

Клинические рекомендации

Резус-изоиммунизация Гемолитическая болезнь плода

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: 036.0, 036.1, P55.0, P55.8, P55.9, P56.0, P56.9

Возрастная группа: взрослые/дети

Год утверждения: 2024

Разработчик клинической рекомендации:

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

Оглавление

| | |
|---|----|
| Список сокращений..... | 3 |
| Термины и определение..... | 4 |
| 1.Краткая информация по заболеванию (группе заболеваний или состояний)..... | 4 |
| 1.1.Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 4 |
| 1.2.Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 4 |
| 1.3.Эпидемиология заболевания (группы заболеваний и состояний или состояний)..... | 5 |
| 1.4.Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем..... | 6 |
| 1.5.Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.6.Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 7 |
| 2.Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к..... | 8 |
| Критерии установления диагноза..... | 8 |
| 2.1.Жалобы и анамнез..... | 8 |
| 2.2.Физикальное обследование..... | 9 |
| 2.3.Лабораторные диагностические исследования..... | 9 |
| 2.4.Инструментальные диагностические исследования..... | 10 |
| 2.5.Иные диагностические исследования..... | 11 |
| 3.Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и..... | 12 |
| 3.1 Немедикаментозные методы лечения..... | 12 |
| 3.2.Медикаментозные методы лечения..... | 12 |
| 3.3.Внутриутробные переливания отмытых эритроцитов плоду..... | 12 |
| 3.4.Родоразрешение при резус-изоиммунизации..... | 12 |
| 4.Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 13 |
| 5.Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики..... | 13 |
| 5.1.Неспецифическая профилактика..... | 13 |
| 5.2.Специфическая антенатальная профилактика резус-изоиммунизации..... | 14 |
| 5.3.Специфическая постнатальная профилактика у пациенток с отрицательной принадлежностью крови при отсутствии у них изоиммунизации..... | 14 |
| 6.Организация оказания медицинской помощи..... | 17 |
| 7.Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... | 18 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 19 |
| Список литературы..... | 20 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 23 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций..... | 25 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 27 |
| Приложение Б. Алгоритмы действия врача..... | 28 |
| Приложение В. Информация для пациента..... | 32 |
| Приложение Г1 - ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях..... | 33 |

Список сокращений

| | |
|----------|--|
| ГБН | гемолитическая болезнь новорожденного |
| ГБП | гемолитическая болезнь плода |
| МоМ | множитель отклонения от медианы |
| МССК СМА | максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии |
| ПРСС | потенциально резус-сенсibiliзирующее событие |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |

Термины и определение

См. раздел 1.1.

1. Краткая информация по заболеванию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Резус-изоиммунизация - наличие в крови матери Rh-антител (анти-Rh (D) антител) как проявление вторичного иммунного ответа у sensibilizированных пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам системы Резус [1].
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 кровотоки плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе Резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов [2]. Синонимы - эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.

Потенциально резус-сенсibilизирующее событие (ПРСС) - группа определенных физиологических и патологических состояний, при которых резус-положительные эритроциты плода могут попасть в кровотоки резус-отрицательной женщины и вызвать у нее резус-изоиммунизацию.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 сенсibilизируется или во время беременности при попадании в кровотоки RhD 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 кровотоки 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 [3]. Первым этапом иммунного ответа матери является выработка IgM антител, обладающих высокой молекулярной массой и не проходящих через плацентарный барьер в кровотоки плода. Следующими этапами развития изоиммунизации является образование IgG антител, обладающих низкой молекулярной массой и свободно проникающих в кровотоки 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 кровотоки 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 глобина нарушается ее белковая синтетическая функция, что приводит к гипопротейнемии, 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 [3, 4].

1.3. Эпидемиология заболевания (группы заболеваний и состояний или состояний)

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) (следствие ГБП) в Российской Федерации диагностируется приблизительно у 0,6%-1% новорожденных, при этом частота развития резус-изоиммунизации за последние годы еще не имеет существенной тенденции к снижению [3]. Перинатальная смертность при ГБН составляет 0,037 ‰. Согласно 32-й 6

форме Росстата в 2023 г. ГБН в России была диагностирована у 1,2% новорожденных. Летальность при ГБН в России составляет около 0,22%. Заболеваемость билирубиновой энцефалопатией в различных странах мира находится в диапазоне от 0,4 до 2,7 на 100 000 новорожденных [5].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

O36.0 - Резус-иммунизация, требующая предоставления медицинской помощи матери.

O36.1 - Другие формы изоиммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери.

P55.0 - Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.

P55.8 - Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного.

P55.9 - Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.

P56.0 - Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.

P56.9 - Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 у плода:

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

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

Диагноз ГБП устанавливается у беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови, дискордантной с биологическим отцом ребенка по резус-фактору, на основании клинической картины многоводия у пациентки, анемии и/или водянки плода по данным ультразвукового исследования плода и ультразвуковой доплерографии плодового кровотока, лабораторных данных в виде анемии и увеличения числа бластных форм эритроцитов у плода.

2.1. 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 [2], [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Сбор анамнеза включает: информацию о группе крови по системе АВО, 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 потенциально резус-сенсibiliзирующие события (ПРСС): 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, амниоредукция, поворот плода на головку при тазовом предлежании плода), кровотечения во время беременности, ретрохориальная/плацентарная гематома, внутриутробная гибель при данной

беременности, абдоминальные травмы.

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование проводится согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [7].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- С целью своевременной диагностики резус-изоиммунизации рекомендовано направлять беременную с резус-отрицательной принадлежностью крови на определение антиэритроцитарных (антирезусных) антител (предпочтительней методом агглютинации в геле) при 1-м визите, затем при отсутствии антител в 18-20 недель беременности и в 28 недель беременности [8, 9], [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: Если профилактика резус-изоиммунизации проводится позже 28 недель беременности, то определение анти-Rh-антител проводится перед введением иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** [11]. 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 пациентки 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 выявлении резус-отрицательной принадлежности крови у плода определение анти-Rh-антител в крови матери не проводится. При отсутствии возможности определения резус-генотипа плода беременность наблюдается как беременность резус-положительным плодом. В европейской популяции преобладает полная делеция гена RhD, что и позволяет выявлять ген RhD плода в кровотоке матери при отсутствии материнского гена. Однако, у 3-5% с резус-отрицательной принадлежностью крови европейцев ген RhD обнаруживается либо полностью, либо как возникший вследствие генной конверсии между экзонами генов RhD и RhCE (гибридные гены RhD-CE-D). Такие гибридные гены не способны кодировать синтез антигена D на поверхности мембраны эритроцитов. В этом случае имеет место расхождение между фенотипической и генотипической резус-принадлежностью. Наличие RhD гена у матери мешает выявлению RhD гена плода. При выявлении RhD гена у матери неинвазивное определение резус-

принадлежности плода невозможно, и такая беременность должна быть проведена как беременность резус-положительным плодом.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Для диагностики анемии у плода рекомендовано направлять беременную при наличии резус-изоиммунизации на ультразвуковую доплерографию плодового кровотока для определения максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА) плода с 18-19 недель беременности [4], [10], [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -2).

Комментарии Увеличение МССК СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода анемии различной степени тяжести. МССК СМА меньше или равной 1,29 МоМ указывает на отсутствие анемии у плода или легкую форму заболевания. МССК СМА от 1,29 МоМ до 1,5 МоМ свидетельствует о средне тяжелой степени анемии и МССК СМА больше 1,5 МоМ - о тяжелой форме анемии плода [таблица4]. [44]

Чувствительность МССК СМА для прогнозирования у плода анемии средней степени тяжести (концентрация гемоглобина менее 0,65 МоМ) и тяжелой степени анемии (концентрация гемоглобина менее 0,55 МоМ) при отсутствии водянки у плода достигает 100%, при этом ложноположительный результат составляет 12%. [таблица 5]. [4,14-17]

Использование МССК СМА плода позволило значительно снизить необходимость применения кордоцентеза в диагностических целях.

- С целью выявления анемии у плода и определения ее тяжести рекомендовано направлять беременную при наличии резус-изоиммунизации на повторную ультразвуковую доплерографию плодового кровотока с определением МССК СМА [2], [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: При МССК СМА < 1,29 МоМ УЗИ повторяют через 2 недели; при МССК СМА от 1,29 МоМ до 1,5 МоМ - через 1 неделю. При значениях МССК СМА 1,5 МоМ и более учитывая, высокую вероятность тяжелой анемии у плода повторное УЗИ проводят через 2-3 дня. При нарастании МССК СМА показано проведение кордоцентеза с последующим ВПК. [2], [4]. Существует вероятность досрочного экстренного родоразрешения в виду развития осложнений при проведении внутриутробных вмешательств, что может потребовать оказания специализированной и высокотехнологичной неонатальной помощи.

- Не рекомендовано с целью диагностики тяжести ГБП основываться на ультразвуковых фетометрических показателях (гепатомегалии, спленомегалии), увеличении толщины плаценты, многоводии, доплерометрических показателях кровотока в аорте плода, в вене и артерии пуповины, пульсационного индекса в СМА, так как они не являются специфичными для данной патологии [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Выявление при УЗИ плода асцита и анасарки (сочетание гидроторакса, гидроторакса, отека подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода) свидетельствует о крайне тяжелом течении ГБП.

- С целью диагностики тяжести ГБП при проведении кордоцентеза рекомендовано исследование крови плода, которое включает: определение основных групп по системе АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактор), исследования уровня общего гемоглобина в крови, оценку гематокрита, исследование кислотно-основного состояния и газов крови, прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [2], [18-20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4).

Комментарий: Снижение гематокрита на >15% и/или дефицит гемоглобина более 70 г/л (Hb <0,55 МоМ) от нормы для данного гестационного срока свидетельствует о развитии тяжелой анемии и является показанием для внутриутробного переливания плоду отмытых эритроцитов. Нормативные показатели гемоглобина представлены в таблице 1 (Приложение Б).

- Не рекомендовано с целью диагностики ГБП исследование оптической плотности билирубина в амниотической жидкости, полученных при амниоцентезе, так как данное исследование является инвазивным, низко информативным и может привести к ятрогенным осложнениям [12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -2).

2.5. Иные диагностические исследования

Не применимо.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Немедикаментозные методы лечения

Не применимо.

3.2.Медикаментозные методы лечения

• Для лечения резус-изоиммунизации и ГБП не рекомендованы десенсибилизирующая терапия, иммуноцитотерапия, пересадка кожного лоскута от мужа, гемосорбция, плазмаферез, иммуносорбция, применение которых ведут к потере времени, и связанного с этим развитию крайне тяжелых форм ГБП [2], [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

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

3.3.Внутриутробные переливания отмытых эритроцитов плоду

• Рекомендовано для лечения тяжелых форм ГБП применять внутриутробные внутрисосудистые переливания плоду отмытых эритроцитов [5, 21] (Приложение Б).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: 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 [22].

3.4.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 [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: При тяжелой анемии плода, отежной форме ГБП, а также после внутриутробного переливания плоду отмытых эритроцитов предпочтительно оперативное родоразрешение, так как кесарево сечение позволяет избежать дополнительной травматизации и дистресса плода во время родов.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не применимо.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Неспецифическая профилактика

• Пациенткам с резус-отрицательной принадлежностью крови рекомендовано предоставлять информацию о важности сохранения беременности и профилактики аборт [4], [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: В Великобритании внедрение в практику методов профилактики резус-изоиммунизации позволило снизить частоту ГБП в 30 раз за 20 лет (с 46 до 1,6 случаев на 100 000 родов) [24-27]. Для системы здравоохранения затраты на меры по профилактике резус-изоиммунизации существенно меньше по сравнению с затратами на лечение ГБП/ГБН [24—28].

• Рекомендовано информировать пациенток с резус-изоиммунизацией и ГБП/ГБН в анамнезе о возможности отбора и селективного переноса эмбрионов с резус- отрицательным генотипом в программе преимплантационного генетического тестирования при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [4], [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

-4).

5.2. Специфическая антенатальная профилактика резус-изоиммунизации

• Беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови и при отсутствии анти-Rh-антител в 28 недель рекомендовано назначать введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в 28-30 недель беременности в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно, с целью профилактики резус-изоиммунизации [26, 30], [31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1).

Комментарии: При резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнера или резус-отрицательной принадлежности крови у плода, выявленном 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 с резус-отрицательной принадлежностью крови и при отсутствии анти-Rh-антител при ПРСС: инвазивных диагностических и лечебных вмешательствах (аспирации ворсин хориона, амниоцентезе, кордоцентезе, серкляже, редукции числа эмбрионов при многоплодии, амниоредукции, повороте плода на головку при тазовом предлежании плода), кровотечении во время беременности, ретрохориальной/плацентарной гематоме, абдоминальной травме рекомендовано назначить дополнительное введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4).

5.3. Специфическая постнатальная профилактика у пациенток с отрицательной принадлежностью крови при отсутствии у них изоиммунизации

• С целью определения показаний для проведения специфической постнатальной профилактики после родов рекомендовано определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) у новорожденного [2], [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: 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) с целью профилактики резус-изоиммунизации [4, 11, 21], [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Для расчета дозы иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** рекомендован метод Клейхауэра-Бетке [40], [41, 42], [43]. В основе теста лежит феномен вымывания гемоглобина матери (HbA) и отсутствия вымывания гемоглобина плода из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере. После соответствующей обработки периферической крови матери в мазке определяют объем плодово-материнского кровотока на основании подсчета количества фетальных клеток [42, 44]. Если объем плодово-материнского кровотока не превышает 25 мл, вводят стандартную дозу иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** - 1500 МЕ (300 мкг); при объеме 25-50 мл - дозу увеличивают вдвое - 3000 МЕ (600 мкг). При отсутствии технической возможности внедрить метод Клейхауэра-Бетке, рекомендовано увеличивать дозу иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** вдвое в следующих случаях: отслойка плаценты, ручное обследование послеродовой матки и операция кесарева сечения, сопровождающиеся повышенной кровопотерей. Если по каким-либо причинам профилактика не была проведена, возможно введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в период до 10-х суток послеродового периода [40], [45].

- Беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови и отсутствии анти-Rh-антител при прерывании беременности в 1-м и 2-м триместрах, антенатальной гибели плода, внематочной беременности рекомендовано назначить введение иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно, с целью профилактики резус-изоиммунизации [4, 37-39], [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Дополнительную профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после прерывания

беременности или при факте установления гибели плода [40]. После антенатального профилактического введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в течение 12 недель возможно выявление анти-Rh-антител в различных титрах.

6. Организация оказания медицинской помощи

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

Оказание медицинской помощи пациенткам с ГБП, требующих проведения внутриутробного переливания отмытых эритроцитов, должно проводиться в учреждениях, обладающих возможностями выхаживания недоношенных новорожденных (в учреждениях 3-й группы).

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Тяжелая анемия у плода (>1.5 МоМ) - для проведения внутриутробного переливания отмытых эритроцитов в сроке до 34 недель беременности (стационарно, экстренно).

2) Умеренная анемия у плода (1.3-1.4 МоМ) - для мониторинга, проведения профилактики РДС плода и решения вопроса о проведении внутриутробного переливания отмытых эритроцитов в сроках до 34 недель беременности (стационарно, планово).

3) Необходимость мониторинга и досрочного родоразрешения беременной с резус-изоиммунизацией и легкой / умеренной анемией у плода в сочетании с другой акушерской и/или соматической патологией для подготовки родовых путей к родам в сроки 36-37 недель беременности (стационарно, планово).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

На течение и исход ГБП/ГБН оказывают влияние следующие факторы:

- недоношенность
- тяжесть анемии при рождении;
- наличие водянки плода;
- наличие сопутствующей патологии плода/новорожденного;
- наличие тяжелой гипоксии плода;
- сопутствующее инфицирование плода/новорожденного.

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Да/Нет |
|----|--|--------|
| 1. | Выполнено направление беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови на определение анти-Rh-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 с резус-отрицательной принадлежностью крови при отсутствии антирезус-антител | Да/Нет |
| 3. | Проведено дополнительное назначение введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно во время беременности при возникновении потенциально резус-сенсibiliзирующего события беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови при отсутствии антирезус-антител | Да/Нет |
| 4. | Проведено назначение введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно родильнице с резус-отрицательной принадлежностью крови при отсутствии антирезус-антител при рождении резус положительного новорожденного в первые 72 часа после родов | Да/Нет |
| 5 | Проведено назначение введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D]** в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно при: прерывании беременности в 1-м и 2-м триместрах, антенатальной гибели плода, внематочной беременности беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови и отсутствии анти-Rh-антител | Да/Нет |
| 6. | Проведена диагностика анемии плода путем определения максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода | Да/Нет |

Список литературы

1. Савельева ГМ, Курцер МА, Панина ОБ, Сичинава ЛГ, Коноплянников АГ. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика. Методическое письмо Минздравсоцразвития, 2012. - 18 с.
2. Коноплянников АГ, Павлова НГ. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: с. 324-334.
3. Антонов АГ, Дегтярев ДН, Нароган МВ, Карпова АЛ, Сенькевич ОА, Сафаров АА, Сон ЕД, Малютина ЛВ. Гемолитическая болезнь новорожденных. В кн.: Неонатология. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко. М., ГЭОТАР-Медиа 2019. - С. 19-35.
4. Савельева ГМ, Адамян ЛВ, Курцер МА, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Коноплянников АГ, Тетруашвили НК, Михайлов АВ, Филиппов ОС. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017. 16 с.
5. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
6. Савельева Г.М., Сухих Г.Т. Серов В.Н. Акушерство. Национальное руководство. 2-е издание. 2018. 1735 стр.
7. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» 2023 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_2.
8. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, Allard S, British Committee for Standards in Haematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med.* 2016;26(4):246–63. doi:10.1111/tme.12299.
9. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD000020. doi:10.1002/14651858.CD000020.pub3.
10. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):e82–90. doi:10.1097/AOG.0000000000002528.
11. Guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med.* 1996;6(1):71–4.
12. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FPHA, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai ННН, Ohlsson A, Ryan G, DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(2):156–64. doi:10.1056/NEJMoa052855.
13. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9–14. doi:10.1056/NEJM200001063420102.
14. Михайлов АВ, Константинова НН, Пигина ТВ. Внутриматочные переливания плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни. *Акушерство и гинекология.* 1990;(7):41–5.
15. Макогон АВ. Комплексная пренатальная диагностика и лечение гемолитической болезни плода: возможности и перспективы. *Рос Вестник перинатологии и педиатрии.* 2002;(6):11–3.
16. Макогон АА, Андрюшина ИВ. Гемолитическая болезнь плода: мониторинг, лечение плода и родоразрешение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018;17(3):45–52.
17. Керимова ЭА, Путилова НВ, Чистякова ГН, Пестряева ЛА, Устьянцева НЮ.

- Клинико-иммунологическое обоснование внутриутробных гемотрансфузий при гемолитической болезни плода по системе резус. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):24–7.
18. Weiner CP. Human fetal bilirubin levels and fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(5):1449–54. doi:10.1016/0002-9378(92)91618-k.
 19. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Grant SS, Widness JA. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(3):546–53. doi:10.1016/0002-9378(91)90281-u.
 20. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(2):547–51. doi:10.1016/s0002-9378(96)70425-8.
 21. UK Blood Transfusion Services. Guidelines for the Blood Transfusion Service. 8th ed. London: TSO; 2013.
 22. Клинические рекомендации “Преждевременные роды” 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1.
 23. Judelsohn RG, Berger GS, Wallace RB, Tiller MJ. Rh-immune globulin in induced abortion: utilization in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;114(8):1031–4. doi:10.1016/0002-9378(72)90864-2.
 24. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2015;2015:146–51. doi:10.1182/asheducation-2015.1.146.
 25. Harkness UF, Spinnato JA. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):721–42, vi. doi:10.1016/j.clp.2004.06.005.
 26. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(9):CD000020. doi:10.1002/14651858.CD000020.pub3.
 27. Chilcott J, Tappenden P, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C. The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative. *BJOG*. 2004;111(9):903–7. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00226.x.
 28. Ravinet J, Carbonne B. [Economic analysis of the prevention of anti-D immunization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(1 Suppl):1S104–11.
 29. Seeho SKM, Burton G, Leigh D, Marshall JT, Persson JW, Morris JM. The role of preimplantation genetic diagnosis in the management of severe rhesus alloimmunization: first unaffected pregnancy: case report. *Hum Reprod*. 2005;20(3):697–701. doi:10.1093/humrep/deh624.
 30. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. Technology Appraisal Guidance, No. 41. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
 31. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. 2nd ed. London NW1 4RG: RCOG Press; 2008. 428 p.
 32. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet*. 1989;32(2):225–6. doi:10.1002/ajmg.1320320216.
 33. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC; 2017.
 34. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC; 2017.
 35. Hill LM, Platt LD, Kellogg B. Rh sensitization after genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1980;56(4):459–61.
 36. Hensleigh PA, Cann H. Rh sensitization after genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1981;58(1):136.
 37. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, Jones J, Allard S, British Society for Haematology. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the

prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med.* 2014;24(1):8–20. doi:10.1111/tme.12091.

38. Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, Todros T, Villa S, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) and Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO) working group. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus.* 2015;13(1):109–34. doi:10.2450/2014.0119-14.

39. Bennardello F, Curciarello G. Survey on the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy. *Blood Transfus.* 2013;11(4):518–27. doi:10.2450/2013.0179-12.

40. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e57–70. doi:10.1097/AOG.0000000000002232.

41. Shen R, Sandler SG. Transfusion medicine illustrated. Miscounting even one lymphocyte in the Kleihauer-Betke (acid-elution) assay can result in overdosing Rh immune globulin. *Transfusion.* 2015;55(9):2069. doi:10.1111/trf.13056.

42. Girard M, Marchand F, Uch R, Bretelle F. [Trauma and pregnancy: Is the Kleihauer-Betke test really useful?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(11):584–9. doi:10.1016/j.gofs.2017.08.009.

43. Szychalska J, Uhrzynowska M, Pyl H, Klimczak-Jajor E, Kopeć I, Peciakowska M, Gutowska R, Gawlak M, Słomska S, Dąbkowska S, Szczecina R, Dębska M, Brojer E. [Standardization of the quantitative flow cytometric test with anti-D antibodies for fetomaternal hemorrhage in RhD negative women]. *Ginekol Pol.* 2015;86(7):486–93. doi:10.17772/gp/57854.

44. Lebrun B, Jacquemyn Y. Usefulness of maternal fetal red blood cell count in rhesus-positive pregnant women. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;35(3). doi:10.1515/hmbci-2018-0028.

45. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. *Immunology.* 1975;28(2):349–57.

46. Deka D, Dadhwal V, Sharma AK, Shende U, Agarwal S, Agarwal R, Vanamail P. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):967–73. doi:10.1007/s00404-015-3915-7.

47. Lindenburg ITM, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):263–71. doi:10.1159/000362812.

48. Babović I, Plešinac S, Radojičić Z, Antonović O, Sparić R, Plečaš D, Radunović N. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):792–6.

49. López-Carpintero N, Rodríguez-González R, González-González A, Díez-Sánchez J. [Role of middle cerebral artery Doppler in the management of Rhesus alloimmunization cases]. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):410–7.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Конопляников Александр Георгиевич** - д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» имени Н.И. Пирогова (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

2. **Тетрашвили Нана Картлосовна** - д.м.н., заведующая 2-м отделением акушерским патологии беременности, зам. директора института акушерства ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

3. **Гагаев Челеби Гасанович** - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

4. **Долгушина Наталия Витальевна** - д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью женщин (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

5. **Павлович Станислав Владиславович** - к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

6. **Серов Владимир Николаевич** - академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России, президент ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

7. **Шмаков Роман Георгиевич** - д.м.н., профессор, директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

8. **Артымук Наталья Владимировна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в СФО (г. Кемерово). Конфликт интересов отсутствует.

9. **Башмакова Надежда Васильевна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в УФО. Конфликт интересов отсутствует.

10. **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ДФО (г. Чита). Конфликт интересов отсутствует.

11. **Косовцова Наталья Владимировна** - д.м.н., заведующая отделением

биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует.

12. **Курцер Марк Аркадьевич** - д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

13. **Малышкина Анна Ивановна** - д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ЦФО (г. Иваново). Конфликт интересов отсутствует.

14. **Маркова Татьяна Владимировна** - к.м.н., старший научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует.

15. **Михайлов Антон Валерьевич** - д.м.н., профессор, главный врач СПб ГУЗ «Родильный Дом №17», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии в СЗФО (г. Санкт-Петербург). Конфликт интересов отсутствует.

16. **Никишов Николай Николаевич** - к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии БФУ им. И. Канта, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории ГБУ Калининградской области «Региональный перинатальный центр»

17. **Панова Ирина Александровна** - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, реаниматологии и анестезиологии ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России (г. Иваново). Конфликт интересов отсутствует.

18. **Попандуло Виктория Александровна** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ООО «Кубанский медицинский центр», главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ЮФО (г. Краснодар). Конфликт интересов отсутствует.

19. **Сичинава Лали Григорьевна** - д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-акушеры-гинекологи.
2. Врачи-неонатологи
3. Ординаторы акушер-гинекологи.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|------------|---|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Приложение АЗ. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Не применимо.

Приложение Б. Алгоритмы действия врача

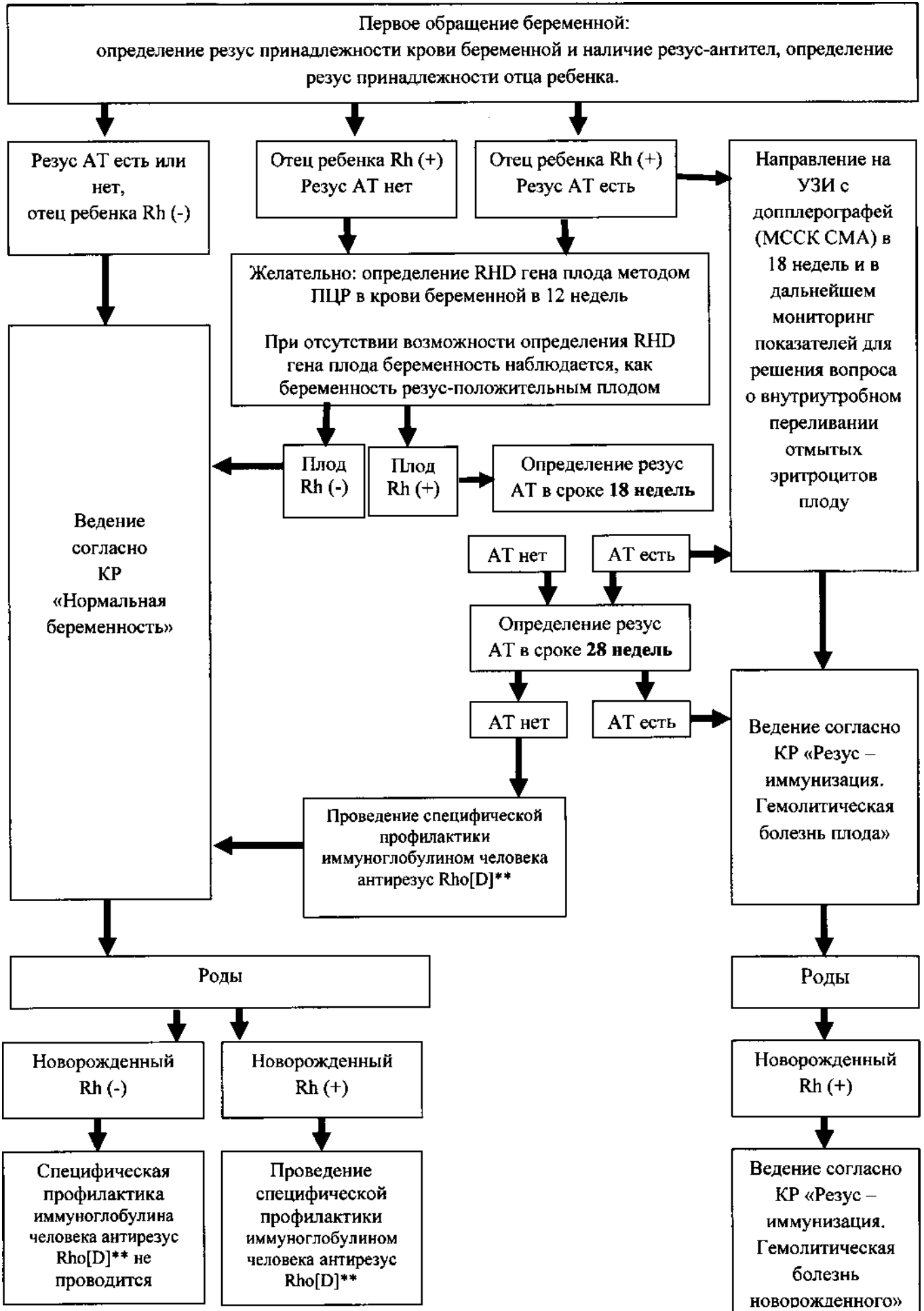


Таблица 4. Максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода в различные сроки гестации

| Гестационный возраст (недели) | МССК СМА (MoM) | | | |
|----------------------------------|----------------|------|------|------|
| | 1.00 | 1.29 | 1.50 | 1.55 |
| | см/сек | | | |
| 18 | 23,2 | 29,9 | 34,8 | 36,0 |
| 20 | 25,5 | 32,8 | 38,2 | 39,5 |
| 22 | 27,9 | 36,0 | 41,9 | 43,3 |
| 24 | 30,7 | 39,5 | 46,0 | 47,5 |
| 26 | 33,6 | 43,3 | 50,4 | 52,1 |
| 28 | 36,9 | 47,6 | 55,4 | 57,2 |
| 30 | 40,5 | 52,2 | 60,7 | 62,8 |
| 32 | 44,4 | 57,3 | 66,6 | 68,9 |
| 34 | 48,7 | 62,9 | 73,1 | 75,6 |
| 36 | 53,5 | 69,0 | 80,2 | 82,9 |
| 38 | 58,7 | 75,7 | 88,0 | 91,0 |
| 40 | 64,4 | 83,0 | 96,6 | 99,8 |

**Таблица 5. Нормальные показатели концентрации гемоглобина у плода.
Анемия плода подразделяется на легкую (Hb <0,84 МоМ); умеренной степени
тяжести (Hb <0,65 МоМ) и тяжелую (Hb <0,55 МоМ)**

Концентрация гемоглобина у плода (г/л)

| Гестационный возраст (недели) | 1,0 МоМ | 0,84 МоМ | 0,65 МоМ | 0,55 МоМ |
|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 18 | 106 | 89 | 69 | 58 |
| 19 | 109 | 91 | 71 | 60 |
| 20 | 111 | 93 | 72 | 61 |
| 21 | 114 | 95 | 74 | 62 |
| 22 | 116 | 97 | 75 | 64 |
| 23 | 118 | 99 | 76 | 65 |
| 24 | 120 | 100 | 78 | 66 |
| 25 | 121 | 102 | 79 | 67 |
| 26 | 123 | 103 | 80 | 68 |
| 27 | 124 | 104 | 81 | 68 |
| 28 | 126 | 106 | 82 | 69 |
| 29 | 127 | 107 | 83 | 70 |
| 30 | 128 | 108 | 83 | 71 |
| 31 | 130 | 109 | 84 | 71 |
| 32 | 131 | 110 | 85 | 72 |
| 33 | 132 | 111 | 86 | 72 |
| 34 | 133 | 111 | 86 | 73 |
| 35 | 134 | 112 | 87 | 74 |
| 36 | 135 | 113 | 87 | 74 |
| 37 | 135 | 114 | 88 | 75 |
| 38 | 136 | 114 | 89 | 75 |
| 39 | 137 | 115 | 89 | 75 |
| 40 | 138 | 116 | 90 | 76 |

Техника проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания отмытых эритроцитов плоду

Отмытые эритроциты заготавливают из крови донора 0(1) Rh(0)-отрицательной группы и обеспечивают высокий гематокрит - 80-85, что позволяет сократить объемную нагрузку на фетоплацентарную циркуляцию. Скорость трансфузии устанавливают в пределах 2-4 мл/мин в зависимости от исходного фетоплацентарного объема. Конечный объем переливания отмытых эритроцитов рассчитывается на основании фетоплацентарного объема при данном сроке беременности, величины исходного гематокрита (или гемоглобина) и величины гематокрита (или гемоглобина) отмытых эритроцитов.

Внутрисосудистое переливание плоду позволяет повысить уровень гематокрита и гемоглобина до нормальных значений, что обеспечивает предотвращение развития или разрешение уже развившего отека плода, и позволяет пролонгировать беременность до сроков близких к доношенному [4, 14—17].

При выраженной отечной форме ГБП переливание отмытых эритроцитов дополняют введением плоду 20% раствора альбумина. Переливание плоду отмытых эритроцитов способствует ослаблению иммунного ответа беременной вследствие снижения относительного количества резус-положительных эритроцитов в циркуляции плода.

С целью предотвращения избыточной двигательной активности плода, являющейся одной из основных причин осложнений при проведении кордоцентеза и последующей внутрисосудистой трансфузии, в циркуляцию плода вводят нейромышечный миорелаксант пипекуроний.

При проведении кордоцентеза и внутриутробного переливания плоду отмытых эритроцитов возможны следующие осложнения: кровотечение из места пункции пуповины; тромбоз сосудов пуповины; образование гематомы пуповины; отслойка плаценты; острая гипоксия плода; преждевременное излитие околоплодных вод; преждевременные роды; инфицирование [46, 47].

По окончании переливания расчетного объема отмытых эритроцитов в целях оценки эффективности внутриутробной коррекции анемии плода производится забор крови плода для определения посттрансфузионных уровней гематокрита и гемоглобина. Необходимость повторных гемотрансфузий плоду определяется сроком беременности на момент предыдущего переливания, величины конечного гематокрита плода и динамики изменений МССК СМА [4, 14, 17, 47-49].

Приложение В. 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 с резус- отрицательной принадлежностью крови, резус-изоиммунизация в Вашем случае не произойдет.

Если Ваш муж/партнер резус-положительный, или Вы не знаете, какой у него резус-фактор, то с 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 с резус-положительной принадлежностью крови, а у Вас нет резус-изоиммунизации, Вам будет назначена профилактика изоиммунизации повторно.

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 дополнительно профилактика. 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 у плода. Исследование, которое называется ультразвуковая доплерография, будет проводиться неоднократно для оценки состояния плода, так как оно может меняться 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 вместе с Вами в зависимости от состояния плода и акушерской ситуации.

**Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не применимо.