

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист акушер-гинеколог
Департамента
здравоохранения города Москвы


_____ А.С. Оленев

« ____ » _____ 2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Бюро Ученого медицинского Совета
Департамента здравоохранения
города Москвы



_____ 2019 г.

**РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ
ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА.
ПУТИ СНИЖЕНИЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И
СМЕРТНОСТИ**

Москва 2019

УДК 377(075.8)

ББК 74.58я73

С-38

Организация-разработчик:

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Составители:

Савельева Галина Михайловна, почетный заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, академик РАН, профессор, д.м.н.

Курцер Марк Аркадьевич – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, академик РАН, профессор, д.м.н.

Сичинава Лали Григорьевна - профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор, д.м.н.

Панина Ольга Борисовна - профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор, д.м.н.

Конопляников Александр Георгиевич - профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н.

Оленев Антон Сергеевич – заведующий филиалом – «Перинатальный центр» ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», главный внештатный акушер-гинеколог Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н.

Сонголова Екатерина Николаевна – заведующая организационно-методическим отделом по акушерству и гинекологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н.

Рецензент: Стрижаков Александр Николаевич – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии N2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), академик РАН, профессор, д.м.н.

Резус-сенсбилизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности / Методические рекомендации. – Под редакцией Г.М. Савельева. – Москва. – 2019. – 40 с.

Учебно-методическое пособие адресовано научным сотрудникам научно-практических (исследовательских) организаций, специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения Москвы, участвующих в создании различных вариантов методической продукции.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN 978-5-9961-0123-8

© Коллектив авторов, 2019

Оглавление	
Список сокращений	5
Введение	6
Определения	7
Классификация гемолитической болезни	8
Предикторы и диагностика резус-изоиммунизации	9
Диагностика гемолитической болезни плода	9
<i>Метод оценки титра антител</i>	9
<i>Ультразвуковое исследование</i>	10
<i>Допплерометрическое исследование максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии</i>	10
<i>Кардоцентез</i>	14
Сроки направления беременных в ЦПСИР для определения дальнейшей тактики ведения	16
Лечение тяжелых форм гемолитической болезни плода	16
Результаты лечения ГБПиН	19
Методы и время родоразрешения при тяжелых формах ГБП	20
Исходы беременности при ГБП	21
Нормативные документы	23
Выбор адекватной дозы антирезус-иммуноглобулина. Метод Клейхауэра	24
Ошибки при проведении профилактики резус-изоиммунизации	24
Пренатальное определение резус-фактора плода	25
<i>Получение крови для анализа</i>	26
<i>Получение и хранение плазмы крови для анализа</i>	26
<i>Условия хранения плазмы крови</i>	27
<i>Рекомендуемые формы выдачи результатов</i>	27
Экономическая эффективность пренатального определения резус-фактора плода	27
Алгоритм ведения беременных с резус-отрицательной кровью после определения резус-фактора плода	28
Профилактика резус-изоиммунизации	29
Информация для пациентки	32
Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций	33
Список литературы	34

Список сокращений

АГ – антиген

АТ – антитело

ВПК – внутриутробное переливание крови

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного

ГБП – гемолитическая болезнь плода

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДЗМ – департамент здравоохранения г. Москвы

ЗПК – заменное переливание крови

КОС – кислотно-основное состояние

КТГ – кардиотокография

МСС СМА – максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии

ОПБ – оптическая плотность билирубина

ПГД – преимплантационная генетическая диагностика

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБОУ ВО РНИМУ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российского национального исследовательского медицинского университета

фДНК – фетальная дезоксирибонуклеиновая кислота

ЦПС – Центр планирования семьи и репродукции

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭМОЛТ – эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами при помощи отмывания и фильтрации

Введение

Одним из основных направлений современной медицины является снижение не только перинатальной смертности, но и, что не менее важно, перинатальной заболеваемости [1-3]. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН) влияет на оба показателя [4-13].

В экономически развитых странах проблема профилактики ГБПиН сохраняется только у эмигрантов, а среди коренного населения она решена благодаря хорошо организованной иммунизации [14-16]. Внедрение послеродовой иммунопрофилактики в практику в 1970 году позволило снизить частоту материнской резус-(D)-иммунизации в мире с 14% до 1–2%, применение антенатальной иммунопрофилактики – до 0,1% [17-19].

В нашей стране данный вопрос актуален до настоящего времени, поэтому много работ посвящено лечению ГБПиН [1, 8, 10, 20]. ГБП в России диагностируется у 0,6% новорожденных, при этом частота развития резус-изоиммунизации за последние годы не снижается [8-10, 20, 21]. Показатели перинатальной смертности при ГБП в России остаются высокими и составляют 15-16‰ [8, 10].

Согласно Приказу департамента здравоохранения г. Москвы № 525 от 05.06.2014 [22] беременные с резус-сенсibilизацией должны быть направлены в Центр планирования семьи и репродукции (ГБУЗ «ЦПСИР ДЗМ»). По данным ЦПСИР за последние 10 лет (рис. 1) число родов при резус-конфликтной беременности не снижается, что подтверждает актуальность вышеозначенной проблемы.

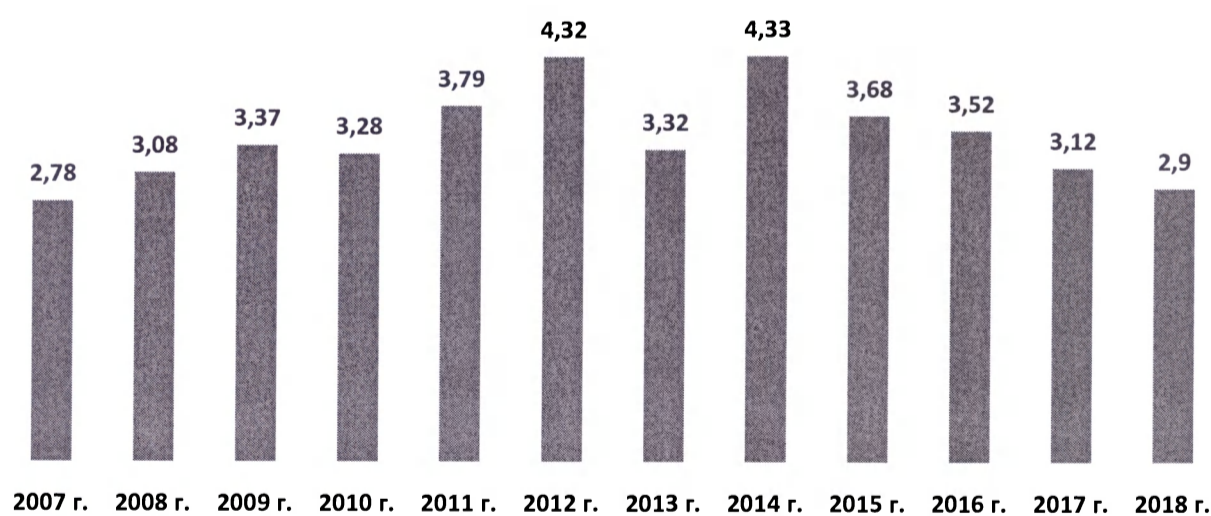


Рис. 1. Соотношение числа родов при резус-конфликтной беременности к общему числу родов за последние 10 лет (в %) по данным ГБУЗ «ЦПСИР ДЗМ»

В настоящее время особое внимание уделяется развитию и внедрению новейших диагностических и профилактических технологий при ГБПиН [13, 23, 24]. Благодаря достижениям в области молекулярно-генетических исследований стало возможным неинвазивное определение резус-генотипа плода уже в конце первого триместра беременности [14, 24, 25]. Метод обладает высокой (близкой к 100%) чувствительностью и специфичностью, позволяет снизить затраты на ведение беременных с резус-отрицательной кровью, избежать многократного обследования, включающего скрининговое определение резус-антител и УЗИ, а также обеспечить целевое введение антирезусного иммуноглобулина - только при наличии резус-положительного генотипа плода [26-30].

В XXI веке научного прогресса на смену рутинным приходят инновационные профилактические методики. Так, последнее время широкое распространение получило проведение преимплантационной генетической диагностики (ПГД) эмбриона. Известно [31], что при гомозиготном генотипе отца (D/D) все потомство имеет резус-положительную кровь, при гетерозиготном типе ребенок может иметь как резус-отрицательную кровь, так и резус-положительную. При наличииотягощенного акушерского анамнеза (гибель детей от ГБ) у пациенток с резус-сенсбилизацией, а также гетерозиготного генотипа по резус-фактору (RHD+\RHD-) у отца возможно проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с последующей ПГД. После оплодотворения в геномах blastомеров определяется RHD ген (расположен на левом плече первой хромосомы). Далее осуществляется подсадка в полость матки только резус-отрицательных эмбрионов (с генотипом RHD-\RHD-), что предотвращает возможность развития у них ГБ.

Важно отметить, что для системы здравоохранения затраты на осуществление профилактики резус-изоиммунизации существенно ниже, чем стоимость лечения ГБПиН [23, 26, 32].

Определения

Резус-изоиммунизация – наличие в сыворотке беременной анти-Rh (D) антител как проявление вторичного иммунного ответа при несовместимости крови матери и плода по системе резус.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного – заболевание, характеризующееся гемолизом резус-положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих через плацентарный барьер при несовместимости крови матери и плода по системе резус, и

проявляющееся развитием анемии, желтухи, отека, увеличением числа бластных форм эритроцитов, повышением концентрации билирубина в крови плода и новорожденного.

Синонимы: резус-изоиммунизация, резус-конфликт, резус-сенсibilизация, аллоиммунизация, эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.

Классификация гемолитической болезни

Выделяются следующие клинко-морфологические формы ГБПН:

- ✓ внутриутробная смерть плода,
- ✓ отечная форма (рис. 2),
- ✓ желтушная форма,
- ✓ анемическая форма.

Отмечаются следующие степени тяжести ГБПН:

- ✓ легкая,
- ✓ средняя,
- ✓ тяжелая (рис. 2).

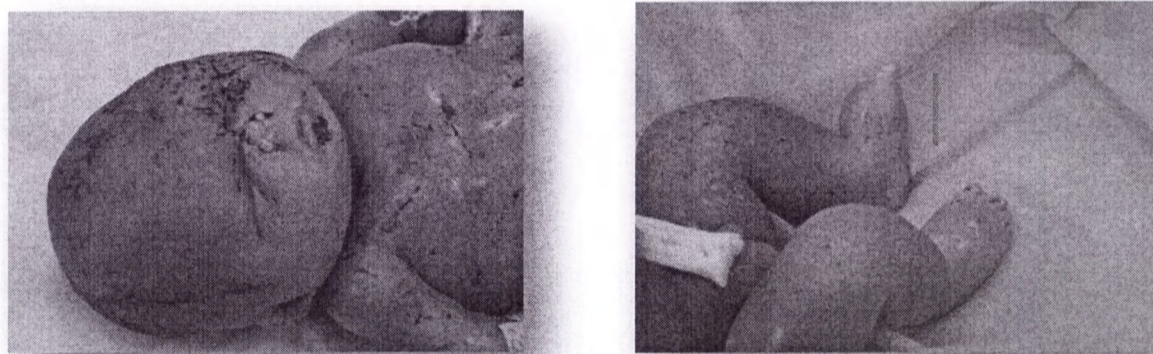


Рис. 2. Отечная форма ГБП (анасарка)

Список кодов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10):

- ✓ Класс XV Беременность, роды и послеродовый период (O00-O99)
Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения (O 30-O 48).
O 36.1. Другие формы иммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери.
- ✓ Класс XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96)

Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50-P96).

P 55. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

P 55.0. Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.

P 55.1. АВ0-изоиммунизация плода и новорожденного.

P 55.8. Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного.

P 55.9. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.

P 56. Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью.

P 56.0. Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.

P 56.9. Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью.

P 57. Ядерная желтуха.

P 57.0. Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.

P 58. Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом.

Предикторы и диагностика резус-изоиммунизации

К факторам риска развития резус-изоиммунизации относятся [11, 33, 34]:

- ✓ переливание крови без учета резус-принадлежности женщинам, имеющим отрицательный резус;
- ✓ роды, самопроизвольные и медицинские аборт, внематочная беременность у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;
- ✓ инвазивные и лечебные вмешательства во время беременности (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция плода при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании);
- ✓ кровотечения в текущей беременности;
- ✓ внутриутробная гибель плода во время текущей беременности;
- ✓ абдоминальные травмы.

Диагностика гемолитической болезни плода

Метод оценки титра антител и их подклассов при определении степени тяжести ГБП в выборе тактики ведения пациенток с резус-сенсibilизацией следует считать скрининговым, и его необходимо проводить всем беременным с резус-отрицательной кровью [7, 20, 21, 34-36]. Выявление антител с определением их титра проводится в обязательном порядке в одной и той же лаборатории:

- ✓ при постановке на учет,

✓ затем 1 раз в месяц.

Методика выполнения изосерологического исследования включает в себя выявление аллоантител в непрямом антиглобулиновом тесте с идентификацией антиэритроцитарных антител (АТ) с помощью стандартной панели эритроцитов. Об уровне иммунизации пациентки судят по титру антител, соответствующему наибольшему разведению сыворотки, при котором она еще способна агглютинировать резус-положительные эритроциты. За критическое значение титра АТ принимают разведение сыворотки равное 1:16, при котором не было зарегистрировано антенатальной или постнатальной гибели от ГБПиН. Однако определение титра АТ не всегда позволяет достоверно установить наличие и степень тяжести ГБП [6, 20, 33].

«Скачкообразный» характер титра АТ у беременных, которые проходили амбулаторное исследование крови в разных учреждениях, обусловлен отличиями в нормативных показателях лабораторий. Ни у кого из обследованных в одной лаборатории «скачкообразного» изменения титра АТ не зафиксировано. Следовательно, данный термин не является корректным и не позволяет судить о течении и тяжести ГБП.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сегодня широко применяется для диагностики ГБП [7, 9, 34-36]. Однако УЗ определение толщины плаценты, количества околоплодных вод, размеров печени и селезенки (гепато- и спленомегалии) и доплерометрические показатели кровотока плода (в аорте, вене и артериях пуповины) с целью диагностики и определения степени тяжести ГБП не всегда дают желаемый результат. Тем не менее, важно соотносить эти показатели с гестационной нормой (таб. 1).

Выявление по данным УЗИ гидроперикарда, гидроторакса, отека подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода (проявлений асцита [рис. 3] и анасарки) свидетельствует о крайне тяжелом течении заболевания [20].

Допплерометрическое исследование максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА) занимает ведущее место среди неинвазивных методов диагностики анемии у плода, страдающего ГБ [7, 9, 10, 14, 20, 34-39]. Величина МСС СМА, начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности, достоверно коррелирует с выраженностью анемии [1b]. Однако после 35 недели беременности диагностическая значимость данного неинвазивного теста несколько снижается, и комплексная оценка состояния плода должна включать результаты УЗ-фетометрии и кардиотокографии (КТГ) [рис. 4-5].



а



б

Рис. 3. УЗ исследование. Отечная форма ГБП (асцит): а - продольное сечение; б - поперечное сечение

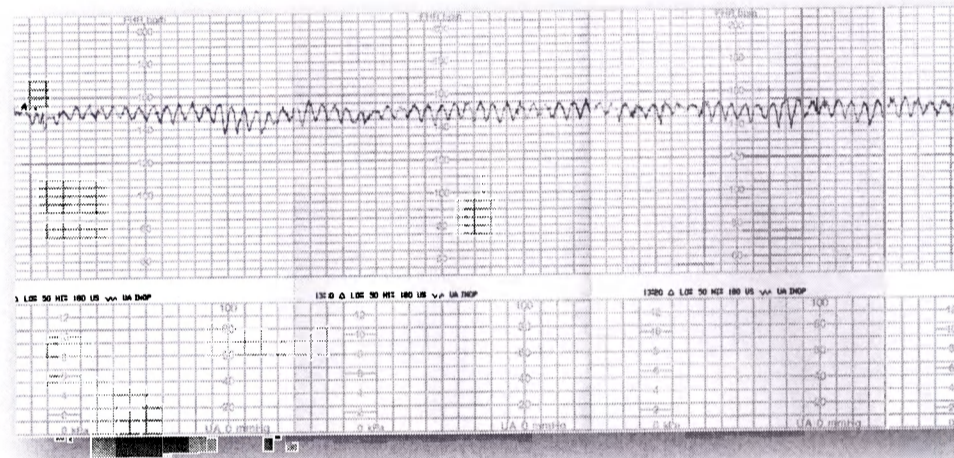


Рис. 4. КТГ. Синусоидальный ритм

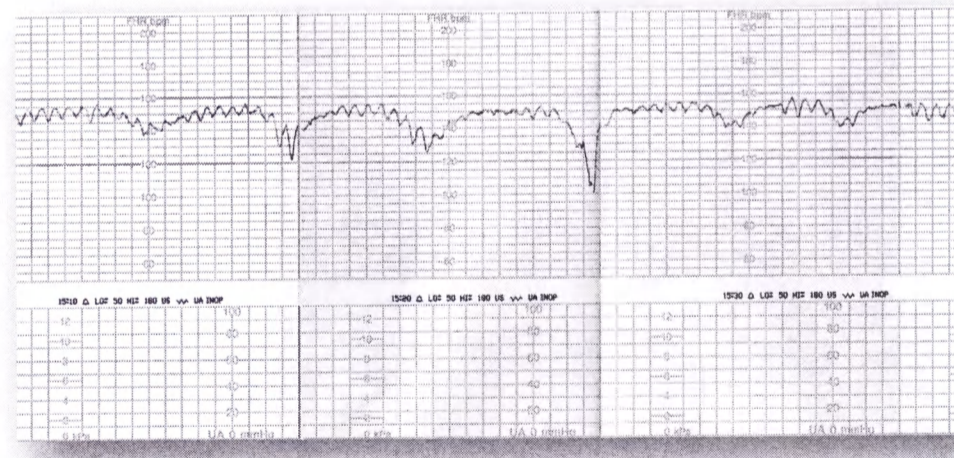


Рис. 5. КТГ. Синусоидальный ритм. Децелерации

Таблица 1

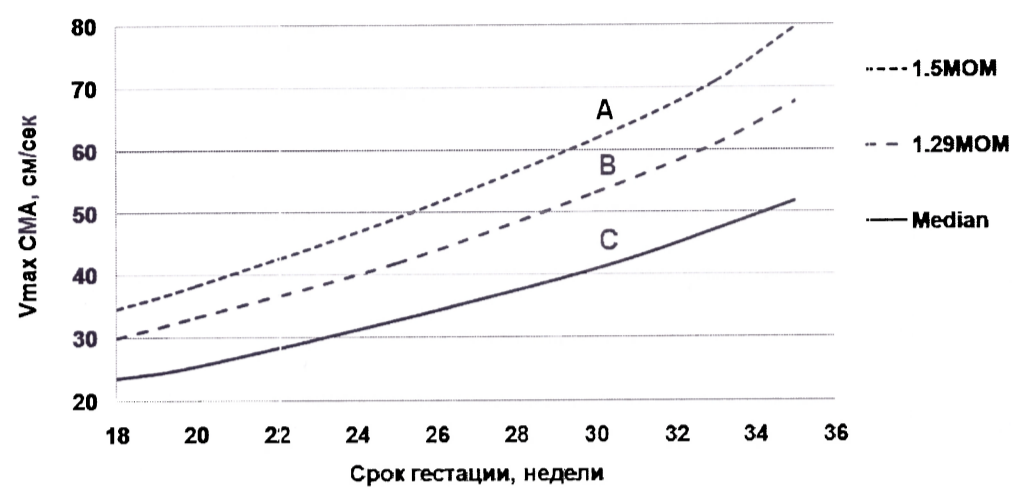
Толщина плаценты, размеры живота и печени плода в различные сроки беременности

Срок гестации	Окружность живота	Толщина плаценты	Размеры печени плода
20	12,9	21,9	27,3
21	14,1	22,9	28,0
22	15,2	23,7	30,6
23	16,4	24,5	30,9
24	17,5	25,4	32,9
25	18,6	26,2	33,6
26	19,7	27,0	35,7
27	20,8	27,9	36,6
28	21,9	28,8	38,4
29	22,9	29,6	38,7
30	24,0	30,5	39,1
31	25,0	31,3	39,6
32	26,0	32,1	42,7
33	27,0	33,0	43,8
34	28,0	33,9	44,8
35	29,0	34,7	47,8
36	30,0	35,6	49,0
37	30,9	35,2	52,0
38	31,8	34,9	52,9
39	32,7	34,6	55,4
40	33,6	34,3	53,0

Увеличение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для выраженной анемии [7-10, 14, 35, 37-40] (1В).

Использование показателя МСС СМА позволяет значительно снизить необходимость применения инвазивных вмешательств с целью диагностики и определения степени тяжести ГБП, а также полностью заменяет исследование оптической плотности билирубина (ОПБ) в околоплодных водах, полученных путем амниоцентеза, широко применявшееся ранее, а сегодня имеющее лишь историческое значение [11].

При резус-изоиммунизации матери показано последовательное проведение серии доплерометрических определений МСС СМА с последующей зональной оценкой ее параметров (рис. 6). Тактика ведения беременных с резус-сенсбилизацией в зависимости от полученных показателей МСС СМА представлена ниже:



*A – наличие выраженной анемии, требующей вмешательства
 B – отсутствие тяжелой анемии у плода
 C – отсутствие анемии у плода*

Рис. 6. Оценка степени выраженности анемии у плода в зависимости от значений максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии и срока беременности

1. Если значения МСС СМА находятся в зоне «С», показано повторное доплерометрическое исследование через 2 недели. При отсутствии повышения МСС СМА до показателей зоны «А» при сроке беременности 38 недель и более проводится родоразрешение в зависимости от акушерской ситуации. Начиная с 36 недели беременности, 1 раз в неделю выполняется КТГ, доплерометрическая оценка кровотока в артерии пуповины и СМА.
2. При величине МСС СМА, соответствующей зоне «В», доплерометрию необходимо повторить через 7 дней. При наличии отягощенного акушерского анамнеза (гибель плода) промежуток может быть сокращен до 3-х дней. При отсутствии повышения МСС СМА до значений зоны «А» при сроке беременности 38 недель и более проводится родоразрешение в зависимости от акушерской ситуации. Начиная с 36 недели беременности, каждые 3 день выполняется КТГ, доплерометрическая оценка кровотока в артерии пуповины и СМА.
3. При величине МСС СМА, соответствующей зоне «А» и указывающей на высокую вероятность развития тяжелой анемии у плода, показано проведение вмешательства, вид которого зависит от срока беременности и возможности выполнения кордоцентеза с последующим внутриматочным внутрисосудистым переливанием крови плоду.

Допплерометрия может проводиться амбулаторно, но в условиях консультативного отделения, имеющего возможность выполнения диагностических и лечебных внутриматочных инвазивных вмешательств.

Развитие тяжелых форм ГБП и/или возникновение различных осложнений при проведении лечебно-диагностических инвазивных вмешательств может потребовать досрочного экстренного родоразрешения и оказания специализированной неонатальной помощи, что возможно лишь в учреждениях 3-го уровня.

Кордоцентез является самым информативным среди инвазивных методов оценки состояния плода при гемолитической болезни [7, 9, 10, 20, 35, 40, 41]. Показаниями к проведению кордоцентеза являются:

- ✓ отягощенный акушерский анамнез;
- ✓ титр антител более 1:16;
- ✓ ультразвуковые признаки ГБП;
- ✓ величина максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, соответствующая зоне А.

Противопоказаниями к выполнению кордоцентеза следует считать: угрозу прерывания беременности, выраженные нарушения свертывающей системы крови у матери. Не являются абсолютными противопоказаниями к проведению кордоцентеза, но увеличивают риск развития осложнений: расположение плаценты на передней стенке матки, наличие рубца или рубцов на матке, перенесенная лапаротомия, спаечный процесс в брюшной полости.

Возможно проведение кордоцентеза при сроках беременности от 20 до 32 недель. При необходимости процедура выполняется неоднократно. Кордоцентез осуществляется под эхографическим контролем аппаратом с применением пункционного адаптера (рис. 7). При помощи УЗИ определяется оптимальное место для пункции, таким образом, чтобы траектория движения иглы по возможности не проходила через плацентарную ткань и не затрагивала частей плода, а вена являлась близлежащим к датчику сосудом пуповины.

После соответствующей обработки передней брюшной стенки первой иглой (18 G длиной 15 см) через пункционный адаптер выполняется амниоцентез. После извлечения мандрена шприцем аспирируется необходимое количество околоплодной жидкости для последующего анализа. Через просвет первой иглы в амниотическую полость вводится вторая игла (20 G длиной 25 см) для непосредственного выполнения пункции вены пуповины. Конец иглы подводится к вене в проекции ее наибольшего диаметра, затем под контролем УЗИ резким движением осуществляется пункция сосуда с введением конца иглы в его просвет. Далее подсоединяется гепаринизированный шприц объемом 1-2 мл, извлекается кровь плода (не более 2 мл), после чего иглы медленно удаляются из полости матки.

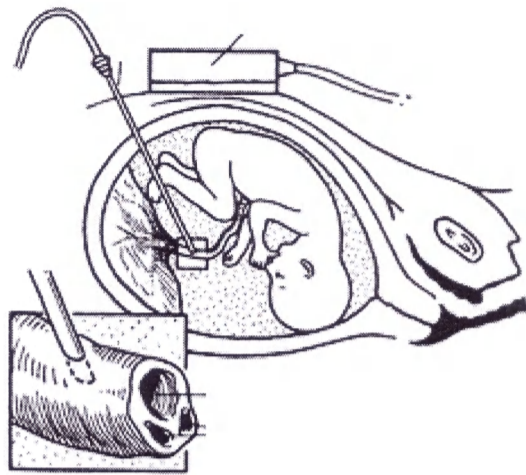


Рис. 7. Схема проведения кордоцентеза

Кордоцентез и последующее исследование крови плода являются прямым диагностическим методом оценки всех видов клинических и биохимических показателей [39, 40, 42]. Исследование плодовой крови, полученной при кордоцентезе, включает определение:

- ✓ группы крови,
- ✓ резус-принадлежности,
- ✓ уровней гемоглобина и гематокрита,
- ✓ показателей кислотно-основного состояния (КОС),
- ✓ параметров обмена железа,
- ✓ концентрации билирубина,
- ✓ пробы Кумбса.

Изучение крови плода позволяет диагностировать ГБП в 100% и оценить степень тяжести заболевания [9, 10, 40]. Несмотря на высочайшую информативность кордоцентеза, эта процедура сопряжена с инвазией и, следовательно, не может быть лишена осложнений. Среди них наиболее часто встречаются:

- ✓ плодово-материнское кровотечение,
- ✓ кровотечение из вены пуповины,
- ✓ брадикардия,
- ✓ хориоамнионит,
- ✓ инфицирование плаценты,
- ✓ отслойка плаценты,
- ✓ перинатальная гибель плода.

Осложнения кордоцентеза возникают в 0,1-40% наблюдений [39, 40, 42]. Однако эти цифры несопоставимы с теми потенциальными потерями,

обусловленными тяжестью состояния плодов, страдающих ГБ, которые могли бы произойти при отказе от кордоцентеза и последующего внутриутробного переливания крови (ВПК) или невозможности проведения этих процедур.

Сроки направления беременных в ЦПСиР для определения дальнейшей тактики ведения

Беременные с резус-сенсibilизацией должны быть направлены в ЦПСиР для определения дальнейшей тактики ведения. При сроке **20-22** недели беременные направляются в ЦПСиР для решения вопроса о проведении кордоцентеза и ВПК при наличии:

- ✓ гемотрансфузии в анамнезе,
- ✓ отягощенного акушерского анамнеза (гибели плода или новорожденного от ГБ),
- ✓ живых детей с ГБ, перенесших заменное переливание крови (ЗПК),
- ✓ титра антител 1:16 и выше.

Остальных беременных с резус-сенсibilизацией целесообразно направлять на консультацию в ЦПСиР при сроке **30-32** недель для решения вопроса о выборе метода и срока родоразрешения.

До указанных сроков (до 20 недели) пациенткам с резус-сенсibilизацией необходимо наблюдение в женской консультации ДЗМ по месту жительства с определением титра АТ, проведением УЗИ и доплерометрического исследования в МСС СМА.

Лечение тяжелых форм гемолитической болезни плода

Консервативное лечение ГБП в настоящее время не применяется в связи с неэффективностью. Нецелесообразно использовать методы, направленные на снижение выраженности резус-изоиммунизации, позволяющие лишь временно уменьшить титр анти-Rh-антител: десенсибилизирующую терапию, пересадку кожного лоскута от мужа, гемосорбцию, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, иммуносорбцию [11, 41]. Стоит отметить, что после проведения плазмафереза или введения иммуноглобулинов наблюдается значительный (до 50-80%) подъем уровня антител, а по причине задержки патогенетического лечения развиваются тяжелые формы ГБП.

Общепризнанно, что самым эффективным методом лечения тяжелых форм ГБП является внутриматочное внутрисосудистое переливание плоду отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора. ВПК считается наиболее успешной технологией в истории перинатальной медицины (1b) [2, 7, 9, 10, 20,

35, 39-44]. В ГБУЗ «ЦПСИР ДЗМ» за 24 года (с 1994 г. по 2018 г.) у 1324 беременных с резус-конфликтом выполнен кордоцентез; 1301 из них – проведено внутриутробное переливание крови; в результате родились 733 ребенка (рис. 8).



Рис. 8. Количество выполненных кордоцентезов и ВПК при резус-конфликтной беременности за 24 года по данным «ЦПСИР ДЗМ»

Показанием к ВПК является снижение у плода показателя гематокрита ниже гестационной нормы (таб. 2) на 15%, свидетельствующие о наличии тяжелой анемии. Цель ВПК: поддержание гематокрита плода на уровне выше критического и уменьшение интенсивности иммунного ответа у матери путем уменьшения относительного количества резус-положительных эритроцитов. Процедуру проводят при сроке 20-32 недели беременности.

Таблица 2

Гестационные нормы для показателей гемоглобина и гематокрита

Показатели	Срок беременности (нед.)			
	24 - 25	26 - 29	30 - 33	34
Hb (г/л)	113 ± 17	125 ± 9	129 ± 12	144 ± 13
Ht (%)	35 ± 3	38 ± 3	39 ± 3	44 ± 5

Для снижения двигательной активности плода применяется медикаментозная миорелаксация (пипекуроний). Сухое вещество (40 мг во флаконе) разводится 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия, забирается инсулиновым шприцом 1 мл и вводится внутривенно беременной в зависимости от массы плода (0,025-0,25 мг/кг).

Эритроцитарную массу заготавливают из крови донора 0 (I) Rh (-). Достижение высокого гематокрита (80-85 л/л) позволяет сократить объемную нагрузку на фето-плацентарную циркуляцию. Объем крови, необходимый для переливания, рассчитывается индивидуально на основе величин предполагаемой массы плода, гематокрита крови плода, крови донора и

фетоплацентарного объема крови, который соответствует сроку беременности. Сегодня применяется формула J.M. Bowman [6]:

$$V_2 = \left(\frac{Ht_3 - Ht_1}{Ht_2} \right) \times EFW \times V_1$$

V_1 – фетоплацентарный объем крови, соответствующий данному сроку беременности (150 мл/кг);

V_2 – объем крови для предстоящего переливания (мл);

EFW – масса плода (кг);

Ht_1 – гематокрит плода (%);

Ht_2 – гематокрит донора (85%);

Ht_3 – желаемый гематокрит плода.

Скорость трансфузии зависит от исходного фето-плацентарного объема и варьирует в пределах 2-4 мл/мин. При расчетах объема гемотрансфузии учитываются потери крови из пуповины при удалении иглы. В связи с этим всегда дополнительно переливается до 10 мл крови.

При выраженной отечной форме ГБП переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами при помощи отмывания и фильтрации (ЭМОЛТ), дополняют введением 20% раствора альбумина. Кроме того, следует учитывать, что переливание плоду отмывтых эритроцитов способствует ослаблению иммунного ответа беременной вследствие снижения относительного количества резус-положительных эритроцитов в циркулирующей крови плода. После окончания ВПК повторно оценивается уровень гемоглобина и гематокрита у плода.

Эффективность внутриутробного переливания крови определяется путем сопоставления до- и посттрансфузионного гематокрита. Удовлетворительным результатом считается повышение уровня гематокрита на 70% по сравнению с дооперационным. Внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ плоду позволяет повысить уровень гематокрита и гемоглобина до нормальных значений, что предотвращает развитие или разрешает уже имеющийся отек плода и позволяет пролонгировать беременность до близкой по срокам к доношенной [41, 45-47].

Однако из-за продолжающегося гемолиза к следующему ВПК уровень гемоглобина у плода снижается до исходного или ниже, что доказано посредством анализа показателей средней суточного снижения гематокрита ($\Delta Hb_{сут.}$) после ВПК [48]. $\Delta Hb_{сут.}$ рассчитывали как соотношение разницы между уровнем гематокрита до следующего и после предыдущего ВПК к количеству дней между процедурами. Значения $\Delta Hb_{сут.}$ в зависимости от гестационного возраста варьировали от 0,273% до 1,197%, в среднем, составляя 0,809% [48]. Максимальное падение уровня гематокрита отмечено у плодов на

ранних сроках гестации (25-27 недель), что важно учитывать при расчете времени проведения следующего ВПК (рис. 9).

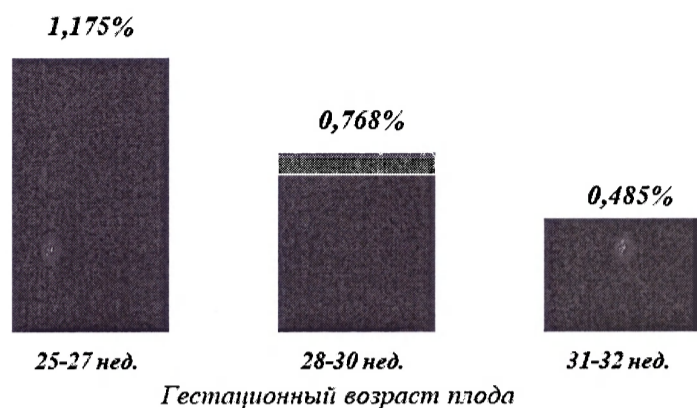


Рис. 9. Показатели средней суточной снижения гематокрита у плодов после ВПК и их гестационный возраст

Кроме того, необходимость в повторных гемотрансфузиях определяется сроком беременности на момент предыдущего ВПК, величиной конечного гематокрита и динамикой изменений МСС СМА [40].

Показаниями к повторной гемотрансфузии являются: низкий посттрансфузионный гематокрит, давность предыдущей трансфузии 2-3 недели, срок беременности до 32 недель и масса плода 2000 г.

Результаты лечения ГБПиН

Как было сказано ранее, в ЦПСиР у беременных с резус-конфликтом более четверти столетия применяются кордоцентез и ВПК. ЦПСиР является базой кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского национального исследовательского медицинского университета (ФГБОУ ВО РНИМУ) им. Н.И. Пирогова. Долгие годы кафедру возглавляла академик РАН, профессор, д.м.н. Г.М. Савельева, являющаяся основоположником отечественной перинатологии. В настоящее время во главе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, продолжая ее традиции, стоит академик РАН, профессор, д.м.н. М.А. Курцер.

Результаты лечения ГБПиН в ЦПСиР представлены в таблицах 3 и 4. Как следует из данных таблицы 3, за последние пять лет количество ВПК увеличилось, что объясняется ростом тяжелых форм ГБП и доказывает необходимость своевременной иммунопрофилактики.

Таблица 3

Количество и кратность внутриутробных переливаний крови в ЦПСиР

Кол-во ВПК	Годы				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	14	12	20	26	22
2	6	28	44	28	13
3	1	24	5	30	9
4	2	28	5	12	4
5	-	15	8	5	1
6	-	-	3	-	-
7	-	-	1	-	-
Кол-во б-х	23	46	64	53	57

В то же время, количество ЗПК за последние пять лет, наоборот, снизилось (таб. 4). Однако это не свидетельствует о снижении заболеваемости ГБ, а говорит о раннем выявлении тяжелых форм ГБП и преимущественно их внутриутробном лечении, что позволяет снизить перинатальную смертность и улучшить исходы беременности при резус-конflikте.

Таблица 4

Количество и кратность заменных переливаний крови в ЦПСиР

Кол-во ЗПК	Годы				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	56	77	63	61	52
2	7	5	7	7	3
3	5	4	-	1	1
4	2	-	-	-	-
Всего ЗПК	87	99	77	84	61
Всего детей	64	86	70	70	56

Методы и время родоразрешения при тяжелых формах ГБП

Время и метод родоразрешения при ГБПиН определяются в каждом случае индивидуально с учетом возможностей акушерской и неонатальной служб конкретного родовспомогательного учреждения [7, 9]. При этом родоразрешение у пациенток с резус-конflikтом целесообразно проводить только в учреждениях 3-го уровня. Кроме того, важно учитывать ряд обстоятельств.

У новорожденных с тяжелыми формами ГБ, родившихся своевременно, на первом году жизни выявляются различные неврологические нарушения, что обусловлено длительностью воздействия на ЦНС патогенных факторов [8, 48]. Нарушения ЦНС, в том числе, тяжелые (детский церебральный паралич), в течение первого года жизни после самопроизвольных родов имеют практически все дети с отечной формой, а также с тяжелым течением желтушной формы.

Поэтому родоразрешение при тяжелых формах ГБ целесообразно проводить раньше положенных сроков – на 33-36 неделях беременности [11]. При отсутствии родовой деятельности после достижения «зрелости» шейки матки путем введения препидил-геля выполняется вскрытие плодного пузыря (амниотомия) и родовозбуждение.

Также при тяжелых формах ГБП необходимо расширять показания к кесареву сечению. Вне зависимости от подготовленности родовых путей, положения плода и сопутствующей патологии, кесарево сечение должно быть выполнено:

- ✓ при отечной форме ГБ,
- ✓ тяжелом течении желтушной формы,
- ✓ всем пациенткам, перенесшим ВПК.

Исходы беременности при ГБП

Учитывая неблагоприятную внутриутробную среду и негативное воздействие материнских АТ на плод, при тяжелом течении желтушной формы, а также при отечной форме ГБП родоразрешение производится, начиная с 33 недели гестации. В связи с ростом числа тяжелых форм ГБ и необходимостью в индукции родов при этих формах по данным ГБУЗ «ЦПСИР ДЗМ» за последние пять лет (2014-2018 гг.) у пациенток с резус-сенсibilизацией увеличилось соотношение количества своевременных и преждевременных родов (рис. 10).



Рис. 10. Соотношение числа своевременных и преждевременных родов у пациенток с резус-сенсibilизацией

Стоит учитывать, что затраты на лечение недоношенных новорожденных, пребывание их в отделении интенсивной терапии, проведение искусственной вентиляции легких и назначение дорогостоящих препаратов на протяжении нескольких недель не сопоставимы со стоимостью послеродового ведения доношенных младенцев в течение 3-4 дней. А если бы беременность пациенток с резус-отрицательной кровью не осложнилась резус-конфликтом и развитием ГБП, они могли родить своевременно. Следовательно, можно было избежать перечисленных затрат на лечение недоношенных новорожденных, если бы женщинам с резус-отрицательной кровью своевременно проводилась иммунопрофилактика.

Кроме того, в связи с расширением показаний к кесареву сечению при тяжелых формах ГБП и увеличением их количества у пациенток с резус-сенсibilизацией за последние пять лет выросло соотношение числа самопроизвольных и оперативных родов (рис.11).

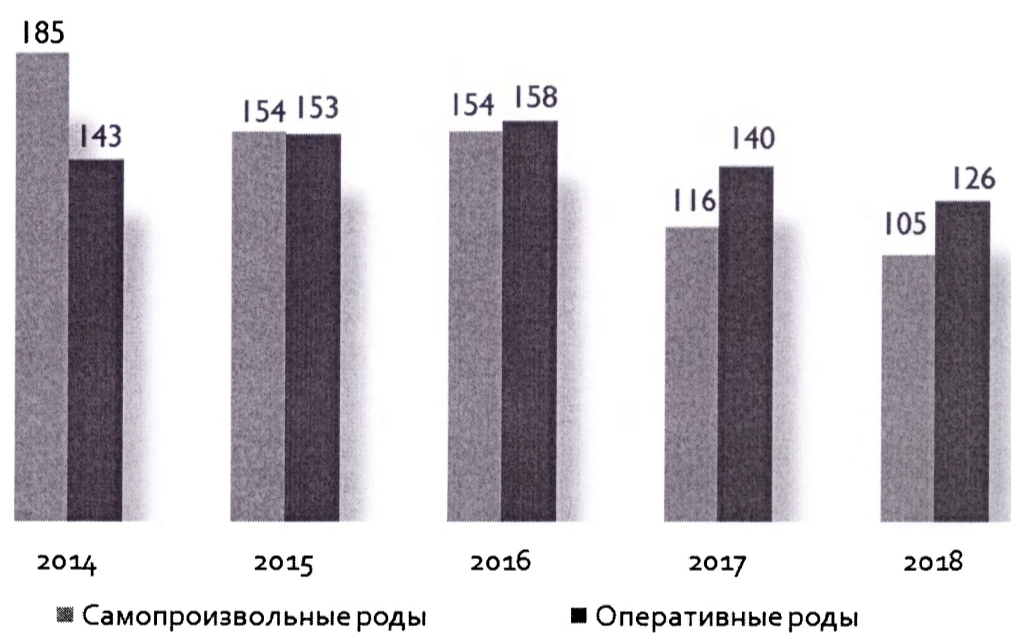


Рис. 11. Соотношение числа самопроизвольных и оперативных родов у пациенток с резус-сенсibilизацией

Как известно, затраты на проведение кесарева сечения гораздо выше, чем на ведение самопроизвольных родов за счет более длительного пребывания в стационаре после операции. Однако если бы беременность пациенток с резус-отрицательной кровью не осложнилась резус-конфликтом и развитием ГБП, они могли родить самостоятельно.

Следовательно, ведение беременности и родов при ГБП, особенно тяжелых формах, а также лечение недоношенных новорожденных, страдающих

ГБ, требует весьма существенных затрат (рис. 12). В то же время, иммунопрофилактика позволит снизить стоимость ведения беременных с резус-сенсibilизацией, экономить либо бюджетные деньги, либо средства страховых компаний на лечение резус-конфликта и улучшить финансовый микроклимат московского здравоохранения.



Рис. 12. Лапароцентез при отечной форме ГБП

Нормативные документы

С 2012 года и по сегодняшний день порядок антенатальной профилактики регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ № 572н от 1.11.2012 [49], а также Клиническим протоколом Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2017 г. N 15-4/10/2-330 [50].

Согласно этим документам у резус-отрицательных беременных необходимо проводить: а) обследование отца ребенка на групповую и резус-принадлежность; б) анализ крови на резус-антитела (при резус-положительной принадлежности отца ребенка) - 1 раз в месяц. При резус-положительной крови отца ребенка и отсутствии резус-антител в крови беременной в 28 недель вводится иммуноглобулин человека антирезус RH₀(D).

Согласно Приказу департамента здравоохранения города Москвы от 05.06.2014 г № 525 «О дальнейшем совершенствовании оказания акушерско-гинекологической медицинской помощи в городе Москве» в целях улучшения качества оказания акушерско-гинекологической помощи, обеспечения преемственности в работе амбулаторных и стационарных учреждений родовспоможения, а также в связи с реорганизацией медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы главному врачу

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «ЦПСиР ДЗМ» необходимо обеспечить оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи беременным женщинам по профилю «Rh-сенсibilизация» [22].

Выбор адекватной дозы антирезус-иммуноглобулина. Метод Клейхауэра

На сегодняшний день, несмотря на наличие четкого алгоритма использования мероприятий по профилактике ГБПН, а также соответствующих нормативных документов, регламентирующих их применение [22, 49, 50], актуальной остается проблема эффективности профилактики резус-сенсibilизации. Стоит отметить, что в последние годы причиной сенсibilизации у ряда пациенток является не отсутствие постнатальной профилактики ГБН, а недостаточная доза препарата.

Для расчета дозы анти-резус иммуноглобулина важно учитывать количество крови плода, попавшей в кровоток матери через плаценту [20, 33, 51-54]. Наиболее распространенным считается метод оценки Клейхауэра-Бетке [55]. После соответствующей обработки в мазке периферической крови матери производят подсчет количества фетальных клеток. В основе теста лежит феномен вымывания гемоглобина матери (НБА) из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере, в то время как фетальный гемоглобин (HbF) не вымывается [55]. Установлено, что индекс «фетальных клеток», равный 5, соответствует трансплацентарному кровотечению в объеме 25 мл [20]. В этом случае вводят стандартную дозу анти-Rh₀(D)-иммуноглобулина (300 мкг); при объеме 25–50 мл – дозу увеличивают вдвое (600 мкг) [33].

К сожалению, сегодня в Москве метод Клейхауэра-Бетке не применяется. У родовспомогательных учреждений имеется выбор: либо налаживать его использование, либо вдвое увеличивать дозу антирезус-иммуноглобулина в случаях отслойки плаценты, ручного обследования матки и кесарева сечения. Последний вариант для стационаров в финансовом отношении менее выгодный. Мы рекомендуем не увеличивать финансовую нагрузку на учреждение, а внедрять метод Kleihauer-Betke.

Ошибки при проведении профилактики резус-изоиммунизации

В Англии проведен ретроспективный анализ сообщений, поступивших за период 1996-2011 гг. в британскую систему отчетности о гемовосприятии «Серьезные опасности переливания крови» (Serious Hazards of Transfusion SHOT) [56]. За 15 лет при использовании анти-D-иммуноглобулина было

зафиксировано 1211 ошибок, половина из которых (609 из 1211) связана с пропуском или поздним ведением препарата (таб. 5).

Таблица 5

Ошибки при введении анти-D иммуноглобулина (Bolton-Maggs P.H. et al., 2013)

Вид ошибки	Кто допустил ошибку?			Всего
	медсестра/ акушерка	лаборатория	врач	
Неведение или введение анти-D Ig с опозданием	526	61	22	609
Анти-D Ig введен RhD-положительной женщине	153	118	9	280
Анти-D Ig введен женщине с анти-D антителами	64	44	0	108
Анти-D Ig введен матери, младенец которой имел резус-отрицательную кровь	14	47	0	61
Анти-D Ig введен не той пациентке	47	0	2	49
Введена неправильная доза анти-D Ig	16	36	2	54
Ошибки хранения анти-D Ig	22	26	2	50
Всего	842	332	37	1211
%	69,5	27,5	3	100

Большинство (842/1211; 69,5%) оплошностей произошло по вине медсестры или акушерки. Величина ущерба, нанесенная в результате недосмотра при введении анти-D Ig, оценена не была. Однако было найдено 12 упоминаний о мертворождении и 22 сообщения о смерти новорожденных (всего 34) от резус-изоиммунизации за период с 2001 по 2010 год.

В связи с тем, что в Москве аналогичные исследования не проводились, во избежание самых распространенных ошибок при иммунопрофилактике, от которых могут пострадать беременные и новорожденные, рекомендуем использовать данные указанных зарубежных авторов [56].

Пренатальное определение резус-фактора плода

Рутинные инвазивные вмешательства, применяемые в пренатальной диагностике, включая амниоцентез и кордоцентез, связаны с риском потери плода [7, 20, 36, 41]. В 1997 году впервые в плазме беременной женщины была определена циркулирующая ДНК эмбриона, что привело к созданию неинвазивных методов пренатальной диагностики, направленных на выявление патологии плода и различных осложнений беременности [14, 24, 25].

Фетальная ДНК (фДНК) появляется в кровотоке матери уже на первом месяце беременности и составляет лишь 3–5% от всех циркулирующих в крови

беременной внеклеточных ДНК. Это значительно затрудняет задачу исследователя при определении специфичных плодных локусов. Но современные молекулярно-генетические методы благодаря применению полимеразной цепной реакции позволяют выделить фДНК для неинвазивной пренатальной диагностики в режиме реального времени [13, 23, 24].

Так, набор «Тест-RHD» предназначен для определения резус-фактора плода, начиная с 10-й недели гестации у беременных с резус-отрицательной кровью, для выявления риска развития резус-конфликта и его обоснованной профилактики. Для выполнения анализа необходима кровь беременной. Взятие анализа абсолютно безопасно для будущей мамы и ребенка.

Сложная система генов группы крови Rh имеет многочисленные варианты. Существуют различные гаплотипы, в которых ген RHD представлен полностью или частично. В случае неполных фенотипов RhD несколько или большинство экзонов гена RHD отсутствуют, однако ряд эпитопов RhD все же экспрессируется. Современные подходы к определению резус-фактора плода подразумевают тестирование как минимум трех экзонов резус-фактора – 7, 10 и 4 / 5 / 6. Подобная технология позволяет значительно снизить вероятность получения ложно-положительного результата при наличии псевдо-гена резус-фактора, а также повысить чувствительность метода за счет тестирования дополнительного маркера, что важно из-за низкой концентрации фДНК.

Получение крови для анализа

Забор крови для анализа проводится у беременных при сроке не менее 10 недель гестации, выполняется стандартно в соответствии с правилами асептики и антисептики. Для анализа необходимо не менее 8-10 мл крови.

При использовании пробирок с раствором CPDA в качестве антикоагулянта (содержит лимонную кислоту, фосфат натрия, декстрозу, аденин) допускается транспортировка цельной крови в течение 2 суток с исключением заморозки и прогрева выше +20°C. При использовании EDTA (содержат антикоагулянт этилендиаминтетраацетат [EDTA-K2 или EDTE-K3]) следует отделить плазму в течение 3-4 часов с момента взятия крови.

Получение и хранение плазмы крови для анализа

Пробирку с кровью необходимо центрифугировать 10-15 мин при 2000-3000 g, после чего аккуратно отобрать верхний слой плазмы и перенести его в отдельную одноразовую пробирку, избегая попадания в материал сгустков

лейкоцитов и слоев с эритроцитами. Нужно отобрать не менее 2 мл плазмы для каждого анализа.

Образец плазмы должен быть доставлен в лабораторию в течение 48 часов после взятия материала. Рекомендуется максимально ускорять доставку и осуществлять ее на льду или в термоконтейнерах при температуре минус 20°C.

Условия хранения плазмы крови

Длительность хранения плазмы крови в зависимости от температурных условий:

- ✓ при температуре не выше 2–8 °С – в течение 5 суток;
- ✓ при температуре не выше минус 20°C – в течение месяца;
- ✓ при температуре минус 70 °С – длительно.

Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала. Запрещается брать в работу гемолизированную и хилезную кровь, так как при постановке анализа таких образцов могут получиться недостоверные результаты.

Рекомендуемые формы выдачи результатов

Результаты можно интерпретировать корректно только при условии выполнения всех требований инструкции и рекомендаций, изложенных выше.

В случае если ген резус-фактора выявлен в плазме резус-отрицательной беременной женщины, выдается заключение вида: «Ген-резус-фактора выявлен. С вероятностью 99% резус-фактор плода положительный»

В случае если ген резус-фактора не выявлен в плазме резус-отрицательной беременной женщины, выдается заключение вида: «Ген-резус-фактора не выявлен. С вероятностью 99% резус-фактор плода отрицательный».

Экономическая эффективность пренатального определения резус-фактора плода

Пренатальное определение резус-фактора плода у женщины с резус-отрицательной кровью значительно снижает расходы на ведение беременности [23, 25-27, 32]. Так, если беременная вынашивает ребенка с резус-отрицательной кровью (в 15% наблюдений), ей не требуются анализы по определению титра антител, а также назначение иммуноглобулина для профилактики резус-конфликта.

Таким образом, пренатальное определение резус-фактора плода экономит либо бюджетные деньги, либо средства страховых компаний на ведение беременных. Последние, в свою очередь, получают «адресную» помощь при профилактике резус-конфликта – только в случае необходимости [28-30].

Программы по неинвазивному тестированию успешно внедрены во многих западных странах, демонстрируя свою экономическую эффективность. Например, во Франции ведение и профилактика резус-конфликта при беременности ребенком с резус-положительной кровью стоит 275 евро, резус-отрицательной – 196 евро; в то же время, цена самого анализа по определению резус-фактора плода составляет 70 евро [23]. Рутинное пренатальное определение резус-фактора плода рекомендовано NICE (National institute for health and care excellence) в Великобритании и определяется двумя стандартами:

- ✓ Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative [57];
- ✓ High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype [25].

При этом экономия средств на ведение беременных с резус-отрицательной кровью составляет 493 000-762 000 фунтов стерлингов на 100 000 беременностей [25]. В Австралии пренатальное определение резус-фактора плода помогает экономить 1,5 миллиона американских долларов в год при общей рождаемости примерно 300 000 детей в год [26].

Алгоритм ведения беременных с резус-отрицательной кровью после определения резус-фактора плода

Сегодня фетальные скрининговые программы, направленные на уменьшение излишней дородовой анти-Rh-иммунопрофилактики, внедрены в клиническую практику многих стран. Учитывая международный опыт, мы рекомендуем у беременных с Rh-отрицательной кровью использовать следующий алгоритм ведения (рис. 13).

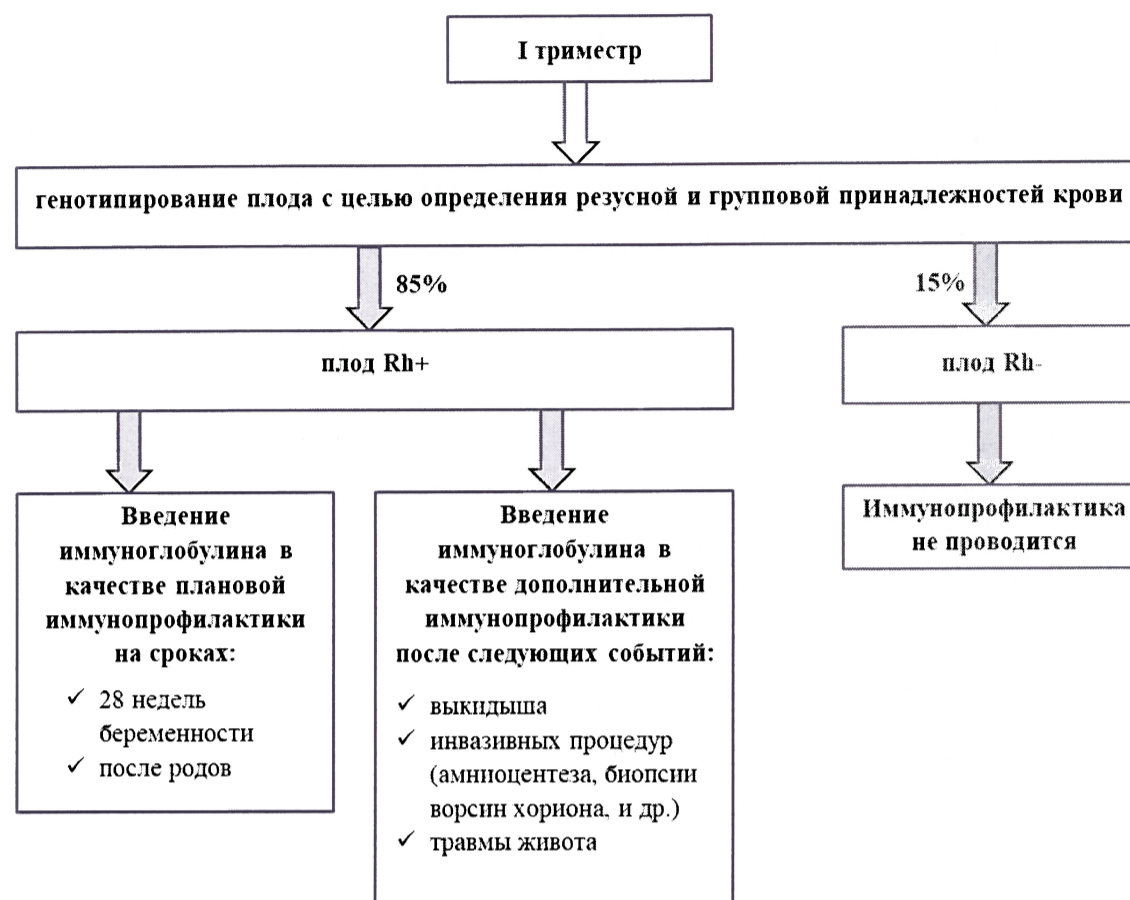


Рис. 13. Алгоритм ведения беременных с резус-отрицательной кровью после генотипирования плода

В I триместре выполняется генотипирование плода с целью определения резусной и групповой принадлежностей крови (предположительно, у 85% кровь будет резус-положительной). На сроке 28 недель беременности и после родов проводится иммунопрофилактика в плановом порядке.

Если беременность заканчивается спонтанным или индуцированным выкидышем, или женщине выполняют инвазивные процедуры (биопсию ворсин хориона, амниоцентез и др.), либо она получает травму живота, то иммунопрофилактику проводят после указанного события в дозах, соответствующих сроку, и после родов. У 15% беременных плодом, имеющим отрицательный резус, иммунопрофилактика не проводится.

Профилактика резус-изоиммунизации

Ниже подробно изложены мероприятия по профилактике резус-иммунизации и последовательность их выполнения у беременных и рожениц, а также представлена оценка эффективности иммунопрофилактики.

К мерам неспецифической профилактики относятся [58]:

1. сохранение первой беременности у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;
2. предотвращение переливания пациенткам любых компонентов донорской крови без учета резус-принадлежности крови донора.

Последовательность мероприятий по специфической антенатальной профилактике у беременных с резус-отрицательной кровью при отсутствии изоиммунизации [58-63]:

1. После первого визита в женскую консультацию у беременной определяется групповая и резус принадлежности крови. При выявлении или подтверждении резус-отрицательной принадлежности проводится анализ по оценке наличия и титра анти-Rh-антител, а также определение групповой и резус принадлежностей крови отца. Если резус-принадлежность отца отрицательная, беременность ведется как неосложненная, профилактика резус-изоиммунизации не показана.
2. При отсутствии резус-изоиммунизации у матери и при резус-положительной или неизвестной принадлежности крови отца каждые 4 недели проводятся скрининговые исследования крови матери на наличие анти-Rh-антител вплоть до 28 недели беременности (рис. 14).
3. В случае отсутствия резус-изоиммунизации у беременной при сроке 28 недель выполняется антенатальная профилактика – внутримышечное введение одной дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина (1250-1500МЕ – 250-300 мкг) [1b]. Если профилактика не была осуществлена в 28 недель, она проводится в ближайшее время при любом сроке беременности.
4. Антирезус-гаммаглобулин в качестве дополнительной профилактики резус-изоиммунизации вводится во время осложненной беременности (в I триместре введение 625 МЕ [125 мкг], во II и III триместре – 1250-1500 МЕ [250-300 мкг]) сразу после наступления следующих событий:
 - ✓ начавшегося выкидыша;
 - ✓ проведения инвазивных процедур (биопсии хориона, амниоцентеза, кордоцентеза и пр.);
 - ✓ наложения швов на шейку матки (при истмико-цервикальной недостаточности);
 - ✓ инструментального удаления плацентарной ткани при пузырном заносе;
 - ✓ травмы брюшной полости;

✓ редукции эмбриона после ЭКО.

5. Если вышеуказанное событие произошло на ранних сроках беременности, и сразу был введен анти-Rh(D)-иммуноглобулин, то плановая антенатальная профилактика в 28 недель также проводится [С]. Далее анти-Rh(D)-иммуноглобулин вводится в течение 72 часов после родов, если родившийся ребенок имеет резус-положительную кровь.
6. В течение 12 недель после антенатального введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в крови могут быть обнаружены следовые уровни анти-Rh-антител. В связи с возможностью получения ложно-положительных результатов скрининговые исследования на антитела не выполняются.

Меры по специфической постнатальной профилактике у рожениц с резус-отрицательной кровью при отсутствии изоиммунизации [21, 58]:

1. После родов показано определение групповой и резус принадлежностей крови новорожденного. Если резус принадлежность отрицательная, специфическая профилактика резус-изоиммунизации не проводится.
2. При резус-положительной принадлежности крови новорожденного в течение двух часов после родов роженице внутримышечно вводится анти-Rh(D)-иммуноглобулин в дозе 1500 МЕ (300 мкг) в [1В]. Если по каким-либо причинам постнатальная профилактика не осуществлена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина вплоть до 10-х суток послеродового периода [С].

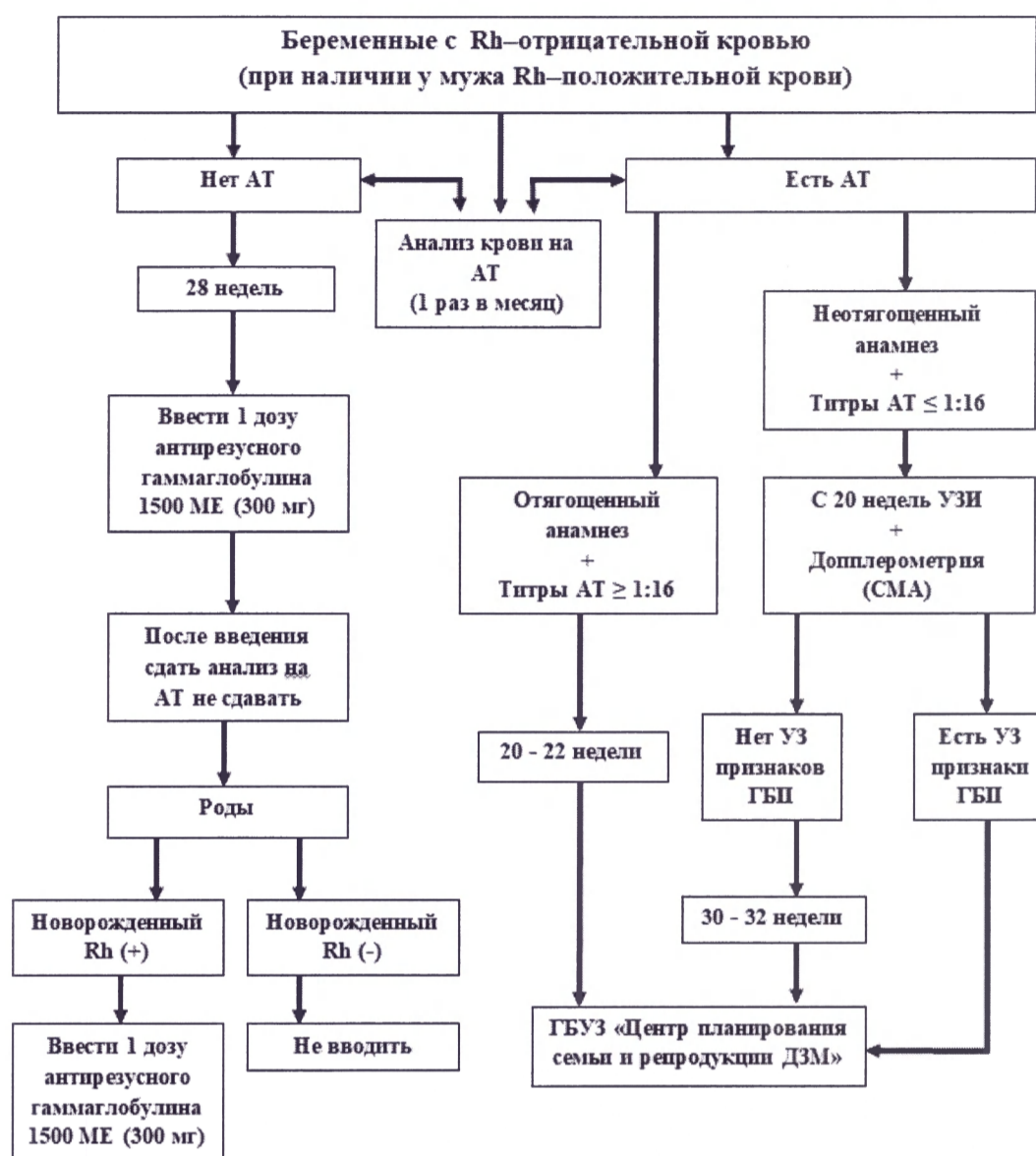
Оценка эффективности профилактики резус-изоиммунизации

Для оценки эффективности выполненной профилактики резус-изоиммунизации через 6-12 месяцев после родов определяется наличие и титр анти-Rh-антител. Отсутствие антител указывает на эффективность проведенной профилактики. Вероятность возникновения резус-изоиммунизации через 6-12 месяцев после родов при комбинированном антенатальном и постнатальном введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина снижается в 100 раз [С].

Препараты антирезус-гаммаглобулина для беременных с резус-отрицательной кровью без явлений сенсibilизации

Существующий отечественный иммуноглобулин человека анти-резус Rh₀(D), применяемый в России с 80-х годов, не стандартизирован, в связи с этим с целью антенатальной профилактики до сих пор используются иммуноглобулины зарубежных производителей [58].

Рис. 14. Алгоритм оказания медицинской помощи беременным с Rh–отрицательной кровью и резус–сенсбилизацией



Информация для пациентки

Женщины с резус-отрицательной принадлежностью крови должны быть информированы о целесообразности сохранения первой беременности и необходимости профилактики резус-изоиммунизации путем введения антирезус-иммуноглобулина после родов, абортс и внематочной беременности.

При планировании беременности женщине с резус-отрицательной принадлежностью крови важно знать резус принадлежность крови отца ее будущего ребенка. Все неиммунизированные беременные с резус-отрицательной кровью должны быть осведомлены о необходимости профилактического введения анти-Rh₀(D) иммуноглобулина после

диагностических инвазивных процедур, в 28 недель беременности и после родов.

Женщины с резус-отрицательной принадлежностью крови должны знать о возможном неинвазивном определении резус-генотипа плода, начиная с 10 недели гестации. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет снизить затраты на ведение беременных с резус-отрицательной кровью, избежать многократного обследования, включающего скрининговое определение резус-антител и УЗИ, а также обеспечить целевое введение анти-резусного иммуноглобулина - только при наличии резус-положительного генотипа плода.

Резус-изоиммунизированным женщинам с отягощенным анамнезом (гибелью плодов/новорожденных от ГБ) необходимо знать о возможности селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом в программе ЭКО после определения фенотипа крови мужа и ПГД.

Приложение 1

Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций

Качество научных доказательств: градация по уровням	
1a	Доказательства, полученные из систематических обзоров (мета-анализов) рандомизированных контролируемых исследований
1b	Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований
2a	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации
2b	Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай-контроль»)
3	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описание случаев)
4	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов, мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов
Надежность клинических рекомендаций: градация по категориям	
A	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
C	Рекомендации основываются, главным образом, на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте

Список литературы

1. Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: 2013. – 143 с. 3
2. Михайлов А.В., Иванов Д.О. — Санкт-Петербург: ИД «Петрополис», 2015. — 1272 с.
3. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии // Гинекология. – 2017. – № 1 (19). – С. 8-9.
4. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Триада-Х, 2004. – 191с.
5. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. — Санкт-Петербург: изд-во Н-Л, 2012.
6. Коноплянников А.Г, Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: с. 324-334
7. Мамедалиева Н.М., Шарипбаева Н.Т., Данияров Н.Н., Джиджилава Г.М.. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с резус-сенсбилизацией. Вестник КазНМУ. 2015; 1: 18-21.
8. Иванова А.В., Захарова С.Ю., Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Генералов А.Е. Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 1: 44-48.
9. Иванова А.В., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 1: 42-45.
10. Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В., Кропмаер К.П., Цыганкова О.Ю. Совершенствование алгоритма ведения беременных с резус-иммунизацией: диагностические аспекты. Мать и дитя в Кузбассе. 2017; 4(71): 43-47.
11. Савельева Г.М., Адамян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Коноплянников А.Г., Тетруашвили Н.К., Михайлов А.В., Филиппов О.С. Резус-сенсбилизация. гемолитическая болезнь плода Клинические

- рекомендации (протокол). Письмо Минздрава от 18 мая 2017 г. № 15-4/10/2-3300 Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 3-S. С. 441-454.
12. McCauley C.J., Morris K., Maguire K.. A review of maternal alloimmunisation to Rh D in Northern Ireland. *Transfus Med.* 2017; 27(2): 132-135. doi: 10.1111/tme.12387. Epub 2017 Jan 19.
 13. Fung KF.K., Eason E. No. 133-Prevention of Rh Alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40(1): e1-e10. doi: 10.1016/j.jogc.2017.11.007.
 14. Fasano R.M. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1): 28-34. doi: 10.1016/j.siny.2015.10.006.
 15. Beserra A.H., Artmann E., Santos M.C. RhD alloimmunization in pregnant women in Rio de Janeiro State, Brazil: perspectives and challenges. *Cad Saude Publica.* 2016; 32 (11): e00005516. doi: 10.1590/0102-311X00005516.
 16. Díaz-Solano D., Fuenmayor J., Montaña R.F.. Enhanced opsonisation of Rhesus D-positive human red blood cells by recombinant polymeric immunoglobulin G anti-G antibodies. *Blood Transfus.* 2018; 16 (2): 200-208. doi: 10.2450/2017.0176-16.
 17. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(2): e57-e70. doi: 10.1097/AOG.0000000000002232.
 18. Delaney M., Matthews D.S. Hemolytic disease of fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programme.* - 2015. - Dec. 5. 2015 (1): 146-151
 19. Zonneveld R., Kanhai H.H., Lamers M., Brand A., Zijlmans W.R., Schonewille H. D antibodies in pregnant women in multiethnic Suriname: the observational RheSuN study. *Transfusion.* 2017; 57(10): 2490-2495. doi: 10.1111/trf.14235.
 20. Белуга М.В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2012; 1: 24-29.
 21. Курцер М.А., Конопляников А.Г. Профилактика гемолитической болезни. *Вестник РГМУ.* 2008; 6: 43-47.
 22. Приказ департамента здравоохранения города Москвы от 05.06.2014 г № 525 «О дальнейшем совершенствовании оказания акушерско-

гинекологической медицинской помощи в городе Москве». <http://moskva.gov.ru/doc/8897>

23. Laget L., Izard C., Durieux-Roussel E., Gouvitsos J., Dettori I., Chiaroni J., Ferrera-Tourenc V. Relevance and costs of RHD genotyping in women with a weak D phenotype. *Transfus Clin Biol.* 2018 Jun 1. pii: S1246-7820 (18) 30055-7. doi: 10.1016/j.tracli.2018.05.001.
24. Clausen F.B., Rieneck K., Krog G.R., Bundgaard B.S., Dziegiel M.H. Noninvasive Antenatal Screening for Fetal RHD in RhD Negative Women to Guide Targeted Anti-D Prophylaxis. *Methods Mol Biol.* 2019;1885:347-359. doi: 10.1007/978-1-4939-8889-1_23.
25. Saramago P., Yang H., Llewellyn A., Palmer S., Simmonds M., Griffin S. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal Rhesus D genotype to guide antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin: a cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2018 Oct;125(11):1414-1422. doi: 10.1111/1471-0528.15152.
26. Gordon L.G., Hyland C.A., Hyett J.A., O'Brien H., Millard G., Flower R.L., Gardener G.J. Noninvasive fetal RHD genotyping of RhD negative pregnant women for targeted anti-D therapy in Australia: A cost-effectiveness analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Dec;37(12):1245-1253. doi: 10.1002/pd.5176.
27. Haimila K., Sulin K., Kuosmanen M., Sareneva I., Korhonen A., Natunen S., Tuimala J., Sainio S. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women - outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Oct;96(10):1228-1233. doi: 10.1111/aogs.13191. Epub 2017 Aug 18.
28. Dündar Yenilmez E., Kökbaş U., Kartlaşmış K., Kayırm L., Tuli A. A new biosensor for noninvasive determination of fetal RHD status in maternal blood of RhD negative pregnant women. *PLoS One.* 2018 Jun 6;13(6):e0197855. doi: 10.1371/journal.pone.0197855.
29. Manfroi S., Calisesi C., Fagiani P., Gabriele A., Lodi G., Nucci S., Pelliconi S., Righini L., Randi V. Prenatal non-invasive foetal RHD genotyping: diagnostic accuracy of a test as a guide for appropriate administration of antenatal anti-D immunoprophylaxis. *Blood Transfus.* 2018 Nov;16(6):514-524. doi: 10.2450/2018.0270-17. Epub 2018 Apr 9.

30. Sørensen K., Kjeldsen-Kragh J., Husby H., Akkök Ç.A. Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018 Sep;78(5):411-416. doi: 10.1080/00365513.2018.1475681.
31. Seeho S.K., Burton G., Leigh D. et al. The role of preimplantation genetic diagnosis in the management of severe rhesus alloimmunization: first unaffected pregnancy: case report. *Hum. Reprod.* 2005; 3 (20): 697-701.
32. Crowther C., Middleton P., McBain R. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 2.
33. Шейбак Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2015; 1: 134-138.
34. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar; 131 (3): e82-e90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002528.
35. Абдрахманова Л.Р., Токтарова О.А., Ситарская М.В., Мусина Д.М. Анализ результатов ультразвукового доплерометрического исследования — кровотока в средней мозговой артерии у плода при резус-иммунизации. *Практическая медицина.* 2015; 4 (89): 7-9.
36. Ghesquière L., Garabedian C., Coulon C., Verpillat P., Rakza T., Wibaut B., Delsalle A., Subtil D., Vaast P., Debarge V. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 May;47(5):197-204. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.02.001. Epub 2018 Feb 21.
37. Babović I., Plešinac S., Radojičić Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol.* - 2015;42(6):792-796
38. Garabedian C., Vaast P., Behal H. et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.*- 2015; 192:27-30
39. Dodd J.M., Andersen C., Dickinson J.E., Louise J., Deussen A., Grivell R.M., Voto L., Kilby M.D., Windrim R., Ryan G. Fetal middle cerebral artery Doppler

- to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar;51(3):306-312. doi: 10.1002/uog.18807.
40. Ghesquière L., Houfflin-Debarge V., Behal H., Coulon C., Subtil D., Vaast P., Garabedian C. Should optimal timing between two intrauterine transfusions be based on estimated daily decrease of hemoglobin or on measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity? *Transfusion.* 2017 Apr; 57(4):899-904. doi: 10.1111/trf.13980. Epub 2017 Mar 14.
 41. Zwiers C., Oepkes D., Lopriore E., Klumper F.J., de Haas M., van Kamp I.L. The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization. *Prenat Diagn.* 2018 Nov;38(12):943-950. doi: 10.1002/pd.5355. Epub 2018 Sep 27.
 42. Girault A., Friszer S., Maisonneuve E., Guilbaud L., Cortey A., Jouannic J.M. Intrauterine blood transfusion: Status report of 4years of practice in France (2011-2014). *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017 Feb;46(2):119-124. doi: 10.1016/j.jogoh.2016.09.001.
 43. McCarthy W.A., Popek E.J. Persistence of Villous Immaturity in Term Deliveries Following Intrauterine Transfusion for Parvovirus B19 Infection and RhD-associated Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Pediatr Dev Pathol.* 2017 Nov-Dec;20(6):469-474. doi: 10.1177/1093526617698598. Epub 2017 Mar 15.
 44. Al-Riyami A.Z., Al-Salmani M., Al-Hashami S.N., Al-Mahrooqi S., Al-Marhoobi A., Al-Hinai S., Al-Hosni S., Panchatcharam S.M., Al-Arimi Z.A. Intrauterine Fetal Blood Transfusion: Descriptive study of the first four years' experience in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018 Feb;18(1):e34-e42. doi: 10.18295/squmj.2018.18.01.006.
 45. Lindenburg I., Smits-Wintjens V.E., van Klink J.M. et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 2012. - 206 (2):141-149
 46. Lindenburg I.T., van Kamp I.L., Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther.* – 2014; 36(4): 263-271

47. Deka D., Dadhwal V., Sharma A.K. et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet.* - 2016; 293(5): 967-973
48. Конопляников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: дисс. ...докт. мед. наук. — Москва, 2009 г. — 243 с.
49. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 1.11.2012 об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). <http://base.garant.ru/70352632/>
50. Клинический протокол Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2017 г. N 15-4/10/2-330. О направлении клинических рекомендаций (протокола) «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода». <http://docs.cntd.ru/document/456085287>
51. Shen R., Sandler S.G. Transfusion medicine illustrated. Miscounting even one lymphocyte in the Kleihauer-Betke (acid-elution) assay can result in overdosing Rh immune globulin. *Transfusion.* 2015; 55(9): 2069. doi: 10.1111/trf.13056.
52. Szychalska J., Uhrynowska M., Pyl H., Klimczak-Jajor E., Kopec I., Peciakowska M. et al. Standardization of the quantitative flow cytometric test with anti-D antibodies for fetomaternal hemorrhage in RhD negative women. *Ginekol Pol.* 2015; 86 (7): 486-93.
53. Girard M., Marchand F., Uch R., Bretelle F. Trauma and pregnancy: Is the Kleihauer-Betke test really useful? *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2017; 45 (11): 584-589. doi: 10.1016/j.gofs.2017.08.009.
54. Lebrun B., Jacquemyn Y. Usefulness of maternal fetal red blood cell count in rhesus-positive pregnant women. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018; 35(3): /j/hmbci.2018.35.issue-3/hmbci-2018-0028/hmbci-2018-0028.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0028.
55. Kleihauer E., Braun H., Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin. Wochenschr.* 1957; 12 (35): 637-638.
56. Bolton-Maggs P.H., Davies T., Poles D., Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to

the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG*. 2013 Jun;120(7):873-8.
doi: 10.1111/1471-0528.12175.

57. Chilcott J., Tappenden P., Lloyd Jones M., Wight J., Forman K., Wray J., Beverley C. The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative. *BJOG*. 2004 Sep;111(9):903-7.
58. Савельева Г.М., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Конопляников А.Г., Латышкевич О.А., Сонголова Е.Н. 50 лет иммунопрофилактике резус-иммунизации: на страже перинатальной заболеваемости и младенческой смертности (исторический экскурс). *Акушерство и гинекология*. 2018; 12: 177-83.
59. Bennardello F., Curciarello G. Survey of the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. *Blood Transfus.*- 2013; 11: 518-527
60. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G. et al. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. – *Blood Transfus.*- 2015; 13: 109-134
61. Karanth L., Jaafar S., Kanagasabai S. et al. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3
62. Fyfe I., Ritchy M., Taruc C. et al. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. *Pregnancy and Childbirth*. 2014; 14:411-416
63. Qureshi H., Massey E., Kirwan D. et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn.- *Transfusion medicine*.- 2014.-24: 8-20.

Рецензия

*заведующего кафедрой акушерства и гинекологии N2 ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, академика РАН,
доктора медицинских наук, профессора,*

Стрижакова Александра Николаевича

*на учебное пособие для врачей «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая
болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения
младенческой заболеваемости и смертности»*

Проблема сохранения здоровья плода при осложненном течении беременности является одной из важнейших в современном акушерстве. Существенное расширение представлений о периоде внутриматочного развития плода человека явилось основой для перинатальной медицины, основные задачи которой заключаются в ранней диагностике и лечении патологических состояний плода. Одной из актуальных проблем в перинатологии сегодня является профилактика, диагностика и лечение гемолитической болезни плода.

Не смотря на низкий процент заболеваемости, лечение гемолитической болезни плода за рубежом находится на высоком уровне: имеются специализированные центры, оснащенные оборудованием для проведения внутриутробного переливания крови, которое является основной лечебной манипуляцией при данном заболевании. Подобная операция является рутинной за рубежом. В нашей стране до настоящего времени метод ВПК не получил достаточного распространения.

Кроме использования эффективных лечебных мероприятий, в экономически развитых странах решена проблема профилактики ГБПиН благодаря хорошо организованной иммунизации. В нашей стране данный вопрос актуален до настоящего времени. Сегодня особое внимание уделяется развитию новейших профилактических технологий при ГБПиН. Активно внедряется неинвазивное определение резус-генотипа плода. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет снизить затраты на ведение беременных с резус-отрицательной кровью. В последнее время широкое распространение получило проведение преимплантационной генетической диагностики эмбриона. Не стоит забывать, что затраты на осуществление профилактики резус-изоиммунизации существенно ниже, чем стоимость лечения ГБПиН. Все вышеперечисленное подчеркивает актуальность данного методического пособия, в котором раскрыты указанные темы.

В работе проведен анализ и сформирован современный диагностический алгоритм обследования беременных при ГБП с использованием высокоинформативных методов. На основании алгоритма определены тактические подходы, объем и показания к проведению кордоцентеза на основании параметров доплерометрического исследования максимальной

