даними досліджень, складає 92% [2, 5, 7]. Існують більш технологічні методи визначення ФМТ, наприклад, проточна цитометрія та ПЦР, втім, порівняльні клінічні дослідження не виявили суттєвих переваг більш сучасних методик стосовно визначення ФМТ [7].

Метою даного дослідження було встановлення клінічної значущості кількісного визначення ФМТ для оцінки можливості проведення селективної профілактики ізоімунних конфліктів у вагітних жінок із Rh (D)-негативним статусом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом знаходилися 319 резус-негативних жінок без ознак резус-сенсibiliзації. Основну групу склали 173 жінки. З них 102 (58%) були впершенароджуючі, 71 (42%) – вдругенароджуючі. До групи порівняння (n=144) увійшли жінки, у яких була визначена ізоімунізація за АВО-системою (n=90), а також ті, які відмовилися від введення препарату (n=54).

З метою профілактики резус-конфлікту застосовували введення анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну. Профілактика під час вагітності проводилася при відсутності імунізації вагітної жінки шляхом введення 1 дози (300 мкг) анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну у 28 тижнів та після пологів, у разі народження резус-позитивної дитини (клінічний протокол «Ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами», Наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004). Визначення ФМТ проводили за допомогою метода Клейхауєра, стандартного кількісного методу, який базується на різній стійкості фетального гемоглобіну до кислотного середовища [5]. Стандартній препарат материнської крові вводили в буферний розчин (рН 3,3), що призводило до видалення дорослого гемоглобіну з еритроцитів. Наступне фарбування надавало фетальним клітинам блідо-рожевого кольору, а материнські еритроцити залишалися непофарбованими. Потім за допомогою мікроскопу проводили підрахунок клітин (більш 5000) та визначали співвідношення фетальних клітин до материнських. Об'єм ФМТ обчислювали за формулою Клейхауєра:

$$ФМТ = \frac{ФЕ \times 5000_{мл}}{ЗКЕ}$$

де ФМТ – обсяг трансплацентарної трансфузії (мл); ФЕ – кількість фетальних еритроцитів; ЗКЕ – загальна кількість еритроцитів.

Профілактика після пологів, за умов народження резус-позитивної дитини, включала: після нормальних пологів впродовж перших 72 годин вводилася в/м 1 доза анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну. Після пологів жінки знаходилися під наглядом протягом одного року. Визначення анти-Rh антитіл крові проводили на 2 добу після введення препарату, на 5 добу після пологів та через 6-9 місяців після пологів. Аналогічні обстеження проводили в контрольних групах.

Одночасно з курсами профілактики проводився контроль стану плоду: ультразвукове дослідження із пильним спостереженням щодо з'явлення ранішніх ознак гемолітичної хвороби – збільшення товщини, обсягу плаценти, підвищення кількості навколоплідних вод в динаміці. За допомогою доплерометрії оцінювали стан кровообігу в судинах фетоплацентарного комплексу та серединній мозковій артерії. З 34 тижнів проводилася оцінка кардіотокограми (КТГ) плоду. У разі народження дитини з резусом-позитивним типом крові, повторювали визначення ФМТ після пологів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Excel з розрахунком середньої (M), похибки (m), коефіцієнтів Стьюдента і Фішера, різницю вважали достовірною при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед введенням анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну у жодної жінки антирезус-антитіла не були виявлені. Визначення ФМТ за методом Клейхауєра проведено у всіх жінок до введення препарату під час вагітності та після пологів (табл. 1, 2).

Для профілактики резус-сенсibiliзації 173 жінки отримали антирезус-імуноглобулін. З них – під час вагітності у терміні 28 тижнів і після пологів – 71 жінка, та тільки після пологів – 26 жінок. У 59 жінок народилися резус-негативні діти з АВО сумісною кров'ю та 17 – резус-позитивні, з несумісною по АВО системі.

Таблиця 1

Обсяг фетоматеринської трансфузії за методом Клейхауєра під час вагітності

Фетоматеринська трансфузія (мл)	Основна група		Контрольна група		p
	M±m	n	M±m	N	
28 тиж.	18,64±2,03	147	14,82±3,06	144	–
34 тиж.	12,75±1,40	138	21,32±1,07	137	**
p	*		*		

Примітка: * – статистична відмінність між групами p<0,05; ** – статистична відмінність між групами p<0,001.

Таблица 2

Обсяг фетоматеринської трансфузії за методом Клейхауєра після пологів

Фетоматеринська трансфузія (мл)	Основна група		Контрольна група		p
	M±m	n	M±m	N	
72 години після пологів	21,73±3,14	97	37,66±2,17	128	**
5 доба після пологів	14,07±1,12	97	36,42±3,01	114	**
p	*		*		

Примітка: * – статистична відмінність між групами $p < 0,05$; ** – статистична відмінність між групами $p < 0,001$.

У 9 (5,2%) жінок основної групи, яким не проводилася імунопрофілактика під час вагітності, винайдено значну кількість фетальних еритроцитів в крові (36,0-62,4 мл). У 19 (11,0%) жінок визначалася невелика ФМТ (поодиначні фетальні еритроцити). У більшості жінок основної групи після пологів антитіла винайдені не були – 168 (97,1%). Втім, у п'ятьох жінок (2,9%), у яких пологи були ускладнені або проведено операції (накладання акушерських щипців, ручне обстеження порожнини матки, кесарський розтин), в післяпологовому періоді винайдена резус-сенсibilізація. У всіх цих жінок імунізація була проведена одноразово після пологів. Рівень антитіл склав 1:4–1:2 протягом 7 місяців спостереження. В контрольній групі кількість сенсibilізованих жінок після пологів склала 9 (6%), з яких 4 – впершенароджуючі, 5 – вдругенароджуючі.

Приймаючи до уваги дані нашого дослідження, можна зробити висновки, що жінки з підвищеною ФМТ можуть отримувати непропорційні дози анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну. Проведення профілактики резус-ізоімунізації доцільно доповнити визначенням кількості ФМТ за допомогою КБ-тесту. Похибка підрахунку може коливатися у межах обсягу 5 мл фетальної крові, тому КБ-тест може бути запропонований для рутинного використання, як малоінвазивний та економічно ефективний метод кількісної оцінки ФМТ.

ВИСНОВКИ

1. Своєчасне проведення специфічної імунопрофілактики шляхом введення стандартної дози анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну жінкам з відсутністю анти-Rh-антитіл є досить ефективним методом запобігання резус-сенсibilізації.

2. Введення анти-Rh₀ (D) імуноглобуліну на 28 тижні вагітності вагітним жінкам із Rh-негативним статусом супроводжується зменшенням кількості жінок із позитивним тестом Клейхауєра на 34 тижні вагітності, а також зменшенням випадків ізоімунізації.

3. При наявності підозри на великий обсяг трансплацентарної кровотечі доцільно визначати її методом Клейхауєра, що є точним та економічним. При виявленні трансплацентарної кровотечі більше 24 мл доцільно вводити додатково анти-Rh₀ (D) імуноглобулін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: Триада X, 2004. – 191 с.
2. Ramsey G. Inaccurate doses of R immune globulin after rh-incompatible fetomaternal hemorrhage: survey of laboratory practice / G. Ramsey // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133 (3). – P. 465–469.
3. Successful treatment of a severe second trimester fetomaternal hemorrhage by repeated fetal intravascular transfusions / C. Votinoa, V. Mirlessea, L. Gouranda [et al.] / Fetal. Diagn. Ther. – 2008. – Vol. 24. – P. 503–505.
4. Large fetomaternal hemorrhage: prenatal predictive factors for perinatal outcome / C. Huissoud, V. Divry, Dupont [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2009. – Vol. 26 (3). – P. 227–233.
5. A combined flow cytometry-based method for fetomaternal hemorrhage / D. J. Radel, C. S. Penz, A. B. Dietz [et al.] // Transfusion. – 2008. – Vol. 48 (9). – P. 1886–1891.
6. Shadduck R. K. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous female cancer patients / R. K. Shadduck // Exp. Hematol. – 2008. – Vol. 36. – P. 1073–1077.
7. Massive fetomaternal hemorrhage: clearance of fetal red blood cells after intravenous anti-D prophylaxis monitored by flow cytometry / R. Larsen, A. Berkowicz, T. Lousen [et al.] // Transfusion. – 2008. – Vol. 48 (8). – P. 1707–1712.
8. Hannah G. Positive Kleihauer result following an ectopic pregnancy / G. Hannah, J. Krause, T. W. Goh // Austr. and New Zealand Journ. of Obst. and Gynaecol. – 2008. – Vol. 36 (3). – P. 324–325.