

### АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ РЕЗУС-КОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

С целью изучения особенностей течения беременности и родов, а так же перинатальных исходов у пациенток с резус-конфликтной беременностью, проведен ретроспективный анализ 173 историй родов пациенток с Rh-сенсibilизацией в сроке гестации от 22 до 39 недель, госпитализированных в НЦАГиП в 2012-2014годы. Выявлено, что наиболее важным фактором риска развития резус иммунизации остается переливание крови без учета резус-принадлежности и отсутствие своевременной специфической профилактики путем введения антирезус-иммуноглобулина.

В прогнозе тяжелых форм ГБП важная роль принадлежит «монотонному» или «скачущему» характеру динамики титра Rh-антител. Наиболее информативным методом диагностики тяжести ГБП является доплерометрия кровотока в СМА плода, позволяющая решить вопрос о своевременном ВПК плоду. Течение беременности и родов у пациенток с резус-сенсibilизацией сопровождалось большим числом осложнений (72,5% и 30,8%), отмечалась высокая частота преждевременных (39,5%) и оперативных (50,8%) родов. У 148 новорожденных (85,6%) диагностирована ГБН различной степени тяжести. 98 (72,0%) новорожденным с тяжелыми формами ГБН проведено ЗПК.

**Ключевые слова:** резус отрицательный фактор крови, резус-сенсibilизация, резус-конфликтная беременность, гемолитическая болезнь плода (ГПБ), СМА плода, внутривенное переливание крови плоду (ВПК плоду), гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), титры антител.

Среди актуальных проблем практического акушерства одно из важнейших мест занимает проблема иммуно-конфликтной беременности.

Начиная с первых недель беременности, между зародышем и материнским организмом возникают сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые во многом определяют дальнейшее течение беременности, состояние матери, развитие плода и новорожденного. Причиной развития гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПиН) является иммунизация материнского организма эритроцитами плода, содержащими антигены, отсутствующие у матери. Чаще всего это относится к системе резус (95%), реже к системе АВ0 и другим антигенным факторам эритроцитов. Резус-фактор начинает формироваться на 7-8 неделе беременности и отчетливо обнаруживается у плода на 10-14 неделе. Необходимым условием развития ГБПиН является прохождение эритроцитов плода через плацентарный барьер в кровотоки матери. При этом первое попадание эритроцитов плода, содержащих Rh0 (D) в кровотоки матери приводит к ее сенсibilизации, то есть к выработке антител, а повторное может сопровождаться резус конфликтом, то есть реакцией антиген-антитело, являющейся основой развития ГБН.

К формированию Rh-антител могут приводить ряд факторов риска. Э.К.Айламазян (1)предложил следующую систему оценки степени риска Rh иммунизации (Таблица 1).

Таблица 1 - Факторы риска резус иммунизации.

Самопроизвольный аборт	3-4
Искусственный аборт	2-5
Внематочная беременность	<1
Доношенная беременность (до родоразрешения)	1-2
Роды при совместимости по АВ0-системе	16
Инвазивные процедуры	1-3
Переливание резус-положительной крови	90-95

Как следует из таблицы наиболее значимым в развитии резус-иммунизации является переливание крови без учета резус-принадлежности, но для отдельно взятой пациентки каждый из указанных факторов может стать причиной первичного попадания в кровотоки матери эритроцитов плода, содержащих резус-фактор. При физиологической беременности эритроциты плода проникают через плаценту у 3% женщин в I триместре, у 15% женщин в II триместре, у 45% женщин в III триместре беременности. В процессе беременности резус-иммунизация способствует нарушению целостности ворсин хориона, вследствие чего происходит попадание эритроцитов плода в кровотоки матери. Об интенсивности процесса разрушения эритроцитов судят по величине титра антител к антигенам эритроцитов, то есть чем выше титр, тем интенсивнее гемолиз эритроцитов и тем тяжелее форма ГБН. Проблема резус-конфликтной беременности, так же как и проблема ГБН имеет не только медицинский, но и социальный аспект: у 87-92% женщин с резус -отрицательной кровью, которым после первой беременности не проводилась иммунопрофилактика антирезус-иммуноглобулином, последующие беременности заканчивались неоднократными потерями детей и психологической травмой для обоих родителей (2).

**С целью изучения особенностей течения беременности и родов, а так же перинатальных исходов у пациенток с резус-конфликтной беременностью,** нами проведен ретроспективный анализ 173 историй родов пациенток с Rh-сенсibilизацией в сроке гестации от 22 до 39 недель, госпитализированных в НЦАГиП в 2012-2014годы.

В процессе анализа историй родов особое внимание обращали на особенности клинико-anamnestических данных, с выделением факторов риска развития ГБН, выяснялись наличие в анамнезе гемотрансфузий, самопроизвольных выкидышей, антенатальных потерь плода, мертворожденных, рождения детей с гемолитической болезнью, перенесших заменное переливание крови и.т.д. Особое внимание обращали на определение группы крови, резус-фактора и динамику резус антител, а также наличие групповых иммунных антител для выявления сочетания Rh и групповой несовместимости. Учитывались данные УЗИ в динамике беременности, включающие проведение фетометрии, оценку ультразвуковых маркеров ГБП: гепатомегалию плода, плацентомегалию, увеличение количества околоплодных вод, а также признаки отечной формы ГБП (асцит, гидроторакс, гидроперикард, двойные контуры мягких тканей плода).Особое внимание обращали на показатели доплерометрии (оценку кровотока в артерии пуповины и скорости кровотока в СМА на основании углозависимых показателей), как одного из информативных маркеров тяжести ГБН.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Анализ анамnestических данных выявил, что из 173 пациенток подавляющее большинство (170) были повторнoбеременные, повторнoродящие и только 3-первобеременные и у них причиной резус-сенсibilизации явилась гемотрансфузия без учета резус-

фактора

крови.

Анализ факторов риска приведших к Rh-сенсibilизации у остальных женщин ,показал ,что 26 из них имели в анамнезе гемотрансфузию без учета резус принадлежности крови, у 119 женщин в прошлом отмечены искусственные и самопроизвольные аборты (преимущественно в первом триместре),у 57 в анамнезе были роды с рождением детей с ГБН, у 19 в анамнезе была антенатальная гибель плода в связи с отечной формой ГБП. Акушерский анамнез был отягощен у 150 женщин, в том числе самопроизвольные выкидыши у 85 пациенток , 34 пациентки имели в анамнезе неразвивающиеся беременности в I триместре. Следует особо отметить, что специфическая профилактика гемолитической болезни путем введения антирезус иммуноглобулина после предшествующих беременностей **не проводилась** ни в одном случае! Титры Rh –антител при данной беременности колебались в пределах от 1:4 до 1:4096. При сопоставлении титров антител и тяжести ГБН было обнаружено, что между степенью изоиммунизации матери и тяжестью заболевания плода в большинстве случаев прослеживалась прямая зависимость : при невысоком титре ( от 1:4 до 1:16) чаще всего дети рождались без ГБН (25) или с легкой формой гемолитической болезни(34). При колебании высоких титров резус-антител (от 1:16 до 1:4098) дети рождались с средне-тяжелыми ,тяжелыми формами ГБН (102ребенка) и отмечались перинатальные потери (12). Изучение характера изменений титров резус-антител в динамике беременности показало, что «монотонный» уровень титра резус антител отмечен у 35 беременных, «скачущий» титр был выявлен у 52 пациенток и возрастающий характер титра резус-антител мы обнаружили у 37 пациенток. Наиболее редко выявлялся снижающийся титр резус антител (у 14 пациенток).Следует отметить, что при рождении детей с ГБН средней тяжести наиболее часто отмечался монотонный характер динамики титра антител .А вот в случаях рождения детей с тяжелой степенью ГБН динамика изменений уровня резус антител носила в большей степени возрастающий и «скачущий»характер. Снижающийся титр резус-антител (у 14) был характерен при рождении детей без ГБН. Нами была выявлена следующая групповая принадлежность 173 обследуемых пациенток: чаще встречались II (A) группа крови у (39,4%), несколько реже - I (O), III (B) и IV (AB) (25,7, 19,3 и 15,6% соответственно). Дети в основном наследовали группу крови матери (71,2%). Разногруппно-несовместимые сочетания наблюдались в 28,8 %. Наши данные подтверждают существующую точку зрения о том, что резус-конфликтная беременность чаще протекает благоприятно, если мать и плод имеют различную группу крови (2,3), так как в наших наблюдениях в 87 % при среднем и тяжелом течении желтушной формы, а также в 93% при отечной форме гемолитической болезни беременность была совместимой в групповом отношении, причем чаще II (A) группы.

Помимо исследования титра Rh антител в диагностике ГБП неоспорима роль эхографического метода оценки состояния плода а также доплерометрии кровотока в маточно-плодово-плацентарном бассейне, в частности скорости кровотока в средней мозговой артерии плода (5).При проведении ультразвукового (с доплерометрией среднемозговой артерии плода) исследования беременных с резус иммунизацией, учитывая патогенетические механизмы развития эритробластоза плода, оценивались следующие критерии: толщина плаценты, индекс амниотической жидкости, высота печени плода, вертикальный размер селезенки плода. Контроль скорости кровотока в средней мозговой артерии проводился у 100% беременных. У 128 (74%) беременных с патологическими параметрами доплерометрии был выявлен высокий уровень антител (от 1:64 до 1:4096), при этом у 39 (30,5%) из них были высокие уровни кровотока в СМА, а при УЗИ у 95(54,9%) беременных – маркеры гемолитической болезни плода: увеличение объема плаценты, многоводие, гепатомегалия, асцит. Сегодня, в связи с техническим прогрессом оптимизируются подходы и решению проблем гемолитической болезни при резус-конфликтной беременности (6). Это касается разработки информативных неинвазивных маркеров диагностики тяжести ГБН на основе доплерометрии кровотока в средней мозговой артерии плода, что лежит в основе своевременного решения вопроса о внутриутробном переливании крови(ВПК), позволяющем предотвратить гибель плода. Доказана высокая степень корреляции скорости кровотока в СМА с уровнем гематокрита плода, что позволяет своевременно диагностировать анемию плода и решать вопрос о внутриутробном переливании крови плоду (2 ). В наших наблюдениях у 18 беременных показатели кровотока в СМА достигали критических значений (выше 1,5 МоМ), что явилось показанием для проведения диагностического кордоцентеза, который подтвердил наличие анемии плода. В связи с чем, во всех этих случаях (18) проводилось внутриутробное переливание крови плоду. В последующем у плодов продолжался контроль скорости кровотока в СМА с интервалом 3-5 дней. Всего было выполнено 24 гемотрансфузий 18 плодам. Интервал между гемотрансфузиями составил от 5 дней до 5 недель. Все пациентки, плодам которых проведены гемотрансфузии были родоразрешены в сроках от 31-32 до 35-36 недель. Роды через естественные родовые пути были у 12, оперативное родоразрешение путем кесарева сечения у 6 беременных.(4)

Анализ осложнений течения беременности у пациенток с Rh-сенсibilизацией показал, что наиболее часто встречалась угроза прерывания беременности: в I триместре у 52 (30%) беременных; во II триместре у 49 (28,3%), хроническая угроза прерывания беременности (в I – II – III триместрах) была отмечена у 35 (20,2%) женщин. Ранним токсикозом беременных страдали 67 (38,7%) женщин; преэклампсия средней и легкой степени тяжести диагностирована у 47 (27,2%) пациенток. Необходимо отметить высокую частоту анемии беременных при Rh – сенсibilизации, которая составила 42,7% (у 74 женщин).

Проблема выбора способа родоразрешения при Rh – конфликтной беременности до сих пор не решена до конца. При тяжелых формах ГБН в сроках беременности 32-34 недели предпочтение имеет кесарево сечение в интересах плода. При средне-тяжелых и легких формах ГБН возможно пролонгирование беременности под контролем УЗИ и доплерометрии скорости кровотока в СМА и ведение родов через естественные родовые пути (2 ).

В наших наблюдениях беременность завершилась своевременными родами в сроках 37-39 недель у 78 (45%) женщин. Роды протекали без особенностей у 54 (69,2%) беременных, у 24 (30,8%) отмечены осложнения родового акта в виде слабости родовой деятельности; дородового излития околоплодных вод, гипоксии плода, гипотонического кровотечения. Оперативные роды (кесарево сечение) были у 88 (50,8%) пациенток; показаниями к оперативному родоразрешению были: тяжелая форма ГБП и неготовность родовых путей у 42, рубец на матке у 17, неправильное положение плода у 9, преждевременное излитие вод в сочетании с неподготовленностью родовых путей у 13,ВПК при тяжелой форме ГБ у 6, предлежание плаценты у 3.

Анализ исходов оперативного родоразрешения особенно при тяжелых формах ГБП позволяет нам считать оправданным этот метод выбора родоразрешения и следует полностью согласиться с мнением Г.М. Савельевой и соавт (2), что независимо от подготовленности родовых путей, положения плода и сопутствующей патологии, кесарево сечение должно быть выполнено при отечной форме ГБ, тяжелом течении желтушной формы, а так же всем пациенткам перенесшим ВПК.

Из 173 родившихся новорожденных у 25 был определен Rh отрицательный фактор крови, остальные 148 родились с ГБН различной степени тяжести. Перинатальные потери имели место в 12 случаях, из них 2 мертворожденных в сроке беременности 27-28 недель, причина – тяжелое состояние плода из-за отечной формы ГБП; 10 новорожденных умерли в первые дни жизни (в сроках 29-31 недель) у всех погибших выявлены признаки тяжелой формы (желтушной или отечной формы) ГБН. 66 новорожденных родились с желтушной формой ГБН, из них у 34 было легкое течение и они не нуждались в заменном переливании крови (ЗПК); у 22 новорожденных отмечено средне-тяжелое течение, а у 10-ти тяжелое течение желтушной формы ГБ. С анемической формой ГБН родился 41 новорожденных. У остальных 29 новорожденных диагностирована отечная форма ГБН. Новорожденные с тяжелым, средне-тяжелым течением, а также отечной формой гемолитической болезни получали лечение в реанимационном отделении, всем им проводилось заменное переливание крови. Однократно ЗПК проведено 63 детям с ГБН, вопрос о повторном заменном переливании крови решался в зависимости от по часового прироста уровня билирубина. Двукратное ЗПК потребовалось 28 новорожденным; трехкратное ЗПК проведено 7 новорожденным. Дети с легкой формой ГБН наблюдались в отделении новорожденных с проведением фототерапии и инфузионной терапии.

Все дети были выписаны домой на 9-14 сутки в удовлетворительном состоянии.

**Выводы:** 1. Среди основных факторов риска развития резус иммунизации остаются переливание крови без учета резус-принадлежности и отсутствие специфической профилактики путем введения антирезус-иммуноглобулина после предшествующих беременностей.

2. В диагностике ГБП не теряет своего значения определение наличия и величины титров резус-антител. При этом в прогнозе тяжелых форм ГБП важная роль принадлежит «монотонному» или «скачущему» характеру динамики титра Rh-антител.

3. Наиболее информативным неинвазивным маркером диагностики тяжести ГБП является доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода. Использование этой методики позволило своевременно решить вопрос о ВПК и предотвратить гибель плода у 18 пациенток с тяжелой формой ГБ. 4. Течение беременности и родов у пациенток с резус-сенсibilизацией сопровождалось большим числом осложнений (72,5% и 30,8%), отмечалась высокая частота преждевременных (39,5%) и оперативных (50,8%) родов.

5. У 148 новорожденных (85,6%) диагностирована ГБН различной степени тяжести. Перинатальные потери имели место в 12 случаях (6,93%), во всех случаях гибель плода обусловлено тяжелой формой ГБН. 98 (72,0%) новорожденным тяжелыми формами ГБН проведено ЗПК.

6. В решении проблемы ГБПин при иммуно-конфликтной беременности важную роль играет своевременная профилактика резус-сенсibilизации ведением антирезус-иммуноглобулина всем первородящим с резус отрицательным фактором крови, а также женщинам, перенесшим или самопроизвольный аборт, внематочную или неразвивающуюся беременность и особенно перенесшим гемотрансфузию без учета Rh-фактора крови.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Айламазян Э.К. Кордоцентез в антенатальной диагностике, терапии и хирургии болезней плода. // Вест.ПАМН. -1998.-№1.-с.6-11.
- 2 Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Москва,2013г. 143с.
- 3 Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации и меры ее профилактики // Акуш.и гин.-2005-№5.-с56-60.
- 4 Лялькова И.А., Галиаскарова А.А., Байтанатова Г.Р.// Прогностическое значение доплерометрии мозгового кровотока в диагностике гемолитической болезни плода.//Актуальные вопросы акушерства гинекологии и перинатологии , сборник статей 2013г. стр88-90.
- 5 Collins C.Y.,Ott W.J. Evaluating suspected fetal anemia with Doppler ultrasound //J. Reprod.Med.-2005, Jun/-Vol.50.-N6.-P.379-82
- 6 Liao C., Wei J.,Li Q.et al Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis // Int.J. Gynaecol. Obstet. -2006, Apr.-vol.93-N1.-P.13-17

**Түйін:** Бізбен 173 босану тарихы ретроспективты талдауға алынып, резус-шиеленісі бар аяғы ауыр әйелдердің жүктілік өту барысы, босану ағымының ерекшеліктері 22 – 39 апта аралығында АГжәне ПФО 2012-2014 жж. көлемінде бақыланды. Зертеу барысында мынадай жайттар айқындалды; резус-шиеленісті тудыратын ең маңызды ықпал ол тиіссізрезус қанды қүйғанда және уақтылы арнайы антирезус-иммуноглобулинді еңгізбеген кезде резус антиденелер пайда болады. Ұрықтың гемолитикалық сырқатын (ҰГС) болжағанда ең басты рөл монотонды «секірмелі» Rh-антиденелердің мөлшерлері ескеріледі. Ең ақпаратты ҰГС-ны зерттеу және қадағалау болып ұрықтың ортаңғы ми артериясының (ОМА) доплерометриясы болып табылады. Допплерометрия уақтылы Құрсақ ішілік ұрыққа қан алмастыруға жол ашады. Резус-шиеленісі бар аяғы ауыр әйелдердің босану ағымы (72,5% және 30,8 %) асқинушылықпен өтті. Мерзімінен бұрын босанумен аяталған жүктілік (39,5%) және ота жолмен босандырылған нәрестелер (50,8%). 148 нәрестелерде ҰГС (85,6 %) дәлелденді. 98 нәрестелерге (72,0 %) ҰГС ауыр дәрежесі болғандықтан қан алмастыру өткізілді.

**Түйінді сөздер:** резус қанның жағымсыз факторы, резус-конфликтная буаздық, жемістің (ГПБ) гемолитикалық ауруы, жемістің СМА, қанның венаішілік құюы жеміске (Впк жеміске), жаңа туғанның (ГБН) гемолитикалық ауру.

**Resume:** The purpose of studying characteristics of the course of pregnancy and delivery, as well as perinatal outcomes in women with Rh-conflict pregnancy, a retrospective analysis of 173 patients with histories of labor Rh-sensibilization in gestational age from 22 to 39 weeks hospitalized in Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology 2012-2014 years. In the forecast of severe hemolytic disease of the fetus play an important role "monotonic" or "jumpy" nature of the dynamics of Rh-antibody titer. The most informative method of diagnosing the severity of hemolytic disease of the fetus is the Doppler blood flow in the middle cerebral artery of the fetus, which allows to solve the issue of timely prenatal blood transfusions to the fetus. During pregnancy and delivery in women with Rh sensibilization was accompanied by a large number of complications (72.5% and 30.8%), there was a high incidence of preterm (39.5%) and operational (50.8%) births. In 148 neonates (85.6%) diagnosed with hemolytic disease of the newborn varying severity. 98 (72.0%) neonates with severe hemolytic disease of the newborn performed exchange transfusion

**Keywords:** Rh negative blood factor, Rh-conflict pregnancy, hemolytic disease of the fetus (GPB), MCA fetal intravenous transfusion fetus (fetus MIC), hemolytic disease of the newborn (HDN), antibody titers .