

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ КРОВЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОКАЗАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

У. У. Жабборов

Республиканский перинатальный центр, Ташкент, Узбекистан

**Таянч сўзлар:** резус-иммунизация, ҳомила гемолитик касаллиги (ХГК), алгоритм, перинатал парвариш даражаси.

**Ключевые слова:** резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода (ГБП), алгоритм, уровень оказания перинатальной помощи.

**Key words:** Rh-immunization, fetal hemolytic disease (GBP), algorithm, level of perinatal care.

В Республиканском Перинатальном Центре (РПЦ) с 2019 по 2021 год проведен анализ 650 беременных с резус-отрицательной кровью, которые родоразрешены за данное время. Из них 78 беременных были с резус-иммунизацией которые разделены на 2 группы. 1-группа 45 женщин которым вели традиционный антенатальный уход. 2-группа 33 женщины, которых вели по усовершенствованному алгоритму с использованием фетальных технологий. Методы обследования: титр резус-антител, УЗИ и доплерометрия для исследования пиковой скорости средней мозговой артерии (СМА) плода, пренатальное неинвазивное определение Rh-статуса плода и кордоцентез. Методы лечение: внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду и заменное переливание крови (ЗПК). Оценивались исходы беременности и перинатальные исходы. Исходя из позитивных исходов был создан алгоритм по ведению беременных с резус-отрицательной кровью в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи.

## ПЕРИНАТАЛ ПАРВАРИШ ДАРАЖАСИГА ҚАРАБ РЕЗУС МАНФИЙ КОНЛИ ҲОМИЛАДОРЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА БОШҚАРИШ АЛГОРИТМИ

У. У. Жабборов

Республика перинатал маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Республика Перинатал Марказида (РПМ) 2019 йилдан 2021 йилгача даволаниб чиккан, кони резус-манфий булган 650 та ҳомиладор аёл тахлиллари урганилди. Улардан 78 та ҳомиладор аёл резус-иммунизация билан бўлиб, уларни 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳга анъанавий антенатал парвариш олган 45 аёл, 2-гуруҳга эса, фетал технологиялардан фойдаланган ҳолда такомиллаштирилган алгоритм буйича олиб борилган 33та аёл киргизилди. Текшириш усуллари: хомиланинг ўрта мия артерияси (УМА)нинг энг юқори тезлигини ўрганиш, резус-антитела титри, УТТ ва доплерометрия, хомиланинг резус ҳолатини пренатал ноинвазив аниқлаш ва кордоцентез. Даволаш усуллари: ҳомилага бачадон ва киндик томир ичи орқали қон қуйиш ва чакалоқларга алмаштириб қон қуйиш. Ҳомиладорлик натижалари ва перинатал натижалар баҳоланди. Ижобий натижаларга асосланиб, перинатал парвариш даражасига қараб, резус-манфий қонга эга ҳомиладорларни бошқариш алгоритми яратилди.

## ALGORITHM OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH RH-NEGATIVE BLOOD DEPENDING ON THE LEVEL OF PERINATAL CARE

U. U. Jabborov

Republican Perinatal Center, Tashkent, Uzbekistan

In the Republican Perinatal Center (RPC) from 2019 to 2021, 650 pregnant women with Rh-negative blood who were delivered during this time were analyzed. Of these, 78 pregnant women were Rh-immunized, which were divided into 2 groups. 1-group of 45 women who received traditional antenatal care. 2-group of 33 women who were guided by an improved algorithm using fetal technologies. Examination methods: Rh-antibody titer, ultrasound and dopplerometry to study the peak velocity of the middle cerebral artery (SMA) of the fetus, prenatal noninvasive determination of the Rh status of the fetus and cordocentesis Treatment methods: intrauterine intravascular blood transfusion to the fetus and replacement blood transfusion (RPC). Pregnancy outcomes and perinatal outcomes were evaluated. Based on the positive outcomes, an algorithm was created for the management of pregnant women with Rh-negative blood, depending on the level of perinatal care.

**Введение:** Диагностика гемолитической болезни плода долгое время была основана только на анамнестических данных беременной и оценке суммарного титра резус-антител [1,2]. В последние десятилетия после внедрения в широкую врачебную практику ультразвуковой диагностики, появилась возможность верифицировать сначала отечную форму ГБП, а затем - другие формы заболевания [3,4]. Однако, как показали дальнейшие исследования,

подобная диагностика оказалась не совершенной, поскольку не позволяла во всех случаях выявить анемический синдром у плода, являющийся причиной развития у него отека.

Основное место в диагностике гемолитической анемии у плода занимает дешёвый, неинвазивный метод—доплерометрия (измерение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода) [5]. Начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности она имеет выраженную корреляцию с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе [6].

Возможность не инвазивного определения Rh-генотипа плода у резус-отрицательных беременных женщин позволяет снизить затраты на ведение беременности, избежать многократного скринингового определения резус-антител и обеспечить профилактическое применение антирезусной иммунопрофилактики только при резус-положительном генотипе плода [7].

По данным литературы [8,9] верификация диагноза ГБП производится по разным показателям, таким как, данные анамнеза, определение титра анти-D Rh-антител в крови матери, ультразвуковое и доплерометрическое исследование, МРТ 1,5 Тесла и данные кордоцентеза.

В нашей стране медики сталкиваются, как с неснижающимся уровнем заболеваемости гемолитической болезнью плода, так и с отсутствием условий для проведения внутриутробных вмешательств в учреждениях второго и третьего уровня перинатальной помощи, а также низким уровнем иммунопрофилактики как на первичном уровне, так и в акушерских стационарах. Поэтому учитывая высокую частоту осложнений при тяжелых формах ГБП у женщин с резус-иммунизацией, а также отсутствие тенденции к её снижению, назрела необходимость разработки алгоритма ведения беременных с резус-сенсibilизацией, в зависимости от показателей, и это будет способствовать снижению частоты пре- и постнатальных осложнений.

**Цель:** разработка алгоритма ведения беременных с резус-отрицательной кровью в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи.

**Материалы исследования:** 650 беременных с резус-отрицательной кровью родившие в РПЦ за 2019 и 2021 год. Из них под нашим наблюдением находились 78 беременных с резус-иммунизацией.

- 1 группу составили 45 женщин с резус-иммунизацией, которых вели традиционно с использованием ЗПК.

- 2 группу составили 33 женщины с резус-иммунизацией, которых вели по усовершенствованному алгоритму с использованием фетальных технологий.

Во 2й-группе 33 беременным было проведено 38 внутриутробных гемотрансфузий, из них 5 беременным (15,1%) внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду (ВВПК) проведено дважды. Объём гемотрансфузий составил от 30,0 до 100,0мл. Всем женщинам до проведения внутриутробной гемотрансфузии проведена профилактика репираторного-дистресс синдрома (РДС).

**Методы исследования:** пренатальное неинвазивное определение Rh-статуса плода в I-триместре беременности на основе крови матери, определение неполных резус-антител у беременных, доплерометрия с изучением пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плода, МРТ головного мозга плода (1,5 Тесла), трансабдоминальный кордоцентез и операция «внутриутробное, внутрисосудистое переливание крови плоду».

**Результаты и обсуждение:** опираясь на полученные собственные результаты исследования в РПЦ за последние 3 года количество 650 беременных с резус-отрицательной кровью и вышеизложенные теоретические предпосылки, нами предложен поэтапный алгоритм диагностики и ведения беременных с резус-иммунизацией и гемолитической болезнью плода.

Алгоритм ведения беременных с резус-отрицательной кровью мы разделили на 2 ча-

сти. Первая часть — это алгоритм диагностики, а вторая часть — это алгоритм ведения беременных женщин с резус отрицательной кровью. Оба алгоритма распределены в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи беременным.

#### АЛГОРИТМЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОКАЗАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

*Первичное звено: (Семейные поликлиники и СВП).*

- Определение группы и резус фактора беременной женщины и её мужа при первом визите.
- У первобеременных достаточно однократное определение титра неполных резус антител.
- У повторно беременных с резус отрицательной кровью определение титра неполных резус антител каждые 4-недели до 36-недель беременности.
- УЗИ для измерения стандартных фетометрических показателей.
- Измерение маркёра ГБП это КФИ (кардио-феморальный индекс) методом УЗИ у беременных женщин с резус-иммунизацией, то есть соотношение бивентрикулярного размера сердца к длине бедренной кости плода. В норме индекс равен 0,6, если индекс больше 0,6, то это признак ГБП.

*I-уровень перинатальной помощи (родильные отделения РМО и ГМО):*

- Определение группы и резус крови новорожденного после родов сразу же.

*II-уровень перинатальной помощи (межрайонные перинатальные центры и городские родильные комплексы):*

- Определение резус-статуса плода в I-триместре беременности путём пренатального тестирования свободной ДНК плода в образцах крови беременной матери.
- Проведение доплерометрического исследования для измерения максимальной систолической скорости кровотока в СМА плода, для выявления тяжести ГБП (гемолитической болезни плода).
- - при скорости СМА выше 1,5 МоМ см/с подтверждается средняя или тяжелая степень ГБП.

*III-уровень перинатальной помощи (ОПЦ, ГПЦ, РПЦ и РСНПМЦ AuГ):*

- Определение активности IgG (все 4 подклассов-1,2,3,4) по гелиевой методике для прогноза тяжести развития гемолитической анемии плода. Антитела IgG3 и IgG1 способны вызывать гемолиз и разрушения эритроцитов, так как они имеют наибольшую цитотоксическую активность, тогда как при обнаружении IgG4 и IgG2 в крови матери, прогноз благоприятный.
- Проведение инвазивного трансабдоминального кордоцентеза для определения группы, резус фактора, гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht) и билирубина в крови плода, чтобы выявить степень тяжести гемолитической анемии плода в сроке от 24 до 34х-недель беременности.
- Проведение МРТ 1,5Т (тесла) беременной для оценки патологических очагов ишемии в теменной области головки плода при гемолитической анемии плода средней или тяжелой степени.

*IV-уровень (Центры ЭКО и ВРТ):*

- Определение генотипа, то есть гомо или гетерозиготность мужа женщины по резус-фактору.

#### АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОКАЗАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ.

*Первичное звено: (Семейные поликлиники и СВП).*

- При отсутствии резус-иммунизации у матери в сроке 28-недель беременности провести антенатальную иммунопрофилактику в.м. введение одной дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина (1500 МЕ, 300мкг)

*I-уровень перинатальной помощи:*

Родоразрешение первобеременных женщин с резус отрицательной кровью в доношен-

ном сроке.

- Родоразрешение не иммунизированных повторно беременных женщин в сроке до 38-недель.
- При выявлении положительного резус фактора новорожденного после родов, в течение 72х часов проведение специфической постнатальной иммунопрофилактики не иммунизированным женщинам (в\м введение одной дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина 1500МЕ, 300мкг).

*II-уровень перинатальной помощи:*

- Родоразрешение иммунизированных повторно беременных женщин с гемолитической болезнью плода средней и тяжелой степени в сроке от 34х-недель и более.
- Проведение ЗПК (заменного переливания крови) новорожденному после рождения в условиях отделения интенсивной терапии новорожденных.

*III-уровень перинатальной помощи:*

- У повторно беременных с резус-иммунизацией и с ГБП средней или тяжелой степени проводить операцию «внутриутробное, внутрисосудистое переливание отмытой O(I)-группы, резус отрицательной эритроцитарной массы» в сроке от 22 до 32х-недель гестации.
- Кратность выполнения внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии зависит от срока беременности, степени тяжести течения заболевания, скорости снижения уровня гематокрита в крови плода (в среднем 1% в сутки).
- Досрочное родоразрешение иммунизированных повторно беременных женщин с гемолитической болезнью плода средней и тяжелой степени тяжести в сроке от 24х до 34х-недель.
- Проведение ЗПК (заменного переливания крови) новорожденному после рождения в условиях ОАРИТ новорожденных.

*IV-уровень догравидарная помощь в центрах ВРТ:*

- Резус-иммунизированным, много рожавшим женщинам с отягощенным акушерским анамнезом, (множественные перинатальные потери от гемолитической болезни, наличие детей инвалидов в семье): провести подбор и селективный перенос своих эмбрионов с резус-отрицательным генотипом от гетерозиготного мужа по резус-фактору в программах предимплантационной диагностики в циклах ЭКО.
- Если у мужа женщины генотип по резус-фактору гомозиготный, то провести подбор и селективный перенос донорских эмбрионов с резус-отрицательным генотипом по резус-фактору в программах предимплантационной диагностики в циклах ЭКО.

Анализ течения и исходов беременности у женщин на фоне антенатальной терапии показал, более благоприятное течение гестации, о чем свидетельствовало меньшее число акушерских и перинатальных осложнений, чем в группе сравнения.

При оценке Vps СМА и гематологических показателей у плодов в группе беременных, веденных по алгоритму, статистически значимо снизились патологически высокие показатели Vsp СМА и повысились значения гематологических показателей более чем в 2 раза.

Анализ исходов беременности в группах больных показал, что средняя продолжительность беременности и частота своевременных родов были достоверно выше 1,9 раз в группе женщин, получавших терапию согласно алгоритму, в то время как частота преждевременных родов была достоверно меньше в 2,3 раза.

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар составила соответственно  $6,3 \pm 0,1$  и  $5,6 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ). В группе новорожденных от матерей, которым применяли фетальные технологии, частота асфиксии тяжелой степени наблюдалась в 2 раза реже, чем в группе сравнения. И наоборот, частота асфиксии легкой степени почти в 4 раза чаще встречалась в основной группе новорожденных. У всех новорожденных обеих групп развилась ГБН, но различной степени тяжести и формы. Так, в группе беременных, с традиционным подходом, из 43 новорожденных у 15 (34,9%) была отечная тяжелая форма ГБН. Тогда как, при веде-

нии пациенток по разработанному алгоритму отечная форма ГБН во 2-й группе составила 12,9%, что в 2,7 раза реже, чем у женщин при традиционном введении. В 1,5 раза снизилась продолжительность пребывания новорожденного в стационаре у женщин, получавших внутриутробные гемотрансфузии.

**Заключение:** Резюмируя приведенные данные, следует отметить, что разработанный алгоритм мероприятий антенатального выявления тяжелых форм ГБП на основании определения пиковой систолической скорости в СМА ( $V_{ps}$  СМА) путём доплерометрии, количества и объема патологических очагов в головном мозге плода выявленных МРТ, и последующей терапии, с применением фетальных технологий, то есть кордоцентеза с внутриутробной гемотрансфузией плоду у беременных с резус-иммунизацией, оказались эффективными, что позволяет пролонгировать беременность, увеличить удельный вес плода внутриутробно и значительно снижает степень тяжести гипоксического поражения ЦНС и показатели перинатальной смертности.

#### Использованная литература:

1. Белуга М.В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы / М.В. Белуга // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2012.-№1 (37). - С.24-29.
2. Завьялова И.В., Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Гурбанова С.Р., Павлович С.В. Неинвазивные методы диагностики и лечения резус-сенсibilизации. // Акушерство и гинекология. – 2019. №11. С. 14-19.
3. Шишков Г.А. Изосерологическая несовместимость между матерью и плодом по системе резус // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014.- №4 (34).-С. 162-171.
4. Babović I., Plešina S., Radojičić Z., Antonović O., Sparić R., Plečaš D., Radunović N. 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). P. 792-6.
5. Babović I., Plešina S., Sparić R., Dotlić J., Pilić I., Nejković L., Plečaš D. Fetal hydrops and middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for therapy. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2017. №44(3). P.423-8.
6. Birchenall K.A. Neonatal outcomes of pregnancies affected by haemolytic disease of the fetus and newborn and managed with intrauterine transfusion: a service evaluation / K.A. Birchenall, S.E. Illanes, F. Lopez et al. //Blood. Transfus.- 2013.-Vol.11, №4.- P.548-552.
7. Boggione C.T. и др. Genotyping approach for non-invasive fetal RHD detection in an admixed population. // Blood Transfus. 2017. Т. 15. № 1. С. 66–73.
8. Garabedian C. Neonatal outcome after fetal anemia managed by intrauterine transfusion /C. Garabedian, T. Rakza, D. Thomas et al.// Eur. J. Pediatr. - 2015. Vol.174, №11.- P.1535-1539.
9. Ghesquiére L. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy / L. Ghesquiére, C. Garabedian, C. Coulon // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. - 2018.- Vol.47, №5.- P.197-204.