

**ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ,
ОСЛОЖНЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПЛОДА, С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИУТРОБНОГО
ВНУТРИСОСУДИСТОГО ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

**THE EXPERIENCE OF MANAGING
PREGNANCIES, COMPLICATED BY
HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS
USING PRENATAL INTRAVASCULAR
BLOOD TRANSFUSION**

Шаповалова Ольга Александровна
к.м.н., врач акушер-гинеколог

Shapovalova Olga Alexandrovna
Ph. D. in medical science, Obstet. Gynecol.

Хорольский Вадим Александрович
к.м.н., врач акушер-гинеколог

Khorolskiy Vadim Alexandrovich
Ph. D. in medical science, Obstet. Gynecol.

Лебедеенко Елена Сергеевна
к.м.н., врач акушер-гинеколог

Lebedenko Elena Sergeevna
Ph. D. in medical science, Obstet. Gynecol.

Туриченко Ольга Витальевна
к.м.н., врач ультразвуковой диагностики

Tyrichenko Olga Vitalevna
Ph. D. in medical science, doctor of ultras. diagn.

Гаряева Татьяна Хайдаровна
врач акушер-гинеколог

Garyaeva Tatyana Haidarovna
Obstet. Gynecol.

Золотова Тамара Борисовна
врач акушер-гинеколог

Zolotova Tamara Borisovna
Obstet. Gynecol.

Солнцева Алина Витальевна
клинический ординатор

Solntseva Alina Vitalievna
clinical resident

Краевая клиническая больница №2
Город Краснодар
Российская Федерация

Regional clinical hospital №2
city of Krasnodar
Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Цель: Оценить опыт ведения беременных с резус-сенситизацией по Rh-системе, особенности родоразрешения и течения раннего неонатального периода в условиях перинатального центра третьего уровня за 2017-2018 гг.

SUMMARY

Aim: The purpose of the paper is to assess the experience of managing pregnant women with Rh sensitization according to the Rh system, the features of delivery and the course of the early neonatal period in the conditions of the perinatal center of the third level for 2017-2018.

Материалы и методы:

Проспективно обследовано 47 пациенток с резус-иммунизацией и с выявленным анемическим синдромом у плода в сроках гестации от 20 до 32 нед, что потребовало проведения его внутриутробной коррекции. Для диагностики анемии у плода применяли доплерометрическую оценку максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА).

Materials and methods:

47 patients with Rhesus immunization with a detected anemic syndrome in the fetus were prospectively examined in gestational periods from 20 to 32 weeks, which required an intrauterine correction. To diagnose fetal anemia, a doplerometric assessment of the maximum systolic blood flow velocity (MSBF) in the middle cerebral artery (MCA) was used.

Результаты:

Раннее выявление анемического синдрома у плода позволяет своевременно провести внутриутробное лечение, что значительно

Results:

Early detection of anemic syndrome in the fetus allows timely intrauterine treatment, which significantly improves

улучшает перинатальные исходы, выживание новорожденных достигает 90%.

Заключение:

Своевременное выявление ГБ плода позволяет оказать ему адекватную помощь и пролонгировать беременность до 33-34 недель, что способствует предотвращению рождения глубоко недоношенных детей.

Ключевые слова:

максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии (МССКСМА), гемолитическая болезнь плода (ГБП) внутриутробное переливание крови (ВПК)

perinatal outcomes, the survival of newborns reaches 90 %.

Conclusion:

The timely detection of fetal hypertension allows to provide adequate assistance and prolong pregnancy to 33-34 weeks, which helps to prevent the birth of deeply premature babies.

Keywords:

maximum systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery (MSBFMCA), fetal hemolytic disease (FHD), intrauterine blood transfusion (IBT)

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема резус-конфликта по Rh системе. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН) представляет собой состояние, характеризующееся снижением продолжительности жизни эритроцитов плода, вызванным выработанными матерью аллоспецифическими антителами, которые передаются плоду во время беременности. Антитела связываются с соответствующими антигенами группы крови на эритроцитах плода и вызывают гемолиз [1].

В Российской Федерации частота гемолитической болезни плода и новорожденных (ГБПН) не меняется в последние годы и составляет по разным данным от 0,1 до 2,5 %, а в структуре перинатальной заболеваемости и смертности (ПС) на нее приходится 9,9 % и 1,46 % от всех родившихся[2,3].

В 1957г. году E.Kleihaneretal., обобщив данные об этиологии и патогенезе ГБ, отметили, что проникновению антител способствуют самопроизвольное и искусственное прерывание беременности, отслойка плаценты до родов. Наиболее часто трансплацентарную трансфузию авторы наблюдали во время оперативного родоразрешения и при ручном отделении плаценты.

Патогенез развития гемолитической болезни изучен достаточно хорошо. Основным механизмом ГБПН является иммунологическая несовместимость матери с группой крови плода, приводящая к выработке материнских антител против одного или нескольких антигенов группы крови, находящихся на эритроцитах плода (RBC) [4]. Материнские IgG-антитела передаются через плаценту, попадают в кровообращение плода и связываются с эритроцитами плода. Эритроциты разрушаются, гемоглобин во внеклеточном пространстве превращается в непрямой билирубин. Анемия приводит к компенсаторному усилению работы костного мозга, продуцирующего молодые, незрелые формы эритроцитов. В результате в селезенке и печени формируются очаги

экстрамедуллярного кроветворения, что приводит к увеличению их размеров. Если баланс между производством и удалением эритроцитов становится слишком неблагоприятным для плода, может развиться тяжелая анемия. В наиболее прогностически неблагоприятных случаях портальная гипертензия и сниженный печеночный синтез альбумина приводят к снижению онкотического давления в плазме, отекам и асцитам. «Водянка плода» относится к состоянию широко распространенных выпотов и связанной с ними сердечной недостаточностью, смертью [5].

Выделяют следующие клинические формы ГБ: желтушная, анемическая, отечная и внутриутробная смерть плода. Для антенатального периода желтушная форма не является специфичной ввиду постоянного выведения билирубина через плацентарный кровоток. По степени тяжести анемию подразделяют:

- Легкая – дефицит гемоглобина в пределах 20 г/л по сравнению со средним значением для данного срока гестации;
- Умеренно-тяжелая – дефицит гемоглобина в пределах 20-70 г/л;
- Тяжелая – дефицит гемоглобина более 70 г/л [6].

Выявить признаки ГБП возможно уже с 18—20-й недель беременности [7]. Диагностика ГБП начинается со сбора анамнеза: резус принадлежность крови отца ребенка, паритет, особенности течения беременностей, случаев антенатальной гибели плодов в прошлом, рождение детей с гемолитической болезнью. Далее проводится оценка уровня и динамики изменения титра резус-антител в крови матери. Стоит отметить, что количество антител не коррелирует с внутриутробным состоянием плода. Однако их резкое повышение или снижение может косвенно свидетельствовать о неблагополучии у плода. Падение уровня антител может быть связано с прорывом плацентарного барьера и массивным проникновением IgG к плоду [8].

Кроме оценки уровня титра антител, для диагностики ГБП применяется УЗИ с обязательной оценкой церебрального кровотока в СМА.

Корреляционные исследования подтверждают, что использование неинвазивной доплеровской методики СМА в качестве суррогатного измерения для оценки анемии плода. Еженедельный мониторинг плода, такой как УЗИ и мониторинг сердечного ритма плода, также часто проводится)[5].УЗИ позволяет выявить увеличение размеров печени плода, при отечной форме определяется асцит, подкожный отек [9]. При плацентометрии основные критерии заболевания: утолщение плаценты (более 0,5 см), неоднородность ее структуры, наличие бугристых контуров (до 30 нед) [7]. Ультразвуковая доплерография для измерения пиковой систолической скорости (ПСС) в средней мозговой артерии (СМА) позволяет лучше контролировать заболевание, избегая инвазивных процедур для диагностики анемии плода [10]. При соответствии максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в СМА 1,2 МоМ повторное исследование проводят через 4 недели, при МССК 1,3 МоМ – через 2 нед, при МССК 1,4 МоМ повторное доплерометрическое исследование проводят через 7 дней. Когда ПСС СМА выше 1,5 кратных МоМ в двух измерениях, взятых с интервалом в 24 часа, если срок гестации менее 34 недели проводится внутриутробная гемотрансфузия, а если более 34 недель – ставится вопрос о досрочном родоразрешении.

Когда анемия плода прогрессирует от умеренной до тяжелой, проводится инвазивное тестирование с помощью кордоцентеза для определения группы крови и резус-фактора плода, показателей красной крови для выявления и оценки тяжести анемии, так же производится определение уровня билирубина, креатинина, общего белка, глюкозы. Если плод не достиг приемлемого гестационного возраста для родов, и уровень гематокрита составляет <30%, показано внутриматочное переливание.

Объем переливания, требующегося плоду, рассчитывается по формуле, предложенной L. Mandelbrot и соавторами (1988):

$$V = V_{\text{ФП}} \times (Ht_{\text{конечный}} - Ht_{\text{исходный}}) / Ht_{\text{ЭД}},$$

VФП – фето-плацентарный объем крови, определенный по номограмме, составленной К. Н. Nicolaides и соавторами (1987);

Ht плода конечный – значение гематокрита крови плода после переливания;

Ht плода исходный – значение гематокрита крови плода до переливания;

Ht – значение гематокрита в отмытых эритроцитах донора [11].

Внутриутробная гемотрансфузия выполняется путем введения иглы в пупочную вену с помощью ультразвукового наведения и инфузии эритроцитов на заданном уровне гематокрита. Процедура внутриутробного переливания сопряжена с риском побочных эффектов со стороны плода, таких как инфекция или разрыв плодных оболочек.

Широкое использование техники внутриматочной трансфузии привело к общей выживаемости 96,7%, достигнув 100% у негидропических плодов, получивших свое первое переливание через 28 недель.

После рождения новорожденные с диагностированной гемолитической болезнью должны находиться под длительным наблюдением, включающим постнатальное лечение: фототерапию, иммуноглобулиновую терапию, обменное переливание крови. Показания к фототерапии определяются в соответствии с общими значениями билирубина в сыворотке крови на конкретный почасовой возраст пациента, гестационным возрастом при рождении и наличием или отсутствием факторов риска гипербилирубинемии. Обменное переливание крови показано в двух случаях: а) высокие значения общего билирубина в сыворотке крови с использованием порогового значения, характерного для часового возраста пациента, гестационного возраста при рождении и наличия или отсутствия факторов риска гипербилирубинемии; и б) повышение общего уровня билирубина в сыворотке крови более 0,5 мг/дл в час несмотря на интенсивную фототерапию. Переливание эритроцитов показано в случаях

гиповолемического шока или в случаях, когда гипербилирубинемия и анемия умеренные [5].

Проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду позволяет пролонгировать беременность до 32-35 недель у 90% пациенток, что, в свою очередь, ведет к снижению числа рождения детей с низкой и экстремально низкой массой тела.

Несмотря на многочисленные работы по резус-сенсibilизации и ГБПН, показатели выявляемости и смертности от ГБ на протяжении последних лет остаются прежними. В связи этим *цель данной работы*: представление опыта ведения беременности с резус-сенсibilизацией, особенностей родоразрешения и течения раннего неонатального периода в условиях перинатального центра третьего уровня.

Материалы и методы

Наблюдение проводилось на базе Акушерского отделения патологии беременности №2 перинатального центра (ПЦ) Краевой клинической больницы №2 г. Краснодара. В ходе работы нами было проанализированы данные 47 беременных с 2017 по 2018г. с признаками гемолитической болезни плода и проведенным кордоцентезом. Ввиду того, что не все пациентки были родоразрешены в условиях ПЦ ККБ №2, группа наблюдения ко второму этапу уменьшилась до 32 пациенток.

Результаты и обсуждения

Все исследуемые пациентки имели одну или более беременностей в анамнезе. Ни в одном случае не была проведена специфическая профилактика ГБ путем введения антирезус у-гаммаглобулина после предшествующих беременностей. Все наблюдаемые имели в анамнезе от 1 до 8 беременностей, от 1 до 5 аборт. У 16 (34%) пациенток отмечено рождение детей с гемолитической болезнью, у 4-х (8.5%) антенатальная гибель плода в сроке 26-32 недели. Данные анализа репродуктивной функции представлены в таблице 1, из которой следует, что для пациенток было

характерно большое число беременностей в анамнезе, в том числе, неразвивающихся и закончившихся самопроизвольными выкидышами.

Таблица 1/Table 1

Показатели репродуктивной функции с резус-конфликтной беременностью

Indicators of reproductive function with Rh conflict of pregnancy.

Показатели репродуктивной функции	Частота (M+_m)
Количество беременностей	3+-0.5
Роды	2+-0.02
Кесарево сечение	0.3+-0.05
Артифициальный аборт	0.6+-0.03
Самопроизвольный выкидыш	0.5
Рождение детей в анамнезе с ГБН	0.5+-0.02
Аntenатальная гибель плода	0.1+-0.05

Из 47 беременных у 2-х пациенток по результатам кордоцентеза анемия у плода не выявлена и подтверждена Rh(-) отрицательная группа крови. У 23-х (51.1%) по результатам кордоцентеза подтверждена анемия тяжелой степени, у 5(11,1%) - легкой, у 5(11,1%) - средней тяжести. В 12 (26.7%) случаях выявлена отечная форма ГБ (рис. 1).

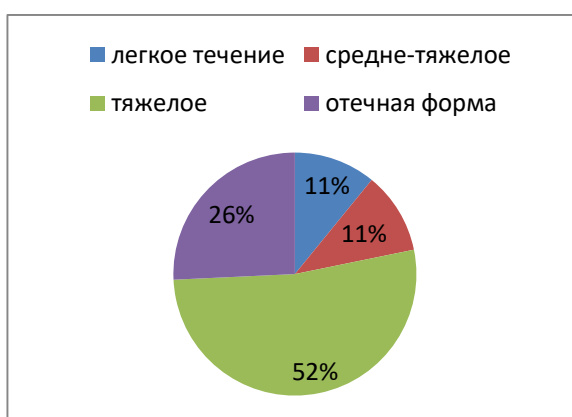


Рис.1. Соотношение степеней тяжести гемолитической болезни

Fig. 1.Theratiooftheseverityofhemolyticdisease

В таблице 2 представлены показатели гемограммы у 45 плодов с гемолитической болезнью различной степени тяжести на 18-32 неделе гестации.

Таблица 2/Table 2

Гемограмма у плодов с ГБ различной степени тяжести

Hemogram in fetuses with GB of varying severity

Показатели	Гемолитическая болезнь (группа наблюдений n=45)			
	Желтушная форма			Отечная форма n=12
	легкое течение n=5	средне-тяжелое течение n=5	тяжелое течение n=23	
Гемоглобин, г/л	123+-2	96+-0.6	62+-0.15	36+-0.3
Эритроциты, 10*12ст/л	3.5+-0.2	2.1+-0.04	1.7+-0.08	0.7+-0.02
Гематокрит, %	34+-2	28+-0.3	18+-0.5	10+-0.7

У наблюдаемых 45 беременных титр резус-антител варьировал от 1:64 до 1:65536 при подтвержденной ГБП. У одной пациентки титр антител сохранялся 1:16, что подтверждает отсутствие прямой корреляции роста титра антител и степени тяжести ГБ.

Среди УЗ-критериев ГБП в 100% случаях было выявлено повышение пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии, в 50% - гепатомегалия, в 26,7% - отечный синдром, в 11% - многоводие (рис. 2).

Рис. 2. УЗ-критерии гемолитической болезни плода

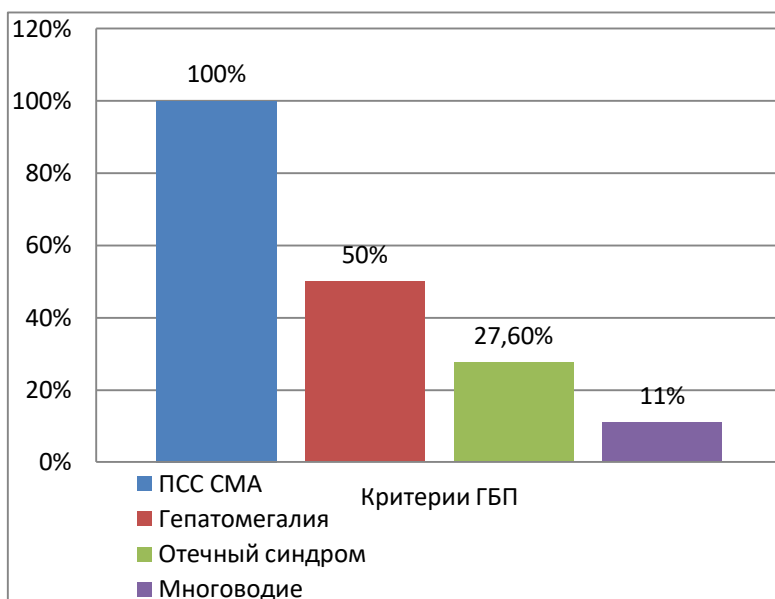


Fig. 2. Ultrasound criteria for hemolytic disease of the fetus

Всем 47 обследуемым кордоцентез выполнен с 18 по 31 неделю гестации. У 5-х при анализе гемограммы выявлена анемия легкой степени, что не потребовало ВПК. У всех остальных проведен кордоцентез с ВПК: у 10 – однократно, дважды у 12; трижды у 8; 4 раза у 4-х, 5 раз у 6-х. Лечение-диагностический кордоцентез проводился в сроках с 18 по 32 неделю. Внутриутробная гемотрансфузия выполнена у 10 беременных однократно, у 12- дважды, у 8 – трижды, у 4-х 4 раза. У 6 пациенток раннее развитие ГБП потребовало проведение 5 лечебных кордоцентезов (рис. 3). В среднем при анемии средней степени тяжести приходилось 2+-0.4 ВПК, тяжелой степени 2+-0.6 ВПК, при отечной форме 3+-0.25 ВПК.

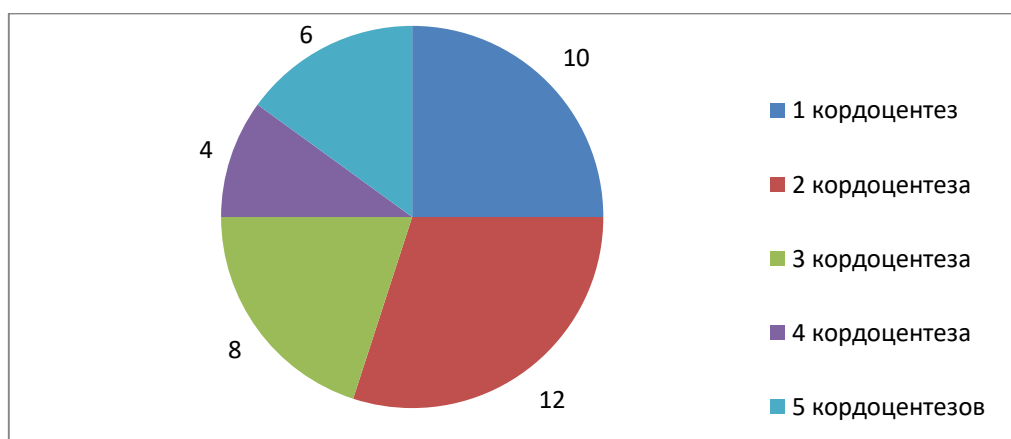


Рис. 3. Частота количества кордоцентезов среди беременных

Fig. 3. The frequency of cordocentesis among pregnant women

При проведении внутриутробной гемотрансфузии в 3-х случаях имело место развитие стойкой брадикардии у плода до 60 уд\мин, что потребовало проведения экстренного оперативного родоразрешения путем кесарева сечения. В одном случае (2.1%) на фоне отечной формы через 2-е суток после кордоцентеза произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и антенатальная гибель плода.

Методом родоразрешения у беременных с ГБ в основном было кесарево сечение – 26 кесарево из 32 родоразрешенных в условиях ПЦ ККБ№2 (81.25%), индуцированные роды через естественные родовые пути - 6 (18.75%). Средний срок гестации составил 33,45±1.96 недели. Средний вес плодов при рождении составил 2505,5±331,8 г при диапазоне от 1500 до 3200 г. Средние оценки по шкале Апгар составили 5-6 баллов.

20-ти (62,5%) новорожденным после рождения потребовалась гемотрансфузия. Трое новорожденных (9.37%) с тяжелой формой ГБ умерли на 1, 8, 12-е сутки на фоне присоединившегося ДВС-синдрома. После родоразрешения 28 новорожденных из 32 ребенка, переведены на 2-й этап выхаживания (87,5%) на 7-8 сутки после рождения, один новорожденный (3.12%) выписан в удовлетворительном состоянии домой.

Заключение

Согласно полученным результатам, увеличение МССК в СМА является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики анемического синдрома у плода, кордоцентез является определяющим в диагностике степени тяжести анемии с последующим решением вопроса о ВПК. Проведение ВПК во внутриутробном периоде является единственным эффективным методом лечения тяжелых форм ГБП, повышает выживаемость новорожденных до 90,62%. Прицельное обследование беременных с изосенсибилизацией по Rh-фактору с обязательным измерением ПСС в СМА позволяет своевременно выявлять анемический синдром у плода и оказать высокотехнологичную помощь ВПК. Внутриутробная гемотранфузия позволяет пролонгировать беременность до 33-35 недель, что способствует предотвращению рождения глубоко недоношенных детей.

Литература:

1. Rieneck K., Clausen F.B., Dziegiel M.H. Noninvasive Antenatal Determination of Fetal Blood Group Using Next-Generation Sequencing. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Oct 28;6(1):a023093. doi: 10.1101/cshperspect.a023093.
2. Айламазян, Э.К. Изоиммунизацияприбеременности. Э.К. Айламазян, Н.Г. Павлова. - С-Пб.:Н-Л,2012. - 27 с.
3. Курцер М.А. и др. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсибилизацией. Диагностика, лечение, профилактика: метод. письмо Минздравсоцразвития России № 15-4 /10/2-12699 от 16.12.2011.
4. Moise K.J. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. Semin Fetal Neonatal Med. 2008 Aug; 13(4):207-14.
5. Delaney M., Matthews D.C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 146-51. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.146.
6. ШабаловН.П. Неонатология. – М.: Медпресс-информ, 2004.
7. Дронова А.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и внутриутробной коррекции гемолитической болезни плода. Бюллетень медицинских интернет-конференций.Том 5. № 5 Изд.: Наука и инновации, Саратов, 2015, С. 623.

8. Авруцкая В.В., Гимбут В.С., Хлопонина А.В., Орлов А.В. Современные принципы ведения резусконфликтной беременности. Проблемы женского здоровья. Изд: Медиком, Москва, 2015. С. 48-56.
9. Sarah H.M., Hobbins C.J. Immune Fetal Hydrops. *Obstetric Imaging*. 2014; 124: 573–9.
10. Sanchez-Duran M.A., Higuera M.T., Halajdian-Madrid C., Aviles Garcia M. et al. Management and outcome of pregnancies in women with red cell isoimmunization: a 15-year observational study from a tertiary care university hospital. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Oct 15;19(1):356. doi: 10.1186/s12884-019-2525-y.
11. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. Изд.: Н-Л. Санкт-Петербург. 2012 г. С. 164.
12. Ткаченко Л. В., Костенко Т. И., Свиридова Н. И., Гриценко И. А. Профилактика резус-изоиммунизации беременных женщин. *Лекарственный вестник*. Издательство: Волгоградская медицинская палата (Волгоград), 2018, С. 27-29.
13. Бойко Н.В., Модель Г.Ю., Алехина В.И., Особенности адаптации новорожденных, перенесших внутриутробные гемотрансфузии, *Ж: Кубанский научный медицинский вестник*. Изд.: Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар), Том: 25, №3. 2018. С.34-39.
14. Захарова С.Ю., Иванова А. В. Динамика гематологических показателей и уровня эритропоэтина у детей первого года жизни, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору. *Ж: Лечение и профилактика*. Изд.: ЛДВ-групп. Москва. Том: 9. №1. 2019. С. 32-38.
15. Савельева Г.М., Адамян Л.В., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. и др. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2017. 14 с.