

СМИРНОВА АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВНА

**МНОГОКРАТНЫЕ ВНУТРИУТРОБНЫЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ
ПЛОДУ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Коноплянников Александр Георгиевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Михайлов Антон Валерьевич**
Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №17», главный врач

доктор медицинских наук **Костюков Кирилл Витальевич**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» 202__ года в 14:00 на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день известно более 250 антигенов эритроцитов, способных вызвать иммунизацию у беременных и анемию у плода (Оловникова Н.И. и соавт., 2018; Lépine M.S. et al., 2021; Rahmati A. et al., 2022). В экономически развитых странах в последние годы широко обсуждается вопрос ведения беременных с наличием анти-С, -с, -Е, -е, -М, -Fya, -Le, -Fyb, -Jka, -Mur, -Jkb иммунизации в связи с отсутствием профилактики (Антонов А.Г. и соавт., 2018; Sánchez-Durán M.Á. et al., 2019; Iberahim S. et al., 2020; Vlachodimitropoulou E. et al., 2022).

При этом благодаря широкому использованию в экономически развитых странах анти-резус иммуноглобулина все меньше внимания уделяется анти-D иммунизации (Кривошеина Е.Л., Михайлова Т.С., 2019; McCauley C.J. et al., 2018; Pegoraro V. et al., 2020; Rahimi-Levene N. et al., 2020), несмотря на то, что ежегодно во всем мире резус-сенсibilизация становится причиной более 160000 перинатальных смертей и 100 000 случаев инвалидности детей (Туриченко О.В. и соавт., 2018; Christensen R.D. et al., 2018; Visser G.H.A., et al., 2019; Ayenew A.A. et al., 2021).

В нашей стране в связи с недостаточностью профилактических мероприятий проблема диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПиН), обусловленной изоиммунологической несовместимостью крови плода и матери по эритроцитарным антигенам, не теряет своей актуальности до настоящего времени (Коноплянников А.Г. и соавт., 2021; Савельева Г.М. и соавт., 2022).

В Российской Федерации частота развития резус-изоиммунизации за последние годы не имеет существенной тенденции к снижению, гемолитическая болезнь новорожденного диагностируется у 0,6-1% детей, перинатальная смертность при гемолитической болезни новорожденного (ГБН) составляет 0,037%, летальность при ГБН – 0,22% (Бойко Н.В. и соавт., 2018; Тетруашвили Н.К. и соавт., 2018; Шаробаро В.Е., 2019; Клинические рекомендации «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода», 2020).

В связи с актуальностью вопроса в отечественной литературе имеется большое количество работ, посвященных диагностике ГБП, обсуждаются различные методы лечения (Берман А.А. и соавт., 2017; Кравченко Е.Н. и соавт., 2017), а также состояние новорожденных с ГБ (Бойко Н.В. и соавт., 2018; Вьюгов М.А., 2018; Сайфуллина Д.Н. и соавт., 2018).

Однако основному методу лечения тяжелой формы ГБП – внутриутробному переливанию крови (ВПК) посвящено небольшое количество работ отечественных авторов (Михайлов А.В., Иванов Д.О., 2015; Макогон А.В., Андрюшина И.В., 2018; Костюков К.В. и соавт., 2019; Берман А.А., Башмакова Н.В., 2019), в которых проблема применения ВПК обсуждается не

со всех сторон, в частности, четко не определены показания к многократным ВПК, остается спорным вопрос о роли доплерометрического исследования максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) в прогнозировании выраженности анемии у плода при проведении повторных гемотрансфузий. До настоящего времени не установлено, какое количество ВПК необходимо проводить пациенткам с тяжелыми формами ГБП, чтобы пролонгировать беременность. Также не представлен опыт использования многократных гемотрансфузий при тяжелых формах ГБП.

Одним из факторов, ухудшающих перинатальные исходы при ГБП, является вынужденное преждевременное прерывание беременности и индуцирование ранних преждевременных родов (Бойко Н.В. и соавт., 2018; Сайфуллина Д.Н. и соавт., 2018; Gudlaugsson B. et al., 2020; Sahoo T. et al., 2020; Nourkami-Tutdibi N. et al., 2021). Несмотря на актуальность проблемы профилактики преждевременных родов (ПР), отсутствуют данные о возможности пролонгирования беременности при резус-конflikте и ГБП благодаря проведению внутриутробного лечения, а также о влиянии многократных ВПК на состояние новорожденных с ГБ, лабораторные показатели крови детей, а также на частоту проведения заменных переливаний крови (ЗПК).

Степень разработанности темы

С момента открытия этиологии ГБПиН по мере развития технологий разрабатывались новые методы диагностики данного заболевания (Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2004). Сначала определяли только титр антирезус-антител, потом для оценки тяжести ГБП использовали УЗИ (Конопляников А.Г., 2015; Кравченко Е.Н. и соавт., 2017). Затем начали проводить кордоцентез с взятием крови плода из сосудов пуповины для определения гематокрита и гемоглобина (Михайлов А.В., Иванов Д.О., 2015).

С 2005 г. диагностика анемии у плода неинвазивная и более безопасная, так как осуществляется посредством доплерометрического исследования МСК СМА плода. Повышение значений МСК СМА более 1,5 Multiple of Median (MoM) характерно для выраженной анемии и требует проведения первого внутриутробного переливания (Kumari S., 2019; Xu J., 2020; Saha S.C. et al., 2021; Temel Yüksel İ. et al., 2021). Показания ко второй и последующим внутриутробным гемотрансфузиям до сих пор обсуждаются в литературе.

Одним из самых актуальных вопросов при выявлении ГБП является выбор метода лечения заболевания. Общеизвестно, что самым эффективным методом лечения тяжелых форм ГБП является внутриматочное внутрисосудистое переливание плоду отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора, которое сегодня считается наиболее успешной технологией в истории перинатальной медицины (Савельева Г.М. и соавт.,

2017; Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., 2017; Костюков К.В. и соавт., 2019; Gudlaugsson B. et al., 2020; Guilbaud L. et al., 2021; Sobhani N.C. et al., 2022).

Несмотря на сохраняющуюся актуальность проблемы, некоторые вопросы, относящиеся к лечению ГБП, все еще не решены. В работах ряда авторов (Al-Riyami A.Z. et al., 2018; Potdar O. et al., 2019; Alkhaibary A. et al., 2021) отмечена возможность смещения первого ВПК на более ранние сроки – 16-19 недель. Однако, так как исследования чаще выполнялись на относительно небольших выборках, единого мнения относительно сроков беременности, при которых возможно проведение первого вмешательства, нет.

В литературе имеются научные исследования, в которых обсуждаются вопросы, касающиеся состояния новорожденных с ГБ, особенностей обмена железа, биохимических параметров и показателей коагуляции при ГБН (Вьюгов М.А., 2018; Сайфуллина Д.Н. и соавт., 2018; Franchinard L. et al., 2022; Teng J. et al., 2022). Однако до настоящего времени не сопоставлены результаты внутриутробного лечения многократными гемотрансфузиями с особенностями терапии ГБН после родов (частотой и временем начала знаменных переливаний крови [ЗПК]). Работ, позволяющих оценить влияние непосредственно многократных ВПК на перинатальные исходы, в современной литературе практически нет. Все вышесказанное позволило сформулировать цель и задачи данного исследования.

Цель исследования. Оценить целесообразность и эффективность многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни.

Задачи исследования:

1. Оценить возможность пролонгирования беременности и сохранения жизни плода у беременных с тяжелыми формами ГБП
2. Определить диагностическую значимость доплерометрической оценки максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии перед первым и последующими внутриутробными переливаниями крови плоду
3. Рассчитать скорость снижения гематокрита после внутриутробной гемотрансфузии в зависимости от срока проведения ВПК и определить показания к третьему и последующим внутриутробным переливаниям крови плоду
4. На основании определения уровня гемоглобина и гематокрита до и после гемотрансфузии изучить эффективность многократных внутриутробных переливаний крови плоду
5. Определить прогноз неблагоприятных перинатальных исходов по разработанным нами шкалам уровней гемоглобина и гематокрита, выраженным в перцентилях

6. Сопоставить результаты внутриутробного лечения многократными гемотрансфузиями с особенностями терапии отечной формы ГБ после родов (частотой ВПК и гемотрансфузий)

Научная новизна

На основании мониторингирования значений максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) плода и скорости снижения гематокрита нами разработан и научно обоснован протокол неинвазивной диагностики анемии у плода при тяжелых формах ГБП в динамике. Выявлено, что зональная оценка МСК СМА плода может быть использована только при проведении первых двух ВПК. Начиная с третьего ВПК, показанием к проведению гемотрансфузии является скорость снижения гематокрита, которая зависит от срока гестации.

Обоснована и подтверждена значимость диагностики выраженной анемии плода на основании разработанных процентильных шкал уровней гемоглобина и гематокрита плода в зависимости от срока гестации перед первым ВПК с целью прогноза неблагоприятных перинатальных исходов беременности при резус-конфликте у пациенток с тяжелыми формами ГБП.

Описано использование трансплацентарного доступа, осуществляемого без вхождения в амниотическую полость, при котором конец иглы вводится непосредственно в место отхождения пуповины, и подтверждена целесообразность его применения.

Продемонстрирована важность раннего начала внутриутробного лечения тяжелых форм ГБП (с 19 недели гестации) и доказана необходимость проведения, как минимум, четырех внутриутробных гемотрансфузий при отечной форме ГБП.

В ходе проведенного исследования расширены представления об особенностях обмена железа, изменения биохимических параметров и показателей коагуляции в крови новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших многократные ВПК (от 3 до 7). Показано, что после многократных ВПК на показатели крови у новорожденных с ГБ оказывает влияние, в первую очередь, тяжесть течения заболевания и в меньшей степени - количество выполненных ВПК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана целесообразность использования доплерометрического исследования МСК СМА плода с целью пролонгирования беременности при резус-конфликте и тяжелых формах ГБП.

Подтверждена высокая значимость доплерометрического метода диагностики анемии плода при ГБП перед первым и вторым ВПК, а также доказано, что оценка МСК СМА не является критерием для проведения

последующих гемотрансфузий, так как чувствительность перед 3-м, 4-м, 5-м и 6-м ВПК низкая и составляет 79,8%, 64,4%, 51,6% и 45,5%, соответственно.

В качестве показания к проведению третьего и последующих ВПК рекомендовано использовать не оценку МСК СМА плода, а предполагаемую скорость снижения гематокрита в зависимости от срока гестации, которая в 20-24 недель составляет 1,6-2,5%/сут., в 25-27 недель – 1,2-1,5%/сут., в 28-30 недель – 0,8-1,1%/сут., в 31-32 недель – 0,6-1,0%/сут.

В ходе исследования доказана безопасность трансплацентарного доступа без вхождения в амниотическую полость, при котором конец иглы вводится непосредственно в место отхождения пуповины.

Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при резус-конflikте и тяжелых формах ГБП рекомендовано использовать разработанные нами перцентильные шкалы значений гемоглобина и гематокрита.

Определена эффективность проведения многократных внутриутробных переливаний крови плоду в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ на основании анализа частоты выполнения ЗПК и гемотрансфузий у новорожденных с ГБ в настоящее время (2014-2018 гг) и в более ранний период (1995-2006 гг). Доказана целесообразность многократных ВПК при тяжелых формах ГБП для пролонгирования беременности и повышения жизнеспособности плода.

Показано, что многократные ВПК при тяжелых формах ГБП улучшают перинатальные исходы: позволяют повысить выживаемость плодов с тяжелыми формами ГБ до 96%, пролонгировать беременность до сроков 32-36 недель гестации у 72,7% пациенток. В 2014-2018 гг доказана возможность лечения отечной формы ГБП у 80,9% плодов благодаря многократным ВПК.

Продemonстрировано, что при своевременно начатом внутриутробном лечении отечной формы ГБП (в сроки 19-23 недель) и выполнении от 4 до 6 ВПК, по сравнению более поздним началом лечения (в сроки 24-27 недель) и выполнением лишь трех ВПК, у новорожденных реже проводятся ЧЗПК (72,7% и 87,5%), ЗПК (72,7% и 87,5%) и гемотрансфузии (18,2% и 37,5%).

Методология и методы исследования

Обследовано 99 беременных с резус-конflikтом и тяжелыми формами ГБП, которым проводились многократные внутриутробные переливания крови. С учетом количества выполненных ВПК все обследуемые были разделены на 3 группы. В I группу вошли 40 беременных, получивших 3 ВПК; II – сформировали 28 пациенток, перенесших 4 ВПК; III группу составили пациентки (31), которым проведено от 5 до 7 ВПК: 20 (20,2%) – 5 ВПК, 10 (10,1%) – 6 ВПК, 1 (1%) – 7 ВПК.

Также обследовано и пролечено 95 новорожденных с гемолитической болезнью, внутриутробно перенесших многократные переливания крови: у 69

(72,6%) проведено частичное заменное переливание крови (ЗПК); у 65 (68,4%) - раннее ЗПК; у 17 (17,9%) - гемотрансфузия.

В диссертации применялись клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования и также статистические методы анализа с использованием программ IBM SPSS Statistics 23. Исследования выполнены согласно требованиям международных и российских законодательных актов в отношении юридических и этических нормативов проведения у человека медико-биологических исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Показанием к проведению третьего и последующих внутриутробных переливаний крови плоду является не доплерометрическая оценка МСК СМА плода, а предполагаемая скорость снижения гематокрита в зависимости от срока гестации, которая в 20-24 недель составляет 1,6-2,5% в сут., в 25-27 недель – 1,2-1,5% в сут., в 28-30 недель – 0,8-1,1% в сут., в 31-32 недель – 0,6-1,0% в сут.
2. Наибольшее повышение уровней гемоглобина и гематокрита наблюдается после первого ВПК, далее рост показателей отмечается в меньшей степени, оставаясь на стабильно приемлемом для пролонгирования беременности уровне
3. Многократные ВПК при тяжелых формах ГБП улучшают перинатальные исходы, позволяя повысить выживаемость плодов до 96%
4. Многократные ВПК при тяжелых формах ГБП целесообразны, так как позволяют пролонгировать беременность до 32 и более недель гестации в 72,7% наблюдений, способствуют излечению отечной формы ГБП в 80,9%
5. Многократные внутриутробные переливания крови плоду не заменяют необходимости обеспечить повсеместную профилактику резус-сенсibilизации в государственном масштабе

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается оптимальным количеством беременных с резус-сенсibilизацией, включенных в исследование, а также применением современных методов диагностики. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования, подкреплены представленными в таблицах и рисунках данными и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (8–11 сентября 2018, Сочи); XX Юбилейном

Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя-2019» (25–27 сентября 2019, Красногорск); Международной научно-практической конференции «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ – ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ» (21 января 2021, Узбекистан, Самарканд).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ и сотрудников гинекологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 11 от 29 июня 2022 года).

Личное участие автора

Соискатель участвовал на всех этапах проведения диссертационного исследования. Выбор направления исследования, а также постановка цели и задач проходили при непосредственном участии автора. Диссертантом по теме исследования были изучены источники литературы как отечественные, так и зарубежные.

Автор производил набор клинического материала, осуществлял сбор анамнестических данных, выполнял клиническое обследование пациенток. Соискатель лично разработал протокол неинвазивного ведения беременных с резус-сенсibilизацией, а также ведение родов у наблюдаемых. Автор овладел методикой внутриутробного переливания крови плоду и выполнил все процедуры ВПК в данном исследовании.

Диссертант систематизировал полученные данные, выполнил статистическую обработку результатов обследования беременных с резус-конфликтом. Автором были сформулированы научные положения, а также выводы и практические рекомендации. Соискатель участвовал в написании научных статей по теме диссертации и подготовке их к публикации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа

компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя»).

Благодаря внедрению полученных результатов в практику в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ за последние годы удалось повысить выживаемости плодов, страдающих ГБ, с 79,2% (в 1995-2006 гг) до 96% (в 2014-2018 гг). Также в последние годы в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ благодаря успехам внутриутробного лечения ГБП снизилась частота выполнения ЧЗПК до 72,6%, ЗПК – до 68,4%, гемотрансфузий - до 17,9%, по сравнению с показателями в 1995-2006 гг – 89,8%, 98% и 19%, соответственно.

Результаты диссертационного исследования применяются на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ для обучения студентов, интернов, ординаторов и аспирантов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 печатные работы в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах печатного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 254 библиографических источника, из них 78 отечественных и 176 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 61 рисунком.

Материалы и методы исследования

Данная работа выполнена за период с 2017 по 2022 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН М.А. Курцер), расположенной на базе ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич).

Согласно постановленным цели и задачам обследовано 99 пациенток с резус-конфликтной беременностью, которым проводились многократные внутриутробные переливания крови, и их 95 новорожденных.

Критерии включения: наличие многократных внутриутробных гемотрансфузий (3 и более) у пациенток с резус-сенсibilизацией в текущей беременности.

Критерии исключения: проведение только 1-го или 2-х ВПК у беременных с резус-сенсibilизацией; позднее обращение пациентки с ГБП в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (после 30 недели гестации).

С учетом количества выполненных ВПК обследованные пациентки были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 40 беременных, получивших 3 ВПК; 2-ю – сформировали 28 пациенток, перенесших 4 ВПК; 3-ю группу составили обследованные (31), которым проведено от 5 до 7 ВПК: 20 (20,2%) – 5 ВПК, 10 (10,1%) – 6 ВПК, 1 (1,0%) – 7 ВПК.

У 78 из 99 (78,8%) беременных с резус-сенсibilизацией диагностированы тяжелые формы ГБП без водянки, у 21 (21,2%) – отечная форма ГБП. В нашем исследовании степень тяжести ГБП у пациенток с резус-конфликтом мы определяли как проспективно (у 37 из 99; 37,4%), так и ретроспективно (у 62; 62,6%), учитывая данные оценки титра антител, УЗИ и значения МСК СМА плода перед началом внутриутробного лечения.

Все беременные с резус-сенсibilизацией до 18-22 недель гестации наблюдались в женской консультации ДЗМ по месту жительства. При этом у них определялся титр антирезус-антител, выполнялись УЗИ и доплерография при постановке на учет, далее - 1 раз в месяц. Беременных с повышением титра антител и отягощенным акушерским анамнезом при сроке 18-22 недель гестации направляли в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ для решения вопроса о проведении кордоцентеза и ВПК. Стоит отметить, что четверть пациенток (25 из 99; 25,3%) своевременно обратились в ЦПСиР; большинство (74 из 99; 74,7%) были госпитализированы с опозданием – в сроки 23-29 недель гестации. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

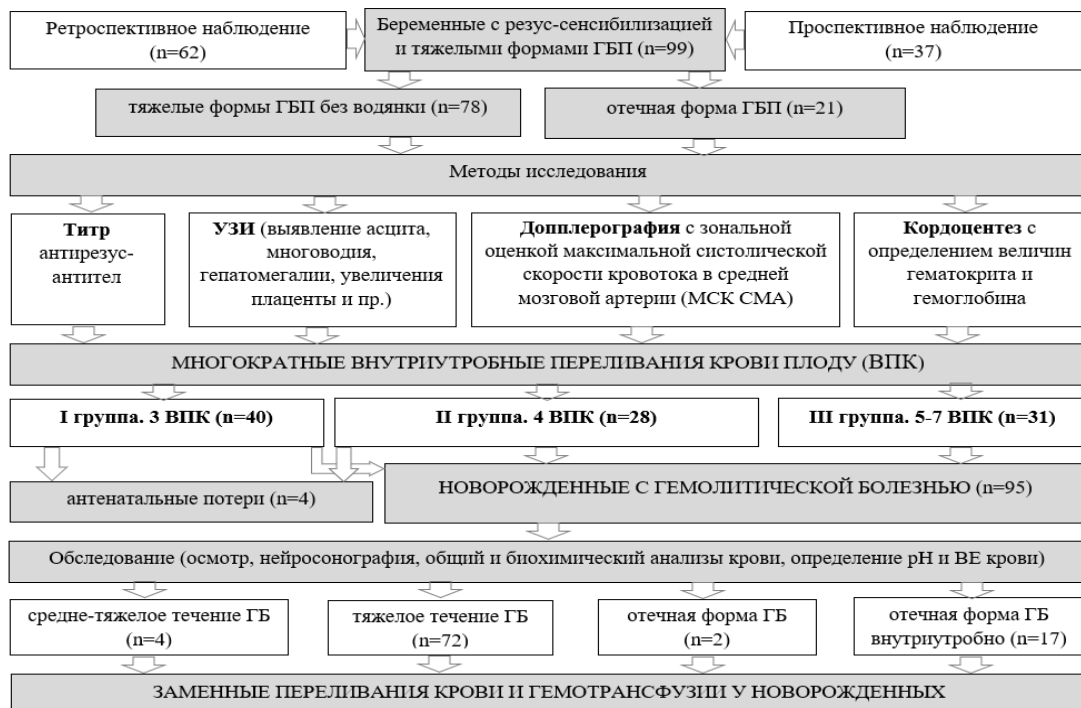


Рисунок 1 - Дизайн исследования

При поступлении в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ у беременных с резус-сенсibilизацией проводилось стандартное клинико-анамнестическое обследование, которое включало в себя изучение данных анамнеза и традиционные методы.

Всем беременным с резус-сенсibilизацией при поступлении, а также в динамике произведено ультразвуковое исследование при помощи ультразвуковых приборов «Алока-650» (Япония), «Ультрамарк-9» (США), B&K Medical (Дания), сканирующих в реальном масштабе времени. Первичное УЗ-сканирование проводили при поступлении (в 18-29 недель); повторное – через 4 недели; с 32 недель – каждые 2 недели; у 56 (56,6%) пациенток с отягощенным акушерским анамнезом – каждую неделю. При подозрении на тяжелую форму ГБП УЗИ выполняли 1 раз в 3 дня. Ультразвуковыми признаками ГБП считали утолщение плаценты более чем на 0,2 см для соответствующего срока гестации, увеличение печени и размеров живота на 2 недели и более, а также появление признаков отечной формы заболевания (асцит, гидроторакс, гидроперикард, двойные контуры мягких тканей). При УЗИ путем расчета величины максимального вертикального кармана определяли количество околоплодных вод.

У всех беременных с резус-сенсibilизацией при доплерографии оценивали максимальную систолическую скорость кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) с последующей зональной оценкой ее параметров по методике G. Mari (2005). Для пересчета абсолютных единиц скорости кровотока в МоМ использовали номограмму, предложенную G. Mari et al. (2005). У всех 99 беременных имелись показания к проведению кордоцентеза - значения МСК СМА плодов выше 1,5 МоМ для данного срока беременности. Методы обследования беременных, перенесших многократные ВПК, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Методы обследования беременных, перенесших многократные внутриутробные переливания крови плоду

Методы	Количество исследований
Титр антирезус-антител	456
Кардиотокография	2135
УЗИ (выявление асцита, многоводия, гепатомегалии, увеличения плаценты и пр.)	1587
Допплерография с зональной оценкой МСК СМА по методике G. Mari	1587
Кордоцентез с определением величин гематокрита и гемоглобина	399
Объем исследований:	6164

При расположении плаценты на передней стенке матки у 23 пациенток (76 процедур) кордоцентез производили трансплацентарным доступом. Треть трансплацентарных кордоцентезов (25 из 76; 32,9%) выполнили без вхождения в амниотическую полость, при этом конец иглы вводили непосредственно в место отхождения пуповины. Медикаментозная миорелаксация не проводилась, так как активность плода при таком доступе не мешала выполнению процедуры ВПК.

Показаниями к выполнению ВПК было снижение уровня гематокрита в крови плода ниже гестационной нормы на 15% в сроки от 19 до 33 недели беременности. Противопоказаниями к выполнению ВПК были: угроза прерывания беременности, выраженные нарушения свертывающей системы крови у матери.

С целью устранения асцита 5 плодам с отечной формой ГБ, кроме повторных гемотрансфузий, произведен парацентез.

После родоразрешения у 69 из 95 (72,6%) детей при выявлении клинических признаков тяжелой формы ГБН проведено частичное заменное переливание крови с заменой 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитной массы О (I) резус-отрицательной группы сразу после родов до получения результатов лабораторного исследования. С целью повышения уровня гемоглобина у 65 из 95 (68,4%) новорожденных в 1-е сутки жизни проводили раннее заменное переливание крови (ЗПК). У 17 из 95 (17,9%) детей в связи с антианемической целью на 3-5 сутки жизни выполнялась гемотрансфузия.

Всем при рождении, перед и после операции заменного переливания крови проводили общий анализ крови (определяли гематокрит, уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), биохимический анализ (содержание общего, прямого и непрямого билирубина, общего белка, аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансферазы [АСТ]), протромбиновый индекс [ПТИ]), определяли концентрацию водородных ионов (рН) и отклонение концентраций буферных оснований (Base Excess, BE).

Всем на 2-4 сутки жизни осуществлялось нейросонографическое (НСГ) исследование с целью визуализации возможных признаков незрелости или перинатального поражения ЦНС.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 23. Качественные данные представляли как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Для определения статистической значимости полученных результатов использовали t-критерий для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По современным представлениям одним из основных неинвазивных диагностических методов ГБП является ультразвуковое исследование (Загорац А.А. и соавт., 2019; Исаханов М.А. и соавт., 2019; Ghesquière L., 2018; ACOG Practice Bulletin, No. 3, 2018). По данным УЗИ, выполненного нами у 99 беременных, практически у всех (96 из 99; 96,7%) определялись следующие УЗ маркеры гемолитической болезни плода: у 94 (94,9%) - утолщение плаценты, у 65 (65,7%) - увеличение диаметра живота, у 64 (64,6%) - гепатомегалия, у 45 (45,4%) - многоводие, у 18 (18,2%) - асцит. Аналогичные данные получены и другими авторами, которые расценивали УЗ критерии как маркеры тяжести ГБП (Коноплянников А.Г, Павлова Н.Г., 2015; Кравченко Е.Н. и соавт., 2017).

Помимо стандартного УЗИ мы, как и большинство современных исследователей (Кравченко Е.Н. и соавт., 2017; Падруль М.М. и соавт., 2019; Martinez-Portilla R.J. et al., 2019; Dziegiel M.H. et al., 2021; Saha S.C. et al., 2021), среди неинвазивных методов определения степени тяжести заболевания и диагностики анемии у плода ведущую роль отводили доплерометрическому исследованию МСК в средней мозговой артерии.

Воспользовавшись таблицей G. Mari (2005), мы рассчитали величину отклонения МСК (Δ МСК) перед первым ВПК от порогового значения скорости, соответствующего 1,5 МоМ, и зафиксировали обратную зависимость между величиной Δ МСК от 1,5 МоМ и двумя показателями: уровнями гематокрита ($r=-0,67$) и гемоглобина ($r=-0,64$) до 1-го ВПК, что, несомненно, подтверждает информативность показателей МСК СМА при анемии у плода. У всех 99 пациенток значения МСК СМА плодов были выше 1,5 МоМ для данного срока беременности.

Также нами обнаружено, что Δ МСК от 1,5 МоМ до первого ВПК при тяжелых формах ГБП без водянки была меньше ($0,29 \pm 0,18$ МоМ), чем при отечной форме ГБП ($0,45 \pm 0,39$ МоМ) [$p=0,03$]. Следовательно, определяя величину Δ МСК от 1,5 МоМ, можно оценить выраженность анемии. Выявление Δ МСК СМА от 1,5 МоМ указывало на высокую вероятность развития тяжелой анемии у плода и в нашем исследовании служило показанием для проведения первого кордоцентеза с последующим ВПК.

Нами было установлено, что перед 1-м ВПК уровень гематокрита в пуповинной крови плода, полученной путем кордоцентеза, варьировал в пределах от 3 до 34,4% ($16,9 \pm 7,4\%$): при отечной форме ГБП этот показатель был ниже (3-31,2%; $13,1 \pm 6,2\%$), чем при тяжелых формах ГБП без водянки (15,4-34,4%; $24,6 \pm 7,7\%$) [$p < 0,05$]. Концентрация гемоглобина в пуповинной крови плодов с ГБ перед 1-м ВПК варьировала в пределах от 11 до 120 г/л ($57,5 \pm 26,5$ г/л). При отечной форме ГБП содержание гемоглобина в пуповинной крови перед 1-м ВПК было тоже ниже (11-108; $44,3 \pm 21,7$ г/л), чем при тяжелых

формах ГБП без водянки (50-116; $84,8 \pm 27,7$ г/л) [$p < 0,05$]. При этом уровни гематокрита и гемоглобина у плодов, перенесших 3 ВПК ($18,7 \pm 7,7\%$ и $63,8 \pm 28,2$ г/л, соответственно) и 4 ВПК ($18,6 \pm 7,1\%$ и $64,3 \pm 25,1$ г/л), были выше ($p < 0,05$), чем у плодов с более тяжелыми формами заболевания, перенесших 5-7 ВПК ($13,0 \pm 5,9\%$ и $43,0 \pm 19,3$ г/л).

С целью прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при резус-конфликте нами построены перцентильные кривые показателей гематокрита и гемоглобина в зависимости от сроков гестации перед первым ВПК и произведен их анализ, который позволил выявить, что при уровне гематокрита менее 25-го перцентиля отмечена антенатальная гибель 75,0% (3 из 4) плодов в сроки 25-27 недель гестации, высокая частота наступления экстремально ранних и ранних ПР (76,8%). Следовательно, 25-й перцентиль (Рисунок 2) можно рассматривать как пороговый при прогнозировании неблагоприятных исходов беременности при резус-конфликте у пациенток с тяжелыми формами ГБП, перенесших многократные ВПК (3 и более).

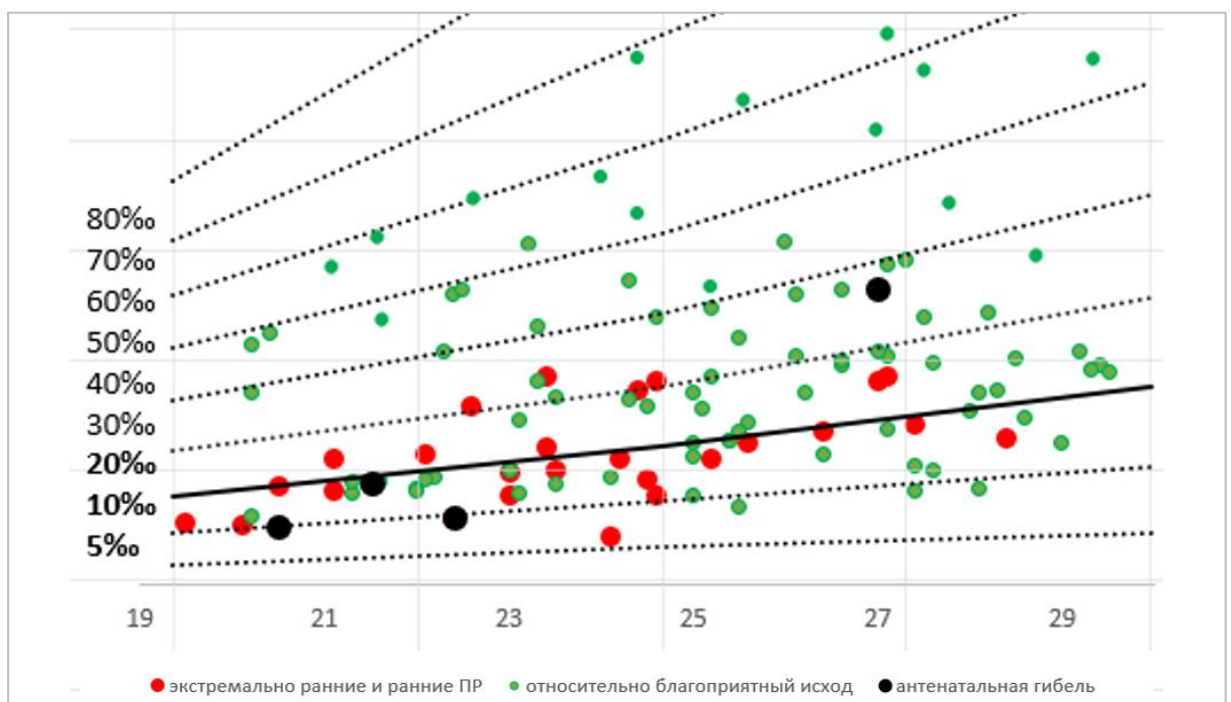


Рисунок 2 - Шкала уровней гематокрита у плодов с тяжелыми формами гемолитической болезни

Нами не только доказана важность раннего начала внутриутробного лечения тяжелых форм ГБП (с 19 недели), но и показана целесообразность проведения, как минимум, четырех внутриутробных гемотрансфузий при ОФГБП, на что ранее не указывалось в литературе. Установлено, что при своевременно начатом внутриутробном лечении отечной формы ГБП (в сроки 19-23 недель) и выполнении от 4 до 6 ВПК, по сравнению с более поздним началом лечения (в сроки 24-27 недель) и выполнением лишь трех ВПК, у

новорожденных реже ($p < 0,05$) проводились ЧЗПК (72,7% и 87,5%, соответственно), ЗПК (72,7% и 87,5%) и гемотрансфузии (18,2% и 37,5%).

Благодаря проводимому нами внутриутробному лечению уровень гематокрита в пуповинной крови постепенно повышался с $16,9 \pm 7,4\%$ (перед 1-м ВПК) до $27,5 \pm 7,3\%$ (перед 4-м ВПК), $28,7 \pm 4,7\%$ (перед 5-м ВПК), $29,8 \pm 5,9\%$ (перед 6-м ВПК) и до $26,4\%$ (перед 7-м ВПК). Нами на большом клиническом материале оценена эффективность 399 ВПК по уровню гематокрита сразу после гемотрансфузии. При проведении первой гемотрансфузии этот показатель в среднем, составил $42,5 \pm 6,6\%$, что было в 2,5 раза больше, чем до ВПК. В последующем уровне гематокрита и гемоглобина удалось статистически значимо повысить ($p < 0,05$): после 2-го ВПК – в 1,9 раза; после 3-го ВПК – в 1,7 раза; после 4-го – в 1,7 раза; после 5-го – в 1,6 раза; после 6-го – в 1,6 раза; после 7-го ВПК – в 1,5 раза (Рисунок 3). Максимальный эффект отмечен при проведении первого ВПК, в дальнейшем разница концентраций гематокрита и гемоглобина до и после ВПК статистически значимо уменьшались, не различаясь между вторым и последующими гемотрансфузиями ($p > 0,05$).

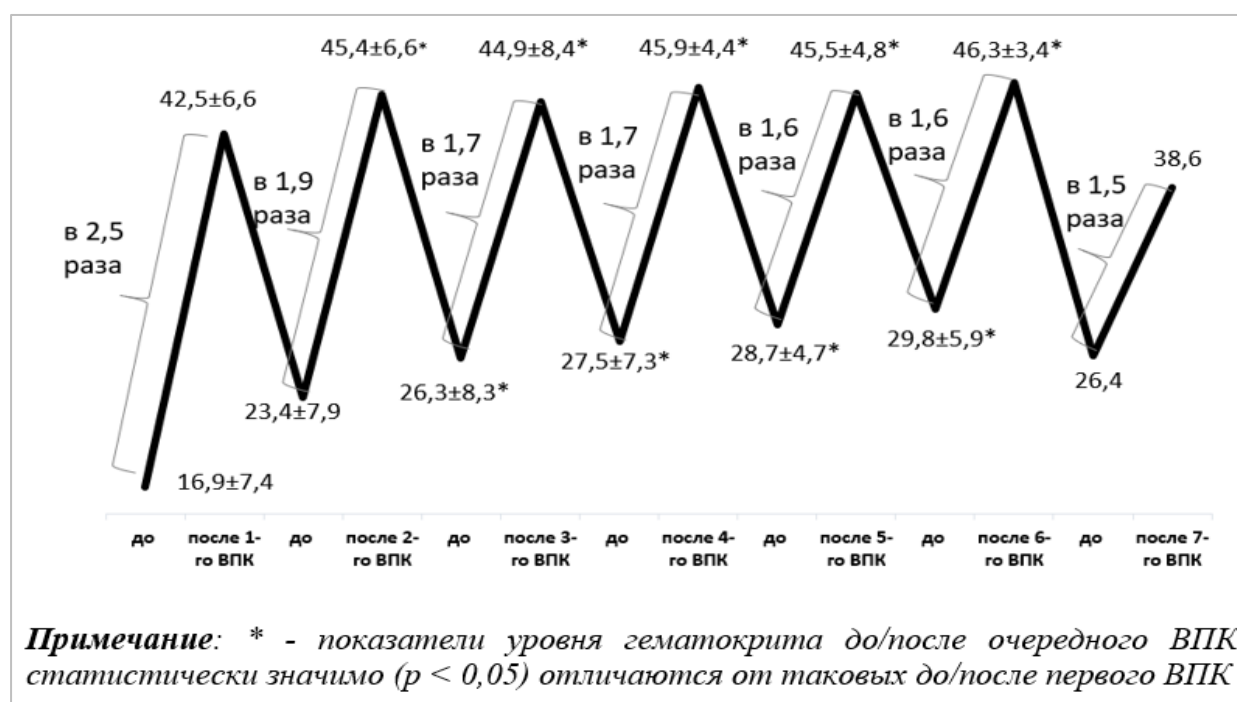


Рисунок 3 - Динамика уровня гематокрита

Доказав неоспоримую ценность ВПК в лечении ГБП, многие авторы отмечали потребность повторного применения данной операции во время беременности (Шаробаро В.Е., 2019; Gudlaugsson B. et al., 2020). В связи с этим возникла необходимость в разработке критериев для многократного проведения ВПК. При этом вопрос о роли МСК СМА в прогнозировании выраженности анемии при проведении повторных ВПК до настоящего времени остается спорным (Friszer S., 2015; Ghesquière L. et al., 2017).

Нами выявлена обратная зависимость между величиной Δ МСК СМА от 1,5 МоМ и уровнями гематокрита и гемоглобина до первого ВПК, а также доказана высокая чувствительность доплерометрического метода (Δ МСК от 1,5 МоМ) перед проведением второй гемотрансфузии (90,9%), что подтверждает целесообразность исследования этого показателя у беременных с резус-сенсibilизацией с целью диагностики анемии у плода и выбора дальнейшей тактики ведения.

Проведенное нами исследование выявило снижение значимости доплерометрического метода перед 3-м и последующими 4-м, 5-м и 6-м ВПК (чувствительность составила 79,8%; 64,4%; 51,6% и 45,5%, соответственно), что можно объяснить частичной заменой крови плода донорской кровью, различающейся по физико-химическим свойствам: у взрослых эритроцитов меньше, они более гибкие и имеют более высокие агрегационные свойства (Welch R. et al., 1994). Следовательно, доплерометрическое исследование не может быть критерием к проведению 3-го и последующих ВПК. Каковы же должны быть показания для их выполнения?

Наш опыт многолетней работы по внутриутробному лечению ГБП (Конопляников А.Г., 2009) свидетельствует о том, что показания к проведению третьего и последующих ВПК должны определяться, исходя из предполагаемой скорости снижения гематокрита в зависимости от срока гестации, а не на основании оценки МСК СМА плода. Расчеты позволили определить показание к проведению третьего и последующих ВПК, которым является предполагаемая скорость снижения гематокрита в зависимости от срока гестации, составляющая в 20-24 недель – 1,6-2,5% в сут., в 25-27 недель – 1,2-1,5% в сут., в 28-30 недель – 0,8-1,1% в сут., в 31-32 недель – 0,6-1,0% в сут.

Не вызывает сомнений тот факт, что внутриутробное переливание крови плоду является эффективным методом лечения гемолитической болезни плода (Кравченко Е.Н. и соавт., 2017; Gudlaugsson B. et al., 2020; Rahmati A. et al., 2022). Тем не менее, при проведении вмешательства в 3,1-40% наблюдений возникает ряд осложнений (Şavkli A.Ö., 2019; Alkhaibary A. et al., 2021).

В нашем исследовании брадикардия (снижение частоты сердечных сокращений пода до 60 ударов в минуту) отмечена при проведении 20 (5%) внутриутробных переливаний. Длительность эпизодов брадикардии составила 10-15 минут. Возникновение брадикардии при трансплацентарном доступе, на наш взгляд, было обусловлено продолжительным (> 30 сек) кровотечением из плаценты. В связи с повторными эпизодами брадикардии, выявляемыми у плодов, 7 беременных (35%) были досрочно оперативно родоразрешены в сроки 27-30 недель гестации (дети выжили).

Среди других осложнений ВПК следует отметить кровотечение из вены пуповины, которое развилось во время проведения 3-х из 399 (0,8%) гемотрансфузий. У 2 пациенток кровотечение остановилось самостоятельно

через 45 и 60 секунд; у 1 беременной из-за продолжающегося кровотечения досрочно в срок 33 недели проведена операция КС; дети (3) у беременных с кровотечением выжили. Хориоамнионит развился после 4-х процедур ВПК (1%). Всем (4) произведена комплексная противовоспалительная терапия, у 3 - с эффектом. Ни в одном из наблюдений не произошла отслойка плаценты.

Стоит подчеркнуть, что впервые среди отечественных авторов с целью снижения частоты осложнений нами использован трансплацентарный доступ без вхождения в амниотическую полость, при котором конец иглы вводили непосредственно в место отхождения пуповины. Благодаря внеамниотическому доступу, не требующему медикаментозной миорелаксации плода, нам удалось избежать большинства осложнений (брадикардии, преждевременного разрыва плодных оболочек и кровотечения в амниотическую полость), а также добиться хорошей переносимости плодом процедуры даже при проведении в ранние гестационные сроки.

Показатель перинатальной гибели плода при внутриутробных переливаниях крови по данным литературы составляет 0,8-38,8% (Макогон А.В., Андрюшина И.В., 2018; Potdar O. et al., 2019; Krabek R. et al., 2021). В нашем исследовании антенатально погибли 4 (4,0%) плода. Причиной смерти были: хориоамнионит – у 1 (погиб в срок 25 недель гестации; проведено 3 ВПК), острая гипоксия – у 1 (в 33 недель; 3 ВПК), тяжелое состояние из-за отечной формы ГБ – у 2 (в сроки 26 и 28 недель; 4 ВПК). У 2 (из 4) погибших диагностирована отечная форма ГБП, у 2 – очень тяжелое течение заболевания. Титр антител составил 1:28, 1:4096; 1:4096 и 1:2048. У 4 погибших антенатально плодов уровень гематокрита был равен 5,8; 6,4; 9,7 и 28,2%; сроки выполнения 1-го ВПК были: 20, 22, 21 и 27 недель, соответственно. Следовательно, у большинства погибших (75,0%) перед первой гемотрансфузией был низким уровень гематокрита (< 15-го перцентиля).

Благодаря неинвазивной диагностике анемии при ГБП, а также совершенствованию технологии выполнения гемотрансфузий нам также удалось достичь удовлетворительных результатов по выживаемости плодов с ГБП, которая в нашем исследовании (в 2014-2018 гг) составила 96%, соответствовала данным современной литературы – 77,5-97,3% (Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., 2027; Şavkli A.Ö. et al., 2019; Potdar O. et al., 2019; Urutherakumar V. et al., 2020) и была больше, чем в нашей клинике в более ранние годы (в 1995-2006 гг) – 79,2% (Коноплянников А.Г., 2009).

Важным является вопрос о сроках родоразрешения при ГБП (Берман А.А. и соавт., 2017; Бойко Н.В. и соавт., 2018; Падруль М.М. и соавт., 2019; Caudill J.L, Gillard L., 2021). Все 99 пациенток I-III групп родоразрешены путем кесарева сечения в сроки от 24 до 36 недель гестации. Экстремально ранними (в сроки 22-27 недель) были роды у 3 (3%) пациенток; ранними (в 28-31 недель) – у 24 (24,2%); преждевременными (в 32-36 недель) – у 72 (72,7%) беременной.

При отежной форме ГБП родоразрешение проводили раньше ($30,6 \pm 2,5$ недель), чем при тяжелых формах ГБП без водянки ($32,9 \pm 1,7$ недель; $p < 0,05$). Благодаря выполненному внутриутробному лечению нам удалось пролонгировать беременность до сроков 32-36 недель у 72 из 99 (72,7%) пациенток: у 83,3% (65 из 78) – с тяжелыми формами ГБП без водянки, у 33,3% (7 из 21) – с ОФГБП.

Оценка по шкале Апгар, определяющая состояние новорожденного и степень тяжести асфиксии, является чрезвычайно важной в работах, посвященных лечению ГБН. У обследованных нами детей оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 5,2 балла (2; 7), на 5-й – 6,3 балла (3; 8). Различия в показателе при разных формах ГБП были статистически незначимы (при $p > 0,05$). В удовлетворительном состоянии (7 и более баллов на 5-й минуте) родились лишь 15 из 95 детей (15,8%), в состоянии умеренной асфиксии (4-6 баллов, код по МКБ-11 – KD40.1) – 70 (73,7%), в состоянии тяжелой асфиксии (1-3 балла, KD40.0) – 10 детей с ОФГБ (10,5%).

У 4 из 95 (4,2%) новорожденных диагностировано среднетяжелое течение желтушной формы ГБ, у 72 (75,8%) – тяжелое течение желтушной формы ГБ, у 19 (20%) – отежная форма ГБП во внутриутробном периоде (у 2 – асцит сохранялся). Следовательно, в большинстве наблюдений нами отмечен эффект многократных ВПК. Эффективность внутриутробного лечения при отежной форме ГБ составила 80,9% (17 из 21).

Все новорожденные были недоношенными. Масса детей при рождении варьировала от 990 до 3000 г. При этом статистически значимых различий по массе между детьми при разных формах ГБП не обнаружено ($p > 0,05$).

У 36,8% (35 из 95) новорожденных с ГБ, перенесших многократные ВПК, диагностирована церебральная ишемия II степени. Среди церебральных кровоизлияний преобладали внутрижелудочковые кровоизлияния I-IV степени, частота возникновения которых составила 9,5% (9 из 95). Также у новорожденных с отежной формой ГБ выявлена прочая сопутствующая патология: кардиопатия – у 31,6%; постгипоксическая энцефалопатия – у 26,3%; болезнь гиалиновых мембран (БГМ) – у 26,3%; легочное кровотечение – у 21,1%; ателектазы – у 15,8%; пневмония – у 15,8%; холестаз – у 10,5%; врожденный порок сердца (ВПС) – у 5,2% и пр.

В отечественной литературе имеется большое количество работ, посвященных состоянию новорожденных с ГБ (Бойко Н.В. и соавт., 2018; Вьюгов М.А., 2018; Сайфуллина Д.Н. и соавт., 2018). Однако практически отсутствуют исследования, позволяющие оценить влияние непосредственно многократных внутриутробных гемотрансфузий на здоровье новорожденных, особенности обмена железа, изменения биохимических параметров и показателей коагуляции при ГБН.

Выполненный нами анализ лабораторных показателей при рождении в зависимости от формы ГБН позволил выявить, что уровни гемоглобина,

гематокрита и содержание эритроцитов в крови детей при среднетяжелом течении желтушной формы были выше ($164,2 \pm 23,6$ г/л, $46,3 \pm 4,6\%$, $5,3 \pm 0,9 \times 10^{12}/л$, соответственно), чем при тяжелом течении ($116,4 \pm 25,7$ г/л, $34,0 \pm 7,2\%$, $3,9 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$; $p < 0,05$) и отечной форме ГБ ($106,2 \pm 28,8$ г/л, $31,4 \pm 7,4\%$, $3,5 \pm 1,1 \times 10^{12}/л$; $p < 0,05$). Полученные результаты отражали различия в тяжести состояния детей при разных формах ГБН.

Содержание общего и прямого билирубина, а также АЛТ и АСТ при рождении были выше ($p < 0,05$) при отечной форме ГБ ($72,6 \pm 26,1$ и $14,5 \pm 3,4$ ммоль/л; $22,4 \pm 7,5$ и $42,3 \pm 8,5$ ед/л, соответственно), чем при тяжелом ($59,4 \pm 19,3$ и $6,1 \pm 1,5$ ммоль/л; $11,0 \pm 6,1$ и $29,6 \pm 7,5$ ед/л; $p < 0,05$) и среднетяжелом ($45,0 \pm 7,8$ и $4,2 \pm 0,9$ ммоль/л; $4,1 \pm 0,6$ и $26,1 \pm 3,5$; $p < 0,05$) течении желтушной формы заболевания, что, вероятно, обусловлено функциональной недостаточностью печени и возникновением печеночного холестаза у новорожденных с ОФГБ из-за циркуляции продуктов гемолиза (железа и ферритина) [Мохова О.Г., 2018; 2018; Alaqeel A.A., 2019; Teng J. et al., 2022].

Количество лейкоцитов в крови было меньше у новорожденных с отечной формой ($6,8 \pm 2,2 \times 10^9$), чем у детей с тяжелым ($9,8 \pm 4,2 \times 10^9$) и среднетяжелым ($11,2 \pm 4,5 \times 10^9$) течением желтушной формы заболевания ($p < 0,05$), что, возможно, стало результатом влияния тяжелых форм ГБ на состояние белого ростка крови (Segal N. et al., 1998; Rath M.E. et al., 2011). У обследованных нами новорожденных протромбиновый индекс был меньше при отечной форме, чем при желтушной, что свидетельствовало о нарастании системной реакции в ответ на гемолиз, а также активации ингибиторов свертывания крови и гипокоагуляции (Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., 2015; Souabni S.A. et al., 2021).

Количество тромбоцитов также было меньше в крови у новорожденных с отечной формой ГБ ($135 \pm 64,3$ тыс. ед/мкл), чем у детей с тяжелым ($190,5 \pm 86,5$ тыс. ед/мкл) и среднетяжелым ($235,1 \pm 89,4$ тыс. ед/мкл) течением желтушной формы ($p < 0,05$), что может быть связано с процессом их потребления при тяжелых формах ГБП, обусловленным развитием ДВС-синдрома (Бессонова М.А., 2008). Нами отмечен наименьший уровень белка ($p < 0,05$) при отечной форме ($36,8 \pm 7,8$ г/л), по сравнению с желтушной формой (при тяжелом течении – $40,0 \pm 4,5$ г/л; среднетяжелом течении – $43,2 \pm 6,1$ г/л), вероятно, из-за утечки альбумина через поврежденный в результате гипоксии эндотелий. Также при отечной форме обнаружен дефицит буферных оснований (ВЕ), более выраженный ($-6,6 \pm 4,5$ ммоль/л), чем при желтушной форме ГБ (при тяжелом течении – $-4,8 \pm 3,2$ ммоль/л; среднетяжелом течении – $-2,5 \pm 3,4$ ммоль/л), свидетельствующий о наличии метаболического ацидоза ($p < 0,05$).

При анализе лабораторных показателей крови детей с ГБ при рождении в зависимости от количества перенесенных внутриутробных гемотрансфузий установлено, что уровень АЛТ был выше у новорожденных, перенесших 3 ВПК ($17,0 \pm 5,6$ ед/л) и 4 ВПК ($14,1 \pm 6,7$ ед/л), чем у детей, перенесших 5 и более ВПК

($8,5 \pm 4,6$ ед/л), что может свидетельствовать о снижении активности процессов гемолиза в результате многократных ВПК.

Следовательно, после перенесенных многократных ВПК на показатели крови у новорожденных оказывает влияние, в первую очередь, форма и тяжесть течения ГБП, а также в некоторой мере количество выполненных ВПК.

Несмотря на многократные ВПК, у всех родившихся детей была диагностирована гемолитическая болезнь, требующая заменных переливаний крови. В результате заменные переливания крови, а также гемотрансфузии реже выполнялись у новорожденных с тяжелым течением желтушной формы ГБ (69,4%, 69,4% и 16,7%, соответственно), чем у детей с ОФГБ (78,9%, 78,9% и 26,3%). ЗПК и гемотрансфузии не проводились ни у одного новорожденного со среднетяжелым течением желтушной формы заболевания.

Стоит отметить, что в последние годы в нашей клинике благодаря успехам внутриутробного лечения ГБП снизилась частота выполнения частичных заменных переливаний крови (ЧЗПК) до 72,6%, ЗПК – до 68,4%, гемотрансфузий - до 17,9%, по сравнению с показателями в более ранний период (1995-2006 гг): 89,8%, 98,0% и 19,0%, соответственно (Коноплянников А.Г., 2009). Если в более ранний период (1995-2006 гг) у 44,0% новорожденных ЧЗПК проводились через 30 и более минут после рождения (Коноплянников А.Г., 2009), то сегодня практически у всех ЧЗПК выполняются в течение 20-30 минут, что предотвращает отрицательное влияние гипоксии на мозг. Кроме того, в 1995-2006 годы большинству новорожденных производилось от 2 до 4 ЗПК, а в текущий период – только одно переливание. Поздние ЗПК, выполняемые в более ранние годы у 41,6% новорожденных с тяжелыми формами ГБ, в последние годы благодаря успехам внутриутробного лечения ГБП не выполняются (Рисунок 4).

Нами доказано, что при тяжелых формах ГБ плода частота проведения ЗПК после родов у ребенка зависела, в первую очередь, от срока выполнения первого ВПК. Чем раньше начиналось внутриутробное лечение отечной формы ГБП, тем меньше ЗПК требовалось новорожденному: при раннем начале внутриутробных переливаний крови плоду (в сроки 19-23 недель), по сравнению более поздним началом лечения (в сроки 24-27 недель), у новорожденных реже проводились ЧЗПК (72,7% и 87,5%), ЗПК (72,7% и 87,5%) и гемотрансфузии (18,2% и 37,5%).

Из-за тяжести состояния на 5-е и 17-е сутки жизни постнатально погибли 2 (2,1%) ребенка с отечной формой ГБ, которым из-за позднего обращения беременных проведено лишь 3 ВПК вместо оптимальных четырех. Частота постнатальной гибели новорожденных с ГБ в нашей работе соответствовала данным литературы – 1,5-8,8% (Макогон А.В., Андриюшина И.В., 2018; Krabek R. et al., 2021; Nourkami-Tutdibi N. et al., 2021). Все 93 выживших

новорожденных с ГБН на 4-23 сутки жизни переведены в детские больницы на второй этап лечения.

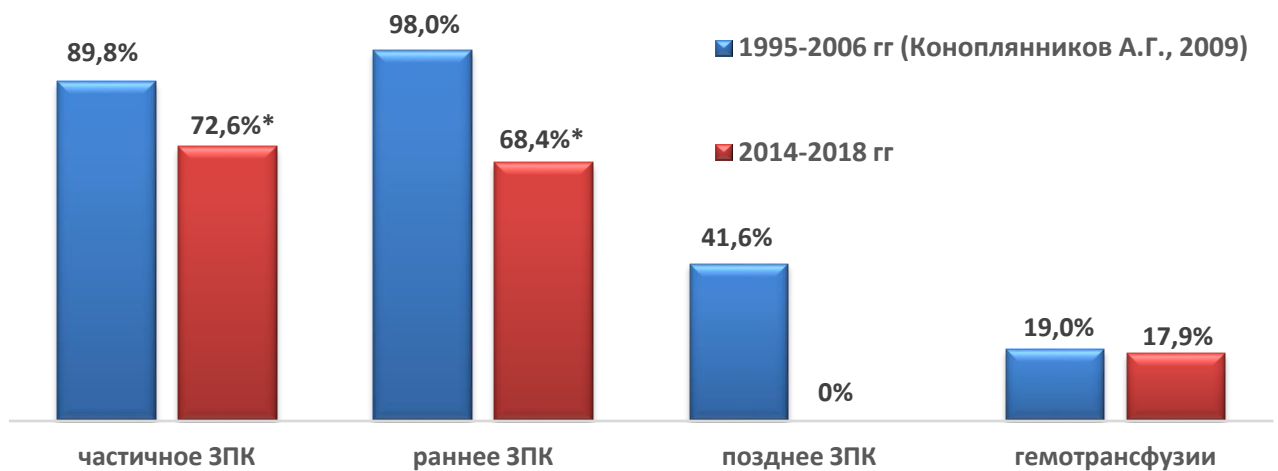


Рисунок 4 - Частота ЗПК и гемотрансфузий у новорожденных с ГБ после многократных ВПК в различные годы (ЦПСиР)

Примечание: * - показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от таковых в более ранний период (1995-2006 гг)

Таким образом, многократные внутриутробные переливания крови являются эффективным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода. Для оценки безопасности многократных ВПК и определения риска неблагоприятных исходов при тяжелых формах ГБП целесообразно использовать разработанные нами перцентильные шкалы уровня гемоглобина и гематокрита. Многократные внутриутробные переливания крови плоду не заменяют необходимости обеспечить повсеместную профилактику резус-сенсibilизации в государственном масштабе.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих перинатальные исходы у беременных с тяжелыми формами гемолитической болезни плода. При проведении внутриутробных переливаний крови и расположении плаценты на передней стенке матки с целью снижения частоты осложнений процедуры следует использовать трансплацентарный доступ без вхождения в амниотическую полость. Целесообразно в дальнейшем провести сравнительное исследование перинатальных исходов одноплодной и многоплодной беременностей, осложненных резус-конфликтом с развитием ГБП.

ВЫВОДЫ

1. Многократные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах ГБП позволяют пролонгировать беременность до 32 и более недель гестации в 72,7% наблюдений и сохранить жизнь плодам – в 96,0%, из них при общей водянке – в 80,9%

2. Допплерометрическая оценка максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) перед первым ВПК является основным неинвазивным методом диагностики анемии плода. Чувствительность определения МСК СМА перед 2-м ВПК высокая и составляет 90,9%. Перед 3-м, 4-м, 5-м и 6-м ВПК чувствительность доплерометрического метода снижается до 79,8%; 64,4%; 51,6% и 45,5%, соответственно, в связи с чем при третьей и последующих гемотрансфузиях оценка МСК СМА нецелесообразна

3. Основным показанием к 3-му и последующим ВПК является скорость снижения гематокрита в зависимости от срока гестации, которая в сроки 20-24 недель составляет 1,6-2,5% в сут., в сроки 25-27 недель – 1,2-1,5% в сут., в 28-30 недель – 0,8-1,1% в сут., в 31-32 недель – 0,6-1,0% в сут.

4. Максимальный эффект от гемотрансфузий отмечается при проведении первого ВПК – повышение уровня гемоглобина и гематокрита в 2,5 раза. При последующих 2-м, 3-м, 4-м, 5-м, 6-м, и 7-м внутриутробных переливаниях крови плоду происходит менее выраженное повышение уровней гемоглобина и гематокрита в 1,9; 1,7; 1,7; 1,6; 1,6 и 1,5 раза, соответственно

5. При тяжелых формах ГБП уровень гемоглобина и гематокрита менее 25-го перцентиля разработанной нами перцентильной шкалы является указанием на неблагоприятное течение ГБП: антенатальная гибель плодов отмечается в 75,0% наблюдений, частота наступления экстремально ранних и ранних ПР составляет 76,8%

6. При своевременно начатом внутриутробном лечении отечной формы ГБП (в сроки 19-23 недель) и выполнении от 4 до 6 ВПК после родов реже проводятся частично заменные (72,7%), заменные переливания крови (72,7%) и гемотрансфузии (18,2%), по сравнению с более поздним началом внутриутробного лечения (в сроки 24-27 недель) и выполнением лишь трех ВПК (87,5%, 87,5% и 37,5%, соответственно)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных с резус-сенсibilизацией, отягощенным акушерским анамнезом и повышением титра антител при сроке 18 недель необходимо направлять в специализированные перинатальные центры для решения вопроса о проведении кордоцентеза и внутриутробного переливания крови плоду.

2. Выбор тактики ведения беременных с резус-сенсibilизацией осуществляется в зависимости от полученных показателей МСК СМА с

использованием номограммы этого показателя для соответствующего срока гестации

3. При расположении плаценты на передней стенке матки для проведения ВПК с целью снижения частоты осложнений процедуры целесообразно использовать трансплацентарный доступ без вхождения в амниотическую полость, при котором конец иглы вводится непосредственно в место отхождения пуповины

4. При отечной форме ГБП первое ВПК необходимо проводить как можно раньше, начиная с 19 недели гестации, и выполнить необходимо, как минимум, четыре гемотрансфузии

5. Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при резус-конflikте и тяжелых формах ГБП целесообразно использовать разработанные нами перцентильные шкалы значений гемоглобина и гематокрита

6. Показанием к проведению первых двух гемотрансфузий является превышение значения МСК СМА плода более 1,5 МоМ

7. Показанием к проведению третьего и последующих ВПК является не величина МСК СМА плода, а предполагаемая скорость снижения гематокрита в зависимости от срока гестации: в 20-24 недель составляет 1,6-2,5% в сут., в 25-27 недель – 1,2-1,5% в сут., в 28-30 недель – 0,8-1,1% в сут., в 31-32 недель – 0,6-1,0% в сут.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Смирнова, А.А. Лечение отечной формы гемолитической болезни плода многократными внутриутробными переливаниями крови / В.И. Коршунова, А.Г. Коноплянников, О.А. Латышкевич, В.Б. Евтеев, А.А. Смирнова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 90-94.

2. Смирнова, А.А. Многократные внутриутробные переливания крови при резус-сенситизации и тяжелых формах гемолитической болезни плода / А.А. Смирнова, А.Г. Коноплянников, Е.Я. Караганова // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2021. – Т.21. – №1. – С. 61-68.

3. Смирнова, А.А. Кровоток в средней мозговой артерии при тяжелых формах гемолитической болезни плода и многократных внутриутробных переливаниях крови / А.Г. Коноплянников, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, А.А. Смирнова, И.Е. Найденова, О.А. Латышкевич // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – №10. – С. 48-54.

4. Смирнова, А.А. Наш опыт многократных внутриутробных переливаний крови плоду с тяжелой формой гемолитической болезни при резус-конflikте / Г.М. Савельева, А.Г. Коноплянников, Е.Я. Караганова, А.А. Смирнов, М.М. Астраханцева, Н.Г. Мартынова, О.А. Латышкевич // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – №2. – С. 65-71.