

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И  
ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ**

**Л.И. КОХ**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ  
МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**Томск- 2004**

УДК 618.29:612.017.1

ББК Р716+Р252.325

К 750

**Кох Л. И. Иммунологическая несовместимость между матерью и плодом:**

Учебно-методическое пособие / Л. И. Кох. – Томск, 2004. – 42 с.

Учебно-методическое пособие посвящено актуальной проблеме в акушерстве - изоиммунизации при беременности. В пособии рассмотрены вопросы этиопатогенеза изоиммунизации, новейшие достижения как в России, так и за рубежом в диагностике данной патологии, определении степени тяжести гемолитической болезни плода и новорожденного. Подробно освещены методы лечения и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного.

Методическое пособие предназначено для врачей акушеров- гинекологов, интернов, ординаторов, неонатологов.

Рецензенты:

зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ОГМА, д-р мед. наук, профессор,  
Г.Б. Безнощенко.

зав. курсом акушерства и гинекологии педиатрического факультета СибГМУ,  
д-р мед. наук, профессор В.Д. Михайлов.

Утверждено и рекомендовано к печати.....

## Содержание

1. Введение.....	- 5
2. Иммунологическая несовместимость между матерью и плодом.....	-6
3. Этиология и частота изоиммунизации.....	- 7
4. Влияние иммунизации на течение беременности.....	- 14
5. Гемолитическая болезнь плода.....	- 15
6. Патофизиология ГБП.....	- 16
7. Антенатальная диагностика ГБП:.....	- 20
7.1. Иммунологические методы диагностики.....	-
21	
7.2. Исследование состояния плода.....	- 24
7.3. Инвазивные методы диагностики.....	- 27
8. Дифференциальный диагноз.....	- 34
9. Тактика ведения беременной и лечение ГБП.....	- 35
10. Степени тяжести гемолитической болезни новорожденного.....	- 45
11. Лечение гемолитической болезни новорожденного.....	- 47
12. Профилактика при D-изоиммунизации.....	- 52
13. Литература.....	- 57

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема изоиммунологической несовместимости между матерью и плодом заслуживает серьезного внимания как ученых, так и практических врачей. Это объясняется, с одной стороны, отсутствием тенденции к снижению данной патологии, а с другой - серьезными последствиями, вплоть до гибели плода и новорожденного. Современные достижения науки и практики в диагностике и лечении данной патологии, особенно за рубежом, позволяют с надеждой смотреть на будущее ребенка при иммунологическом конфликте между матерью и плодом. Однако сведения эти единичны и носят разрозненный характер. В связи с чем представленное учебно-методическое пособие является актуальным и своевременным, так как в нем представлены наиболее значимые современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного, а также существующие методы профилактики, направленные на снижение изоиммунизации матери.

Данное пособие рекомендуется для врачей акушеров-гинекологов, интернов, ординаторов, неонатологов.

### Сокращения:

- АТ – антитела,
- АГ – антиген,
- ABO – система групп крови,
- ГБП – гемолитическая болезнь плода,
- ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного,
- ЗМК – заменное переливание крови,
- ККБ – кокарбоксилаза,
- КС – кесарево сечение,
- ОАА – отягощенный акушерский анамнез,
- ОВ – околоплодные воды,
- ОП – оптическая плотность,
- ОПГ – поздний гестоз,
- ССС – сердечно сосудистая система
- ЧСС – частота сердечных сокращений,
- ФКГ – фонокардиография,
- ЭКГ – электрокардиография.

## **1. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ (на примере Rh-сенсбилизации и Rh-конфликта)**

Изоиммунизацией называют образование у матери антител (АТ) в ответ на попадание в ее кровяное русло плодовых эритроцитарных антигенов (АГ), наследуемых плодом от отца, или чужеродных АГ при гемотрансфузии. Антиген - это вещество, которое стимулирует образование антител.

*Групповые антигены крови и групповые факторы крови* - понятия однозначные.

Различают две категории групповых антител-агглютининов:

- естественные, возникающие в процессе формирования организма,
- иммунные, появляющиеся в результате иммунизации антигенами А или В.

В крови человека естественные антитела по отношению к резус-фактору отсутствуют.

Rh-изоиммунизация – это гуморальный иммунный ответ на эритроцитарные антигены плода Rh-группы, включая С, с, D, d, E, e. Образовавшиеся антитела, проникая через плаценту, вызывают экстравазкулярный гемолиз (опсонизация эритроцитов плода антителами женщины и фагоцитоз эритроцитов) и анемию, приводящую к развитию эритробластоза плода. Все Rh-АГ, находящиеся на мембране эритроцитов, стимулируют в организме беременной синтез АТ класса Ig G.

Система Rh представлена 6 антигенами: С, с, D, d, E, e. Термины Rh-положительный и Rh-отрицательный указывают на наличие или отсутствие любого из антигенов, относящихся к системе Rh, но эти термины преимущественно относятся лишь к антигену D, который вызывает 95% случаев Rh-несовместимости. Значительно реже она возникает вследствие несовместимости по другим эритроцитарным антигенам (например, Kell, Duffy, Kidd). Одна треть всех изоиммунизаций приходится на Rh - несовместимость [6,7].

## **2. ЭТИОЛОГИЯ И ЧАСТОТА ИЗОИММУНИЗАЦИИ**

Частота встречаемости Rh-отрицательных индивидуумов среди белого населения Европы и Америки составляет в среднем 1 – 5%, среди африканцев – 5 – 8%, среди американских индейцев менее 3%, у латиноамериканцев – 5 – 10%. Особо следует отметить басков, среди которых частота Rh-отрицательных индивидуумов превышает 30%. У монголоидов Rh-отрицательная кровь практически не встречается.

Вероятность рождения у Rh-отрицательной женщины Rh-положительного ребенка от Rh-положительного мужа составляет 70%. У женщин белой расы вероятность несовместимости в браке по D-АГ составляет 10%, а у женщин негроидной расы – 5%. Вероятность изоиммунизации у D-отрицательных женщин после беременности D-положительным плодом составляет менее 20%.

Сочетание резус-отрицательной крови матери и резус-положительной крови отца отмечается в 10 – 13 % случаев, а частота гемолитической болезни (ГБ) встречается в 0,3 – 0,7 %, то есть сенсibilизация к резус-плоду возникает у одной из 15 – 25 женщин с резус-отрицательной кровью.

У резус-отрицательной женщины, если ее мать была резус-положительной резус-конфликта может и не быть. У женщин с резус-отрицательной кровью, рожденных от резус-отрицательных матерей, уже при первой беременности дети могут оказаться с гемолитической болезнью.

Сегодня на первое место в роли этиологического фактора изоиммунизации и гемолитической болезни новорожденного (ГБН) вышли другие эритроцитарные АГ (см. табл.1). В настоящее время известно более 10 изосерологических систем эритроцитарных антигенов.

Таблица 1.

Антитела, способные вызвать гемолитическую болезнь\*

Система	АГ, вызывающие ГБ	Степень ГБ
CDE	D, c, E C, e	От легкой до выраженной От легкой до умеренной
Lewis		Доказанных случаев ГБН нет
I		Доказанных случаев ГБН нет
Kell	K K	От легкой до тяжелой с водянкой плода От легкой до тяжелой
Duffy	Fya Fyb	От легкой до тяжелой с водянкой плода Не ведет к ГБН
Kidd	Jka, Jkb	От легкой до тяжелой
MNSs	M, S, s N	От легкой до тяжелой Легкая
Lutheran	Lua, Lub	Легкая
Diego	Dia, Dib	От легкой до тяжелой
Xg	Xga	Легкая
P	PP1Pk (Tja)	От легкой до тяжелой
Public	Yta Ytb, Lan, Ge, Jra Ena Coa	От умеренной до тяжелой Легкая Умеренная Тяжелая

Private	Coa-b, Batty, Becker, Berrens, Evans, Gonzales, Hunt, Jobbins, Rm, Ven, Wrightb	Легкая
	Heibel, Radin, Zd Good, Wrighta	Умеренная Тяжелая

\* *Технический бюллетень № 148, 1990, “Ведение изоиммунизации при беременности” Американского общества акушеров и гинекологов .*

В системе CDE (Rh) антигенов АГ-Е занимает, после АГ-D, первое место по способности вызывать ГБП. Наиболее часто обнаруживаемые АТ, не считая АТ-D, – это АТ против АГ системы **Lewis**. Эти АТ относят к холодовым агглютинином, преимущественно из группы Ig M. Их экспрессия на фетальных эритроцитах выражена незначительно, поэтому они не вызывают ГБП.

АТ к **Kell**-АГ образуются в ответ на трансфузию Kell-отрицательной пациентке Kell-положительной крови. АТ-Kell могут быть причиной выраженной ГБП. Около 90% населения планеты – Kell-отрицательные, поэтому вероятность ГБП невысока. К более редким АГ, способным вызвать изоиммунизацию и ГБП, относят АГ **Duffy, Kidd, MNSs, Lutheran, Diego, Xg, Public** и **Private**. Атипичные АТ обнаруживают приблизительно у 2 % женщин при скрининговом обследовании. Только незначительная часть из этих АТ может стать причиной ГБП (4).

В 20–25% всех случаев беременности имеет место несовместимость матери и плода по системе **AB0** (60% всех случаев ГБН). Только в 1% всех случаев ГБН ребенку требуется **заменное переливание крови**. Обычно впервые 24 часа после родов у новорожденных отмечается умеренная анемия и легкая или умеренная степень гипербилирубинемии. Несовместимость по системе AB0 чаще всего отмечается при сочетании 0(I) группы крови матери и А(II) или В(III) группы крови новорожденного. Ситуация может повторяться при последующих беременностях.

Частота гемолитической болезни по системе AB0 составляет 1:200–256 родов. Особенностью несовместимости по системе AB0 является относительно частое развитие ГБ уже при первой беременности, вследствие наличия групповых агглютининов у женщины еще до беременности. Заболевание чаще возникает при наличии у матери 0 (I) группы крови, у отца – А (II) группы; реже – В (III) или А (II) у матери и В (III) группа крови у плода, что свидетельствует о большей активности α-агглютинина в группе 0 (I) по сравнению со II-ой. Известно, что α-частица имеет в 5 раз меньшую молекулярную массу по сравнению с β-частицей, а также более высокий титр анти-А антител по сравнению с титром анти-В – антител. Дети с 0 (I) группой никогда не болеют ГБ.

Заболевание (ГБ) при изоиммунизации по АВ0 протекает слабее, чем при Rh-несовместимости.

Отличия несовместимости по АВ0 от Rh-несовместимости:

1. Существующие постоянно в норме естественные анти-А- и анти-В-антитела проникают от матери с группой 0 (I) к плоду без предварительной сенсibilизации матери к эритроцитам плода, попавший в её кровотоки. В результате заболевают первенцы, хотя зависимость от количества беременностей не установлена.
2. Тяжелых форм почти нет. Заболевание может проявиться желтухой, иногда – гепатоспленомегалией, редко анемией.
3. Прямая реакция Кумбса, проведенная на эритроцитах плода может быть слабо положительной, но непрямая реакция Кумбса с использованием сыворотки крови плода и эритроцитов взрослого человека может быть резко положительной.
4. Наличие патологических форм эритроцитов (сфероциты).
5. Показанием для ЗПК является постепенное увеличение билирубина до 20 –15 мг. Для ЗПК используют кровь 0 (I) группы (нельзя использовать для переливания группу крови как у ребенка).

Иногда у беременных возможно развитие изоиммунизации одновременно по группе крови и по резус-фактору. Однако несоответствие крови матери и плода по системе АВ0 ограничивается появлением ГБ у плода по резус-фактору.

Из всех клинических форм несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, наиболее часто и наиболее тяжело протекает гемолитическая болезнь при резус-несовместимости.

Резус-фактор был открыт в 1940 г Ландштайнером и Винером.

Резус-фактор относится к дополнительным факторам крови и представляет собой белковое вещество, содержащееся в липидно-протеиновой части стромы эритроцитов, клетках тканей и органов, выделениях человеческого организма. Он не связан с полом, возрастом, принадлежностью к системе АВ0, передается по наследству, но может исчезнуть у потомства, при отсутствии его у родителей – не встречается у детей.

Существуют три основных разновидности резус-фактора, качественно отличающихся друг от друга:

D (Rh), содержится в крови у 85% людей;

C (Rh) – у 70% и E (Rh) – у 30%.

При наличии хотя бы одного из этих антигенов на эритроцитах человек является резус-положительным. Данные антигены могут встречаться вместе, либо отдельно, либо в различных сочетаниях, обуславливая 8 так называемых разновидностей резус-фактора. Наличие всех 3-х антигенов обозначается знаком – (Ph).

Из литературы известно, что у европеоидов большинство случаев иммуноконфликтной беременности, обусловленной несовместимостью матери и

плода по эритроцитарным аллоантигенам, возникает при Rh-положительном плоде и Rh-отрицательной матери, сенсibilизированной к фактору D системы резус. Однако в системе резус существует множество других, так называемых малых, «минорных» аллоантигенов (C, E, c, e, CW и др., всего 46 факторов), которые также, как и фактор D, могут служить причиной иммуноконфликта в процессе беременности и тяжелых постгемотрансфузионных реакций. Учет последних затруднен ввиду дефицита моноспецифических сывороток против указанных резус-детерминант. Вместе с тем, по мере совершенствования профилактики несовместимости по антигенам системы АВ0 и фактору D резус (повсеместное определение группы крови по АВ0 и резусу, профилактика резус-сенсibilизации путем введения иммуноглобулина-антирезус) минорные антитела приобретают все большее клиническое значение, причем аллосенсibilизации к последним подвержены, главным образом, лица с резус-положительной кровью.

Кровь резус-отрицательных людей также не лишена антигенных свойств. Имеется три разновидности антигенов Hr: *d*, *c*, *e*. Чаше несовместимость крови матери и плода встречается по антигену *c*.

Сложность системы резус обусловлена большим количеством мутаций каждого гена.

Антигены резус, в отличие от антигена групповых А и В, если и переходят в жидкости организма, то в столь незначительном количестве, что с помощью современных методов они не обнаруживаются. Отсутствие антигена резус в жидкостях организма является следствием нерастворимости его в воде. Следовательно, сыворотка или кровь плода, а также амниотическая жидкость не в состоянии осуществить в должной мере нейтрализующую функцию в отношении антител резус, проникающих из организма матери. Этим и объясняют то, что ГБ плода в большинстве случаев связана с резус-фактором.

Групповые антигены системы АВ0 обнаруживаются в эритроцитах зародыша на ранних стадиях его развития (на 5-6 неделе).

Резус-фактор обнаруживается уже в 8–9 недель беременности. К 5-6-му месяцу беременности степень агглютинабельности резус-положительных эритроцитов достигает 300% по сравнению с теми же показателями взрослых людей, в то время как степень активности агглютиногенов А, В, М и других в эритроцитах плода намного ниже активности у взрослых.

При первичном проникновении чужеродного антигена организм синтезирует Ig M. Сенсibilизация эритроцитарными антигенами может происходить в родах (поступление в кровотоки матери пуповинной крови) или при вынашивании плода (небольшое поступление крови плода через плаценту считают нормальным). При последующих воздействиях антигена в результате вторичного иммунного ответа синтезируются Ig G и др. (Ig E, Ig D, Ig A), но только Ig G, вследствие своих малых размеров проникает через плаценту к плоду.

Наличие антител в крови у людей с резус-отрицательной кровью свидетельствует о сенсibilизации организма к резус-фактору.

Выработка антител начинается через 3–5 месяцев после попадания антигена в кровоток. Сенсibilизация организма усиливается по мере продолжительности действия антигена.

Во время нормальной беременности эритроциты плода проникают через плацентарный барьер у 5 % беременных в I триместре и у 47 % в III триместре, но частота дородовой первичной резус-несовместимости у беременных составляет 1% и менее, а после родов – 10-15%. Объем перехода крови в I триместре составляет – 0,03 мл, а в III-ем - 25 мл.

Во время первой беременности резус-положительным плодом сенсibilизируются 10% резус-отрицательных женщин. Если при первой беременности женщина избежала изоиммунизации, то при повторной беременности в 10 % случаев может возникнуть сенсibilизация.

Сенсibilизация усиливается по мере продолжающегося действия антигена и зависит от:

- повторности попадания антигена;
- интервала между нами;
- количества антигена;
- толерантности организма.

Степень сенсibilизации зависит от:

- силы иммунного ответа матери (при резус-иммунизации), которая зависит от совместимости по другим системам (например, по ABO).
- различной иммунологической реактивности проникновения антигенов (например, антиген С b E обладают более выраженными иммуногенными свойствами, чем антигены системы Kidd);
- различной степени сродства материнских антител к эритроцитарным антигенам;
- низкой скорости перехода антител от матери к плоду, что возможно, уменьшает их повреждающее действие.

### **3. ВЛИЯНИЕ ИММУНИЗАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:**

Иммунизация во время беременности приводит к таким осложнениям как:

- частая угроза прерывания беременности, но не в ранние сроки. Во 2-ой половине беременности выкидыш возможен в 28-35 % случаев, или возможна неразвивающаяся беременность;
- анемия;

- нарушение функционального состояния печени, зависящее от степени сенсибилизации;
- частое изменение содержания белков крови, особенно глобулинов и альбуминов, свидетельствующее о дисфункции печени (нарушение синтеза белков зависит не только от печеночной недостаточности, но и от угнетения функции коры надпочечников, регулирующих белковый обмен), снижена антитоксическая функция печени за счет снижения глюкуроновой кислоты;
- изменяется содержание электролитов и микроэлементов в крови;
- частота гестоза такая же как и в общей популяции, но при тяжелой форме ГБ может развиваться т. н. «псевдогестоз или материнский синдром»;
- развитие водянки у плода и гестоза у матери говорит о выраженной иммунизации;
- преждевременные роды при развитии гемолитической болезни;
- рост мертворождений;
- снижение функции головного мозга и ЦНС (происходит из-за нарушения микроциркуляции), которые определяются по состоянию глазного дна и ногтевого ложа. Могут наблюдаться головокружение, слабость, сонливость, боли внизу живота, снижение тонуса матки.

Сочетание изоиммунизации с гестозом является плохим прогнозом для плода (неблагоприятный). Плохим прогностическим признаком является также скачущий титр антител в крови.

#### **4. ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА (ГБП)**

Гемолитическая болезнь это состояние плода, вызванное гемолизом эритроцитов, характеризующееся анемией, желтухой и увеличением числа бластных форм эритроцитов в кровяном русле. Водянка плода – крайняя степень ГБП.

ГБ проявляется в виде трех форм:

1. без желтухи и водянки (анемическая – легкая);
2. с желтухой;
3. с водянкой (наиболее тяжелая).

Гемолитическая анемия (всегда).

Выделяют три степени тяжести ГБ: I – анемия, II – желтуха, III – отечная.

## КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГБ

Основные клинические признаки ГБ	Степень тяжести ГБ		
	I	II	III
Анемия (содержание Hb в крови пуповины г/л)	>150	150-100	< 100
Желтуха (содержание билирубина в крови пуповины, мкмоль/ л)	<85,5	85,6-136,8	>136,9
Отечный синдром	Пастозность подкожной клетчатки	Пастозность и асцит	Универсальные отеки

При балльной оценке: сумма равная 1 – легкая степень ГБ; 4–6 – средняя; 7–9 – тяжелая.

### 5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Изоиммунизация развивается в ответ на плодово-материнское кровотечение, при котором в кровяное русло матери попадает достаточное количество фетальных эритроцитов, или в ответ на переливание крови, несовместимой по данному АГ. Вероятность изоиммунизации прямо пропорционально количеству несовместимой крови, попавшей в кровяное русло матери. Необходимым минимальным количеством крови, способным вызвать D-изоиммунизацию, считают 0,1 мл. Rh-изоиммунизация – это гуморальный ответ на эритроцитарные антигены плода Rh-группы, включая Cc, Dd, Ee. Изоиммунизация может наступить также при вакцинации (в связи с особенностями питательных сред на которых выращивают микробные культуры, содержащие фактор А), особенно при повторных профилактических прививках.

На развитие сенсibilизации, кроме трансплацентарного перехода эритроцитов в родах и самопроизвольных выкидышах влияет:

- а) группа крови и генотип по резус-фактору у плода;
- б) пол плода;
- в) иммунологическая толерантность организма матери;
- г) снижение иммунологической реактивности организма во время беременности;
- д) генетические факторы.

Какими бы ни были пути развития сенсibilизации, иммунное состояние возникнув, остается на всю жизнь. У женщины, сенсibilизированной к резус-фактору, уже при первой ее беременности у плода может возникнуть ГБ. Тяжесть ГБП при последующих беременностях, как правило возрастает.

Картина гемолиза и водянки плода обычно разворачивается в том же сроке, что и при предыдущей беременности или раньше.

Резус-несовместимые эритроциты плода проникают через плаценту в кровотоки резус-отрицательной матери. Здесь вырабатываются антитела к Rh-антигену, расположенному на поверхности эритроцитов плода, что приводит к развитию гемолиза. В организме матери выработка антител к антигенам плода будет происходить только в том случае, если ее собственные клетки не имеют таких антигенов. Таким образом, Rh-отрицательная мать (где нет D-антигенов) является реципиентом эритроцитов ее резус-положительного плода. Ее организм реагирует на них выработкой анти-D-антител, которые проникают через плаценту и присоединяются к D-антигену, расположенному на поверхности эритроцитов плода, вызывая гемолиз.

Эритроциты, с чужеродными АГ на своей поверхности, могли попасть в кровотоки матери при предыдущей беременности и родах (обычно в III периоде родов) или, что бывает гораздо реже, при данной беременности. Фактором, способствующим такому переходу, считают оперативные акушерские манипуляции во время беременности. Результатом такого плодово-материнского кровотечения может стать изоиммунизация у матери. Трансплацентарный переход образующихся АТ в кровяное русло плода приводит к гемолизу эритроцитов плода, что, в свою очередь, приводит к анемии и гипербилирубинемии (под влиянием материнских антител – IgG анти-D происходит гемолиз Rh-положительных эритроцитов плода и распад Hb, что приводит к образованию большого количества билирубина). Гипербилирубинемия не оказывает значительного влияния на состояние плода, так как печень матери берет на себя функцию обезвреживания образующегося билирубина. Гипербилирубинемия становится актуальной проблемой только после родов, чего нельзя сказать про анемию. Влияние анемии на состояние плода обусловлено тканевой гипоксией и сердечной недостаточностью. Развивающаяся анемия стимулирует синтез эритропоэтина.

При преобладании гемолиза над гемопоэзом возникают очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени, селезенке, надпочечниках, почках, плаценте и слизистой оболочке кишечника, что вызывает ряд негативных эффектов:

1. Обструкцию воротной и пупочной вен, приводящей к портальной гипертензии;
2. Нарушение функции печени – снижение синтеза белка, гипоальбуминемия, снижение коллоидно-осмотического давления крови, вызывающее отек тканей;
3. Анемию у плода.

Тяжесть анемии зависит от:

1. количества Ig G, циркулирующего в организме матери;
2. сродства материнского Ig G к эритроцитам плода;
3. компенсаторных возможностей плода.

При вскрытии детей, умерших от ГБП и ГБН, наблюдали характерную водянку со вздутием живота и выраженным подкожным отеком. Отмечалась выраженная анемия с преобладанием незрелых форм эритроцитов. Кроме того обнаруживали асцит, чрезмерно увеличенные печень и селезенку; их нижние полюсы могли достигать гребня подвздошной кости (в обоих органах отмечали выраженный экстрамедуллярный эритропоэз, большое количество эритробластов). Полости сердца обычно расширены, и ее мышечная стенка гипертрофирована. Вдоль коронарных сосудов сердца можно было обнаружить очаги эритропоэза. Часто выявляется гидроторакс. В легких обнаруживают полнокровие и большое число эритробластов. В почках может быть выраженный эритропоэз, но они обычно нормальных размеров. В костном мозге отмечают полицитемию. Характерный вид имеет плацента: выраженный отек, увеличение размеров. Вес ее часто достигает 50% от массы плода. Плацента и оболочки в большей или меньшей степени окрашены в желтый цвет из-за желчных пигментов, выделяемых почками плода. В ворсинах хориона отмечается отек, стромальная гиперплазия, увеличение числа капилляров. Несмотря на хорошо описанную картину патологических изменений, хронология процесса не совсем ясна. Сначала считалось, что водянка – это следствие сердечной недостаточности, развившейся на фоне тяжелой анемии и гиперволемии плода, но сейчас известно, что у живорожденных детей с водянкой не отмечено ни значительной желудочковой недостаточности, ни гиперволемии. Более свежая точка зрения состоит в том, что асцит у плода – это результат гипертензии в портальной и пупочной венах из-за увеличения и анатомических изменений печени. Вследствие эритропоэза в печеночной ткани одновременно развивается гипопротеинемия плода, как результат печеночной недостаточности и неспособности отечной плаценты обеспечивать нормальный перенос аминокислот и пептидов. Это, в свою очередь, ведет к нарастанию асцита и последующему генерализованному отеку. С разработкой методики кордоцентеза стало возможным пролить свет на некоторые особенности патофизиологии водянки. Действительно, у пораженных плодов часто обнаруживают гипопротеинемия и гипоальбуминемия, а у плодов с водянкой это – обязательная находка. Эти данные доказывают, что гипопротеинемия играет главную роль в генезе водянки плода. Выявлено, что водянка не развивается до тех пор, пока уровень Hb у плода не снижается менее 40 г/л. Средний уровень Ht при водянке составляет 10,2. Ядерная желтуха – осложнение неонатальной гипербилирубинемии, вызванной отложением билирубина, не связанного в клетках головного мозга.

## 6. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГБП

Для диагностики ГБП очень важен анамнез. Наличие в анамнезе мертворождений в сочетании с водянкой плода или рождение живого плода с признаками водянки требует проведения соответствующего иммунологического обследования при данной беременности.

**Осмотр.** При физикальном исследовании может обратить на себя внимание только несоответствие высоты дна матки сроку беременности из-за возможного многоводия.

### Основные этапы диагностического процесса ГБП

Иммунологический анализ у женщин с резус-отрицательной кровью является важнейшей частью клинических исследований. Однако величина титра антител имеет лишь относительное значение для прогноза и исхода беременности. Обнаружение в крови антител позволяет сделать вывод о вероятности заболевания у плода и необходимости применения лечебно - профилактических мер.

Для прогноза ГБ плода определенное значение имеет генотип крови отца ребенка относительно антигена резус. Известно, что вероятность возникновения ГБ плода в 4 раза выше при гомозиготном типе крови отца. Наличие антител в крови беременной и гомозиготный тип крови у отца позволяют говорить о возможности развития у плода ГБ.

### Иммунологические методы диагностики.

Различают три вида антител: полные, неполные агглютинирующие и неполные блокирующие эритроциты. Полные антитела относятся к классу М, появляются рано, имеют крупную молекулу, почти не проникают через плаценту, поэтому не имеют большого практического значения. Неполные агглютинирующие и блокирующие антитела (относятся к классу А), эритроциты агглютинируют в коллоидной среде, в сыворотке, в альбумине. Они появляются позднее, легко проникают через плаценту, поэтому имеют решающее значение в развитии ГБ. Чаще, на практике, ГБ возникает при неполных агглютинирующих антителах.

- При иммунологическом обследовании необходимо провести пренатальное определение группы крови и скрининг на АТ, способные вызвать ГБП. Затем следует определить группу крови и Rh-принадлежность у мужа (полового партнера), а также, по возможности, его генотип (гетеро-, гомозиготность). При невозможности проведения этого исследования следует считать, что отец ребенка – Rh-положительный.

- Если беременная сенсibilизирована к другим АГ (не Rh-АГ), беременность следует вести по той же схеме, что и при D-изоиммунизации. Исключением будут только случаи Kell-изоиммунизации, так как результаты спектрофотометрии слабо коррелируют с тяжестью анемии плода. Случаи Kell-изоиммунизации требуют от врача более агрессивного ведения беременности.
- Определение титра антител производят в динамике: в первой половине беременности – 1 раз в месяц, во второй – 2 раза; при наличии антител после 32 недель – 1 раз в неделю.
- При титре < 1:16 у женщины, иммунизированной при данной беременности, риск развития ГБП невысок. Риск развития ГБП при последующих беременностях при данном титре АГ возрастает. После 16-18 недель беременности титр АГ следует определять через каждые 2 – 4 недели. Сыворотку, оставшуюся от предыдущего теста, следует сохранять в качестве контроля. Это позволяет повысить точность теста.

Наиболее распространенными способами выявления антирезус-антител являются прямая и непрямая пробы Кумбса с применением антиглобулиновой сыворотки. Суть реакции Кумбса – если анти-D-антитела соединились с антигеном D на поверхности эритроцитов плода, то положительный реагент Кумбса вызовет видимую агглютинацию этих клеток и диагноз эритробластоza несомненен. Выявлению антител, особенно при слабой реакции, способствует применение эритроцитов, предварительно обработанных ферментами: трипсином, хемотрипсином, папаином и др. Об активности антител судят по их титру. Однако титр и биологическая активность антител не обязательно совпадают, так как титр обычно характеризует зафиксированное количество антител в реакции с эритроцитами и не указывает на количество свободных антител в растворе. Реакция взаимодействия антител с антигеном является обратимой. При высокой связывающей способности антител при одних и тех же выявляющих эритроцитах титр их будет более высоким, чем у антител с низкой связывающей способностью, хотя их концентрации будут одинаковы. Кроме связывающей способности антител на реакцию между антигеном и антителом влияют Ph среды и температура, при которой происходит реакция. На величину титра антител оказывают влияние выявляющие эритроциты, так как число антигенных сторон на эритроцитах различных фенотипов различно. Эритроциты с большим числом антигенных (генотип Cc D Ee cc D EE) сторон при прочих равных условиях будут связывать большее число антител.

Количество антител выявляют путем определения их титра. Титр антител соответствует наибольшему разведению сыворотки, при которой она еще способна агглютинировать резус-положительные эритроциты (титр антител может быть равен 1:2, 1:4, 1:8 и т.д.). При очень большом титре (концентрации)

неполных антител, их не удастся обнаружить в неразведённой сыворотке. Они проявляют свои агглютинирующие свойства только после разведения в 5-100 раз. Такие антитела называют «скрытыми». Наличие скрытых антител говорит о большой степени иммунизации. Определенное значение придают высоким показателям титра, а также его росту. Однако, заболевание возможно и при низких показателях. Это можно объяснить, во-первых, неодинаковой возможностью плаценты осуществлять защитную функцию, во-вторых, возможностью связывания и высвобождения антител клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Антитела в организме матери могут сохраняться длительно – 5–15 лет. Эритроциты плода часто обнаруживаются в крови матери, начиная с 28 недель беременности. Чем ближе срок родов, тем у большего числа беременных они обнаруживаются.

- Кроме того, проводится клинический анализ крови с определением количества ретикулоцитов.
- Проводится консультация гематолога.

### **Исследование состояния плода**

Известно, что плод с различными формами ГБ находится в состоянии хронической гипоксии, которая развивается у него вследствие анемии и интоксикации организма продуктами распада эритроцитов, особенно непрямым билирубином. Следовательно, важно проведение ЭКГ и ФКГ. Причем у плодов с отечной формой изменения в ЭКГ возможны уже в I половине беременности.

ЭКГ и ФКГ у плодов с тяжелой формой ГБП позволяет выявить ряд характерных особенностей: удлинение диастолы, в связи с чем происходит уменьшение величины отношения систолы к диастоле до 1,0; удлинения комплекса  $qr$ , что свидетельствует о нарушении внутрижелудочковой проводимости, вплоть до развития неполной блокады сердца. Сердечные шумы на ФКГ возможны из-за анемии, уменьшения вязкости крови, удлинение скорости кровотока, дистрофических изменений миокарда. Не исключено, что вследствие гипоксии и интоксикации билирубином, развивается функциональная недостаточность клапанов из-за снижения сократительной способности миокарда. При мониторинге наблюдении за сердечной деятельностью плода можно диагностировать начальные и выраженные признаки нарушения.

У плодов с желтушной формой ГБ имеются примерно те же признаки нарушения сердечной деятельности, что и при отечной, кроме выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости, реже наблюдается извращенная реакция на функциональные пробы и отмечается некоторое улучшение показателей сердечной деятельности в ответ на лечение. Явления ацидоза у

плода выражены в такой же степени, что и при отежной форме. Наблюдается снижение щелочных резервов крови при одновременном увеличении парциального давления углекислого газа.

У плодов с анемией изменения сердечной деятельности выражены менее всего, кроме того наблюдается значительное улучшение после лечения.

Сердечно сосудистая система (ССС) у плода обладает большими компенсаторными возможностями и даже при выраженных явлениях хронической гипоксии функционирует на высоком уровне, обеспечивая кровоснабжение организма. Изменению сердечной деятельности следует уделять особое внимание при определении тактики ведения. Резкое ухудшение показателей ЭКГ и ФКГ должно рассматриваться в качестве показания к амниоцентезу либо досрочному родоразрешению.

Начальными признаками изменения в ССС при ГБП являются: базальная брадикардия, ослабление реакции изменения ЧСС в ответ на функциональные пробы; выраженные признаки (при тяжелой ГБП) - монотонность ритма, брадикардия, резкое угнетение двигательной активности, отсутствие или извращенные реакции в ответ на функциональные пробы, синусоидальный тип кривой (характерен для отежной формы ГБ).

Околоплодные воды (ОВ) важнейший источник информации о состоянии плода. ОВ - сложная биологически активная среда, обеспечивающая, наряду с другими системами, нормальную жизнедеятельность плода. В свою очередь, состояние плода не может не отразиться на составе ОВ.

УЗИ позволяет точно диагностировать степень поражения плода при выраженной форме ГБП, то есть, при отежной форме, или выявить динамику ГБП по состоянию внутренних органов (печени, селезенке, эхо-кишечника, венозного кровотока, сердечной недостаточности).

При легкой или умеренной степени ГБП характерных ультразвуковых признаков можно не обнаружить:

- у беременных с титром АТ (1:4, 1:8) бывает достаточным проведение повторного УЗИ для подтверждения удовлетворительного состояния плода (вероятность развития водянки или многоводия невысока);

- у беременных с более высоким титром АТ и сенсibilизированных при предыдущей беременности. Слежение за состоянием плода состоит в сочетании УЗИ со спектрофотометрией околоплодных вод на  $\Delta OD_{450}$ . При умеренной или тяжелой форме ГБП могут иметь место многоводие, гидроперикард и кардиомегалия. При тяжелой форме ГБП УЗИ применяют в динамике для слежения за изменениями в состоянии плода, нарастанием или исчезновением признаков ГБП.

К ультразвуковым маркерам ГБП относят:

- утолщение плаценты до  $> 50$  мм при умеренной или тяжелой форме ГБП; структура плаценты – гомогенная;
- многоводие (индекс амниотической жидкости - ИАЖ  $> 24$ ) при легкой и умеренной формах ГБП нехарактерно. Сочетание многоводия и водянки говорит о неблагоприятном прогнозе;
- гидроперикард – один из самых ранних признаков ГБП;
- увеличение размеров сердца сопутствует нарастанию сердечной недостаточности при тяжелой форме ГБП. При отношении диаметра сердца к диаметру грудной клетки  $> 0,5$  правомочен диагноз кардиомегалии;
- обнаружение асцита свидетельствует о наличии выраженной степени ГБП;
- гепатоспленомегалия развивается вследствие усиленного экстрамедуллярного эритропоэза;
- отек подкожно-жировой клетчатки, особенно выраженный на головке плода.

Признаками отечной формы ГБП являются: увеличение живота, накопление в нем асцитической жидкости, увеличение печени. Иногда можно увидеть двойной контур головки. Отечную форму на основании увеличения живота можно определить с 22–24 недель. Характерны изменения плаценты. В норме ее толщина равна 3,5-см в 34 недели беременности, затем она несколько истончается. При резус-сенсibilизации ее толщина увеличивается до 5 см и более. Увеличение толщины плаценты при отечной форме ГБП в 22-24 недели равно 0,092 см (в 1,3 раза больше нормы). УЗИ у резус-отрицательных женщин проводится в 20–22, 24–26, 32–35 недель.

#### **Инвазивные методы диагностики.**

- Амниоцентез - операция вхождения в полость амниона для отсасывания небольшого количества ОВ, применяется с 1952 г.
- Биопсия хориона - проводится для решения вопроса о прерывании беременности.
- Кордоцентез.

Показания к амниоцентезу:

- наличие сенсibilизации в настоящей беременности,
- мертворождения,
- ГБ новорожденного при предшествующей беременности.

Первый амниоцентез проводят в 30–32 недели, хотя его безопасность доказана с 14–18 недель. В зависимости от результатов повторный амниоцентез проводят через 1 или 2 недели.

Противопоказания к амниоцентезу:

- угроза прерывания беременности;
- лихорадка у матери;
- наличие местных очагов инфекции на коже живота;
- большие фиброматозные узлы на матке;
- врожденные аномалии матки;
- расположение плаценты на передней стенке матки.

Техника амниоцентеза:

Трансабдоминальный амниоцентез производят в положении беременной лежа со слегка согнутыми в коленях ногами. Место пункции выбирают в зависимости от расположения плаценты и плода (по возможности в стороне от головки). Амниоцентез, выполняемый трансабдоминально проводят на 4 см ниже пупка слева (можно трансцервикально, трансвагинально). В случае расположения плаценты на передней стенке амниоцентез производят после предварительного отведения головки вверх и опорожнения мочевого пузыря. Кожу обрабатывают спиртом и йодом. Анестезия проводится новокаином в виде «лимонной корочки». Используется игла для люмбальной пункции или обычная игла для внутривенных введений, длиной 8–10 см. Ее вводят под прямым углом медленно до ощущения провала в амниотическую полость, при этом появляется капля амниотической жидкости. Последняя берется в количестве 10–15 мл.

Осложнения при амниоцентезе:

- Травма плаценты;
- Увеличение титра антител, вследствие попадания крови плода в материнский кровоток;
- Развитие родовой деятельности.

Исследование околоплодных вод.

При исследовании ОВ определяют оптическую плотность билирубина на волне 450 нм, протеин по методу Лоури, группу крови плода, пол ребенка и др. Исследование оптической плотности ОВ производят на спектрофотометре МОМ-202, СФ-54 и других, в динамике длин волн от 350 до 600 нм по отношению к дистиллированной воде. При неблагополучии плода в ОВ определяются: высокая оптическая плотность билирубина (свыше 0,3), что приводит к окрашиванию их в бурый цвет (при амниоскопии); резко

выраженный ацидоз вод – при средней и тяжелой форме ГБ (рН ниже 7,02); повышенная активность урокиназы - выше 2–3 ед. (норма - 0-1), гистидазы – 3–4 ЕД, повышение почечных ферментов.

Оптическая плотность вод определяется спектрофотометром в относительных единицах, которые оценивают в соответствии с заранее построенным графиком, на котором отражается зона колебания уровня билирубина в соответствии со сроком беременности. В ОВ уровень общего протеина возрастает до 0,3–0,7 ед (в норме 0,1–0,2 ед).

Спектрофотометрия – метод идентификации и количественного анализа. В основе метода лежит зависимость оптической плотности (ОП) раствора определенного качества от длины волны проходящего через него света. Наибольшая плотность будет в той части спектра, где происходит максимальное поглощение энергии растворенным веществом (т.е. на той длине, где находится спектр поглощения данного вещества).

а) Графическое изображение изменения ОП амниотической жидкости в зависимости от длины волны проходящего света при нормальной беременности представляет плавную кривую с максимальным поглощением на волнах короткой длины.

б) В спектре поглощения производных билирубина пик приходится на длину волны 450. Если через жидкость, содержащую определенное количество билирубина, пропустить свет, меняя длину волны от 380 до 450 нм произойдет максимальное поглощение энергии. Следовательно, ОП жидкости на этой длине волны будет максимальной. Поэтому при увеличении количества билирубина в ОВ появляется отклонение кривой на длине волны 450 нм, обусловленное увеличением ОП в этом диапазоне. Величина отклонения – дельта ОП450. (ОП450) – разница между полученным показателем и величиной ОП на графике поглощения нормальной амниотической жидкости на этой длине волны. Дельта прямо пропорциональна росту концентрации производных билирубина в амниотической жидкости.

в) При нормальной беременности уровень билирубина снижается по мере увеличения срока беременности. Определение концентрации билирубина - это непрямой метод определения интенсивности гемолиза эритроцитов и анемии плода.

г) Существует множество методов определения уровня билирубина и дельты с учетом гестационного возраста (например, с помощью шкалы Лили). Эти методы позволяют оценить степень тяжести гестоза и установить сроки вмешательства. Дельта ОВ при беременности, не осложненной гемолизом у плода, обычно падает в зону I или нижнюю часть зоны II.

д) Загрязнения ОВ дают неправильный график.

## Критерии оценки спектрофотометрических кривых оптической плотности билирубина и степени тяжести ГБП.

Оптическая плотность билирубина, отн. Ед	Характеристика спектрофотограмм	Степень тяжести ГБП
0,10-0,15	нормальная кривая	отсутствует
0,16-0,22	+ (патологическая)	легкая
0,23-0,34	++ (патол.)	средняя
0,35-0,70	+++ (патол.)	тяжелая
Более 0,7	++++ (патол.)	гибель плода

### Шкала Liley

Исследование ОВ способствует уточнению степени поражения плода. Продуктом распада фетальных эритроцитов является билирубин. Он выделяется почками и легкими плода, попадая в околоплодную среду и пропитывая плодные оболочки. В 1961 г Liley указал на высокую степень корреляции между уровнем билирубина в околоплодных водах и исходом для плода. Полученную при амниоцентезе жидкость исследуют методом спектрофотометрии, определяя степень поглощения на волне 450 нм ( $\Delta OD_{450}$ ), сравнивая полученные результаты с нормативной шкалой Liley. Точность анализа снижается при попадании в околоплодные воды мекония или крови. Для устранения этого артефакта применяют предварительную обработку амниотической жидкости хлороформом. График Liley довольно информативен при проведении теста после 26 недель беременности. Шкала Liley позволяет прогнозировать тяжесть ГБ только в III триместре. Отдельно показатель имеет прогностическую ценность лишь в тех случаях, когда он очень высок или очень низок. Шкала разделена на три прогностические зоны.

**Зона I** (нижняя зона). Если график располагается в этой зоне, патологии нет. Нв пуповинной крови при рождении составляет более 120 г/л (в норме - 165 г/л). Родоразрешение проводится в срок.

**Зона II** (средняя зона). Когда график расположен во II зоне, допускают пролангирование беременности до опасного повышения билирубина в ОВ (до границы зоны III) или до 32 недель. Нв пуповинной крови составляет 80-120 г/л. При этом графике досрочное родоразрешение проводят в следующих ситуациях:

- 1) когда отношение лецитин/сфингомиелина (Л/С) указывает на зрелость плода и в ОВ обнаруживается фосфатидилглицерин;
- 2) предшествующая внутриутробная гибель плода произошла в те же сроки;
- 3) резкое повышение дельты ОП450 до 0,15 и выше.

**Зона III** (верхняя зона). Возможна внутриутробная смерть плода в ближайшие 7–10 дней (Hb пуповинной крови меньше 80 г/л). Во избежание данного исхода необходимо плоду произвести трансфузию крови и произвести родоразрешение.

При тяжелой форме ГБ плод находится в состоянии «метаболического инсульта», следовательно, надо производить исследование биохимического состава ОВ: белок по методу Лоури, т.к. имеется тесная корреляция между концентрацией общего белка и билирубином. При легкой форме ГБ концентрация белка равна 2,1 г/л, при средней - 3,4 г/л, тяжелой - 8,0. Содержание белка в ОВ в какой-то степени отражает функциональную способность печени плода, так как высокий белок означает потерю его плодом и наступление необратимых изменений в печени.

В ОВ помимо вышеуказанных параметров определяются:

- Содержания белка и глюкозы. Их повышение происходит вследствие нарушения функции печени.
- Зрелость легких плода по соотношению лецитин/сфингомиелин, при 2 и более - легкие плода зрелые.
- В ОВ определяются антитела. Если они есть, то чаще развивается ГБ. Однако, в 1% случаев, несмотря на высокий титр антител в ОВ, плод - отрицательный. При отсутствии антител в ОВ в 25% случаев может родиться отрицательный ребенок. У резус-положительных детей при отсутствии антител в ОВ если развивается ГБ, то она легкая.
- Важным является определение полового хроматина в клетках эпидермиса плода, так как у мальчиков ГБ развивается в 2 раза чаще, чем у девочек.

Ошибки при оценке данных амниоцентеза обусловлены следующим:

- 1) недооценкой или переоценкой тяжести заболевания (за счет примеси в ОВ крови или мекония);
- 2) значительными колебаниями объема ОВ в норме;
- 3) случайным получением других жидкостей - моча матери, асцитическая жидкость при универсальном отеке.

Согласно литературе, АВО несовместимость крови матери и плода при резус-иммунизации женщины является защитным механизмом против тяжелого поражения плода. В связи с этим исследования в ОВ группы крови является прогностическим моментом.

При нормальной или 1+ спектрофототомме досрочное родоразрешение не показано. Наличие 2+ спектрофототоммы является показанием для досрочного родоразрешения после 35 недель. Если 3–4+ спектрофототоммы, то необходимо родоразрешение немедленное.

## Кордоцентез

Еще более точную информацию о состоянии плода может дать непосредственное исследование фетальной крови, полученной при **кордоцентезе**. Это взятие крови из пуповины плода путем пункции ее через переднюю брюшную стенку женщины под контролем УЗИ (непрямая визуализация). В анализе крови определяют: Hb и Ht, группу крови и Rh - фактор, уровень билирубина, количество ретикулоцитов, уровень сывороточного белка, АТ фиксированные на эритроцитах плода.

Еще более перспективным с той же целью является применение метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) - определение Rh (D) статуса плода. Если он отрицательный то отпадает необходимость проводить такое сложное и потенциально опасное исследование как кордоцентез. Молекулярно-генетический метод ПЦР имеет 100% чувствительность [1].

## 7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

При выявлении водянки плода на основании УЗИ, можно предположить ГБП вследствие D-изоиммунизации или вследствие некоторых других причин. При отсутствии АТ к эритроцитарным АГ применяют термин **неиммунная водянка плода (НИВП)**. Частота НИВП составляет 1:2500–3500 родов. В 25 % случаев причины НИВП – хромосомные аномалии плода, в 18 % всех случаев – множественные пороки развития плода (чаще всего пороки сердца). Сердечная аритмия у плода (например, суправентрикулярная аритмия) также может служить причиной НИВП.

## 8. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОЙ И ЛЕЧЕНИЕ ГБП.

У беременной с неосложненным акушерским анамнезом и титром АТ > 1:16, выявленным до 26 недель, показан амниоцентез с последующей спектрофотометрией. Если  $\Delta OD_{450}$  соответствует I зоне по Liley, это свидетельствует о том, что плод или Rh-отрицательный, или имеется слабая степень ГБП. Уровень  $\Delta OD_{450}$ , соответствующий середине II зоны по Liley, указывает на вероятность средней или тяжелой формы ГБП. В этой ситуации обычно показано досрочное родоразрешение. Окончательное решение принимают после определения зрелости легких плода, "биофизического профиля", проведения КТГ, получения данных о нарастании уровня билирубина, учета данных акушерского анамнеза, определения состояния шейки матки по шкале Бишопа (Хечинашвили). При  $\Delta OD_{450}$  соответствующей верхней части II зоны требуется проведение кордоцентеза или повторного амниоцентеза через неделю. При  $\Delta OD_{450}$  = III зоне, или выявлении водянки плода при УЗИ требуется или экстренное родоразрешение, или внутриматочная

гемотрансфузия плоду. План ведения зависит от срока беременности, состояния плода и уровня неонатальной службы в данном медицинском учреждении.

У пациентки с отягощенным акушерским анамнезом или титром АТ > 1:16 в сроке до 26 недель, требуется также УЗИ. Для решения вопроса о дальнейшем ведении беременности необходима консультация перинатолога. При выявлении тяжелого поражения плода показан кордоцентез для определения Ht и антигенного статуса плода, особенно, если отец гетерозиготен по данному АГ. При выявлении анемии может быть проведена внутриматочная интраваскулярная гемотрансфузия плоду уже при первичном кордоцентезе.

### Виды гемотрансфузий

#### 1. Внутривнутрибрюшная гемотрансфузия.

Техника внутривнутрибрюшной трансфузии проводится под контролем УЗИ. После аналгезии и введения седативных средств, проводят местную инфильтрационную анестезию передней брюшной стенки, после чего иглой №16 прокалывают брюшную стенку и стенку матки, входят в ОВ и далее - в брюшную полость плода, куда вводят эритроцитарную массу. Последняя, введенная в брюшную полость плода, адсорбируется его лимфатической системой и попадает в кровоток плода.

Осложнения внутривнутрибрюшной гемотрансфузии:

- 1) частота перинатальных потерь составляет 3–4%;
- 2) повреждение органов плода;
- 3) преждевременные роды;
- 4) преждевременный разрыв околоплодных оболочек;
- 5) хориоамнионит.

#### 2. Внутрисосудистая гемотрансфузия.

Внутрисосудистую гемотрансфузию проводят при серьезной анемии плода, при Ht менее 30 % до значений, приближающихся к нормальным для соответствующего срока беременности (45–50%). Такая трансфузия позволяет, во-первых, продолжительное время подавлять образование Rh-положительных эритроцитов (меньше клеток с Rh-антигеном, следовательно, меньше стимуляции иммунной системы матери); во-вторых, достичь достаточно безопасного состояния для плода и произвести, родоразрешение в срок; в-третьих, частота перинатальной заболеваемости и смертности уменьшается и составляет 4%.

Техника внутрисосудистой гемотрансфузии.

Вначале определяют положение плода и место отхождения пуповины. При наличии инфекции назначают антибиотик и анальгетик. Иглой проходят сквозь брюшную стенку беременной и проникают в вену пуповины в

непосредственной близости ее отхождения от плаценты. Мандрен извлекают из иглы и производят забор крови для измерения предтрансфузионного Ht плода. Эритроцитарную массу вводят через иглу, после чего забирают вторую пробу крови для определения конечного Ht и оценки адекватной терапии. Миорелаксант вводят внутривенно (через вену пуповины) или в/м плоду для остановки движения плода, из-за которого игла может быть вытолкнута из вены пуповины. Переливаемая эритромаасса должна быть 0 (I) группы и отвечать следующим требованиям:

1. Быть свободной от возбудителей вирусных гепатитов, ВИЧ, и т.д.
2. Совместима с кровью матери и плода.
3. Отмыта в физиологическом растворе для снижения вероятности вирусного заражения.
4. Подвергнута облучению для устранения риска реакции «трансплантат против хозяина».

Переливаемую эритромаассу вводят дважды в одинаковых объемах с интервалом в 2-3 недели, по две дозы на трансфузию. При беременности менее 22 недель одна доза, которая составляет 20 мл, в 22-26 недель - 30 мл, в 26-30 недель - 40 мл, в 30-45 недель - 50 мл. Осложнения внутрисосудистой гемотрансфузии: 1. Гибель плода (если водянки нет, то частота гибели составляет 0-2%, при наличии водянки - 10-16,5%); 2. Брадикардия возникает в 8 % случаев, 3. Кровотечение из места пункции, более интенсивное - при пункции артерии, 4. Амнионит встречается редко - в 0,5%, 5. Преждевременный разрыв оболочек встречается еще реже - в 0,5%. Внутрисосудистая (интраваскулярная) трансфузия крови имеет преимущества перед внутрибрюшным (интраперитонеальным) введением, так как позволяет контролировать Ht и довести беременность до срока.

При отсутствии анемии дальнейшая тактика ведения беременности будет зависеть от акушерского анамнеза и данных УЗИ.

При выраженной анемии, выявленной во II и III триместрах беременности, показана внутриматочная гемотрансфузия. Интраперитонеальная или интраваскулярная трансфузии могут понадобиться даже в 18 недель беременности. Применение интраваскулярной трансфузии значительно повышает уровень выживаемости у тяжело пораженных плодов (до 86,1%).

Методом выбора является внутриматочное переливание отмытых эритроцитов донора. Данная методика применяется с 1983 г. С 1990 г применяется переливание отмытых эритроцитов и плазмы. После переливания Ht увеличивается в 1,9 раза. Так, если отечная форма выявлена во II триместре, то плод гибнет, а если перелить отмытые эритроциты отек разрешается у 30% плодов, а 40% плодов гибнет. В настоящее время переливают отмытые

эритроциты и 20% раствор альбумина. В этих случаях отек исчезает в 100% случаев и все дети остаются живыми.

Результаты лечения зависят от степени тяжести ГБП и срока беременности. Так, если анемия плода диагностирована до 18 недель беременности и она пролечена выживает – 100% плодов, в 18–24 недели – 4–50%, после 24 недель 4–19%. Если отечная форма диагностирована до 18 недель выживает 0 % плодов, в 18–24 недели – 4–50%, после 24 недель – 17–81%. Можно переливание эритроцитов производить несколько раз. Родоразрешать беременных в этих случаях следует в 36–37 недель.

По данным Г.М. Савельевой (2) в целях получения живого плода очень важно внутриутробное переливание крови. Если этого не сделано, то в 6,7% случаев развивается отечная форма. Важен выбор анестезии. Так значительно улучшаются показатели для плода когда в родах применяется эпидуральная анестезия. Частота ее выросла с 10 до 29,45% (при лечении слабости). При КС все чаще стала применяется регионарная и спинальная анестезия, в то время как общая - гораздо реже. С целью обезболивания первый период родов можно проводить в воде.

В.Н. Серов (5) считает, что резус-сенсibilизированных женщин надо родоразрешать в плановом порядке, путем родовозбуждения с созданием гормонального фона, в дальнейшем следует проводить амниотомию, после которой как правило развивается регулярная родовая деятельность. При отсутствии ее показано родовозбуждение окситоцином или простагландином F2a. Применение простагландина весьма эффективно и при незрелой шейке матки в случае необходимости срочного родоразрешения. В родах необходим мониторинг плода. Родоразрешение целесообразно проводить через естественные родовые пути, но при возникновении акушерских осложнений в интересах плода можно произвести КС.

### Ведение беременных с резус-конфликтом

Всем беременным с резус-отрицательной кровью, даже при отсутствии антител, следует проводить неспецифическую десенсибилизирующую терапию – 3 раза в течение беременности: амбулаторно – в 10–12, 24–25, 32–33 недели, а при присоединении осложнений беременности (гестоз, угроза) – стационарно. Схемы неспецифической терапии различные.

Схема по Л.С. Персианинову:

- внутривенно 40 % глюкоза 20 мл + 300 вит. С, 2 мл сипетина, 100 мг кокарбоксилазы ежедневно,

- метионин 0,5 гр. 3 раза в день – для улучшения функции печени, гистидин, рутин по 0,03 гр. 3 раза в день, глюнат кальция 0,5 гр. 3 раза в день – для снижения проницаемости сосудистой стенки,

- оксигенотерапия (коктейли, барокамера, подушки),
- антианемические препараты (тардиферон, фероплекс, конферон до 3 раз в сутки),
- диета, направленная на повышение иммунитета: отвар шиповника и смородины, обжаренная печень,
- витаминотерапия: никотиновая кислота по 0,02 гр. 3 раза в день, В1 0,05% , викасол 0,015 гр. в порошке, витамин Е или токоферол ацетат,
- десенсибилизирующая терапия: димедрол, супрастин, общее УФО,
- за 12–15 дней до родов, с целью снижения травматизма у плода и матери назначают: фенобарбитал или зиксорин по 100 мг 2 раза в день, 5–7 дней, диазолин 0,3–0,5 гр. 2 раза в день.

Схема лечения по Л. В. Тимошенко:

- глюкоза 40 % 20 мл, 300 мг витамина С в/в №10-20,
- токоферола ацетата по 10–30 мг ежедневно,
- витамина В12 (цианкобаламин) 100 мг в сутки в/м, №10,
- рутин по 0,5 мг 3 раза в день,
- перед сном антигистаминные препараты,
- при низком протромбиновом индексе назначается викасол 0,01 мг 3 раза в сутки,
- ежедневные ингаляции кислорода.

При угрозе прерывания беременности назначают прогестерон 5–10 мг в/м, 8–10 дней, отвары шиповника и черной смородины по ½ стакана 3 раза в день и слегка обжаренную печень по 100–200 г ежедневно.

В лечении важную роль играют иммунодепрессанты: преднизолон по 5 мг, начиная с 28–26 недель беременности (можно с 24–25 недель), длительно (несколько недель, по ½ таблетки 2 раза в день).

Подсадка женщине кожного лоскута, взятого у мужа (при этом наблюдается «конкуренция» в выработке антител). Тканевой иммунитет подавляет гуморальный, за счет того, что антитела фиксируются на антигенах трансплантата. Подсадку лоскута размером 2 x 2 см производят под местной анестезией после двухкратной обработки кожи спиртом. Каждый лоскут ромбовидной формы или в виде расщепленного овала выкраивают у супруга с внутренней поверхности плеча, или по средне подмышечной линии на уровне 5 межреберья. Фиксировать лоскут можно кетгутowymi швами или специальным клеем. Продолжительность жизни лоскута 4–9 недель при первой подсадке и 4–6 недель при повторной. Показания для пересадки лоскута: симптомы

выраженной изосенсибилизации, ОАА, осложнения беременности (угроза, и ОПГ).

К гемотрансфузиям при беременности неоднозначное отношение. Есть рекомендации о переливании 250 мл крови № 5-10. При увеличении титра антител до 1:16 можно проводить заменное переливание в количестве 350–400 мл индивидуально подобранной крови, с предварительным извлечением крови на 50 мл меньше, чем вводят.

Плазмоферез. Извлечение плазмы, содержащей антитела и возвращение эритроцитов с плазмозаменителями (10 % альбумин или 0,9 % раствор хлорида натрия) в адекватном количестве. Венозная кровь женщины, поступающая в аппарат, делится на плазму, взвесь лейкоцитов и тромбоцитов, эритромассу. Плазму изымают, а клеточные элементы с плазмозаменителями вновь поступают в организм. При высокой степени иммунизации плазмоферез проводят примерно 1 раз в неделю под контролем титра антител начиная с 24–26 недель беременности.

Гемосорбция – все чаще применяется в лечении ГБН. Данный метод позволяет не только осуществить непосредственную сорбцию иммунных антител, но и извлечь из крови достаточное количество лимфоцитов, обеспечивая иммуносупрессивный эффект при целом ряде заболеваний. Отсутствие специфических иммуносорбентов на резус-антителах делает оправданным использование метода гемосорбции на активированных углях или на неспецифических углеродных сорбентах. Гемосорбция осуществляется по вено-венозному контуру после катетеризации обеих локтевых вен полиэтиленовым катетером. Скорость перфузии 80-100 мл в минуту, время гемосорбции – 2 часа. За один сеанс сорбированной чистке подвергается от 6 до 12 л крови. Иммуносупрессивное действие гемосорбции отмечается только на протяжении 2 недель.

Лечение гемосорбцией нужно начинать своевременно (при отсутствии на ЭХО-граммах выраженных признаков ГБН). В 24–26 недель беременности, промежутки между сеансами не должны превышать 2 недели. Заканчивать сорбционное лечение необходимо за 2 недели до родоразрешения. Гемосорбция – метод выбора у беременных с выраженной сенсибилизацией, имеющих в анамнезе мертворождения, погибших от отечной формы ГБН. Применение гемосорбции у беременных с резус-сенсибилизацией способствовало замедлению прогрессирования ГБП, снижению титра антител на 2–6 порядков и при своевременном родоразрешении (в 35–36 недель) - рождению детей с более легким течением заболевания, чем в предыдущую беременность (у 76% пациенток). Лечение должно начинаться за 4-6 недель до развития тяжелой формы ГБП при предыдущей беременности, а при отсутствии отягощенного акушерского анамнеза – с 21–26 недель.

Гемодез, курсом № 4-6 проводят через 2-3 дня в количестве 200-400 мл.

Заменное переливание крови (ЗМК) внутриутробному плоду (применяется пока за рубежом). ЗПК проводится под контролем УЗИ, компьютера. Проводят мини - кесарево сечение, через ножку плода вводят резус-отрицательную кровь. В США, заменное переливание проводят плоду внутрисеречно.

Имеются данные о терапии большими дозами гамма-глобулина: 10 % раствор вводится внутримышечно по 10–15 мл 2 раза в день, курсом 10–15 дней. Через 2 недели курс повторяют, и так курсами проводится лечение до родов.

#### Метод Говалло.

Введение лимфоцитов мужа около 1–1,5 мл (после забора и очищения крови) вместе с глюкозой внутривожно в межлопаточную область беременной в виде лимонной корочки. Эффект наблюдается в 86 % случаев. Введение лимфоцитов мужа проводится резус-отрицательной беременной при наличии антител или с целью профилактики (если были в анамнезе мертворождения, выкидыши, ГБ). Эта методика эффективней если она проводится во II триместре беременности.

Можно вводить лимфовзвесь внутривожно в предплечье, плечо 5-10-16 наколов. Одновременно вводится по 2–3 млн ЕД, на курс лечения – 36 млн ЕД. За беременность такая процедура проводится до 3 раз.

Используется так же введение лейкомассы по 5 мл в 4 точки внутривожно в подлопаточную область – 3 раза (всего 40–60 мл). Подсадка лейковзвеси. Она повышает свертываемость крови, поэтому противопоказана лицам с нарушением свертывающей системы крови.

Можно применять преднизолон по 5–15 мг ежедневно (при росте титра антител). Он назначается ежедневно с 28 недель беременности. Препарат благотворно влияет на обмен веществ, снижает проницаемость и ломкость сосудов, подавляет выработку антител, и снижает аллергические реакции [6].

Беременность противопоказана при нарастании титра антител 1:10 и более; ширине плаценты 5 см и более, явном страдании внутриутробного плода.

При иммунологической несовместимости встает вопрос о досрочном родоразрешении, так как нередко ГБП особенно бурно развивается в последние недели беременности (с одной стороны, имеется опасность антенатальной гибели плода в конце беременности, а с другой - недоношенные дети гораздо тяжелее переносят заболевания и заменное переливание крови).

По Л. В. Тимошенко досрочное родоразрешение не показано при возникновении первичной изоиммунизации после 28–30 недель, стабильно низком титре антител (1:4, 1:8) на протяжении всей беременности, предполагаемой массе тела плода менее 2500 гр. При наличии показаний к прерыванию беременности оптимальным сроком является 36–38 недель.

По мнению Л.С. Персианинова [8], в случае возникновения вопроса о досрочном прерывании беременности необходимо основываться на всех

показателях, характеризующих состояние плода: кардиомониторном наблюдении, биохимическое исследование ОВ, определение оптической плотности билирубина в ОВ, больших размерах плаценты, состоянии плода по УЗИ, определение зрелости плода.

При наличии данных о развитии ГБП и отсутствии указаний на ее зрелость необходимо назначить лечение преднизолоном. При указании на легкую форму ГБП родоразрешение проводят в 38–40 недель, при тяжелой форме - в 34 недели. Если состояние плода объективно оценить сложно или невозможно, оптимальным сроком родоразрешения является – 37–38 недель. Однако, при явно ОАА (внутриутробная гибель плода, водянка при предыдущей беременности), при высоком титре антител, вследствие переливания крови родоразрешение следует проводить в 35–36 недель.

Более целесообразно родоразрешение проводить через естественные родовые пути с быстрым отделением плода от матери. Сразу после рождения ребенка из пуповины берут кровь для клинических анализов: определения концентрации билирубина, Hb, проводят непрямую реакцию Кумбса. Положительный результат реакции свидетельствует о наличии антител в крови плода.

Кесарево сечение применяют при неблагоприятных акушерских ситуациях. Однако изоиммунизация чаще является противопоказанием к абдоминальному родоразрешению, так как плод может погибнуть из-за ГБП.

В случае выявления отечной формы ГБП с помощью УЗИ необходимо сразу приступать к родовозбуждению в любом сроке беременности.

## **9. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГБ НОВОРОЖДЕННОГО**

1. Анемическая форма. В норме у ребенка Hb равен 150 г/л, билирубин не более 0,02–0,03 г/л. При ГБ отмечается снижение эритроцитов, Hb, выраженная бледность кожных покровов.

2. Анемия, нарастающая желтуха, повышение билирубина (более 4 мг % ведет к желтушности кожных покровов, склер; более 18–20 мг % у доношенных и 15–20 мг % у недоношенных ведут к ядерной желтухе). Признаки ГБ появляются в первые сутки в виде лимонно-шафранового окрашивания кожи, гепатоспленомегалии.

3. Отечная форма. При ней отмечается выраженная анемия, ребенок отечный, крупный, во всех его полостях имеется отечная жидкость - гидроторакс, гидроперикард, асцит, резкая гепатоспленомегалия. Значительная желтуха подкорковых ядер мозга и отек ткани мозга. Отечная форма, равноценная смерти.

При возникновении ядерной желтухи после родов неврологическая симптоматика появляется на 2–10-е сутки, в виде депрессии, коматозной летаргии, отсутствие рефлекса Моро, гипотонии, отсутствие сосательного и

вращательного рефлекса глаз, взбухания переднего родничка. Если эти дети не умирают, то в дальнейшем у них снижается интеллект. Нарушена двигательная функция, снижена способность к обучению, память, поведенческие реакции, развивается глухота. Если билирубин более 20 мг у доношенных и 15 мг у недоношенных, то возникает опасность развития ядерной желтухи. Билирубиновая энцефалопатия вызывается миграцией билирубина, не связанного с альбумином, в вещество головного мозга. Если пигмент связан с альбумином, то такой миграции в мозг не происходит. Препятствуют связыванию билирубина с альбумином и недостаточная функция печени (ферментативная), дыхательный или обменный ацидоз, лекарства, гипотермия. Ацидоз снижает способность альбумина удерживать билирубин в связанном состоянии, а некоторые лекарства сами связываются с альбумином. При нарушении обменных процессов, охлаждении высвобождаются жирные кислоты, отрывающие билирубин от альбумина.

Факторы, увеличивающие уязвимость детей: масса менее 1500 г, гипотермия, асфиксия, гипоальбуминемия, септицемия, менингит, лекарства, связывающие альбумин.

Степени тяжести анемии новорожденного:

I степень (Hb 15 г/л),

II степень (Hb 15-10 г/л),

III степень (Hb не менее 10 г/л).

Степени тяжести желтушной формы новорожденного:

I степень (билирубин 5 мг % или 85,5 мкмоль/л).

II степень (билирубин до 8 мг % или 130-136 мкмоль/л).

III степень (билирубин более 8 мг % или более 150 мкмоль /л).

Степени тяжести отечной формы новорожденного:

I степень (пастозность подкожной клетчатки).

II степень (пастозность клетчатки и асцит).

III степень (универсальный отек).

Несовместимость системе по АВО ведет к появлению желтухи на вторые - третьи сутки и протекает легче.

## 10. ЛЕЧЕНИЕ ГБ НОВОРОЖДЕННОГО

1. Основным способом лечения желтушной формы ГБН является заменное переливание крови (ЗПК) (при средней и тяжелой степени). Сущность метода заключается в выведении из организма ребенка крови, содержащей антитела и токсический непрямой билирубин и введении донорской резус-отрицательной

крови, со сроком хранения не более 3-х суток. В первые 24 часа жизни ребенка производят заменное переливание крови, направленное на увеличение уровня Hb и удаление основных масс сенсibilизированных эритроцитов. Позднее заменное переливание крови позволяет удалить избыток непрямого билирубина.

Показания к первому заменному переливанию крови:

- содержание билирубина в пуповинной крови более 4 мг % или 8,4 мкмоль/л;
- почасовой прирост уровня билирубина в первые часы жизни, равный 6,8 мкмоль/л или 0,4 мг %;
- появление желтухи впервые в 6 часов;
- снижение содержания Hb не менее 90 ЕД по Сали;
- положительная реакция Кумбса.

Позднее заменное переливание крови производят при высоких абсолютных цифрах билирубина: у недоношенных – 205–239 мкмоль/л (12–14 мг %), у доношенных – 307–324 мкмоль/л (18–19 мг %).

Перед переливанием крови ребенка не кормят. Наиболее часто для заменного переливания крови применяют пупочный метод Даймонда: в вену пуповины (после родов оставляют культю пуповины до 10–15 см) на глубину 5–7 см вводят полиэтиленовый пупочный катетер. Внутривенно вводят 2 мл 0,5 % раствора новокаина для снятия спазма или 0,1 мл/кг гепарина при повышенной свертываемости крови. При резус-конфликте вводят одногруппную кровь резус-отрицательную в количестве 150–200 мл/кг либо 0(I) группу с низким содержанием анти-А и анти-В-антител. В случае легкой формы ГБ и при удовлетворительном состоянии новорожденного можно использовать Rh-положительную одногруппную кровь. При этом следует увеличить объем переливаемой крови до 200–250 мл/кг. При групповой несовместимости вводят эритроцитарную массу 0 (I) группы и плазму АВ (IV) группы в соотношении 2:1. Общий объем тот же. Резус-фактор должен совпадать с таковым у ребенка. В.Н. Серов считает, что вводить катетер следует на глубину 12–14 см от пупочного кольца. При введении катетера можно встретить два препятствия: первое возникает на расстоянии 2,5–4 см от пупочного кольца, где вена делает изгиб вверх и кзади, занимая интраперитонеальное положение. Второе препятствие на расстоянии около 8 см от пупочного кольца на месте разделения пупочной вены на ветвь, идущую к печени и венозный проток (Варанциев). После преодоления второго препятствия катетер попадает в нижнюю полую вену, из наружного отверстия катетера появляется кровь.

В результате заменного переливания удается заменить состав крови на 75–80%. Показания для повторных переливаний: прирост билирубина более 5,1

мкмоль/л, в час, клинические симптомы, указывающие на билирубиновую интоксикацию мозга; а также положительная проба Кумбса в течение 3 дней.

Противопоказано переливание Rh-положительной крови, если есть травма, или ребенок недоношенный с тяжелой формой ГБ, особенно при высоком титре антител у матери.

Операцию начинают с выведения крови и введения 25 мл плазмы для мобилизации билирубина из тканей в сосудистое русло. Затем выводят и вводят кровь дробными дозами по 10–20 мл. После введения каждых 100 мл крови донора вливают 2 мл 5 % раствора глюната кальция и 4 мл 5% раствора глюкозы. При быстром введении крови может наступить перегрузка правого желудочка с развитием острой сердечной недостаточности. Вследствие значительной гиперволемии у детей, особенно с отечным синдромом, для облегчения работы сердца выводят на 40 мл крови больше, чем вводят. Операцию заканчивают введением 20–25 мл плазмы и 5 мл раствора натрия гидрокарбоната. Для профилактики сердечной недостаточности после окончания переливания вводят внутримышечно 0,2 мл 0,06% корглюкона и проводят постоянную ингаляцию кислорода.

При крайне тяжелом состоянии первое переливание крови производят в количестве 70–80 мл/кг для улучшения состояния и для подготовки в дальнейшем к полному переливанию.

При отечной форме заменное переливание крови целесообразно проводить в сочетании с дегидратационной терапией (маннитол 1 мл/кг, лазикс), сердечными средствами, кислородом.

Содержание билирубина в крови 300 мкмоль/л расценивается как критическое, за чем следует развитие ядерной желтухи. У глубоко недоношенных и травмированных детей этот уровень ниже – 170–204 мкмоль/л. При тяжелых формах ЗПК производят многократно, нередко до 3 раз в первые сутки.

Часто возникают инфекционные осложнения, поэтому целесообразно назначение антибиотиков (5–7 дней), витаминов: В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> 0,1–0,2 мл, гемодез 8–10 мл/ кг, нативная плазма 8–10 мл/кг. Соотношение коллоидов и кристаллоидов: 1:1, стероиды АКТГ (10–12 ЕД – 2 дня, 4–6 ЕД – 2 дня).

2. ЗПК совмещают с плазмотерапией не только в процессе ЗПК, но и после него для более быстрого выведения билирубина. Плазму вводят из расчета 10 мл/кг при нарастании билирубина в крови выше критического уровня.

При тяжелой форме ГБ рекомендуется назначать гидрокортизон (0,001 г/кг внутримышечно 3–5 дней, либо преднизолон 0,0005–0,001 г/кг в/м, 5–6 дней).

Заменное переливание крови совмещают с фототерапией (лампы дневного света) несколько дней, до исчезновения желтухи (разрушается непрямой билирубин в коже ребенка). Фототерапия - флюоресцирующий синий свет

вызывает разложение билирубина за счет фотоокисления. Кожа детей при этом еще больше желтеет, что говорит о том, что разложившийся билирубин «выпотевает» через кожу. Это лампы дневного света, которые с расстояния 38–40 см освещают поверхность в 200–400 свечей. Однако вначале следует определить билирубин. Содержание пигмента при фототерапии длительностью 8–12 часов снижается на 3–4 мг. При этом фототерапия ускоряет обмен веществ, гипертермию, склонность к поносам, увеличивает потерю воды через кожу. В отдаленные сроки замедляет темп роста. Фототерапией не лечат Rh-несовместимость, так как скорость гемолиза превышает скорость снижения уровня билирубина.

3. Назначение фенобарбитала (зиксорин) 10–20 мг/кг 5–7 дней, он повышает билирубинсвязывающую функцию печени.

4. Гемосорбция.

5. Кормление донорским молоком проводится через зонд, так как сосание способствует усилению разрушения эритроцитов в первые 3 дня жизни. Кормление грудью разрешается только после исчезновения антител, чаще через 2–3 недели.

6. Для дезинтоксикации интраназально вводят жидкость: плазма 30 мл/кг, физиологический раствор – 50–100 мл, 100 мл 20 % глюкозы, преднизолон 0,001г/кг, витамин В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, по 0,005, метионин 0,5 г. Скорость введения 4–5 капель в минуту, что способствует выведению билирубина.

7. С целью улучшения проходимости желчи по желчным путям назначают 25 % магнезию по 1 чайной ложке 2 раза в день, 4–6 дней.

8. При наличии у ребенка геморрагического синдрома внутримышечно вводят викасол по 0,005–0,006 г в сутки, 3 дня.

9. Введение альбумина. Альбуминсвязывающая способность крови является определяющим фактором развития ядерной желтухи. Поэтому введение альбумина до замены крови повысит связывающую способность крови. Вводимый альбумин привлекает билирубин и повышает его уровень, но это происходит за счет увеличения связывающей способности крови.

#### Осложнения ЗПК

1. Если крови перелито много, то может возникнуть сердечная недостаточность.

2. Остановка сердца, вызванная гиперкапнией, происходит в случае, если кровь хранилась более 48 часов и в ней калия больше нормы. Введение кальция после каждых 100 мл крови не эффективно.

3. Возможны нарушения ритма сердечных сокращений.

4. Воздушная эмболия.

5. Перфорация пупочной вены.
6. Кровоизлияния в печень.
7. Бактериальная инфекция.
8. Тяжелая ацидемия, чтобы ее избежать, к крови добавляют щелочь.
9. Гипогликемия.
10. Перфорация кишечника (1–2%).

## **12. ПРОФИЛАКТИКА D-ИЗОИММУНИЗАЦИИ**

В 1909 г. было доказано, что при одновременном введении антител и антигенов иммунного ответа не возникает, если количество антител эквивалентно количеству антигенов. По этому же принципу резус-иммуноглобулин предотвращает иммунную реакцию, вызванную проникновением в кровотоки Rh-отрицательной беременной Rh-положительных клеток плода. Это высокотитрованный раствор анти-D-гамма-глобулина. Считается, что наибольшее количество эритроцитов плода проникает к матери в родах.

В присутствии введенного матери анти-D-антител клетки крови плода, проникающие в материнский кровоток, разрушаются до того, как они успевают провести свое иммуногенное действие. То есть производится временная иммунизация матери против проникающих в ее кровь эритроцитов плода и тем самым ее защищают от сенсибилизации.

Для снижения перинатальной заболеваемости и смертности от ГБП следует выделять среди беременных группу риска и правильно осуществлять программу по анти-D-профилактике.

При каждой беременности следует пренатально определять группу крови (AB0) и Rh-принадлежность. У D-отрицательных беременных с отрицательным тестом на АТ скрининговое исследование на АТ повторяют в 28 недель беременности. Беременным с отрицательным тестом на АТ в 28 недель показано плановое назначение D Ig.

После абортов (искусственных и самопроизвольных) и внематочной беременности вероятность D -сенсибилизации составляет в среднем 4 - 5 %. Необходимая доза D Ig до 13 недель составляет 50 мг, а при более поздних сроках – 300 мг. Иммуноглобулин следует вводить в впервые 72 часа после предполагаемого плодово-материнского кровотечения.

Биопсия ворсин хориона может стать причиной материнско-плодового кровотечения, поэтому в этих случаях также показано назначение 50 мг D Ig.

Амниоцентез также может стать причиной D-сенсибилизации. При его проведении у D отрицательных несенсибилизированных беременных применяют стандартную дозу D Ig (300 мг), если перед этим D-профилактика не проводилась. Но это не исключает необходимость проводить послеродовую

профилактику. Если родоразрешение предполагают в ближайшие 48 часов после амниоцентеза, профилактику можно провести после родов, то есть после определения Rh-принадлежности новорожденного. При рождении Rh-положительного ребенка в первые 21 день от введения D Ig у роженицы следует провести непрямую реакцию Кумбса. Положительный тест говорит о достаточном количестве АТ в кровеносном русле. Если тест отрицательный и если в родах предполагалось массивное плодово-материнское кровотечение, следует вводить дополнительную дозу D Ig. Иногда у новорожденного может быть положительная прямая реакция Кумбса из-за трансплацентарного проникновения Rh Ig.

При кордоцентезе у D-отрицательной несенсибилизированной беременной следует определить Rh-принадлежность плода. Если плод D-положительный или определить Rh-принадлежность не удалось, матери вводят 300 мг D Ig.

При маточном кровотечении у D - отрицательной несенсибилизированной беременной необходимо введение D Ig. Для определения величины плодово-материнского кровотечения проводят пробу Kleihauer-Betke или Rosette. Если в кровяное русло матери попало более 15 мл фетальных эритроцитов, требуется введение дополнительного количества D Ig. Показано проведение непрямой реакции Кумбса спустя 72 часа после введения Ig для выявления свободного D Ig. Известно, что 20 мг D Ig нейтрализуют примерно 1 мл D положительных эритроцитов (т.е. 300 мг D Ig достаточно для нейтрализации 15 мл плодовых эритроцитов).

#### Показания к проведению теста

- отслойка плаценты;
- предлежание плаценты;
- внутриматочные вмешательства (например, родоразрешение второго плода при многоплодии);
- ручное отделение плаценты.

#### Показания для профилактического введения

##### Rh-иммуноглобулина (350 мкг)

1. После удаления пузырного заноса.
2. После внематочной беременности.
3. После послеродовой перевязки труб или прерывания беременности.
4. После случайной трансфузии Rh-положительной крови.
5. После переливания тромбоцитарной массы.
6. В клинических ситуациях, сопровождающихся попаданием клеток плода в кровотоки матери.

7. При отслойке плаценты.
8. При травме матери.
9. При сроке беременности 28 недель, если женщина не сенсibilизирована, а у отца Rh-положительная кровь.
10. После родов, если женщина не сенсibilизирована и родила Rh-положительного ребенка.
11. После амниоцентеза или биопсии хориона.

Самой частой причиной D - изоиммунизации являются сами роды. При рождении D-положительного плода у D-отрицательной несенсibilизированной женщины требуется назначение D Ig. Если Rh-принадлежность матери впервые определяют только в родах, то при попадании фетальных эритроцитов в кровяное русло матери можно ошибочно определить Rh-принадлежность как D-положительная. Таким женщинам следует назначать D Ig.

При гемотрансфузиях следует всегда проверять донорскую кровь на D статус. D-АГ встречается только на мембране эритроцитов, поэтому теоретически переливание плазмы не может вызывать D-иммунизацию. Однако, тромбоциты и гранулоциты теоретически могут содержать примесь эритроцитов. Если по ошибке все же введен D-АГ, следует помнить, что для блокирования 1 мл D-положительной эритроцитомассы требуется 20 мл D Ig. Стандартная доза 300 мкг Rh-иммуноглобулина для предотвращения сенсibilизации при проникновении в кровяной поток Rh-отрицательной женщины 30 мл Rh-положительной крови плода или 15 мл эритроцитов.

Риск ВИЧ-инфицирования при введении D Ig ничтожен, так как с 1985 года все продукты, приготовленные из крови, проверяют на ВИЧ антиген. Процесс, применяемый при приготовлении D Ig, надежно элиминирует ВИЧ антиген.

#### Профилактика изоиммунизации

- антирезусный гамма-глобулин (вводится даже при наличии антител не позднее 24–48 часов после аборта у женщин с резус-отрицательной кровью, через 24–48 часов после родов); дозы в I триместре – 50–200 мкг/ внутримышечно; дозы во II триместр – 250-300 мкг; в III триместре – более 300 мкг; после КС, ручного отделения плаценты – доза 400 мкг.
- Метод кожного лоскута мужа 1 или несколько раз,
- Метод Говалло: введение лимфоцитов мужа (см. выше),
- Профилактика абортов у резус-отрицательных женщин, или лучше мини- аборты.
- Переливание одногруппной крови с учетом резус-фактора.

- Бережное ведение родов у женщин с резус-отрицательной кровью.

Определение необходимой дозы:

а) тест Клейхаура-Бетке позволяет рассчитать количество Rh-положительных эритроцитов, проникших в кровоток; б) непрямая проба Кумбса - позволяет определить свободно циркулирующие анти-D антитела. Если введена адекватная доза иммуноглобулина, непрямая проба Кумбса на следующий день положительна (избыток свободных АТ). Однако следует помнить, что непрямая проба Кумбса может быть отрицательной, если концентрация свободно циркулирующих АТ ниже порога чувствительности лабораторного метода.

Благодаря широкому применению D Ig в целях профилактики, частота D-сенсбилизации значительно снизилась по сравнению с недалеким прошлым.

Причины неадекватной анти Rh-профилактики при предыдущей беременности могут быть следующие:

- не было сведений о Rh-принадлежности женщины на ранних этапах беременности при угрожающем аборте с кровотечением;
- D Ig не назначался или не был введен своевременно;
- введенная доза D Ig оказалась недостаточной;
- женщина отказалась от введения ей D Ig (на религиозной почве или по другой причине);
- у беременной, ее ребенка или мужа неправильно определена Rh-принадлежность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство.- СПб, 1997, С.493.
2. Акушерство и гинекология: Руководство для врачей и студентов/  
Перевод с английского под редакцией Г. М. Савельевой. - 1997.с.162-174.
4. Мороков В.А. Иммуноконфликтная беременность, обусловленная аллосенсибилизацией к минорным эритроцитарным резус-детерминантам //Акуш. и гин.- 1993. - № 3. - с. 53-54.
5. Мордухович А.С. Беременность и роды при изоиммунизации.  
Ташкент,1972,с,143.
6. Серов В.Н. Практическое акушерство / В. Н. Серов. - М.,1989.- С...
7. Персианинов Л.С. О значении резус фактора в акушерстве и гинекологии. - М. , 1959. – с. ...
8. Саватеев К., Касько. Беременность и резус-фактор, Минск, 1967, с. 24.