

©Н. Г. Павлова, Е. В.Шелаева,  
С. В. Нагорнева

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

УДК: 618.3-06:616.15-097]-07-08:618.33

■ В статье представлен основанный на многолетнем опыте алгоритм ведения беременности при изоиммунизации по антигенам эритроцитов. Обсуждается прогностическое значение иммуногематологических, ультразвуковых биометрических и доплерометрических маркеров для диагностики тяжелых форм изоиммунизации. Приводятся показания, осложнения и перинатальные исходы у пациенток, леченных внутриутробными внутрисосудистыми трансфузиями.

■ **Ключевые слова:** изоиммунизация при беременности, гемолитическая болезнь плода, внутриутробные переливания крови.

Аллоиммунные заболевания плода и новорожденного, по-прежнему, остаются актуальной проблемой российского акушерства и перинатологии в связи с отсутствием в нашей стране федеральной программы профилактики резус-сенсбилизации — основной причины высокой перинатальной заболеваемости и смертности. В последние десятилетия представления о патогенезе изоиммунизации при беременности, наступившей у женщины в несовместимом по антигенам эритроцитов браке, существенно расширились. Были установлены системы эритроцитарных антигенов, обладающие высокой иммуногенностью (в том числе Резус, Келл, Даффи), способные с разной частотой обуславливать развитие тяжелых форм этой акушерской патологии [3, 14].

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (НИИАГ) им. Д.О. Отта СЗО РАМН в г. Санкт-Петербурге явился пионером в разработке и внедрении методов диагностики, лечения и профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного в нашей стране. Еще в 60-е годы XX века в Институте впервые было проведено заменное переливание крови новорожденному при тяжелой форме гемолитической болезни, был создан первый отечественный антирезусный иммуноглобулин. Более 20 лет назад впервые в нашей стране в НИИАГ был выполнен кордоцентез, а в последующем внедрены внутрисосудистые переливания плоду отмытых эритроцитов донора при лечении тяжелых форм изоиммунизации. Обобщение более чем 40-летнего опыта ведения беременности при тяжелых формах изоиммунизации, накопленного в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН, позволило разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения пациенток, имеющих беременность в резус-конфликтном браке, позволяющий наладить своевременную диагностику и лечение тяжелых форм аллоиммунного заболевания, а также обеспечить добровольную и осознанную профилактику резус-изоиммунизации.

В течение длительного времени на разных этапах развития иммуногематологических и перинатальных технологий проводились попытки разработать алгоритм неинвазивной диагностики наличия и степени тяжести заболевания у плода при изоиммунизации. В него включали совокупность данных анамнеза, динамику суммарного титра антирезусных и/или антигрупповых антител, данные ультразвуковой фето- и плацентометрии, свидетельствующей о развитии или уже наличии отека плода. В настоящее время считают, что данные анамнеза резус-иммунизированной женщины о беременностях, сопровождавшихся изоиммунизацией, не позволяют с достаточной вероятностью прогнозировать развитие тяжелых форм гемолитической болезни плода. Однако эти сведения по-прежнему, используют для оценки риска развития

сенсibilизации и ориентировочной ее тяжести у конкретной беременной. При этом придают значение следующим данным:

- наличие повторной беременности, если при первой беременности, закончившейся родами, самопроизвольным или искусственным абортami, не проводилась профилактика анти-Rh0 (D)-иммуноглобулином;
- наличие у беременной акушерского анамнеза, отягощенного гемолитической болезнью плода и новорожденного, в том числе ante-, intra- или постнатальной гибелью детей;
- наличие в анамнезе внематочной беременности, при которой не проводилась иммунопрофилактика;
- наличие в анамнезе беременной гемотрансфузий без индивидуального подбора донора.

Кроме этого, увеличивающими риск аллоиммунизации факторами при текущей беременности считают:

- угрозу прерывания беременности, особенно если она сопровождается кровянистыми выделениями из половых путей;
- акушерские и экстрагенитальные заболевания, способствующие увеличению проницаемости плацентарного барьера;
- проведенные при беременности инвазивные процедуры (хорионбиопсию, амниоцентез, кордоцентез), особенно выполненные трансплацентарным доступом [1, 12].

Важным маркером возможного развития гемолитической болезни у плода являются антиэритроцитарные антитела в крови матери. Многолетние исследования доказали, что прямая связь высоты суммарного титра антиэритроцитарных антител в крови матери и тяжести заболевания у плода отсутствует. Однако их наличие и суммарный титр принято определять всем резус-отрицательным беременным, находящимся в иммуноконфликтном браке, с целью выявления самого факта наличия сенсibilизации [15, 11, 12].

Исследования, проведенные в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН, показали, что у беременных, имевших в анамнезе гемолитическую болезнь плода и новорожденного, суммарный титр антиэритроцитарных антител был достоверно выше, чем у женщин, не имевших такого анамнеза. При этом величина суммарного титра не зависела от перенесенных в прошлом беременной гинекологических и соматических заболеваний, а также акушерских осложнений данной беременности. Высота титра не коррелирует с выраженностью ультразвуковых биометрических маркеров гемолитической болезни плода, выявленных при ультразвуковом исследовании у беременной (толщиной плаценты, количеством околоплод-

ных вод, размерами печени и селезенки плода, наличием отекающего синдрома). Однако она прямо коррелирует с величиной максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, как на протяжении беременности, так и перед родами [5].

В настоящее время при выделении беременных в группу риска по развитию тяжелых форм изоиммунизации главное значение придают идентификации в крови матери антиэритроцитарных антител и определению их субклассов. Наши исследования показали, что выявление в крови беременных изолированно или в сочетании анти-D, анти-C и анти-E антител имеет умеренную прогностическую значимость для развития у плодов и новорожденных анемической формы аллоиммунного заболевания [5].

В литературе имеются данные о том, что если в сыворотке крови матери присутствуют только IgG1, то интенсивность гемолиза эритроцитов у плода и новорожденного прямо зависит от суммарного их титра. Степень гемолиза не зависит от высоты титра, если в крови матери присутствуют только IgG3. Кроме того, считают, что наиболее тяжелая анемия развивается у плода в том случае, если в крови беременной выявляют совместно IgG1 и IgG3 [16].

Беременным, сенсibilизированным к антигенам высоко иммуногенных систем (например, Резус), контроль титра антител целесообразно проводить 1 раз в 4 недели до 32 недель беременности, позднее — 1 раз в 2 недели. Пациенткам, у которых на ранних этапах беременности выявляются антиэритроцитарные антитела, не имеющие клинического значения в патогенезе иммунного конфликта, динамику титра следует повторно оценить в 28 недель для выявления клинически значимых антител, которые могут появиться в поздние сроки беременности [7]. Таким образом, исследование в крови субклассов антиэритроцитарных антител позволяет сформировать группу риска сенсibilизированных беременных, имеющих риск развития у плода аллоиммунного заболевания. Однако, как подтвердили наши исследования, результаты иммуногематологических исследований не позволяют установить тяжесть патологических проявлений у плода, в том числе степень выраженности анемического синдрома, а значит, определить срок проведения внутриутробных трансфузий.

Ведущим методом неинвазивной диагностики гемолитической болезни у плода является ультразвуковая. О наличии заболевания свидетельствуют биометрические признаки, для него характерные, а также доплерометрические параметры мозгового кровотока, отражающие на-

личие/отсутствие у плода гипердинамического типа кровообращения, формирующегося при выраженной анемии. Известно, что у плодов, не имеющих отечного синдрома, рутинное эхографическое исследование часто бывает малочувствительным. Однако корректно выполненная ультразвуковая плаценто- и фетометрия, включающая измерение у плода размеров печени и селезенки, позволяет заподозрить развитие заболевания на этапе активации процессов экстрамедуллярного кровообращения или начальных признаков формирования отечного синдрома. Активация экстрамедуллярного кровообращения сопровождается увеличением размеров печени и селезенки плода. При этом спленомегалия, может объясняться протекающими преимущественно в селезенке процессами быстрого разрушения эритроцитов, покрытых комплексами антиген-антитело [2, 10].

Увеличение толщины и изменение структуры плаценты («симптом матового стекла») относят к одному из ранних ультразвуковых признаков аллоиммунного заболевания. Однако, как показали наши исследования, даже при тяжелой степени аллоиммунизации патологическая толщина плаценты наблюдается не более чем у половины sensibilizированных беременных [3].

Одним из первых признаков развивающейся у плода гемолитической болезни также можно считать увеличение количества околоплодных вод — от незначительного до развития выраженного многоводия. Механизм развития многоводия при наличии аллоиммунной анемии у плода остается до конца не ясным. Возможно, оно развивается на фоне гипердинамического характера кровообращения, приводящего к увеличению клубочковой фильтрации, сопровождающейся полиурией. Однако на терминальной стадии заболевания или при задержке развития плода может формироваться и маловодие. Одним из самых характерных признаков крайне тяжелой формы заболевания является отечный синдром, который характеризуется развитием у плода подкожного отека, асцита, гидроторакса, гидроперикарда,

Предшествует отеку выраженная анемия, которая не имеет у плода патогномичных биометрических ультразвуковых признаков. В последнее десятилетие в акушерской практике с целью диагностики наличия и степени тяжести анемии у плода все шире стало применяться доплерометрическое исследование плодово-плацентарного кровотока. G. Magi (1995) для выявления тяжелой анемического синдрома предложил определять максимальную систолическую скорость кровотока в средней мозговой артерии плода [13, 17, 18]. Допплерометрические исследования, проведен-

ные в этом сосуде головного мозга плода, позволяют своевременно выявлять гипердинамический тип кровообращения, адаптивно развивающийся у плода при тяжелой анемии, проявляющийся увеличением более чем в полтора раза (более 1,5 МоМ) максимальной систолической скорости по отношению к физиологической для данного срока беременности. Исследования, проведенные в НИИАГ Н.Г. Павловой и соавторами (2007), показали, что в нашей популяции методом G. Magi можно выявлять тяжелую аллоиммунную анемию у плода с чувствительностью 100% и специфичностью 94% [1, 6].

Таким образом, наши исследования подтвердили, что основным маркером тяжелой анемии, требующим проведения плоду внутриутробных трансфузий, является превышающая физиологическую норму более чем в полтора раза (более 1,5 МоМ) максимальная систолическая скорость кровотока в его средней мозговой артерии. Этот диагностический критерий является эффективным до 35-й недели беременности. В дальнейшем обратная зависимость между скоростью кровотока в средней мозговой артерии и уровнем гемоглобина в крови плода нарушается.

В настоящее время основным методом лечения тяжелых форм аллоиммунной анемии у плода является внутрисосудистое введение плоду отмытых эритроцитов донора. Операция относится к фетальным хирургическим вмешательствам и носит паллиативный характер — препятствует развитию отечного синдрома и гемической гипоксии. По литературным данным, общая выживаемость плодов после перенесенных внутриутробных трансфузий составляет 84% и зависит от опыта их проведения в конкретном центре и тяжести заболевания [2, 4, 8, 10, 15, 19].

Нами был проведен анализ течения и перинатальных исходов 201 внутриматочных внутрисосудистых трансфузий, проведенных при тяжелых формах резус-аллоиммунизации в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН (2003–2013) 76 повторнородящим. Все женщины имели в анамнезе от одной до двадцати одной беременности. У 6 беременных (7,8%) изоиммунизация была обусловлена трансфузией в прошлом несовместимой по резус-фактору донорской крови. У 18% пациенток данная беременность, течение и исход которой мы анализировали, была всего второй. Однако у 29 женщин (38,16%) анамнез уже был отягощен гибелью плода или новорожденного от одного до четырех раз в результате тяжелой формы гемолитической болезни. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного была в анамнезе более чем у половины (55%) женщин, которая у 1/3 из них была успешно пролечена постнаталь-

но. Четырем пациенткам при беременности, предшествующей данной, уже успешно проводились внутриутробные внутрисосудистые трансфузии в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН в связи с имевшейся у них тяжелой формой гемолитической болезни плода.

У всех пациенток для оценки тяжести аллоиммунизации проводили иммуногематологическое исследование: идентификацию и определение субклассов антиэритроцитарных антител, в результате которого у всех пациенток были выявлены антиэритроцитарные антитела в суммарном титре от 1:16 до 1:65536. В большинстве случаев (у 98,7% пациенток) были выявлены анти-D-антитела. Из них более половины женщин (59%) имели только анти-D-антитела, а 41% женщин были sensibilizированы по нескольким антигенам системы Резус (D, C, E). У одной пациентки, sensibilizированной по антигенам C и E системы Резус, анти-D-антитела отсутствовали. У 4 беременных наряду с антирезусными определялись анти-K антитела системы Келл. У плодов пациенток, имевших Келл-сенсibilизацию, наблюдалась крайне тяжелая степень анемии, а у трех из них — отечный синдром, выражавшийся в подкожном отеке, асците и наличии гидроперикарда.

У всех беременных в сыворотке крови определялись IgG<sub>3</sub> и/или IgG<sub>1</sub>. При этом у 53% из них были выявлены только IgG<sub>1</sub>, у одной женщины — только IgG<sub>3</sub>, а 45,3% имели сочетание иммуноглобулинов обоих субклассов. У большинства пациенток (92%) антитела IgG<sub>3</sub> и/или IgG<sub>1</sub> были обнаружены в высокой концентрации (1:100), а у остальных — только IgG<sub>1</sub> в низкой концентрации (1:1).

Показанием для проведения первой трансфузии у 17 беременных (22,4%) был имевшийся у плодов отечный синдром и гипердинамический тип мозгового кровообращения. У остальных — только гипердинамический тип мозгового кровообращения. Показанием для проведения повторных трансфузий считали повторное повышение более 1,5 МоМ максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии в динамике доплерометрических исследований мозгового кровотока у плода.

Как показал наш анализ, количество переливаний, выполненных одному плоду, зависит от тяжести анемии, выявленной у него по результатам первого кордоцентеза. Так, до начала лечения у 28 плодов (36,8%) была обнаружена анемия средней степени тяжести, а у 48 плодов (63,2%) выявлена анемия тяжелой степени (гемоглобин < 0,55 МоМ).

Каждому плоду было выполнено от одной до шести трансфузий. При этом чем тяжелее был анемический синдром, тем большее число транс-

фузий требовалось для ее компенсации. Кроме того, количество трансфузий зависело от срока беременности, при котором их начинали проводить. Так, чем раньше плоду проводилось первое внутриутробное переливание, тем большее число трансфузий требовалось в дальнейшем ( $r_s = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ). Если внутриутробное лечение начинали рано (в середине второго триместра), то 80% плодов нуждались более чем в 3 трансфузиях. Если лечение начинали в третьем триместре, то плодам выполняли не более 2 процедур [9].

Для переливаний использовали отмытые и фильтрованные эритроциты донора 0 (I) Rh (-) с высоким гематокритом (>80%). Для коррекции гипоальбуминемии их переливали в сочетании с 20% раствором альбумина (5–10% от предполагаемого объема переливаемых плоду отмытых эритроцитов донора). Для точного контроля скорости и объема трансфузии использовали перфузор 50 мл (Perfusor compact S, B/Braun, Германия).

С целью обездвиживания плода непосредственно перед началом трансфузии в вену пуповины вводили недеполяризующий нейромышечный блокатор — бромистый пипекуроний (ардуан) из расчета 0,1 мг на 1 кг предполагаемой массы плода. Во время вмешательства проводили постоянный кардиомониторный контроль сердечного ритма плода.

Внутриматочные внутрисосудистые гемотрансфузии производили двухигольным методом с использованием интраоперационного адаптера на конвексный датчик 5 МГц под постоянным ультразвуковым контролем. Трансфузию считали достаточной, если гематокрит крови плода при ее окончании достигал 40–45%. Исключение составляли плоды, имеющие отечную форму заболевания. В таких случаях трансфузию заканчивали, если гематокрит крови плода достигал 75% от физиологического уровня, характерного для данного срока беременности. Подобный подход при определении объема трансфузий применяли до разрешения отека у плода.

Общая выживаемость плодов, получавших внутриутробное лечение и включенных в наш анализ, составила 92,1%, что соответствует таковому в ведущих перинатальных центрах мира, занимающихся лечением такой патологии. Выжили 96,4% плодов, имевших анемию средней степени тяжести, а также 85,4% плодов, имевших анемию тяжелой степени. Выживаемость плодов при отечной форме гемолитической болезни составила 88,2%.

Погибли внутриутробно 6 (7,89%) плодов. Только в трех случаях (3,9%) антенатальная гибель была непосредственно связана с трансфузией, т. е. произошла в ближайшие 12 часов после ее окончания. В том числе гибель одного из

них в 19 недель беременности была обусловлена крайней тяжестью алоиммунного заболевания — отечной формой при гематокрите крови всего 5%. Два других недоношенных плода погибли антенатально на фоне развившейся брадикардии. Еще три плода погибли отсроченно вне лечебного учреждения в связи с принятым самими беременными решением прервать лечение.

Нами были проанализированы структура и значимость осложнений, возникших при проведении внутриутробных гемотрансфузий. Как показал наш анализ, осложнения возникли в процессе 26,4% трансфузий. В структуре интраоперационных осложнений наблюдались: брадикардия плода — в 19,4%, образование гематом пуповины — в 6,5%, транзиторный спазм сосудов пуповины — в 3,9% всех проведенных трансфузий. В 10 случаях (4,9%) трансфузии закончились экстренным родоразрешением путем операции кесарева сечения в связи с развитием у плодов стойкой брадикардии.

Среди послеоперационных осложнений переливаний, наблюдавшихся у беременных, включенных в наше исследование, в одном случае (0,5%) в первую неделю после внутриутробного вмешательства произошли преждевременные роды; в трех (1,5%) — наблюдалась антенатальная гибель плода в ближайшие 12 часов после окончания трансфузии.

Как показал анализ, брадикардия плода была наиболее частым осложнением проведенных нами внутриутробных внутрисосудистых трансфузий, что соответствует данным других авторов. При анализе ее причин было выявлено, что в 6% она была связана с транзиторным спазмом артерии пуповины, в 27% — с образованием гематом пуповины. В остальных случаях выявить объективную причину развития брадикардии нам не удалось. В 74,3% брадикардия носила транзиторный характер. В остальных случаях она носила стойкий характер, послуживший причиной для срочного родоразрешения. В 2 случаях (30 и 31 неделя), несмотря на восстановление сердечного ритма, в течение 12 часов после вмешательства произошла антенатальная гибель плода.

Еще одним осложнением внутрисосудистых трансфузий был рефлекторный спазм сосудов пуповины. В нашем исследовании транзиторный спазм вены пуповины произошел в 2,98% трансфузий. Он сопровождался значительным повышением сопротивления потоку переливаемой крови, уменьшением диаметра сосуда и развитием тахикардии или брадикардии у плода. В 1% случаев развился транзиторный спазм одной из артерий пуповины, сопровождавшийся брадикардией и появлением реверсивного кровотока в фазу диастолы в спазмированной

артерии при нормальном кровотоке в другой артерии. Кровоток в артерии пуповины в течение 30–60 минут восстановился.

Из 70 пациенток, беременность которых закончилась живорождением, 10 женщин (13,2%) были родоразрешены в срок в плановом порядке, а у остальных 60 пациенток роды состоялись досрочно.

У 57 пациенток в 33–36 недель беременности произошли преждевременные роды. Из них 15 женщин были родоразрешены в экстренном порядке, а 42 — в плановом. Масса новорожденных, родившихся у этих женщин, составила  $2500,0 \pm 310,0$  г. У 3 пациенток состоялись ранние преждевременные роды: в 28 недель — в связи с началом спонтанной родовой деятельности и у двух (в 30 и 31 неделю) — в связи со стойкой брадикардией у плода, наблюдавшейся во время внутриутробной трансфузии. Масса детей, родившихся при ранних преждевременных родах, составила  $1620,0 \pm 180,0$  г.

В нашем исследовании погибли два новорожденных. Один имел в антенатальном периоде среднюю степень тяжести анемии, обусловленную сочетанной изоиммунизацией по D и C антигенам системы Резус. Пациентка впервые обратилась в Институт уже в 34 недели, где сразу было выполнено единственное внутриутробное переливание плоду, прошедшее без осложнений. Женщина была родоразрешена в 36 недель. Гибель новорожденного произошла на 4-е сутки от ядерной желтухи в связи с возникшими техническими сложностями при выполнении постнатальных заменных переливаний крови новорожденному. Второй новорожденный, родившийся путем операции кесарева сечения из-за стойкой брадикардии, развившейся в ходе трансфузии, погиб на вторые сутки после рождения вследствие перенесенной асфиксии.

Только 10 новорожденных (14,2%) родились в состоянии асфиксии — с оценкой по шкале Апгар 1–6 баллов — и получали реанимационные мероприятия. Остальные дети получили при рождении оценку по шкале Апгар 7 баллов и более.

Анализ состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде выявил, что у 25,5% из них анемический синдром отсутствовал. У остальных имелась анемия средней или легкой степени. Если у новорожденного, перенесшего трансфузии, выявлялась анемия, то низкие значения гемоглобина, прежде всего, объяснялись 2-недельным и более интервалом, прошедшим со времени последней внутриутробной трансфузии до родоразрешения.

15 плодов выжили при отечной форме заболевания. Из них у трех после рождения сохранился

асцит, что было связано с поздним обращением беременных в НИИАГ. 86% новорожденных потребовались постнатальные заменные переливания крови (1–5 раз) в связи с наличием при рождении гипербилирубинемии и/или быстрым почасовым ее приростом. При этом у 14% новорожденных гипербилирубинемии вообще не было, а более 40% новорожденных получили только одно заменное переливание.

Благоприятные перинатальные исходы, полученные нами при ведении беременности у пациенток, имеющих тяжелые формы изоиммунизации, требующих антенатальной коррекции анемического синдрома у плода, позволили рекомендовать для использования в клинической практике разработанный нами алгоритм. Основными задачами предложенного нами алгоритма являются следующие: профилактика развития сенсibilизации у несенсибилизированных женщин; своевременная диагностика и коррекция тяжелого анемического синдрома у плодов сенсибилизированных женщин, обеспечивающая профилактику отечной формы заболевания и хронической гемической гипоксии у плода.

Ниже представлен условный рисунок 1 формирования из числа сенсибилизированных беременных группы риска по развитию тяжелого анемического синдрома у плода.

Таким образом, для достижения хороших перинатальных исходов сенсибилизированные женщины должны наблюдаться в динамике беременности в перинатальных центрах, оснащенных иммуногематологическими и ультразвуковыми службами, обеспечивающими лечебно-диагностический алгоритм ведения таких пациенток. К стандартному иммуногематологическому обследованию сенсибилизированных женщин в сроки 18–24 недели целесообразно добавить идентификацию антиэритроцитарных антител с определением их субклассов и концентрации. С целью своевременного выявления анемического синдрома у плодов и его последующей коррекции, помимо оценки стандартных ультразвуковых биометрических параметров, следует измерять максимальную систолическую скорость кровотока в средней мозговой артерии плодов до 35-й недели беременности.

## Литература

1. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода // Пренатальная диагностика. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 175–179.
2. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1200 с.

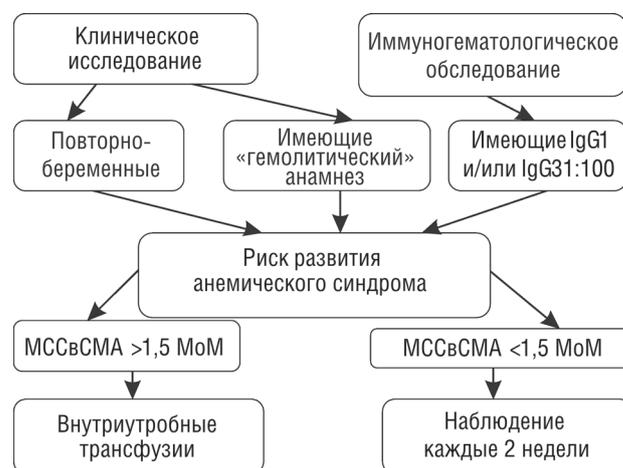


Рис 1. Схема формирования из числа сенсибилизированных беременных группы риска по развитию тяжелого анемического синдрома у плода

3. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. — СПб., 2004. — 188 с.
4. Михайлов А.В., Константинова Н.Н., Пигина Т.В. Внутриутробные переливания как способ лечения отечной формы гемолитической болезни плода // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 7. — С. 41–45.
5. Нагорнева С.В. Диагностика тяжелых форм гемолитической болезни плода: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 28 с.
6. Павлова Н.Г., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В. Допплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни // Пренатальная диагностика. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 175–179.
7. Порядок проведения иммуногематологических исследований у беременных, рожениц, плодов и новорожденных: Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ. — М., 2008. — 22 с.
8. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — М.: Триада-Х, 2004. — 191 с.
9. Шелаева Е.В., Павлова Н.Г. Перинатальные исходы при лечении тяжелых форм изоиммунизации // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 5. — С. 44–50.
10. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика: Пер. с англ. В 2 ч. Ч. 2 / Под ред. А. Флейшнер, Ф. Мэнинг, П. Джетти, Р. Ромеро. — 6-е изд. — М.: Видар, 2004.
11. Billington W.D. The normal fetomaternal immune relationship // Bailliere's Clinics in Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol. 6. — P. 417–438.
12. Correlation of serological, quantitative and cell-mediated functional assays of maternal alloantibodies with the severity of haemolytic disease of the newborn / Hadley A.G., Kumpel B.M., Leader K.A. [et al.] // Br. J. Haematology. — 1991. — Vol. 77. — P. 221–228.

13. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization / Mari G., Adrignolo A., Abuhamad A.Z. [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 400–405.
14. Erythropoietic suppression in fetal anaemia because of Kell alloimmunization / Vaughan J.L., Warwick R., Letsky E. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 171. — P. 247–252.
15. Hadley A.G., Soothill P. Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn. — Cambridge: University Press, 2005. — 282 p.
16. Lubenko A., Contreras M., Rodeck C.H. Transplacental IgG subclass concentrations in pregnancies at risk of haemolytic disease of the newborn // *Vox Sanguinis.* — 1994. — Vol. 67. — P. 291–298.
17. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 323–330.
18. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability / Mari G., Abuhamad A.Z., Cosmi E. [et al.] // *J. Ultrasound Med.* — 2005. — Vol. 24. — P. 425–430
19. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions /

Scheier M., Hernandez-Andrade E., Fonseca E.B., Nicolai-des K.H. // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195. — P. 1550–1556.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### PATHOGENETIC APPROACH TO THE PREGNANCY MANAGEMENT IN SEVERE ALLOIMMUNIZATION

■ **Summary:** The article presented the algorithm of the red-cell alloimmunization management during pregnancy based on the long-standing experience. Prognostic importance of the immunohaematological, ultrasonic biometrical and dopplerometrical markers in severe alloimmunization diagnostics are discussed. Indications, complications and perinatal outcomes in the patients treated by intrauterine blood transfusions are observed.

■ **Key words:** alloimmunization during pregnancy, fetal haemolytic disease, intrauterine blood transfusions.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Павлова Наталья Григорьевна* — профессор, д.м.н., зав. лаб. физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия Васильевского острова, д. 3. **E-mail:** iag@mail.ru.

*Нагорнева Станислава Владимировна* — научный сотрудник лаб. физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики, кандидат медицинских наук ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iag@mail.ru.

*Шелаева Елизавета Валерьевна* — старший научный сотрудник лаб. физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики, кандидат медицинских наук ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iag@mail.ru.

*Pavlova Natalya Grigorievna* — professor, the Head of the laboratory of fetus physiology with the Ultrasound diagnostic department, D.O. Ott's Research Institute of Obstetrics and Gynecology NWD RAMS. 199034 Russia, Saint-Petersburg, Vasilevsky island, Mendeleevskaya line, 3. **E-mail:** iag@mail.ru.

*Nagorneva Stanislava Vladimirovna* — Researcher of laboratory Physiology and Path physiology of fetal, Candidate of medical science FSBI «The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWD RAMS 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iag@mail.ru.

*Shelayeva Elisaveta Valeryevna* — Senior Researcher of laboratory Physiology and Path physiology of fetal, Candidate of medical science FSBI «The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWD RAMS 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iag@mail.ru.