

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 618.3-06:[616-092:612.017.1]-036.1-07-08

DOI 10.17816/pmj36391-97

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ НАЛИЧИИ ИММУНОКОНФЛИКТА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.М. Падруль¹, Л.М. Семягина¹, Г.К. Садыкова^{1*}, И.А. Семягин²

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, Россия

CLINICAL CASE OF UNFAVORABLE PREGNANCY OUTCOME FOR THE NEWBORN IN IMMUNOINCOMPATIBLE PREGNANCY: DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

M.M. Padrul¹, L.M. Semyagina¹, G.K. Sadykova^{1*}, I.A. Semyagin²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital of the Order of the Badge of Honor, Russian Federation

В течение всего периода гестации между организмом матери и плодом возникают сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые во многом определяют дальнейшее течение беременности и исход для новорожденного. Гемолиз эритроцитов под влиянием антител, образующихся у матери к антигенам эритроцитов плода, приводит к гемолитической болезни плода/новорожденного. Проблема гемолитической болезни при иммуноконфликтной беременности, прежде всего при Rh-несовместимости, несмотря на достижения перинатальной медицины, в нашей стране не может считаться до конца решенной. В статье представлен случай неблагоприятного перинатального исхода беременности при резус-иммунизации матери на фоне нарастания титра высокоагглютинабельного класса антител и нестабильности показателя максимальной систолической скорости в средней мозговой артерии (увеличение до зоны «А» с последующим снижением до зоны «С») при отсутствии других признаков нарушения состояния плода. Данный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы резус-иммунизации беременных и сложности диагностики гемолитической болезни плода.

Ключевые слова. Беременность, резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода, родоразрешение.

© Падруль М.М., Семягина Л.М., Садыкова Г.К., Семягин И.А., 2019

тел. +7 902 479 87 42

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

[Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии; Семягина Л.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Садыкова Г.К. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Семягин И.А. – врач акушер-гинеколог акушерского наблюдательного отделения].

During the whole period of gestation, there occur complicated immunobiological mother-fetus relationships, which to a large extent determine further course of pregnancy and outcome for the newborn. Hemolysis of erythrocytes under the influence of antibodies, formed in mothers to fetal erythrocyte antigens, causes hemolytic disease of the fetus/newborn. The problem of hemolytic disease in immunoincompatible pregnancy, first of all in Rh-incompatibility, can't be considered completely solved in this country, despite the achievements of perinatal medicine. The paper presents a clinical case of unfavorable perinatal pregnancy outcome in case of rhesus-immunization of the mother against the background of growing titer of highly agglutinable class of antibodies and unstable indices of maximum systolic speed in the medial cerebral artery (growth up to the zone "A" with successive fall to the zone "C") without any other signs of fetal disorders available. This clinical case demonstrates actuality of the problem and difficulties in diagnosis of hemolytic disease of the fetus.

Key words. Pregnancy, rhesus-immunization, hemolytic disease of the fetus, delivery.

ВВЕДЕНИЕ

В течение всего периода гестации между организмом матери и плодом возникают сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые во многом определяют дальнейшее течение беременности и исход для новорожденного. Особое место в структуре акушерских осложнений занимает иммуноконфликтная беременность. Около 95 % всех клинически значимых случаев гемолитической болезни плода/новорожденного (ГБП/ГБН) обусловлено несовместимостью по резус-фактору [4].

Согласно литературным данным, ГБН занимает 2-е место в структуре причин мертворождаемости и диагностируется у 0,5 % новорожденных [4]. В структуре перинатальной смертности гемолитическая болезнь стоит на 4–6-м месте [3, 7].

Начиная с 2009 г. представляется возможным анализировать течение беременности у женщин с Rh-иммунизацией ввиду того, что в статистическую форму 32 в раздел 1 «Контингенты беременных, проживающих в районе обслуживания учреждения, перечень заболеваний и патологических состояний, предшествовавших или возникших во время

беременности» введена строка 09 – резус-иммунизация и другие формы изоиммунизации (коды по МКБ О36.0–О36.1). За последние 8 лет число беременных с иммуноконфликтом значительно увеличилось, например, по Пермскому краю базовый темп прироста составил 189 %. В структуре заболеваний во время беременности по Пермскому краю в 2017 г. показатель составил 2,8 % [2]. В общей популяции, по литературным данным, частота Rh-иммунизации составляет 1–3 % среди беременных [3, 7]. При этом число детей с гемолитической болезнью, водянкой, обусловленной гемолитической болезнью; ядерной желтухой (строка 4.8 в структуре заболеваний и причин смерти новорожденных) за последние 10 лет не имеет ярко выраженного тренда на увеличение или уменьшение и составляет примерно 1,5–1,6 % в структуре заболеваний неонатального периода [2].

Разрушение фетальных эритроцитов антителами матери приводит к развитию эритроблостоза у плода и новорожденного и как следствие – к формированию водянки, гидроторакса и гепатомегалии. Гипербилирубинемия как один из признаков ГБН не оказывает значительного влияния на

плод и становится значимой проблемой для новорожденного лишь в постнатальном периоде. Основной причиной неблагоприятных исходов является анемия, влияние которой на состояние плода обусловлено тканевой гипоксией и сердечной недостаточностью [1, 3].

У беременных с резус-отрицательной кровью, помимо выявления особенностей акушерского анамнеза, необходимо проводить серологическое исследование, включающее скрининг на Rh-антитела, определение группы крови и Rh-принадлежности отца ребенка и по возможности его генотипа (гетеро/гомозиготность) [3]. У женщин, sensibilizированных при данной и/или предыдущей беременности, помимо контроля за возможным ростом титра антител, контроль состояния плода заключается в выявлении ультразвуковых маркеров ГБП со спектрофотометрией околоплодных вод, доплерометрией кровотока в артерии пуповины, оценкой максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА), проведением кардиотокографии (КТГ) [3, 5]. Более точную информацию о состоянии плода может дать исследование фетальной крови плода, полученной при кордоцентезе. Современная пренатальная диагностика ГБП основана на неинвазивном определении максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии, величина которой начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности имеет выраженную корреляцию с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе [9].

При резус-иммунизации матери показано последовательное проведение серии доплерометрических исследований (ДМИ) с определением МСС СМА с последующей референсной (зональной) оценкой ее показателей (зоны «А», «В» или «С»). Увеличение этого показателя более 1,5 МоМ (зона «А») характерно для выраженной анемии. В зависимости от зоны показателя скорости кровотока в средней мозговой артерии определяется частота мониторинга за состоянием плода и решается вопрос о необходимости инвазивной диагностики или досрочного родоразрешения. Начиная с 36-й недели беременности дополнительно в объем динамического контроля включают КТГ и доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины. При величине МСС СМА, соответствующей зоне «А», которая указывает на высокую вероятность развития тяжелой анемии у плода, показано вмешательство в течение беременности [5].

Эффективных методов консервативного лечения ГБП в настоящее время не существует. Общеизвестными доказанными методами лечения тяжелых форм ГБП является проведение внутриматочного внутрисосудистого переливания отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора плоду и досрочное родоразрешение [8, 10, 11].

Таким образом, проблема резус-конфликтной беременности в настоящее время остается актуальной, а случаи неблагоприятного перинатального исхода для новорожденных с ГБН требуют обсуждения с целью совершенствования диагностического процесса.

Клинический случай. Представляем клинический случай ведения беременности у пациентки Г., 27 лет, с тяжелой формой гемолитической болезни плода.

Основной диагноз: роды вторые преждевременные в 34 недели, оперативные. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Рубец на матке после кесарева сечения.

Осложнения: изосенсибилизация по Rh-фактору (титр 1:2048–4096). Гемолитическая болезнь плода. Дистресс плода.

Операции: лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца. Экстренное кесарево сечение в нижнем сегменте.

Анамнез: пациентка Г. в детстве перенесла оперативное вмешательство с гемотрансфузией по поводу гемангиомы кожи. Страдает хроническим гастритом, панкреатитом, отмечает наличие аллергической реакции в виде крапивницы на витамины группы В.

Акушерско-гинекологический анамнез. Менархе в 12 лет, менструальный цикл длится 25–30 дней, регулярный. Половая жизнь с 21 года. Гинекологические заболевания пациентка отрицает. Всего беременностей три. Первая беременность в 2011 г. завершилась выкидышем в 5 недель гестации, без осложнений. Вторая беременность в 2012 г. завершилась оперативными родами в 41 неделю (кесарево сечение по поводу внутриутробной гипоксии плода), вес новорожденного 3500 г, умер через 6 ч после рождения по причине внутриутроб-

ной пневмонии. Третья, настоящая, беременность наступила в 2017 г. В истории болезни отсутствует информация об иммунопрофилактике после завершения предыдущих беременностей.

Течение беременности. На диспансерном учете по беременности в женской консультации с 12 недель. Наблюдение за пациенткой проводилось в соответствии с приказом Минздрава РФ № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Группа крови пациентки – O(I) Rh отрицательная, фенотип ее d⁺ ee K⁺, группа крови супруга – B(III) Rh положительная. Динамика антигенов: анти-Rh-антитела в титре 1:2 впервые выявлены в 12 недель беременности; титр анти-Rh-антител нарастал в течение беременности (табл. 1). Течение беременности сопровождалось нормотензией от 110/60 до 120/70 мм рт. ст. Общая прибавка веса составила 8,6 кг за 33 недели. Клинические анализы крови и мочи, бактериоскопическое и бактериологическое исследования содержимого цервикального канала и влагалища находились в пределах допустимой нормы. Проведенный биохимический (12–13 недель), ультразвуковой скрининг (12-я, 19-я и 29-я недели), доплерометрическое исследование в 29–30 недель, гравидограмма не выявили патологии плода.

Таблица 1

Динамика титра антирезусных антител во время беременности

Показатель	Срок беременности, недели					
	12	14	24–25	26–27	30–31	32–33
Титр антирезусных антител	1:2	1:64	1:512	1:64	1:256	1:2048–1:4096
Анти-D-, анти-C- субкласс gG 1				1:1 3+ 1:100 2+		

Учитывая наличие резус-сенсibilизации, проводился динамический эхографический контроль состояния плода (УЗИ, КТГ и ДМИ) с определением максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателя максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии в течение беременности, амбулаторный этап

Показатель	Срок беременности, неделя			
	27	29–30	30–31	32
МСС СМА, см/с	46,0	57,4	38,0	90,9
МоМ	1,3	1,4	0,8	1,8
Зона	В	В	С	А

За время наблюдения две госпитализации в отделение патологии беременности в 26–27 недель для обследования и 32–33 недели ввиду появления эхографических признаков анемии плода.

Во время беременности пациентка получала препараты витаминных комплексов, фолиевой кислоты.

В 32 недели поступила в плановом порядке в отделение патологии беременных для наблюдения и решения вопроса о необходимости досрочного родоразрешения ввиду увеличения показателя МСС СМА более 1,5 МоМ (зона «А») при титре антител 1:256. В день поступления проводится обследование (УЗИ, ДМИ с оценкой МСС СМА, биофизический профиль, КТГ), по которому показатель МСС СМА МоМ составляет 1,08 (зона «С») и не подтверждается нарушение состояния плода. После проведения консилиума в составе заведующего

кафедрой акушерства и гинекологии, заместителя главного врача по акушерству и гинекологии, заведующего отделением патологии беременности, учитывая срок беременности и отсутствие убедительных эхо-признаков тяжелой формы гемолитической болезни плода, решено пролонгировать беременность в условиях стационара с профилактикой респираторного дистресс-синдрома и интенсивным антенатальным наблюдением до 34 недель. В течение двух недель интенсивного наблюдения (1 раз в 3 дня КТГ, ДМИ артерии пуповины и средней мозговой артерии с оценкой МСС СМА) состояние плода оставалось удовлетворительным, показатель МСС СМА находился в зоне «С» (табл. 3). В сроке 34 недели при очередном обследовании по КТГ выявлена синусоидальная кривая, показатель МСС СМА МоМ – 1,9 (зона «А») при резко выросшем титре антител (с 1:256 до 1:2048–1:4096). Учитывая наличие патологической кривой КТГ и доплерометрических критериев тяжелой анемии, проведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. Извлечен живой недоношенный мальчик, с оценкой по Апгар 7/8 баллов, весом 2290 г, ростом 47 см с признаками гемолитической болезни (желтушно-анемичной формы), потребовавшей заменно-обменного переливания крови. Несмотря на адекватно проводимую терапию, на 2-е сутки ребенок погибает от желтушно-анемичной формы гемолитической болезни, осложненной синдромом дыхательных расстройств и ДВС-синдромом.

**Динамика показателей доплерометрического исследования кровотока
в артерии пуповины (АП) и средней мозговой артерии (СМА)
с 32-й по 34-ю неделю беременности, стационарный этап**

Показатель	Срок беременности, неделя					
	32	32–33	33	33–34	33–34	34
СДО в СМА	5,78	6,17	5,39	6,89	7,13	14,6
СДО в АП	2,86	3,05	2,82			2,55
МСС СМА, см/с	50,6	44,3	45,4	58,1	50,1	104
МоМ	1,08	1,1	0,95	1,23	1,0	1,9
Зона	С	С	С	С	С	А

Патолого-гистологическое исследование подтвердило клинический диагноз.

Обсуждение. Данный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы резус-иммунизации беременных и сложности диагностики ГБП. Женщины с резус-отрицательной кровью должны наблюдаться согласно приказу Минздрава РФ № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий» и клиническим рекомендациям от 18.05.2017 «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода».

В данном клиническом случае при резус-иммунизации матери на фоне нарастания титра антител в сроке 32 недели беременности имела нестабильность показателя МСС СМА: увеличение более 1,5 МоМ (зона «А») с его изменением в тот же день до зоны «С». При отсутствии других признаков нарушения состояния плода принято решение на фоне интенсивного мониторинга пролонгировать беременность до 34 недель с последующим родоразрешением. Одномоментное появление в 34 недели патологиче-

ского типа КТГ и увеличение показателя МСС СМА до зоны «А», несмотря на экстренное родоразрешение, привело к неблагоприятному перинатальному исходу.

Таким образом, при резус-иммунизации матери нестабильный показатель кровотока МСС СМА на фоне отсутствия других критериев неблагополучного состояния плода при нарастающем титре антител (класса высокой агглютинабельности) следует рассматривать как риск неблагоприятного перинатального прогноза и решать вопрос о досрочном родоразрешении после проведения курса профилактики респираторного дистресс-синдрома с ежедневным контролем показателя кровотока МСС СМА и КТГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Конопляников А.Г., Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. Акушерство: нац. руководство 2015; 324–334.
2. Олина А.А., Садыкова Г.К., Галинова И.В. Структура репродуктивных потерь. Пермский медицинский журнал 2017; 34 (6): 59–61.

3. «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода: клинические рекомендации (протокол) № 15-4/10/2-3300 от 18.05.2017, available at: www.transfusion.ru/2017/08-09-2.pdf.
4. Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курицер М.А. Резус-иммунизация. Старые проблемы. Новые решения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4 (3): 89–93.
5. *Alshimmiri M.M.* Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization. *J Perinatol* 2003; 23: 536–540.
6. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Ed. by M.G. Mac Donald, M.M.K. Seshia, M.D. Mullett. 6th ed. 2005; 1177–1181.
7. *Bowman J.M.* Hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis). Maternal-fetal medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1999; 736–767.
8. *Klumper J.F.* Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Europ J Obst Gyn Reprod Biol* 2000; 92: 91–96.
9. *Tynan J.A.* Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 251.
10. *Valenti C.* Endoamniocopy and fetal biopsy: a new technique. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1972; 114: 561–564.
11. *Vatsla D. et al.* Treatment of fetal anemia in Rh-isoimmunized pregnancies with intrauterine fetal blood transfusion. *J. Obstet. Gynecol. of India* 2010; 60: 135–140.
12. *Yinon Y. et al.* Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 601–606.

Материал поступил в редакцию 23.04.2019