

УДК 618.293-07:616.15-07-097.34

НОВЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ КРОВЬЮ С РАННИХ СРОКОВ БЕРЕМЕННОСТИ

Маркелова А.Н., Тюмина О.В., Тороповский А.Н.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», Самара;

ГБУЗ Самарской области «Клинический центр клеточных технологий», Самара, e-mail: markelova-an@mail.ru

Диагностика резус-фактора плода ранее вызывала затруднения и была возможна с 20 недели беременности путем амниоцентеза или кордоцентеза. Данная процедура опасно как для матери, так и для плода. Были проведены научные исследования с помощью новых диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора (RHD) в крови матери «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Ген-технология» (Россия). Была доказана возможность использования их для неинвазивной диагностики резус-фактора плода на ранних сроках беременности, и на основании этого предложен новый план ведения женщин с резус-отрицательной кровью.

Ключевые слова: резус-фактор плода, неинвазивная диагностика

THE NEW APPROACH OF RH-NEGATIVE PREGNANT WOMEN MANAGEMENT FROM EARLY TERMS OF PREGNANCY

Markelova A.N., Tyumina O.V., Toropovskiy A.N.

The state budgetary educational institution of high professional education «The Samara's state medical university» the Ministry of Health and social development of Russia Federation», Samara;

The state budgetary institution of Health Samara region «Clinical center of cellular technologies», Samara, e-mail: markelova-an@mail.ru

Before diagnosis of the Rh factor of the fetus was troublesome. It was previously been possible with the 20 weeks of pregnancy by amniocentesis or cordocentesis. It is dangerous for both mother and fetus. Scientific researches were carried out with new diagnostic kits for the identification of the Rh factor gene (RHD) in maternal blood «DNA rhesus baby» produced by «gene technology» (Russia). As result the possibility of using them for non-invasive diagnosis of the Rh factor of the fetus in early pregnancy was proved. Antenatal management of anti-D-alloimmunized women has been modified as a result of this new molecular approach.

Keywords: an Rh factor, non-invasive diagnostics

Несовместимость крови матери и плода по резус-фактору – одна из самых частых причин гемолитической болезни плода и новорожденного. Данная патология имеет как медицинское, социальное, так и экономическое значение, так как профилактика резус-сенсibilизации антирезус-иммуноглобулином дорогостоящее мероприятие.

Начиная с 60-70-х годов, немало работ посвящено проблеме гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПиН) (Персианинов Л.С., Сидельникова В.М., 1981; Митря И.В., 2010;).

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза и клиники ГБПиН, данное направление и в настоящее время продолжает оставаться актуальным и требует поиска новых методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсibilизации. В развитых странах мира количество женщин с Rh-сенсibilизацией равно 0,1–0,2%, благодаря внедрению в клиническую практику специфической профилактики путем введения антирезус-иммуноглобулина несенсибилизированным

резус-отрицательным женщинам (Arriaga F. et al., 2009; Covas Mdel C. et al., 2009; Marwaha N. et al., 2009). В нашей стране данный вопрос не решен до настоящего времени (Конопляников А.Г., 2009). Поэтому в России процент резус-сенсibilизированных женщин остается по-прежнему высоким – 1,2% (Сидельникова В.М. и соавт. 2004; Савельева Г.М. и соавт., 2004). Основная причина – высокая стоимость антирезус-иммуноглобулина, покупать который приходится за свой счет. Хотя введение данного препарата всем резус-отрицательным женщинам не оправдано. Так как, когда отец гетерозиготен по гену RHD, а мать резус-отрицательна, в 50% случаев ребенок будет резус-положительным, в 50%- резус-отрицательным. Проблема заключалась в том, что резус-фактор плода определяли с 20 недели беременности лишь с помощью биопсии хориона, амниоцентеза или кордоцентеза, которые являются инвазивными процедурами и могут вызвать серьезные осложнения, а также привести к повышению риска сенсibilизации матери. Поэто-

му прибегали к данным процедурам лишь в крайних случаях.

Кафедрой акушерства и гинекологии №1 СамГМУ совместно с Клиническим центром клеточных технологий г. Самары были проведены научные исследования, основанные на неинвазивной диагностике резус-фактора плода по крови беременной женщины с использованием новых диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора (RHD) плода в крови матери «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Ген-технология» (Россия).

Следовательно, зная резус-фактор плода, начиная с 10 недель беременности, можно будет решить ряд экономических, психологических и социальных проблем.

Цель исследования:

– Оценить метод неинвазивной диагностики резус-фактора плода по крови беременной женщины.

– Оптимизация наблюдения беременных женщин с резус-отрицательной кровью, основанная на определении резус-фактора плода с ранних сроков беременности.

Материалы и методы исследования

Для определения резус-фактора плода мы использовали фетальную ДНК из плазмы крови беременной резус-отрицательной женщины. Были использованы образцы крови ста беременных резус-отрицательных женщин объемом 5 мл. Двадцать женщин были в I триместре беременности (7–12 недель), тридцать восемь во II триместре (13–24 недели) и 42 в III триместре (25–40 недель). В каждом случае женщины подписывали информированное согласие.

Для выявления гена резус-фактора применялась ПЦР в реальном времени с использованием диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора плода в крови матери «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Ген-технология» (Россия, РУ №ФСР2010/09565).

Результаты исследования и их обсуждение

Все 100 женщин, вступившие в исследование, были резус-отрицательные по результатам серологического анализа. Для 76 из них стал известен резус-фактор рожденного ребенка.

Резус-фактор рожденных детей оценивался серологическим методом в роддоме.

ДНК-анализ 46 образцов указал на положительный резус-фактор плода, в 30 случаях был установлен отрицательный резус-фактор. Результаты анализа были подтверждены анализом крови детей после их рождения. В одном случае результат анализа не совпал (при отрицательном резус-факторе, по данным тест-системы фактический резус-фактор оказался резус-положительным). Следует отметить, что срок

беременности для этой пациентки составил 9 недель, в то время, как минимальным сроком, гарантирующим правильность результатов анализа, является срок 10 недель. Следовательно, данный результат не может использоваться при оценке аналитических характеристик тест-системы. Таким образом, чувствительность и специфичность применяемого метода диагностики составил 100%.

В соответствии с полученными данными женщины с резус-отрицательной кровью были разделены на 2 группы: беременные, у которых плод резус-отрицательный и беременные, у которых плод резус-положительный.

Женщины первой группы велись и родоразрешались по стандартному плану, им не было необходимости в динамике определять титр антител, а также вводить с профилактической целью антирезус-иммуноглобулин.

При определении резус-фактора плода у резус-отрицательной беременной на ранних сроках решилось сразу несколько проблем.

1. Психологическая – женщины, беременные резус-отрицательным плодом не волновались о возможной патологии беременности;

2. Экономическая:

– в результате определения резус-отрицательного плода этим женщинам не нужно было регулярно сдавать анализы на определение титра антител (сейчас это делают все резус-отрицательные беременные 10–12 раз за беременность за счет государства);

– отсутствовала необходимость в ведении антирезус- иммуноглобулина для всех резус-отрицательных беременных, тем самым уменьшилась сумма выделенных бюджетных средств или средств самих беременных.

Тем женщинам, чей плод резус-положительный, уделялось пристальное внимание в женских консультациях и родильных домах в связи с опасностью возникновения ГБПиН.

Им проводилось:

Анализ на наличие титра антител 1 раз в месяц в течение всей беременности.

Введение антирезус-иммуноглобулина при отсутствии титра антител в 28 недель беременности и в течение 72 часов после родов.

УЗИ при резус-сенсбилизации, начиная с 20 недели беременности повторно через 4 недели, с 32 каждые 14 дней.

Были расширены показания к оперативному родоразрешению.

Выводы

Анализируя данные научных исследований, можно сделать выводы:

– новые диагностические наборы для идентификации гена резус-фактора (RHD) «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Ген-технология» можно рекомендовать для внедрения в медицинскую практику акушерам-гинекологам для ранней неинвазивной диагностики резус-фактора плода по крови беременной женщины.

– данный метод диагностики позволяет разделить беременных с резус-отрицательной кровью на две группы в соответствии с резус-фактором плода. Это снижает финансовые затраты на антирезус-иммуноглобулин, определение титра антител у женщин, чей плод резус-отрицательный. А женщины с резус-положительным плодом ведутся и родоразрешаются под пристальным вниманием в связи с возможностью возникновения гемолитической болезни плода и новорожденного.

Список литературы

1. Конопляников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 48 с.
2. Митря И.В. Оптимизация методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсibilизации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 21 с.
3. Персианинов Л.С., Сидельникова В.М., Елизарова И.П. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М., 1981.
4. Современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсibilизации: пособие для врачей / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинова, Р.И. Шалина, П.А. Клименко, А.Г. Конопляников и др. – М.: Изд-во МЗ РФ, 2004. – 28 с.
5. Сидельникова В.М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Изд-во Триада-Х, 2004. – 192 с.
6. Daniels G., Hadley A., Soothill P. Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn // *Alloimmune disorders of pregnancy*. University Press. – 2002. – P. 21–40.
7. Lee A.I., Kaufman R.M. Transfusion medicine and the pregnant patient // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2011. – Vol. 25, Issue 2. – P. 393–413.
8. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma / Y.M. Lo, N.M. Hjelm, Fidler C. et al. // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1734–1738.
9. Moise K.J. Diagnosing Hemolytic disease of the fetus-time to put the needles away // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 192–194.
10. Prenatal determination of fetal RhD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use / J.M. Minon, J.P. Schaaps, M.C. Retz et al. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2005. – Vol. 34. – P. 448–453.

Рецензенты:

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, зам. главного врача ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара;

Линева О.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 17.10.2011.