

Клинический протокол

ГБУ РД «Городская клиническая больница»		
Вид документа	Клинический протокол	
ГБУ РД «ГКБ»	Версия	№ 1
	Запись в Едином реестре документации	№ __
	Экземпляр	№
	Введен в действие	01.11.21
Конфиденциально	Срок действия	3 года
Название документа	<i>Клинический протокол «Резус изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода.»</i> Коды МКБ: P55, P55.0, P55.8, P55.9, P56, P56.0, P56.9 <i>Возрастная группа - взрослые</i>	

	Должность	Ф. И. О.	Подпись	Дата
Разработано:	Зав. отделением ЖК № 5	Гамзатова З.А.		
Согласовано	Главный врач	Малаев Х.М.		
	Заместитель главного врача по лечебной работе	Гаджиева Л.Х.		
	Заместитель главного врача по хирургической работе	Абдулмаджидов Х.М.		
	Заведующий экспертным отделом	Махмудова Ф.Б.		
	Заведующая организационно- методическим отделом	Тагирбекова О.М.		
2021 г.				

1. Краткая информация по заболеванию или Состоянию.

Определение заболевания или состояния .

Резус-изоиммунизация - наличие в крови матери IgG-антител (анти-Rh (D) антител) как проявление вторичного иммунного ответа у sensibilizированных пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам системы Резус .
Синонимы - резус- конфликт, резус-сенсibilизация, резус-аллоиммунизация.

Гемолитическая болезнь плода (ГБП) - заболевание, характеризующееся гемолизом резус(D)- положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровоток плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе Резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов . Синонимы - эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.

Этиология и патогенез заболевания или состояния.

Резус-изоиммунизация, в основном, развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD. Также ГБП может развиваться при несовместимости крови матери и плода по антигенам C, c, E, e. Женщина с резус-отрицательной принадлежностью крови sensibilizируется или во время беременности при попадании в кровоток Rh(D) антигена плода, унаследованного им от биологического отца, или вне беременности при трансфузии компонентов резус(D)-положительной донорской крови.

Во время беременности эритроциты плода проникают через плацентарный барьер в кровоток матери в течение 1-го триместра у 5-7%, во 2-м триместре у 15-16% и в 3-м триместре - у 29-30% женщин . Первым этапом иммунного ответа матери является выработка IgM антител, обладающих высокой молекулярной массой и не проходящих через плацентарный барьер в кровоток плода. Следующими этапами развития изоиммунизации является образование IgG антител, обладающих низкой молекулярной массой и свободно проникающих в кровоток плода от матери через плацентарный барьер, в том числе подклассов иммуноглобулина G1 и G3, которые активно взаимодействуют с Fc-рецепторами (FcR) лимфоцитов и макрофагов, играющих важную роль в гемолизе эритроцитов плода.

При 1-й беременности ГБП встречается редко, так как попадание эритроцитов плода в кровоток матери происходит в основном на поздних сроках беременности или во время родов, и первичный иммунный ответ не успевает сформироваться. ГБП при 1-й беременности может быть следствием уже имевшей место изоиммунизации, например, при введении резус-отрицательной женщине компонентов резус-положительной крови в анамнезе.

При последующих беременностях попадание эритроцитов плода в кровотоки матери вызывает быстрый иммунный ответ, IgG антитела проникают к плоду, развиваются гемолиз, анемия, активизация очагов экстрамедуллярного кроветворения и гепатоспленомегалия. Вследствие «перегрузки» клеток печени железом и продуктами распада гемоглобина нарушается ее белковая синтетическая функция, что приводит к гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, а в последующем - к усилению проницаемости стенок сосудов. На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, обуславливающая у плода гипердинамический тип кровообращения, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной гипертензии, способствующей дальнейшему увеличению размеров печени и возникновению анасарки. Так развивается тяжелая анемия с водянкой плода. При отсутствии проведения внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода. Легкая анемия обусловлена более поздним началом гемолиза эритроцитов плода незадолго до родов или сразу после рождения ребенка.

Классификация заболевания или состояния .

Формы ГРП по характеру иммунологического конфликта между кровью матери и плода:

- несовместимость по резус-фактору;
- несовместимость по другим антигенам эритроцитов;
- несовместимость по системе АВО.

Формы ГБП по тяжести анемии и наличию водянки плода:

- умеренная анемия;
- тяжелая анемия;
- тяжелая анемия с водянкой плода.

Формы ГБП по уровню гемоглобина/гематокрита у плода:

- легкая анемия - дефицит гемоглобина до 20 г/л по сравнению со средними значениями для данного срока (Hb <0,84 Мом);
- умеренно тяжелая анемия – дефицит гемоглобина 20-70 г/л (Hb <0,65 Мом);
- тяжелая анемия - дефицит гемоглобина более 70 г/л (Hb <0,55 Мом).

Клиническая картина заболевания или состояния .

Основная роль в диагностике ГБП отводится лабораторным и функциональным методам исследования, по которым диагностируется ГБП и устанавливается ее форма.

2. Диагностика заболевания или состояния.

Критерии установления диагноза

Диагноз ГБП устанавливается у резус-отрицательной пациентки, дискордантной с биологическим отцом ребенка по резус-фактору, на основании клинической картины многоводия и отека плода по данным ультразвукового исследования (УЗИ) плода и лабораторных данных в виде анемии и увеличения числа бластных форм эритроцитов у плода.

Жалобы и анамнез

Специфические жалобы отсутствуют. При развитии тяжелой анемии и водянки плода беременная может отмечать снижение интенсивности шевелений, что является отражением слабой двигательной активности плода на фоне развития у него сердечной недостаточности.

До зачатия или на ранних сроках беременности рекомендован сбор анамнеза для оценки факторов риска ГБП.

Сбор анамнеза включает: информацию о группе крови по системе АВ0, резус-факторе беременной, группе крови и резус-факторе биологического отца; у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови - анамнез проведения трансфузий компонентов крови, анализ данных о числе беременностей, их течении и исходах, профилактики резус-изоиммунизации путем введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]**, анамнестические данные о рождении предыдущих детей с признаками ГБН, методах лечения, сроках родоразрешения, степени тяжести заболевания у новорожденных. К факторам риска ГБП относятся: переливание компонентов крови без учета резус-принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью; у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови при беременности от резус-положительного партнера - роды, медицинские аборт, выкидыши, внематочные беременности, инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании плода), кровотечения во время беременности, ретрохориальная/плацентарная гематома, внутриутробная гибель при данной беременности, абдоминальные травмы.

Физикальное обследование

Физикальное обследование проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность».

Лабораторные диагностические исследования

Для своевременной диагностики рекомендовано направлять резус-отрицательную беременную пациентку на определение антиэритроцитарных (антирезусных) антител при 1-м визите, затем при отсутствии антител в 18-20 недель беременности и в 28 недель беременности.

Если профилактика резус-изоиммунизации проводится позже 28 недель беременности, то определение анти-Rh-антител проводится перед введением иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]**. Более частое определение анти-Rh-антител нецелесообразно. Следует определить резус-фактор мужа/партнера. При резус-

отрицательной принадлежности крови мужа/партнера определение антирезусных антител не проводится. При неизвестной или резус-положительной принадлежности крови мужа/ партнера беременной женщине желательно провести неинвазивное определение резус- фактора плода по циркулирующим в крови матери внеклеточным фрагментам плодовой ДНК, которое имеет чувствительность и специфичность 98-100%. Это исследование можно рекомендовать в сроке 12 недель беременности во время проведения первого пренатального скрининга. При определении резус-отрицательной принадлежности крови у плода определение антирезусных антител в крови матери не проводится. При отсутствии возможности определения резус-генотипа плода беременность наблюдается как беременность резус-положительным плодом.

При ГБП в случае проведения кордоцентеза для определения состояния плода рекомендовано исследование крови плода, которое включает: определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), исследование уровня общего гемоглобина в крови, оценка гематокрита, исследование кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) .

Снижение гемоглобина на $\geq 15\%$ от нормы для данного гестационного срока свидетельствуют о развитии тяжелой анемии и является показанием для внутриутробного переливания плоду эритроцитарной массы, отмытой от лейкоцитов и тромбоцитов (ЭМОЛТ).

Не рекомендовано для определения степени тяжести ГБП исследование оптической плотности билирубина околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, так как, данное исследование является низко информативным и может привести к ятрогенным осложнениям вследствие проведения амниоцентеза .

Инструментальные диагностические исследования

Для диагностики анемии у плода рекомендовано направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на ультразвуковую доплерографию с определением максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА) плода с 18-19 недель беременности.

Увеличение МССК СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для тяжелой анемии, требующей вмешательства в течение беременности .Использование МССК СМА плода позволило значительно снизить необходимость применения кордоцентеза в целях получения крови плода. После 35 недель беременности диагностическая точность данного исследования снижается.

Рекомендовано направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на повторную ультразвуковую доплерографию с определением МССК СМА с последующей зональной оценкой ее величины согласно: при МССК СМА в зоне "С" - через 2 недели; при МССК СМА в зоне "В" - через 7 дней; при

отсутствии повышения МССК СМА до зоны "А" - каждые 2-3 дня; при МССК СМА в зоне "А" (высокая вероятность развития тяжелой анемии у плода) показан кордоцентез и последующее внутриутробное переливание плоду ЭМОЛТ с учетом срока беременности и возможности проведения данного вмешательства.

Существует вероятность досрочного экстренного родоразрешения в виду развития осложнений при проведении внутриутробных вмешательств, что может потребовать оказания специализированной и высокотехнологичной неонатальной помощи.

Не рекомендовано для определения степени тяжести ГБП использовать ультразвуковые фетометрические показатели в виде гепато-, сплено-, плацентометрии и доплерометрические показатели кровотока в аорте плода и в вене пуповины, так как они обладают низкой точностью [2], .

Выявление при УЗИ плода асцита и анасарки (сочетание гидроперикарда, гидроторакса, отека подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода) является запоздалым свидетельством крайне тяжелого течения ГБП.

3. Лечение.

Медикаментозная терапия

Для лечения резус-изоиммунизации и ГБП не рекомендована десенсибилизирующая терапия, иммуноцитотерапия, пересадка кожного лоскута от мужа, гемосорбция, плазмаферез, иммуносорбция, при применении которых, в виду потери времени, возможно развитие крайне тяжелых форм ГБП .

Эффективных методов медикаментозной терапии резус-изоиммунизации и ГБП в настоящее время не существует.

Внутриутробные переливания ЭМОЛТ плоду

Рекомендовано для лечения тяжелых форм ГБП применять внутриутробные внутрисосудистые переливания плоду ЭМОЛТ.

Внутриутробные переливания могут проводиться многократно, последнее переливание обычно проводится в 32 недели беременности и массе плода 2000 г, однако в последние годы имеется тенденция в проведении переливаний в 35-36 недель беременности, что позволяет проводить родоразрешение при сроке 37 недель. Подобный подход уменьшает число осложнений, связанных с недоношенностью новорожденных. Перед проведением внутриутробного переливания крови плоду или при планировании родоразрешения до достижения срока 34 недели однократно проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома по стандартной схеме.

Родоразрешение при резус-изоиммунизации

При ГБП рекомендовано определять срок и метод родоразрешения индивидуально с учетом акушерского анамнеза, состояния плода и возможностей акушерской и неонатальной служб родовспомогательного учреждения .

При тяжелой анемии плода, отечной форме ГБП, а также после внутриутробного переливания плоду ЭМОЛТ предпочтительно оперативное родоразрешение, так как кесарево сечение позволяет избежать дополнительной травматизации и гипоксии плода во время родов.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не применимо.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Неспецифическая профилактика

Пациенткам с резус-отрицательной принадлежностью крови рекомендовано предоставлять информацию о важности сохранения любой беременности .

Рекомендовано информировать пациенток с резус-изоиммунизацией и ГБП/ГБН в анамнезе о возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом в программе преимплантационного генетического тестирования вспомогательных репродуктивных технологий .

Специфическая антенатальная профилактика резус-изоиммунизации

Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител в 28 недель рекомендовано назначать введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в 28-30 недель беременности в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно.

При резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнера или резус-отрицательной принадлежности крови у плода при неинвазивном тестировании, введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в 28-30 недель не проводится. Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана после 28 недель беременности при условии отсутствия анти-Rh-антител.

Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств рекомендовано назначить дополнительное введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно .

К инвазивным диагностическим и лечебным вмешательствам во время беременности относятся аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция эмбриона(ов) при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании, абдоминальная травма во время беременности, акушерские кровотечения .

Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител при прерывании беременности в 1-м и 2-м триместрах, антенатальной гибели плода рекомендовано назначить введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно .

Дополнительную профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после прерывания беременности или при факте установления гибели плода. После антенатального профилактического введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител.

Специфическая постнатальная профилактика у пациенток с резус-отрицательной принадлежностью крови при отсутствии у них изоиммунизации

После родов рекомендовано определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) у новорожденного. В случае резус-отрицательной принадлежности крови новорожденного проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери не показано.

При резус-положительной принадлежности крови новорожденного рекомендовано проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери путем внутримышечного введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе 1500 МЕ (300 мкг) сразу после получения результатов исследования крови ребенка, и желательно не позже, чем через 72 часа после родоразрешения (предпочтительно в течение первых двух часов) .

6. Организация оказания медицинской помощи

При выявлении антирезусных антител беременная женщина должна быть направлена на консультацию в медицинскую организацию 3-й группы для дальнейшего наблюдения.

Лечение беременных с ГБП, требующей проведения внутриутробного переливания ЭМОЛТ, должно проводиться в учреждениях, обладающих возможностями выхаживания недоношенных новорожденных (в учреждениях 3-й группы).

7. Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Тяжелая анемия у плода - для проведения внутриутробного переливания ЭМОЛТ в сроках до 34 недель беременности (стационарно, экстренно).

2) Умеренная анемия у плода - для мониторинга и решения вопроса о проведении внутриутробного переливания ЭМОЛТ в сроках до 34 недель беременности (стационарно, планово).

3) Необходимость мониторинга и досрочного родоразрешения беременной с резус-изоиммунизацией и умеренной анемией у плода в сочетании с другой акушерской и/или

соматической патологией для подготовки родовых путей к родам в сроках 36-37 недель беременности (стационарно, планово).

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка критерия выполнения
1.	Выполнено направление беременной резус-отрицательной пациентки на определение антирезусных антител при 1-м визите и затем при отсутствии антител в 18-20 недель и в 28 недель беременности	Да/Нет
2.	Проведено назначение введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно в 28-30 недель беременности беременной резус-отрицательной пациентке при отсутствии антирезусных антител	Да/Нет
3.	Проведена профилактика резус-изоиммунизации при неблагоприятном завершении беременности - после медицинского аборта, выкидыша, внематочной беременности, пузырного заноса, неразвивающейся беременности, антенатальной гибели плода	Да/Нет
4.	Проведена профилактика резус-изоиммунизации у не иммунизированной родильницы при рождении резус положительного новорожденного в первые 72 часа после родов	Да/Нет
5.	Проведена диагностика анемии плода путем определения максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода	Да/Нет

9. Регламентирующие документы.

-ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (2021)

-приказ №1130 н об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 12.11.2020г.

-Клинические рекомендации «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода» (2020 г)

10. Информация для пациента.

Если у Вас отрицательный резус-фактор, то необходимо определить резус-фактор Вашего мужа/партнера. Если Ваш партнер также имеет отрицательный резус-

фактор, то Вам больше не потребуется сдавать какие-либо дополнительные анализы во время беременности и вводить лекарственные препараты, так как Ваш ребенок тоже резус-отрицательный, и резус-иммунизация в Вашем случае не случится.

Если Ваш муж/партнер резус-положительный, или Вы не знаете, какой у него резус-фактор, то в 12 недель беременности можно провести исследование по определению резус-фактора плода по крови матери. Если резус-фактор плода отрицательный, то сдавать какие-либо дополнительные анализы во время беременности и вводить лекарственные препараты не надо.

В случае, если Вы не провели неинвазивное определение резус-фактора плода, и Ваш муж/партнер резус-положительный, или Вы не знаете, какой у него резус-фактор, или если тест определил положительный резус-фактор плода, то Вам будет назначено исследование на наличие в крови резус-антител при 1-м визите, в 18 недель и в 28 недель беременности. В 28 недель при отсутствии у Вас резус-антител Вам предложат провести профилактику резус-изоиммунизации.

После родов будет проведено определение резус-фактора Вашего ребенка и, в случае, если он резус-положительный, а у Вас нет резус-изоиммунизации, Вам повторно будет назначено лечение.

Если во время беременности у Вас возникнут осложнения, которые будут требовать применения инвазивных медицинских вмешательств (наложение швов на шейку матки, амниоцентез, аспирации ворсин хориона и др.), Вам будет назначено дополнительное лечение. Вы можете задать все интересующие Вас вопросы врачу, ведущему Вашу беременность.

Если во время беременности у Вас будут выявлены резус-антитела, то Вам предложат пройти специальное ультразвуковое обследование для диагностики анемии плода. Исследование, которое называется ультразвуковая доплерография, будет проводиться неоднократно для проверки состояния плода, так как оно может изменяться при прогрессировании резус-конфликта.

Если по данным ультразвуковой доплерографии у плода будут выявлены признаки анемии, то Вас направят в учреждение, где есть возможность провести внутриутробное переливание крови плоду – специальное вмешательство под ультразвуковым контролем и местным обезболиванием. Целью переливания крови плоду является поддержка нормального уровня гемоглобина у плода и предотвращение развития у него тяжелой анемии к моменту родоразрешения. Подобные процедуры часто требуется повторять, чтобы достичь желаемого эффекта.

Вам объяснят особенности Вашего случая и возможные риски, как от проведения процедуры переливания крови плоду, так и от выжидательной тактики. Вопросы,

связанные со сроками родоразрешения, решаются в зависимости от состояния плода и акушерской ситуации.

11. Алгоритмы действий врача

