

**А. В. Макогон, Т. А. Семенова, И. В. Андрияшина, М. С. Ермакович**

Родильный дом Городской клинической больницы № 1  
ул. Залесского, 6, корп. 1, Новосибирск, 630047, Россия  
Областная клиническая больница  
ул. Немировича-Данченко, 130, Новосибирск, 630087, Россия  
Центр новых медицинских технологий в Академгородке  
ул. Пирогова, 25/4, Новосибирск, 630090, Россия  
E-mail: info@cnmt.ru

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА**

Описаны современные методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода как по «основным», так и по «минорным» антигенам, особенности иммуногематологического обследования беременных, преимущества гелевой технологии в определении фенотипа эритроцитов. На основе личного опыта и анализа данных литературы составлен план обследования беременных с риском развития гемолитической болезни плода.

*Ключевые слова:* плод, гемолитическая болезнь, диагностика, лечение.

Проблема гемолитической болезни (ГБ) плода и новорожденных остается актуальной в нашей стране, так как отсутствует программа обязательной профилактики резус-изоиммунизации женщин репродуктивного возраста. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия приводит к инвалидизации ребенка, обусловленной неврологическими нарушениями, соматическими расстройствами, изменениями иммунологической реактивности. Возможна внутриутробная гибель плода [1].

За последние 50 лет произошло снижение перинатальной смертности от ГБ: с 50 до 25 % – при применении обменных трансфузий, с 25 до 16 % – при раннем родоразрешении, с 16 до 13 % – с внедрением амниоцентеза, до 3 % и менее – после начала применения инвазивных методов диагностики и лечения (кордоцентез, внутриматочные трансфузии). Однако полностью предупредить заболеваемость и смертность новорожденных от ГБ не удается [2].

В настоящее время насчитывается более 250 антигенов групп крови, объединенных в 23 системы. ГБ, обусловленная анти-Д антителами, до сих пор определяет самый высокий процент заболеваемости и смертности плодов и новорожденных среди причин, связанных с иммунным гемолизом. Наибольшее клиническое значение в развитии ГБ новорожденных имеют антитела

следующей специфичности: антитела системы резус (*D, C, c, E, e*), Kell, Duffy, MNS. Под действием антител, полученных от матери, у плода развивается гемолитическая анемия (внесосудистый и внутрисосудистый гемолиз), усиливается гемопоэз в печени и селезенке. Основные функции печени у плода при этом нарушаются, появляется гипопроотеинемия, гипоонкия, прогрессирующая гипоксия, сердечная недостаточность, портальная гипертензия, ацидоз. Все это может привести к генерализованному отеку и гибели плода. Основным повреждающим фактором при ГБ в постнатальном периоде является гипербилирубинемия с неконъюгированным билирубином (результат повышенного гемолиза). Иммунизация женщины развивается после гемотрансфузии либо в результате трансплacentарной трансфузии от плода во время предыдущей беременности и родов. Считается, что необходимо около 1 мл резус-положительной крови плода для образования антител. Тяжесть заболевания зависит от антигенной направленности антител [3; 4].

**Цель исследования:** разработать алгоритмы ведения беременности, осложненной иммунным конфликтом, с применением современных изосерологических методов исследования и инвазивных методов диагностики и лечения плода.

## Материал и методы

Аntenатальная диагностика ГБ предусматривала применение неинвазивных методов: определение групповой принадлежности матери и отца, скрининговое определение антител, идентификацию антител на расширенной панели эритроцитов и определение их титра, ультразвуковое исследование, доплерографию с определением максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода.

Анализ антигенной структуры эритроцитов семейной пары позволял в ряде случаев исключить возможность иммунного конфликта при повторных браках.

При выборе методик изосерологического исследования мы отдавали предпочтение гелевому тесту. Он является простым, быстрым и чувствительным методом, позволяющим сразу выявлять слабые варианты антигенов эритроцитов, характерные для плодов, проводить скрининг и идентификацию антител. В отличие от привычного метода конглоутинации с применением 10 % раствора желатина результаты гелевого теста имеют высокую степень воспроизводимости, которая обеспечивается простой и четкой визуализацией положительного теста. Высокая чувствительность теста подтверждается тем, что титр антител на 4–5 разведений выше при использовании гелевой технологии.

К инвазивным методам относят амниоцентез (оцениваются биохимические показатели околоплодных вод, цвет), кордоцентез (определяется группа крови плода, гематологические, биохимические показатели). В принятии решения о необходимости инвазивной диагностики определяющими факторами являлись признаки анемии плода (ускорение кровотока в средней мозговой артерии), гепатоспленомегалия, отек плода, изменения плаценты. Также учитывались данные анамнеза. Доплерометрические показатели позволяли оценить состояние плода и, таким образом, снизить количество инвазивных вмешательств. Увеличение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии у плода более 1,5 МОМ свидетельствовало об анемии средней и тяжелой степени [5].

Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду было показано при

отеочной форме болезни, уровне гемоглобина у плода менее 90 г/л, при гематокрите менее 30 %. Применялись две методики: трансфузия и обменная трансфузия. Обменная трансфузия технически сложна, но легче переносится плодом из-за меньшей волемической нагрузки. Поэтому при тяжелой анемии, отеке плода мы всегда начинали с обменной трансфузии. Манипуляции выполнялись под ультразвуковым контролем и постоянным наблюдением за состоянием плода, его сердечной деятельностью. Скорость инфузии составляла 2–4 мл/мин. Инфузия проводилась в вену пуповины. Травматизация артерии пуповины и тем более инфузия отмытых эритроцитов в артерию пуповины приводят к нарушению сердечной деятельности, тромбозу сосудов и даже внутриутробной гибели плода. Дата повторной операции рассчитывалась, исходя из средней скорости падения гематокрита в 1 % в сутки.

Для инфузии использовали отмытые эритроциты, совместимые с кровью плода и сывороткой матери. Подготовка эритроцитов проводилась в отделении переливания крови больницы.

На основе проведенных наблюдений и анализа литературы [4; 5] оптимальным представлялся следующий объем обследования.

1. Поиск нерегулярных антител в сыворотке матери (скрининг). Он должен проводиться всем беременным. Неоднократное определение (каждые 2–4 недели до 30-й недели беременности, каждые 1–2 недели – после 30 недель) показано при несоответствии крови матери и отца по самым опасным иммуногенам (системы резус, Kell), женщинам с отягощенным гемотрансфузионным анамнезом.

2. При выявлении антител их типирование на расширенной панели эритроцитов и определение титра.

3. Фенотипирование эритроцитов матери и отца.

4. Доплерометрия является наиболее информативным неинвазивным методом диагностики анемии у плода. Исследование проводится через каждые 1–3 недели в зависимости от результатов. По показаниям (признаки анемии и отек плода) проведение диагностического кордоцентеза, фенотипи-

рование эритроцитов по образцу крови плода, определение прямой пробы Кумбса, уровня гемоглобина, гематокрита, билирубина, альбумина.

5. Подбор возможного донора с учетом фенотипа матери и плода.

По настоящей программе обследовано 245 беременных с иммуноконфликтной беременностью.

### Результаты исследования и обсуждение

В 65 случаях, учитывая данные неинвазивных методов обследования, нами проведено консервативное лечение. Инвазивные методы применены в 165 случаях. Выполнено 182 инвазивных манипуляций, из них 53 внутриутробных внутрисосудистых переливания крови плоду. В 4 случаях тяжелой формы ГБ (отечная форма) удалось ликвидировать анемию, стабилизировать состояние плода до родов и реабилитировать новорожденных.

Исходами родов после внутриутробных трансфузий были преждевременные роды – в 20 случаях, срочные роды – в 3 случаях, в одном случае при отечной форме ГБ наступила внутриутробная гибель плода. Во всех остальных случаях дети после внутриутробных трансфузий имели благоприятный катамнез.

Таким образом, расширенное изосерологическое исследование позволяет выявить ГБ новорожденного в результате сочетанного воздействия антител, а также случаи ГБ, обусловленной сенсibilизацией к «минорным» антигенам, что важно для диагности-

ки и правильного подбора гемотрансфузионной терапии. Необходим скрининг всех беременных на наличие спектра нерегулярных антител. Постановка диагноза ГБ должна осуществляться после комплексного изосерологического обследования матери, отца ребенка, плода.

Принимая во внимание гемолитическую анемию как основу патогенеза ГБ, можно отметить, что введение донорской крови в сосудистое русло плода является наиболее эффективным, патогенетически обоснованным методом лечения.

### Список литературы

1. Персианинов Л. С. и др. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / Л. С. Персианинов, В. М. Сидельникова, И. П. Елизарова. Л., 1981.
2. Bowman J. M. Historical overviews: hemolytic disease of the fetus and newborn. Ch. 1 // Perinatal transfusion medicine / Eds. M. S. Lasiily, S. Wilson, J. G. Kelton. Arlington, 1990. P. 1–52.
3. Оловникова Н. И., Николаева Т. Л. Антителы эритроцитов человека // Гематология и трансфузиология. 2001. № 5. С. 37–45.
4. Mollison P. L. et al. Blood transfusion in clinical medicine / P. L. Mollison, C. P. Engelfriet, M. Contreras. London, 1997.
5. Oepkes D. et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia / D. Oepkes, P. G. Seaward, B. C. Frank // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. P. 156–164.

Материал поступил в редколлегию 09.03.2007

A. V. Makogon, T. A. Semenova, I. V. Andrijushina, M. S. Ermakovich

### Diagnostics and treatment hemolytic disease of the fetus

Modern methods of diagnostics and treatment hemolytic disease of the fetus both on «cores» and on «minor» antigens, advantages gel technologies in definition of an erythrocyte phenotype are described in article. On the basis of personal experience and the analysis of data of the literature the plan of clinical investigation of pregnant women with risk of development hemolytic disease of the fetus is made.

*Keywords:* fetus, hemolytic disease, diagnostics, treatment.