

©О. С. Нечай

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕЗУС-КОНФЛІКТУ

ДУ «Інститут, спадкової патології НАМН України», м. Львів

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕЗУС-КОНФЛІКТУ. Вивчення нових підходів до ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами залишаються актуальною проблемою. Найбільші труднощі викликає пренатальна діагностика гемолітичної хвороби. Вона передбачає як встановлення факту та рівня сенсibiliзації еритроцитарними антигенами, так і визначення ступеня ураження внутрішнього плоду антитілами матері. Високий титр антитіл свідчить лише про вірогідність пошкодження плоду і розвитку гемолітичної хвороби новонародженого. Серед 120 вагітних з ізосенсибилізацією для встановлення резус-фактора плоду, пренатальна діагностика була проведена у 31 жінки в терміни від 16 до 37 тижнів вагітності. Першим 5 вагітним з резус-від'ємним типом крові резус-фактор плоду визначався при проведенні трансабдомінального амніоцентезу з метою каріотипування плоду. Наступних 26 амніоцентезів було проведено у вагітних з резус-сенсibiliзацією, у яких неодноразово визначалися в крові антирезусні антитіла в титрі від 1:2 до 1:512, але заданими ультразвуковою діагностикою без ознак резус конфлікту. У 21 обстежених вагітних встановлено, що плід був резус-позитивний, а у 5 (23,8%) вагітних із сенсibiliзацією та високими титрами антитіл від 1:64 до 1:512 - був встановлений резус-від'ємний тип крові у плода. Це дало можливість запобігти у них достроковому родорозрешенню та скоротити час перебування у стаціонарі. Вагітні з ізосенсибилізацією за резус-фактором, у яких плід був резус-позитивний, продовжили перебування в стаціонарі під ретельним спостереженням акушер-гінекологів, в динаміці проводилося визначення титру антирезусних антитіл в крові, проведення ультразвукового дослідження. Отримані результати були верифіковані після народження дітей.

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕЗУС-КОНФЛІКТА. Изучение новых подходов к ведению беременности у женщин с иммунными конфликтами остается актуальной проблемой. Наибольшие трудности вызывает пренатальная диагностика гемолитической болезни. Она предусматривает как установление факта и уровня сенсibiliзации эритроцитарными антигенами, так и определение степени поражения внутриутробного плода антителами матери. Высокий титр антител свидетельствует лишь о вероятности повреждения плода и развития гемолитической болезни новорожденного. Среди 120 беременных с изосенсибилизацией для установления резус-фактора плода, пренатальная диагностика была проведена в 31 женщины в сроки от 16 до 37 недель беременности. Первым 5 беременным с резус-отрицательным типом крови резус-фактор плода определялся при проведении трансабдомінального амніоцентеза с целью каріотипирования плода. Следующие 26 амніоцентезов было проведено у беременных с резус-сенсibiliзацией, у которых неоднократно определялись в крови антирезусные антитела в титре от 1:2 до 1:512, но по данным ультразвуковой диагностики без признаков резус конфликта. В 21 обследованных беременных установлено, что плод был резус-положительный, а у 5 (23,8 %) беременных с сенсibiliзацией и высокими титрами антител от 1:64 до 1:512 - был установлен резус-отрицательный тип крови у плода. Это позволило предотвратить у них досрочное родоразрешение и сократить время пребывания в стационаре. Беременные с изосенсибилизацией по резус-фактору, у которых плод был резус-положительным, продолжили пребывание в стационаре под наблюдением акушеров-гинекологов, в динамике проводилось определение титра антирезусных антител в крови, проведения ультразвукового исследования. Полученные результаты были верифицированы после рождения детей.

OPTIMIZATION OF THE METHODS FOR PRENATAL DIAGNOSIS OF RH-CONFLICT Studing new approaches of managing pregnant with immunological-conflict diseases remains actual issue. Prenatal diagnostic of hemolytic disease is the most difficult. It requires confirmation of the fact of the disease, level of sensitization and degree of mother's antibodies impact on fetus. High anti-Rh antibody titer shows only probability of fetus damage and development of haemolytic disease of newborn. We studied 120 pregnant women with Rh sensitization. We performed amniocentesis in 31 cases from 16 to 37 weeks of pregnancy for determination of rehus factor of fetus. 5 of those patients had Rh-negative blood type. In 26 cases pregnant were diagnosed by Rh sensitization from 1:2 to 1:512 titer, but had no ultrasound features of Rh-conflict. In 21 cases fetus Rh-positive factor were determined, meanwhile 5 (23,8%) patients had Rh-negative fetus blood type with anti-Rh antibody titer from 1:64 to 1:512. It helped of avoiding of stimulation of preterm delivery and it reduced duration of stay in hospital. Pregnants with Rh-positive fetus blood type and had Rh-sensitization remained in hospital under doctor's control and were undergoing dynamic measurement of Rh-antibodies titer in the blood, ultrasound examination. The results were verified after delivery.

Ключові слова: вагітність, гемолітична хвороба, резус-сенсibiliзація, амніоцентез, резус-фактор.

Ключевые слова: беременность, гемолитическая болезнь, резус-сенсibiliзация, амніоцентез, резус-фактор.

Key words: pregnancy, haemolytic disease, Rh sensitization, amniocentesis, rehus factor.

ВСТУП. В Україні, не зважаючи на застосування профілактичних заходів в післяродовому періоді, кількість вагітних з ізоімунізацією за резус-фактором у спеціалізованих пологових стаціонарах не знижується [1]. Ізосенсибилізація - одна з клінічних форм імуннопатології вагітності, яка виникає при несумісності організмів матері і плоду за еритроцитарними антигенами і веде до важких наслідків для ембріогенезу та постнатального розвитку. Для гемолітичної хвороби

новонароджених (ГХН) ключовим фактором є профілактика, оскільки можливості її лікування залишаються складними та обмеженими [2-5]. Тому вивчення нових підходів до ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами залишаються актуальною проблемою [4-6].

Найбільші труднощі викликає пренатальна діагностика гемолітичної хвороби. Вона передбачає як встановлення факту та рівня сенсibiliзації еритроцитар-

ними антигенами, так і визначення ступеня ураження внутрішнього плоду антитілами матері. Виявлення навіть високого титру антитіл не завжди супроводжується розвитком ГХН. Величина титру антитіл має лише відносне значення стосовно прогнозу як розвитку ГХН, так і її важкості. Високий титр антитіл свідчить лише про вірогідність пошкодження плоду і розвитку гемолітичної хвороби новонародженого [8, 9].

На даний час в світовій медичній практиці розроблені молекулярно-генетичні методи визначення резус-фактора, груп крові та гетерозиготності за резус-фактором. У випадку якщо резус-позитивні батьки є гетерозиготними за резус-фактором, то у резус-від'ємних матерів навіть за наявності обтяженого анамнезу плід у 50% випадків буде резус-від'ємним. Таким чином, для жінок з резус-конфліктною вагітністю з'явилася можливість проведення пренатальної діагностики з метою пренатального встановлення резус-фактора плоду по ДНК, виділеній з ворсин хоріона (11-15 тижнів вагітності) або з амніоцитів при проведенні амніоцентезу в термінах від 16 до 36 тижнів вагітності.

Метою роботи було апробувати новий спосіб визначення резус-фактора плоду за допомогою молекулярно-генетичних методів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 120 вагітних з резус-сенсibiliзацією які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях екстрагенітальної патології та патології вагітності ЛОКЛ впродовж 2010-2013 років. Проводився збір анамнестичних даних, визначення лабораторних показників, оцінка антигенних властивостей крові батьків, визначення рівня титру антирезусних антитіл, ультразвукову діагностику, інвазивну пренатальну діагностику (трансабдомінальний амніоцентез). Лікувально-профілактичні заходи у цих пацієнтів проводилися згідно з наказом № 676 МОЗ України.

З амніоцитів отриманих внаслідок проведення трансабдомінального амніоцентезу проводилося виділення ДНК плоду. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проводили детекцію гена RHD в реакції з внутрішнім контролем. Відсутність синтезу гена RHD (генотип RHD- / RHD-) свідчить про те, що плід є резус-від'ємним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На базі відділень екстрагенітальної патології та патології вагітності Львівської обласної клінічної лікарні, де відбувається концентрація вагітних з імунними конфліктами, зокрема жінок з ізосенсибилізацією за резус фактором проводиться лікування та родорозв'язання таких жінок, виходжування новонароджених з різними ступенями гемолітичної хвороби. У вище згаданих відділеннях знаходилося на обстеженні та родорозв'язано 120 вагітних з ізосенсибилізацією за резус-фактором, що складало 2,5% від усіх жінок. Гемолітичну хворобу на основі резус-конфлікту діагностовано у 32 новонароджених, які народилися від жінок з ізосенсибилізацією, що складало 26,6%.

Серед обстежуваних вагітних переважали повторнородячі, а у жінок, які мали перші пологи - вагітність не була першою. Вагітність у 102 жінок закінчилася пологами через природні родові шляхи, у 18 жінок

проводився кесарський розтин, в тому числі у 5 - повторний. Анамнестичні дані вказують на те, що серед жінок, які знаходилися під спостереженням відмічалася висока частота репродуктивних втрат. Частота самовільних викиднів у жінок із сенсibiliзацією за резус-фактором складала 30,8%, антенатальної загибелі плоду - 14,2%, артиційних абортів - 37,5%, завмерлих вагітностей - 15,8%, анембріонія - 2,5%, позаматкова вагітність - 2,5%, ручне відділення та виділення посліду - 4,2%, переривання за медичними показаннями - 3,3%. Перебіг вагітності у жінок із сенсibiliзацією за резус-фактором характеризувався високою частотою багатовіддя (60,8%), загрози передчасних пологів (19,2%), фетоплацентною недостатністю (38,3%) і преєклампсією легкого ступеню набрякова форма (15,8%), а також супроводжувався порушенням стану внутрішньоутробного плода з розвитком ознак гіпоксії та численними органічними змінами у плаценті. У цих жінок середній вік складав 32,7 років, а середня тривалість вагітності була 32,9 тижня. Усім вагітним після перших пологів та вище зазначених оперативних втручань з метою профілактики ізосенсибилізації антирезусний імуноглобулін не вводився.

На базі відділень екстрагенітальної патології та патології вагітних ЛОКЛ впроваджені молекулярно-генетичні методи встановлення резус-фактора плоду в пренатальному періоді. З амніоцитів отриманих внаслідок проведення трансабдомінального амніоцентезу проводилося виділення ДНК плоду з подальшою детекцією гена RHD методом ПЛР.

З метою встановлення резус-фактора плоду, пренатальна діагностика в об'ємі трансабдомінального амніоцентезу проведена у 31 жінки, які дали згоду на її проведення, в терміни від 16 до 37 тижнів вагітності. Першим 5 вагітним з резус-від'ємним типом крові резус-фактор плоду визначався при проведенні трансабдомінального амніоцентезу з метою каріотипування плоду. Наступних 26 амніоцентезів було проведено у вагітних з резус-сенсibiliзацією, у яких неодноразово визначалися в крові антирезусні антитіла в титрі від 1:2 до 1:512, але за даними ультразвукової діагностики без ознак резус конфлікту.

У 21 обстежених вагітних встановлено, що плід був резус-позитивний, а у 5 (23,8%) вагітних із сенсibiliзацією та високими титрами антитіл від 1:64 до 1:512 - був встановлений резус-від'ємний тип крові у плоду. Це дало можливість запобігти у них достроковому родорозрішенню та скоротити час перебування у стаціонарі. Вагітні з ізосенсибилізацією за резус-фактором, у яких плід був резус-позитивний, продовжили перебування в стаціонарі під ретельним спостереженням акушер-гінекологів, в динаміці проводилося визначення титру антирезусних антитіл в крові, проведення ультразвукового дослідження. Отримані результати були верифіковані після народження дітей.

ВИСНОВОК. Отримані результати свідчать про те, що пренатальна діагностика Rh-фактора плоду у вагітних з ізосенсибилізацією дала можливість у 23,8% вагітних запобігти достроковому родорозрішенню та скоротити час перебування їх в стаціонарі. Проведена робота мала значний психологічний та економічний

Акушерство та гінекологія

ний ефекти. Жінки вагітні резус-від'ємним ПЛОДОМ не хвилювалися про перебіг вагітності та пологів. В результаті встановлення резус-від'ємного плоду вагітним не було необхідності регулярно визначати титр антитіл та проводити ультразвукове дослідження. Вагітним, у яких плід був резус-позитивним, проводилося ретельне спостереження: визначення титру антитіл та ультразвукове дослідження. Були розширені покази до оперативного родорозв'язання. Головним напрямком у вирішенні проблеми резус-сенсibiliзації в акушерстві на даному етапі повинна стати проф-

ілактика шляхом введення антирезусного імуноглобуліну як під час вагітності, так і в ранньому післяродовому періоді.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Подальше вивчення нових підходів до ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами залишаються актуальною проблемою.

Розроблення нових методів в медичній практиці молекулярно-генетичних типів, визначення резус-фактора, груп крові та гетерозиготності за резус-фактором залишаються актуальні і сьогодні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Квашенко В. Изоимунизация по резус-фактору. Современный взгляд на проблему / В. П. Квашенко, Б. А. Иотенко, К. В. Чайка // Мед.-соц. пробл. семьи. - 2011. - Т. 16, №3. - С. 97-102.

2. Климов В. Резус - конфликт и беременность / В. А. Климов, И. В. Чибисова, Л. И. Школа - Методические рекомендации, Луганск. - 2007. - 62с.

3. Маркелова А. Новый подход к ведению беременных женщин с резус-отрицательной кровью с ранних сроков беременности / А. Н. Маркелова, О. В. Тюмина, А. Н. Тороповский // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11. - С. 330-332.

4. Сидельникова В. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-сенсibiliзации и меры ее профилактики / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология - 2005. - № 5. - С. 56-60.

5. Конопляников А. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсibiliзации: современные аспекты диагности-

ки, лечения и профилактики / А. Г. Конопляников // Акушерство и гинекология - 2005. - № 6. - С. 63-68.

6. Федорова Т. А. Плазмаферез и иммуноглобулинотерапия в комплексном лечении резус-сенсibiliзации / Т. А. Федорова, И. В. Митря // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 1. - С. 38-42.

7. Daniels G. Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn Hadley A., Soothill P. // Alloimmune disorders of pregnancy. - University Press. - 2002. - P. 21-40.

8. Кувшинова Л. А. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Клинико- практические аспекты / Л. А. Кувшинова, О. О. Шемякина, Ю. В. Петренко // Детская медицина Северо-Запада. - 2010. - Т. 1, № 11. - С. 34-40.

9. Митря И. В. Оптимизация методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсibiliзации / И. В. Митря // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 21 с.

Отримано 03.03.14