

***Практический Бюллетень Американской Коллегии
Акушеров-Гинекологов.
Клиническое Управляемое Руководство для Акушеров-Гинекологов
Номер 4, Май 1999***

Профилактика Резус-Д Аллогенной Иммунизации

До того, когда был представлен анти-Д иммуноглобулин (официально упоминаемый как резус-Д иммуноглобулин), гемолитическая болезнь плода и новорожденного затрагивала 9-10 % беременностей и являлась основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности (1, 2). Среди резус-Д аллоиммунизированных беременностей, гемолитическая анемия и гипербилирубинемия лёгкой и средней тяжести возникают в 25-30% случаях у плода/ новорожденных, и внутриутробная водянка встречается в других 25% подобных случаях (3). Назначение анти-Д иммуноглобулина было успешно в уменьшении показателя выработки антител к Д-антигену. Протоколы для антенатального и послеродового назначения анти-Д иммуноглобулина показали резкое снижение в аллоиммунизации и последующей гемолитической болезни в последние два десятилетия. Однако, резус Д аллоиммунизация остаётся клинической озабоченностью, во многих случаях вызванных неисполнением проверки установленных протоколов. Наконец, существует беспокойство о том, что излишнее использование анти-Д иммуноглобулина может привести к его недостатку в мире. Цель этого документа – обеспечить направление для правильного и достаточного управления пациентами в состоянии риска, с целью дальнейшего уменьшения частоты резус-Д аллоиммунизации.

Причины Резус Д Аллоиммунизации

Одно исследование отметило, что 17% резус Д-отрицательных женщин, которые не получили анти-Д иммуноглобулиновую профилактику во время беременности, становятся аллоиммунизированными (5). Около 90% этих случаев возникают от плодo-материнской геморрагии в родах. Примерно 10% случаев возникают от спонтанного антенатального плодo-материнского кровотечения, и большинство данных случаев происходит в третьем триместре беременности. Количество резус Д-положительной крови,

требующееся для возникновения аллоиммунизации, совсем небольшое. Большинство женщин становятся аллоиммунизированными в результате плодo-материнской кровопотери менее чем 0,1 мл (6).

Несколько первых и вторых триместровых клинических картин могут вызвать аллоиммунизацию. Медицинские и самопроизвольные абортy ассоциированы соответственно с 4-5% случаев и 1,5-2% риска аллоиммунизации у восприимчивых (неаллоиммунизированных) женщин (6-8). Внематочная беременность также связана с аллоиммунизацией у восприимчивых женщин. Угрожающий аборт нечасто вызывает причину аллоиммунизации, хотя у примерно 10% женщин с угрожающим выкидышем наблюдается плодo-маточное кровотечение (9).

Клинические процедуры, которые могут нарушить хориодецидуальное пространство, также могут вызвать резус Д аллоиммунизацию. Забор хориональных ворсин на анализ ассоциируемы с 14% риском плодo-маточного кровотечения (10) более чем 0,6 мл (11), и амниоцентез также связан с 7-15% риском плодo-маточного кровотечения, даже если плацента не поперечна (5, 12). Подобным образом, кордоцентез и другие чрезкожные плодовые процедуры создают риск для плодo-маточного кровотечения, хотя реальный риск аллоиммунизации не был установлен (13, 14). создают риск для плодo-маточного кровотечения, хотя реальный риск аллоиммунизации не был установлен (13, 14). Наружный поворот на головку, даже если проведён успешно или нет, приводит к плодo-маточному кровотечению в 2-6% случаев (15, 16).

Анти-Д Иммуноглобулин для Предотвращения Аллоиммунизации

Правильное назначение анти-Д иммуноглобулина резко снижает показатель аллоиммунизации. Первоначальные исследования подтвердили, что послеродовое назначение однократной дозы анти-Д иммуноглобулина восприимчивым резус Д-отрицательным женщинам, в течении 72 часов родовой деятельности, снизило показатель аллоиммунизации на 90% (17). Впоследствии, было признано, что третий триместр антенатальной аллоиммунизации представляло затянувшуюся и важную проблему; позднее было показано, что рутинное антенатальное назначение анти-Д иммуноглобулина женщинам на 28-29 неделе беременности сократило показатель третьего триместра аллоиммунизации примерно от 2% до 0,1% (6). С ясно продемонстрированной эффективностью анти-Д

иммуноглобулина, авторы рекомендуют его назначение резус Д-отрицательным женщинам, проходящим через клинические состояния или процедуры, ассоциируемые с потенциальным плодово-маточным кровотечением.

В США, рекомендации по назначению анти Д-иммуноглобулина были представлены в 1970-х годах. Текущий антенатальный иммунопрофилактический режим в однократной дозе 300 мг на 28 неделе беременности был основан на рекомендациях с МакМастер Конференции 1977 г., и был связан с незначительной неудачей в показателе (18). Эффективность однократной антенатальной дозы 300 мг на 28 неделе беременности сравнима с такой же дозой, назначаемой на 28 и 34 неделях беременности (6). В одном исследовании антенатальной профилактики у трёх женщин, у которых были роды через более чем 12 недель после назначения антенатальной дозы, произошла аллоиммунизация. Основываясь на данной ограниченной информации, некоторые авторы рекомендуют в том случае, если роды не наступили через 12 недель после инъекции, на 28 неделе беременности, необходимо назначение вторичной 300 мг дозы анти-Д иммуноглобулина (5).

Провалы в Предотвращении Резус Д Аллоиммунизации

Одна из причин наступления аллоиммунизации у женщин – это неудача в применении рекомендуемых иммунопрофилактических протоколов, приводящих к предотвращению резус Д аллоиммунизации. Два недавних исследования из Великобритании акцентируют масштаб проблемы. Одно исследование более чем 900 резус Д-отрицательных женщин известило, что только 59% получили рекомендуемое лечение анти-Д иммуноглобулином после потенциальных аллоиммунизированных клинических случаев (8). Другое исследование показало, что 16% из 63 случаев резус Д аллоиммунизации наступило вследствие неисполнения следования рекомендаций по назначению анти-Д иммуноглобулина (28).

Предотвратимая резус Д аллоиммунизация наступает у восприимчивых резус Д-отрицательных женщин по следующим трём причинам:

1. Отказ в назначении антенатальной дозы анти-Д иммуноглобулина на 28-29 неделе беременности.

2. Нежелание в распознавании клинических случаев, которые ставят пациенток в состояние риска аллоиммунизации, и отказ в назначении анти-Д иммуноглобулина соответственно.
3. Отказ в своевременном постнатальном назначении анти-Д иммуноглобулина женщинам, у которых родились резус Д-положительные дети или с другим типом крови.

Вторая причина нарастающей проблемы резус Д аллоиммунизации – небольшой показатель (0,1-0,2%) спонтанной иммунизации, несмотря на рекомендуемый профилактический протокол. Такие случаи чаще всего возникают во время беременностей, в течении которых не наблюдалось предыдущей гиперсенсibilизации. Данная проблема может стать широчайшим единственным случаем новой резус д аллоиммунизации, так как аллоиммунизация в других случаях пропорционально снизилась (28).

Экономическая Эффективность Резус Д Профилактических Программ.

Экономическая эффективность предотвращения перинатальной смертности и заболеваемости вторично от резус Д гемолитической болезни новорожденных – важное рассмотрение. Экономический анализ анти-Д иммуноглобулиновой профилактики основан на стоимости анти-Д иммуноглобулина и количестве аллоиммунизаций, которые будут предотвращены. В 1977 году МакМастер Конференция пришла к заключению, что рутинная постнатальная профилактика была экономически эффективна, но рутинное антенатальное лечение должно быть предпринято, если ресурсы анти-Д иммуноглобулина достаточны, и если возникшие случаи гемолитической болезни новорожденных могли бы быть предотвращены с помощью антенатальной терапии (7). Некоторые эксперты считают, что антенатальная профилактика эффективна только при первой беременности (32), и дебаты в отношении экономической эффективности антенатальной профилактики у всех беременных женщин остаются нерешёнными (20, 32-37). Шотландский Национальный Сервис Переливания Крови пришёл к заключению, назначение 100 мг анти-Д иммуноглобулина на 28-34 недели беременности экономически эффективно только при первой беременности (38). Другие считают, что более экономически

эффективный антенатальный режим – однократная доза 250 мг анти-Д иммуноглобулина на 28 неделе беременности.

Применение анти-Д профилактики в определённых клинических случаях – даже более спорно. К примеру, риск резус Д аллоиммунизации при угрожающем аборте во время первого триместра неопределённый, хотя возможно очень небольшой. Экономическая эффективность анти-Д иммуноглобулина при угрожающем аборте, что никогда не было изучено, до сих пор под вопросом.

В заключении, экономическая эффективность антенатального резус-Д иммуноглобулина для всех резус Д-отрицательных беременных женщин во всех обстоятельствах, когда может возникнуть плодно-маточное кровотечение, не была подтверждена. Существует доступная поддерживающая информация о том, что антенатальная профилактика в третьем триместре экономически эффективна у первобеременных. До тех пор, пока запас анти-Д иммуноглобулина достаточный и не существует информации, поддерживающей другие рекомендации, большинство экспертов верят в то, что это неэтично удерживать анти-Д иммуноглобулин у любых пациентов с риском резус Д аллоиммунизации (19). Рекомендации по использованию анти-Д иммуноглобулина в данном документе будут приведены соответственно.

Показан ли анти-Д иммуноглобулин при сенсibilизированной беременности?

Если выявлены резус Д антитела, то анти-Д иммуноглобулин не окажет пользы, и действия должны проходить в соответствии с протоколами для резус Д-аллоиммунизированных беременностей.

Каким образом группа крови типа “Д” может быть трактована и какие действия должны быть предприняты?

В прошлом женщины с группой крови Д (4) считались, что они имели клетки крови, положительные к вариантам резус Д антигена. Номенклатура и практика изменились в последнее время, и текущее “D” обозначение было изменено на “слабоположительное Д” (24). Пациенты с данным названием рассматриваются как резус Д-положительные и не должны получать анти-д иммуноглобулин. В некоторых центрах, Д-антиген не проанализирован и женщины без необходимости могли получить анти Д-иммуноглобулин. В редких

случаях при родах, если у женщины внутриутробный статус отрицательный или неизвестен, и у которой послеродовое обследование обнаруживает Д-положительный или слабый Д-положительный результат, требуется назначение анти Д-иммуноглобулина и вероятности плодно-маточного кровотечения должны быть расследованы (24).

В каком количестве анти Д-иммуноглобулин должен быть назначен при клинических случаях и процедурах в первом триместре?

В связи с небольшим количеством эритроцитов у новорожденных в первом триместре, необходимо назначение дозы анти-Д иммуноглобулина в первом триместре в количестве 50 мг с целью защиты против сенсбилизации на 2,5 мл красных клеток крови (5, 44). При медицинском или самопроизвольном аборте в первом триместре рекомендуется стандартная 300 мг доза (5).

Должны ли все резус Д-отрицательные женщины быть обследованы на интенсивное плодно-маточное кровотечение после рождения резус Д-положительного новорожденного?

Риск обильного плодно-маточного кровотечения, превышающего 30 мл (количество, покрывающее стандартную 300 мг дозу анти-Д иммуноглобулина) во время родов – примерно 1 из 1250 (5). Предыдущие документы Американской Коллегии Акушеров-Гинекологов рекомендуют, что только беременности, обозначенные как высокий риск, должны быть обследованы на интенсивные плодно-маточные кровотечения. Сюда же включены абдоминальные травмы, разрыв плаценты, предлежащая плацента, внутриматочные манипуляции, многоплодная беременность, и мануальное удаление плаценты. Однако, было отмечено, что такая обследовательная программа имеет возможность обнаружить только 50% пациентов, которым требуется дополнительный анти-Д иммуноглобулин (26). Полагаясь на данное открытие, Американская Ассоциация Банка Крови рекомендует, что все резус Д-отрицательные женщины, у которых родились резус Д-положительные новорожденные, должны быть обследованы с помощью метода Клейхауэра-Бетке или розеткообразного теста (24).

Заключение

Последующие рекомендации основаны на положительном и последовательном научном доказательстве (уровень А):

Резус Д-отрицательные женщины, кто не имеет резус Д-аллоиммунизацию, должны получить анти-Д иммуноглобулин:

- На примерно 28 неделе беременности, кроме тех случаев, когда отец ребёнка резус Д-отрицательный
- В течении 72 часов после рождения резус Д-положительного новорожденного
- После прерывания беременности в первом триместре
- После инвазивных процедур, как забор хориональных ворсин на анализ, амниоцентез или забор крови плода

Последующие рекомендации основаны, в основном, на общем соглашении и мнении экспертов (уровень С):

Анти-Д иммуноглобулиновая профилактика должна быть предусмотрена, если у пациентки в анамнезе:

- Угрожающий аборт
- Антенатальное кровотечение во втором или третьем триместре
- Наружный поворот на головку плода
- Абдоминальная травма