

О. В. ТУРИЧЕНКО, Е. Е. КОРЧАГИНА, А. А. ЛАПИН

## АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2»  
Министерства здравоохранения Краснодарского края,  
ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Краснодарский край, 350012.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить эффективность современных методов пренатальной диагностики и лечения гемолитической болезни плода на основании анализа собственного клинического материала глубиной 12 лет.

**Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ 210 беременных с резус-иммунизацией, которым были выполнены неинвазивные методы диагностики и инвазивные методы лечения гемолитической болезни плода (ГБП), а также проведен анализ внедрения специализированного приема и мониторинга увеличения максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА) в диагностике анемического синдрома плода.

**Результаты.** Организованный с 2005 года в ПЦ специализированный прием беременных с резус-иммунизацией позволил проводить своевременную диагностику анемического синдрома у плода, что позволило начинать внутриутробное лечение преимущественно на этапе анемии средней степени тяжести. Беременные с отечной формой ГБП поступали в ПЦ либо с установленным диагнозом, либо он был установлен при первом обращении в ПЦ.

**Заключение.** Доказана эффективность внутриутробного лечения тяжелых форм анемии у плода. Показана эффективность данной тактики ведения беременных с резус-иммунизацией.

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь плода, пренатальная диагностика, внутриутробное переливание крови, максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода

**Для цитирования:** Туриченко О.В., Корчагина Е.Е., Лапин А.А. Анализ диагностики и лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 102-105. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-102-105

**For citation:** Turichenko O.V., Korchagin E.E., Lapin A.A. Analysis of diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*. 2018; 25(4): 102-105. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-102-105

О. В. ТУРИЧЕНКО, Е. Е. КОРЧАГИНА, А. А. ЛАПИН

ANALYSIS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS

### ABSTRACT

**Aim.** The aim of the study is to evaluate the effectiveness of the modern methods of prenatal diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus based on the analysis of researchers' own clinical material accumulated during 12 years.

**Materials and methods.** There was performed a prospective analysis of 210 pregnant women with RH-immunization with noninvasive methods of diagnosis and invasive methods of treatment of HDF. Also there was conducted the analysis of the introduction of the specialized reception and monitoring of the maximum systolic circulation rate (MSCR) increase in the middle cerebral artery (MCA) in the diagnosis of anemia of the fetus.

**Results.** The specialized reception of pregnant women with RH-immunization organized at the Perinatal Center in 2005 allowed us to carry out timely diagnostics of the anemic syndrome in the fetus and made it possible to start the prenatal treatment primarily at the moderate severity stage of anemia. Pregnant women with the edematous form of HDF entered the PC either with an established diagnosis or it was determined during the first appointment at the PC.

**Conclusion.** As a result, we proved the effectiveness of the intrauterine treatment of severe forms of anemia in the fetus and showed the effectiveness of such tactics of management of pregnant women with RH-immunization.

**Keywords:** hemolytic disease of the fetus, prenatal diagnosis, intrauterine blood transfusion, maximum systolic circulation rate in the middle cerebral artery of the fetus

### Введение

Гемолитическая болезнь плода (ГБП) развивается вследствие несовместимости организмов

матери и плода по резус-фактору и является наиболее изученной среди различных клинических форм иммунопатологии беременности. Проблема

развития гемолитической болезни плода в нашей стране обусловлена тем, что в отсутствие обязательной государственной программы проведения профилактики аллоиммунизации у женщин репродуктивного возраста медицинский аборт остается распространенным методом планирования семьи [1].

**Цель исследования:** оценка эффективности современных методов пренатальной диагностики и лечения ГБП на основании анализа собственно-го клинического материала глубиной 12 лет.

### Материалы и методы

Проспективно обследовано 210 повторно беременных с резус-иммунизацией, которым были выполнены инвазивные методы диагностики и лечения ГБП. При этом 24 беременным проведен только диагностический кордоцентез (КЦ), 186 беременным проведено 305 внутриутробных гемотрансфузий. По результатам проведенного лечебного кордоцентеза все пациентки были разделены на группы: в первую вошли 58 беременных с анемией плода средней степени тяжести, во вторую – 92 беременных с тяжелой анемией, третью группу составили 24 беременные с отечной формой ГБП. Количество выполненных внутриутробных гемотрансфузий за время беременности зависело от срока гестации и тяжести анемического синдрома плода на момент начала лечения и варьировало от 1 до 7. Возраст беременных составил 25-41 год.

Основным диагностическим критерием анемии плода в нашем обследовании являлась оценка максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА) плода. Данный критерий анемического синдрома у плода был разработан и предложен Mari G. с соавторами еще в 2000 году [2]. На основании МССК СМА плода нами определялась тактика ведения беременности.

Комплекс диагностических мероприятий включал: 1) изучение анамнеза (наличие гемотрансфузии, гетерогемотерапии, особенности паритета, исхода предыдущих беременностей); 2) исследование титра антител; 3) рутинное ультразвуковое исследование плода (с оценкой размеров печени и селезенки); 4) доплерометрическое исследование МССК в СМА плода; 5) лечебно-диагностический кордоцентез.

Изосерологическое обследование включало определение титра и специфичности антител в сыворотке матери, определение фенотипа по основным и минорным антителам.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппаратах Philips HD-11 и Voluson E6 с использованием абдоминальных конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц и 3-7 МГц соответственно.

Кратность обследования зависела от величины МСС в средней мозговой артерии плода: при МСС менее 1,4 МоМ для соответствующего срока гестации, исследование повторяли через 2 не-

дели; при скорости 1,4 МоМ – через 7 дней. Если скорость составляла 1,5 МоМ и более выполняли лечебно-диагностический кордоцентез. Данная методика обследования позволила своевременно выявлять анемию плода до развития отечной формы ГБП.

Инвазивные манипуляции проводили методом «свободной руки» иглой 22G под ультразвуковым контролем, местной анестезией и токолизом. При проведении гемотрансфузии с целью обездвижения плода использовали ардуан в дозировке 0,1-0,2 мг/кг. Гемотрансфузию проводили при снижении гемоглобина менее 90 г/л и гематокрита – менее 30%.

Для внутриутробных трансфузий применяли отмытые и фильтрованные донорские эритроциты O (I) Rh (-) с высоким гематокритом –75-80% и сроком хранения 72 часа. Необходимый объем инфузии плоду, определяли по номограмме, разработанной K. Nicolaides с соавторами в 1986г [3]. Трансфузию донорских эритроцитов проводили со скоростью 2-4 мл/мин с использованием перфузора. Критерием верификации иглы в сосуде служила визуализация турбулентного тока в вене пуповины. Трансфузию расценивали как достаточную при достижении уровня гематокрита 40-45%. При отечной форме при первой гемотрансфузии достаточным считали увеличение гематокрита до 25-30%.

В течение всей операции и 30 мин по её окончании проводился мониторинг за состоянием плода.

Всем беременным со срока гестации 26 недель проводили профилактику респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами, предусматривалась возможность экстренного оперативного родоразрешения.

### Результаты и обсуждение

Организованный с 2005 года в ПЦ специализированный консультативный прием беременных с резус-иммунизацией позволил проводить своевременную диагностику анемического синдрома у плода, преимущественно на этапе анемии средней степени тяжести. Беременные с отечной формой ГБП поступали в ПЦ либо с установленным диагнозом, либо он был установлен при первом обращении в ПЦ.

С 2003 года в ПЦ начали внедрять исследование церебрального кровотока в средней мозговой артерии с целью выявления анемического синдрома у плода неинвазивным доплерометрическим методом, высокая информативность которого диагностики анемии у плода была подтверждена и рядом отечественных исследователей [4, 5]. До 2005 года в нашем центре эта методика не являлась определяющей для перехода к инвазивным методам диагностики анемии, т.к. на тот момент отечественного опыта накоплено было мало. Основными показаниями для проведения кордоцентеза

до 2005г являлось: наличие резус-иммунизации с титром более 1:8, наличие отягощенного акушерского анамнеза (рождение детей с гемолитической болезнью). За 2003-2004 гг. 42 беременным был выполнен диагностический кордоцентез по результатам которого у 17 (40,5%) анемия плода не выявлена, при этом 7 беременным (16,6%) КЦ выполнен дважды; 25 (59,5%) пациенткам проведено внутриутробное лечение анемического синдрома.

Внедрение в рутинное обследование беременных с резус-иммунизацией доплерометрического исследования МССК в СМА позволило значительно снизить количество диагностических инвазивных манипуляций. С 2005 г. только в 3 (1,4%) случаях выявлена анемия плода легкой степени, при этом в 1 из них лечебный кордоцентез выполнен спустя 2 недели. В 2007 г. Павловой Н.Г. с соавторами был обобщен опыт применения в НИИАГ им. Д.О. Отта оценки церебрального кровотока с целью диагностики анемического синдрома у плода и была показана высокая информативная ценность данного теста, достигающая 100% [4]. В нашем исследовании диагностическая ценность составила 98,9%.

Общая выживаемость плодов, получавших внутриутробное лечение, составила 85-91,3%, что согласуется с данными литературы [1, 4, 5]. При этом в группе пациенток с анемией плода средней степени общая выживаемость составила 95,5%, с анемией тяжелой степени – 82,5%, а при отечной форме – 77,8%.

Перинатальные потери в группе беременных с анемией плода средней степени имели место в 11(6,3%) случаях из 58. При этом антенатальные потери при проведении внутриутробного лечения имели место в 8(2,6%) случаях. Количество внутриутробных гемотрансфузий в этой группе колебалось от 1 до 7, в зависимости от срока гестации и тяжести анемии на момент начала лечения.

Один новорожденный умер на 5-е сутки после родоразрешения в 34-35 нед. на фоне тяжелой желтушной формы (в/утробно проведена 1 гемотрансфузия в 32 нед., билирубин 127 ммоль/л). Двое новорожденных погибли на 2-3-и сутки после экстренного родоразрешения из-за развития стойкой брадикардии во время проведения лечебного кордоцентеза.

В группе беременных с анемией плода тяжелой степени перинатальные потери имели место в 7(7,6%) случаях из 92. При этом в 3(3,2%) случаях антенатальная гибель плода имела место через 2 недели после внутриутробного лечения в сроках 27 и 30 недель. Один плод погиб при проведении 3-й внутриутробной гемотрансфузии в 31 нед., после рождения диагностирован истинный узел пуповины. В одном случае имела место антенатальная гибель через 12 ч после внутриутробного лечения. Количество внутриутробных гемотрансфузий в данной группе составило от 1 до 5.

В группе беременных с отечной формой ГБП

перинатальные потери имели место в 4(16,6%) случаях из 24, из них один плод погиб (23 нед.) во время трансфузии (при экстремально низком уровне гематокрита – 5,3%), у 2 плодов (гематокрит – 11%) зарегистрировано развитие стойкого спазма сосудов при первой трансфузии в сроке 31 нед., проведенная экстренная операция не позволила получить положительный результат, новорожденные погибли на 2-е сутки, и 1 ребенок умер на 2-е сутки после оперативного родоразрешения в 32 нед. на фоне тяжелой желтушно-анемической формы ГБ, несмотря на купирование отека до рождения (3 ВПК). Минимальный срок беременности на момент начала внутриутробного лечения составил 18 нед. Во всех случаях отечный синдром был купирован до родоразрешения после 1-2 гемотрансфузий, в 1 случае отек купирован только после 3 операций (исходный гемоглобин 27 г/л, гематокрит – 5,3%). Количество ВМП составило от 2-7.

Механизм развития отека у плода на сегодняшний день является дискуссионным, однако данное состояние плода сопровождается выраженной гипопроотеинемией, преимущественно за счет альбуминовой фракции. Сочетанное переливание отмытых донорских эритроцитов и 20% раствора альбумина в отношении 5:1 приводит к быстрому купированию отека за счет повышения онкотического давления [4, 5]. Полную коррекцию анемии плода при тяжелых формах отека проводят постепенно, так как большой объем трансфузии может привести к остановке сердца у плода из-за изменения вязкости крови. Поэтому при первой гемотрансфузии достаточным является увеличение гематокрита до 25%. Полную коррекцию анемии проводят при повторной гемотрансфузии через 1-3 дня. Несмотря на развитие возможных осложнений, проведение внутриутробной коррекции анемии плода является операцией выбора для пациенток с тяжелыми формами гемолитической болезни плода.

Все пациентки с отечной формой и анемией тяжелой степени были родоразрешены оперативным путем в 32-34 недели, в группе беременных с анемией средней степени тяжести в 11% случаев имели место консервативные роды в сроках 34-35 нед.

Внутриутробные методы лечения ГБП выполняли до 30-34 недель в зависимости от тяжести течения.

Организация специализированного консультативного приема, включающего в себя обязательное определение уровня титра резус-антител и проведение ультразвукового осмотра с обязательным доплерометрическим определением МССК в СМА, является эффективной тактикой ведения беременных с резус-иммунизацией, позволяет своевременно формировать группу пациенток высокого риска по развитию анемического синдрома у плода.

Наши результаты подтверждают высокую диагностическую ценность доплерометрического метода в диагностике анемического синдрома у плода. Его внедрение позволило отказаться от проведения диагностических кордоцентезов и эффективно выявлять беременных с резус-иммунизацией нуждающихся в инвазивных методах лечения до развития отечной формы ГБП.

В группе беременных с отечной формой у 6(25%) пациенток отмечено развитие плацентарной недостаточности к 28-30 неделям, сопровождавшееся маловодием, нарушением гемодинамики в маточных артериях. Для данных пациенток характерно начало лечения на экстремально низких цифрах гематокрита от 5,8% до 10% в сроках гестации 18-27 недель, что, по всей видимости, обусловлено гистопатическими изменениями, происходящими в плаценте на фоне отека.

Новорожденные, имевшие тяжелые формы ГБП и перенесшие внутриутробное лечение, в раннем неонатальном периоде значительно реже требуют проведения ОЗПК, чем не получавшие его.

Оценка максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии является высокоинформативным не инвазивным методом диагностики анемии у плода. Использование данного метода позволяет избежать инвазивных диагностических манипуляций и тем самым, соответственно, уменьшить иммунизацию у беременных с ГБП.

Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду является эффективным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода, позволяющим пролонгировать беременность до более благоприятного для плода срока.

Отечная форма ГБ плода является показанием к проведению экстренной внутриутробной гемотрансфузии.

## Заключение

Допплерометрическое исследование церебрального кровотока в средней мозговой артерии является высокоинформативным методом диагностики анемического синдрома у плода. Динамическое наблюдение беременных с резус-иммунизацией позволяет своевременно выявить анемический синдром у плода и начать лечение до начала развития отека у плода. Внутриутробное лечение анемии плода позволяет значительно улучшить перинатальные исходы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макагон А.В., Андрияшина И.В. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 43-48. [Makagon A.V., Andryushina I.V. Diagnostika i lechenie gemoliticheskoi bolezni ploda. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 1: 43-48. (In Russ.)].
2. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of the fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New Engl J*. 2000; 342: 9-14.
3. Nicolaides K.H., Clewell W., Rodeck C.H. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am.J.Obstet. Gynecol*. 1987; 157: 50-53.
4. Павлова Н.Г., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В. Допплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни. *Пренатальная диагностика*. 2007; 6(3): 175-179. [Pavlova N.G., Shelaeva E.V., Nagorneva S.V. Dopplerometriya mozgovogo krovotoka ploda dlya diagnostiki tyazhelyh form gemoliticheskoi bolezni. *Prenatal'naya diagnostika*. 2007; 6(3): 175-179. (In Russ.)].
5. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. *Изоиммунизация при беременности*. СПб.: Изд-во Н-Л, 2012; 163с. [Aylamazyan E.K., Pavlova N.G. *Izoimmunizaciya pri beremennosti*. SPb.: Izd-vo N-L, 2012; 163 s. (In Russ.)].

Поступила / Received 06.06.2018

Принята в печать / Accepted 20.07.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Туриченко Ольга Витальевна; тел.: 8(918) 360-01-06; e-mail: turichenko.olya@yandex.ru.; Россия, 350016, г. Краснодар, ул. Котлярова 1, кв 157.

**Corresponding author:** Olga V. Turichenko; tel.: 8(918) 360-01-06; e-mail: turichenko.olya@yandex.ru.; 1-157, Kotlaïrova str., Krasnodar, Russia, 350016.