

Статья поступила в редакцию 22.01.2016 г.

Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В.
Омский государственный медицинский университет,
г. Омск

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННЫХ. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ ПРИ ПОТЕНЦИАЛЬНО СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕМ СОБЫТИИ

Целью исследования явилось изучение заболеваемости гемолитической болезнью при резус-иммунизации женщин и эффективности ее профилактики в г. Омске.

Материал и методы. Анализировались данные годовых отчетов Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» за последние пять лет (2010-2014 гг.). Параллельно проводили мониторинговое исследование объемов профилактических мероприятий при ведении и родоразрешении беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови.

Результаты исследования. За последние пять лет общее годовое число родов в перинатальном центре увеличилось на 41,2 %, в 2,9 раза возросла заболеваемость детей гемолитической болезнью (ГБ). Установлено, что 36,1 % новорожденных с гемолитической болезнью потребовалось лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); 24 ребенка (20,8 %) нуждались в проведении заменного переливания крови (ЗПК). Зарегистрированы случаи ранней неонатальной (1) и младенческой (1) смертности. По результатам анкетирования выявлено, что полный объем профилактических мероприятий (профилактика в 28 недель гестации и в послеродовом периоде) выполнен лишь у 5 из 235 (2,1 %) опрошенных женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови.

Заключение. Доля рожениц с резус-отрицательной принадлежностью крови составляет в среднем 13,6 %, при этом заболеваемость ГБ по числу случаев и в расчете на 1000 родившихся детей в среднем составила 12,3 ‰, отмечается значительное увеличение числа новорожденных, требующих наблюдения и лечения в условиях ОРИТ. Повышение заболеваемости ГБ за анализируемые периоды времени связано с недостаточным уровнем профилактических мероприятий, проводимых в плановом порядке и при возникновении потенциально-сенсibiliзирующих событий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; резус-иммунизация; гемолитическая болезнь плода и новорожденных; потенциально сенсibiliзирующее событие; анти-Rh (D) иммуноглобулина G.

Kravchenko E.N., Ozhereleva M.A., Kuklina L.V.
Omsk State Medical University, Omsk

SOME ASPECTS OF MORBIDITY AND PREVENTION OF HDFN

The purpose of the study was to investigate the incidence of hemolytic disease in the Rh-immunization of women and its prevention in the region of the Russian Federation for the 2010-2014.

Material and methods. The data were analyzed annual reports of the health care budget of the Omsk region «City Clinical Perinatal Center» Omsk in the past five years. In parallel, we conducted monitoring research volume of preventive measures in the management and delivery of pregnant women with Rh-negative blood.

Results. In the last five years, the total annual number of births increased by 41,2 %, 2,9 times increased incidence of hemolytic disease of children (HD). It was found that 36,1 % of newborns with hypertension require treatment in an intensive care unit and intensive care unit; 24 (20,8 %) is in need of exchange transfusion. Cases of early neonatal (1) and infant (1) mor-

tality. According to the results of the survey revealed that the total volume of preventive measures (prophylaxis at 28 weeks of gestation and the postpartum period), made only 5 of the 235 (2,1 %) surveyed women with Rh-negative blood.

Conclusion. The share of women with Rh-negative blood is on average 13,5 %, while the incidence of HD in the number of cases per 1000 births averaged 12,3 %, there was a significant increase in the number of newborns that require monitoring and treatment conditions. Increased incidence HD for the analyzed periods of time due to the insufficient preventive measures carried out in a planned manner and in the event of potentially sensitizing events.

KEY WORDS: pregnancy; Rh-immunization; hemolytic disease of the fetus and newborn; potentially sensitizing event; anti-Rho (D) immunoglobulin G.

Современный подход к ведению беременности у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови включает: предотвращение иммунизации у неиммунизированных беременных женщин, проведение плановых профилактических мероприятий и превентивных мероприятий при возникновении потенциально сенсibiliзирующих событий (ПСС); введение дополнительной дозы препарата с учетом времени возникновения ПСС, периода полувыведения препарата [1, 2].

Корректировка дозы анти-Rh (D) иммуноглобулина G осуществляется в зависимости от объема фето-материнского кровотечения, установленного объективными методиками (тест Клейхауэра-Бетке, проточная цитометрия) [3-7]. Особое внимание уделяется ведению беременных женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови после введения анти-Rh (D) иммуноглобулина G в 28-30 недель гестации, с динамическим определением титра антирезус антител и дифференциальной диагностикой «наведенных титров» и невыявленной накануне проведения плановой профилактики иммунизации. Незначительное повышение титра антител с тенденцией к снижению свидетельствует о наличии «наведенных» титров. В таком случае в плановом порядке проводится профилактика резус-иммунизации в послеродовом периоде. Появление стабильно высокого уровня антирезус антител после проведения профилактических мероприятий свидетельствует о невыявленной накануне постановки анти-Rh (D) иммуноглобулина G иммунизации, и исключает проведение послеродовой профилактики.

По статистическим данным, частота гемолитической болезни плода и новорожденных (ГБПН) в Российской Федерации колеблется от 0,1 до 2,5 %, не меняется в течение последних десяти лет, и в структуре перинатальной заболеваемости и смертности (ПС) составляет 9,9 % и 1,46 % от всех родившихся [8, 9]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах страны, существенно отличаются от данных зарубежных авторов. В России процент резус-иммунизированных женщин достигает 1,2 % [10]. При этом наиболее тяжелые формы ГБПН чаще наблюдаются у женщин, беременность которых осложняется угрозой прерывания, преэкламп-

сией (ПЭ), задержкой развития плода с нередким преждевременным родоразрешением, в том числе оперативным путем. Смерть новорожденных при тяжелых формах ГБПН наступает в результате полиорганной недостаточности, у выживших детей возможна инвалидизация в результате последствий гипоксического поражения головного мозга. Следовательно, проведение превентивных мероприятий у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови является чрезвычайно актуальным вопросом. Профилактические мероприятия включают введение неиммунизированным женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови в плановом порядке (28-30 недель беременности, первые 72 часа в послеродовом периоде) и при потенциально сенсibiliзирующих событиях анти-Rh (D) иммуноглобулина G, который является золотым стандартом для предотвращения иммунизации у женщин и, следовательно, гемолитической болезни плода [1, 11, 12].

Перечень потенциально сенсibiliзирующих событий, при которых необходимо проведение профилактики резус-иммунизации: инвазивная пренатальная диагностика, редукция одного из эмбрионов, внутриутробное лечение плода (шунтирование, переливания), травма живота, внутриутробная гибель плода, прерывание беременности (независимо от способа), дородовое кровотечение, самопроизвольный аборт, внематочная беременность [13, 14]. Превентивные мероприятия при возникновении потенциально сенсibiliзирующего события включают в себя введение профилактической дозы антирезусного иммуноглобулина в зависимости от времени возникновения ПСС и периода полувыведения препарата.

Цель исследования — изучение заболеваемости гемолитической болезнью плода и эффективности ее профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели изучались данные годовых отчетов Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» (г. Омск) за последние пять лет (2010-2014 гг.). Для оценки состояния профилактики ГБПН в регионе параллельно осуществляли мониторинговое исследование объемов профилактических мероприятий, проводимых при ведении и родоразрешении беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови, при этом было опрошено 235 женщин, поступивших в отделение патологии, с заполнением специально разработанных анкет.

Корреспонденцию адресовать:

КУКЛИНА Лариса Владимировна,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-908-103-22-22.
E-mail: kyklinalara@mail.ru

Анализировались следующие данные: паритет беременности, паритет родов; наличие ПСС в виде угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей, искусственных абортов, неразвивающихся, внематочных беременностей, инвазивных процедур (пренатальная диагностика, редукция одного из эмбрионов); внутриутробное лечение плода с шунтированием, переливаниями; травмы живота, внутриутробная гибель плода.

Критериями участия в анкетировании явились: проживание, наблюдение и родоразрешение на территории РФ; резус-отрицательная принадлежность крови беременной; резус-положительная принадлежность крови супруга; рождение ребенка с резус-положительной принадлежностью крови; согласие женщины принять участие в анкетировании.

Критериями исключения из анкетирования пациенток были: отказ от участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2010 по 2014 гг. число родов в перинатальном центре составило, соответственно, 4042, 4823, 5097, 5198, 5705 (рис. 1). Число пациенток с резус-отрицательной принадлежностью крови, родоразрешенных в учреждении, соответственно анализируемым годам: 565 (14,0 %), 626 (12,9 %), 611 (11,9 %), 727 (13,9 %), 855 (14,9 %), что в среднем составило 13,6 %. При этом заболеваемость гемолитической болезнью (ГБ) по числу случаев и в расчете на 1000 родившихся детей составила соответственно указанным годам — 27 (6,6 ‰), 47 (9,6 ‰),

82 (15,8 ‰), 83 (15,8 ‰), 79 (13,7 ‰). Из них доношенные дети составили 277 (87,1 %), недоношенные — 41 (12,89 %).

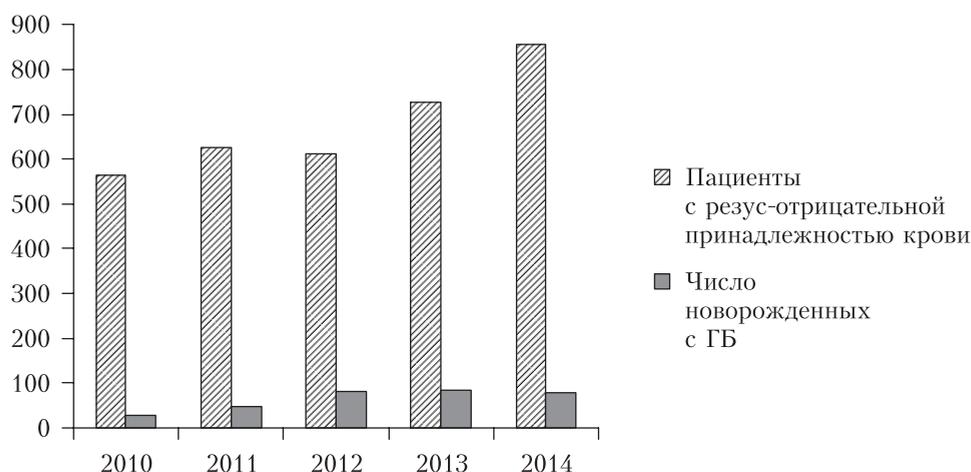
Таким образом, количество родов за период с 2010-2014 гг. в ГКПЦ возросло на 41,2 %, а заболеваемость гемолитической болезнью увеличилась в 2,9 раза.

Анализ показал, что 115 новорожденным их 318 с ГБ (36,1 %) потребовалось наблюдение и лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) перинатального центра (рис. 2).

Количество новорожденных, находившихся в условиях ОРИТ, составило соответственно анализируемым годам: 14 (51,8 %), 20 (42,5 %), 18 (21,9 %), 27 (32,5 %) и 36 (45,5 %) детей. То есть, отмечено возрастание не только числа случаев ГБ, но и количества младенцев, которым проводили терапию в условиях ОРИТ. Заменные переливания крови (ЗПК) за анализируемый период времени проведено 24 новорожденным (20,8 %), находившимся в ОРИТ. Общее количество проводимых операций ЗПК составило 29, так как трем новорожденным их проводили повторно.

Следует отметить, что ГБ у детей, лечившихся в ОРИТ, в большинстве наблюдений была обусловлена несовместимостью крови матери и плода по системе Resus — 62 новорожденных (53,9 %), в остальных случаях — по системе АВ0 — 53 ребенка (46,1 %) (табл. 1). Количество новорожденных с ГБ при резус-конфликте в ОРИТ за анализируемый период увеличилось в 2 раза, отмечено значимое увеличение числа новорожденных с ГБ, обусловленной не-

Рисунок 1
Число случаев оказания медицинской помощи резус-отрицательным беременным женщинам (родоразрешение), заболеваемость гемолитической болезнью плода

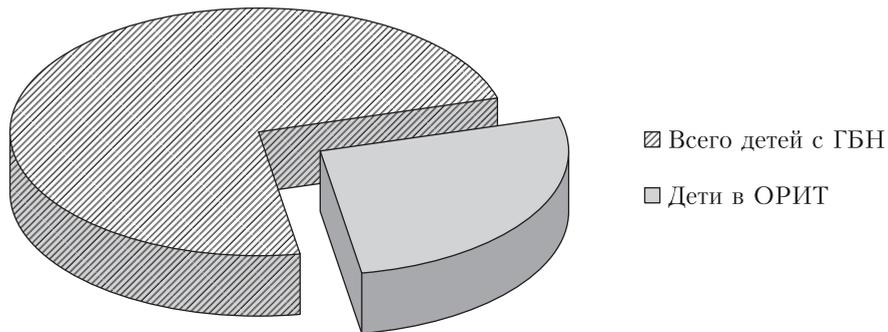


Сведения об авторах:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ПДО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ОЖЕРЕЛЬЕВА Мария Александровна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ПДО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: ozhereleva-m@mail.ru

КУКЛИНА Лариса Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kyklinalara@mail.ru



совместимостью крови матери и плода по системе АВ0.

Заменное переливание крови в абсолютном большинстве наблюдений проводили при ГБ, обусловленной несовместимостью крови матери и плода по системе Resus— у 23 детей из 24 (95,8 %), что соответствует данным литературы о том, что ГБПН при иммуноконфликте по системе АВ0 сравнительно редко требует проведения ЗПК.

Из всех детей, находившихся на первом этапе выхаживания, умер один (0,8 %) недоношенный новорожденный (2014 г.), что в структуре перинатальной смертности за указанный период составило 0,18 ‰.

На второй этап выхаживания переведены 62 новорожденных (53,9 %), из них в отделение реанимации и интенсивной терапии — 4 ребенка (3,5 %). Один из них погиб на 45-е сутки жизни от последствий ГБ (внутрижелудочковое кровоизлияние, геморрагическое поражение ЦНС и пр.). Таким образом, было установлено, что резус-конфликтная беременность вносит определенный вклад в региональную перинатальную и младенческую смертность, перинатальную заболеваемость.

С целью уточнения вероятных причин увеличения числа беременных женщин с резус-иммунизацией и возрастания заболеваемости ГБН в регионе за последние пять лет проведено мониторинговое исследование объемов профилактических мероприятий при ведении и родоразрешении беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови.

По результатам анкетирования 235 пациенток анамнестически выявлено 639 потенциально сенсибилизирующих событий, при наличии которых беременная женщина с резус-отрицательной принадлежностью крови должна была получить профилактическую дозу анти-Rh (D) иммуноглобулина G.

Таблица 1
Заменное переливание крови при иммуноконфликте по системе Resus и АВ0

	Годы					Всего
	2010	2011	2012	2013	2014	
Число новорожденных с ГБ, обусловленной несовместимостью крови матери и плода по системе Resus	8	10	13	15	16	62
Число ЗПК при Resus конфликте	2	4	5	8	4	23
Число новорожденных с ГБ, обусловленной несовместимостью крови матери и плода по системе АВ0	6	10	5	12	20	53
Число ЗПК при АВ0 конфликте	0	0	0	0	1	1

Число случаев, при которых было необходимо проведение плановой иммунопрофилактики в 28-30 недель гестации и в послеродовом периоде, составило, соответственно, 324 (50,7 %) и 216 (33,8 %); число ПСС, предполагающих проведение внеплановой иммунопрофилактики, распределилось следующим образом: медицинские аборт — 71 (11,1 %), самопроизвольные выкидыши — 10 (1,56 %), неразвивающаяся беременность — 9 (1,4 %), внематочная беременность — 9 (1,4 %).

Плановая профилактика резус-иммунизации в 28 недель гестации была реализована у 24 беременных женщин (10,2 %), в послеродовом периоде — у 33 (14,0 %). Профилактика резус-иммунизации при медицинском аборте, внематочной беременности, неразвивающейся беременности, самопроизвольном выкидыше не проводилась ни в одном случае (табл. 2). Следует особо отметить, что полный объем профилактических мероприятий (т.е. профилактика в 28 недель гестации и в послеродовом периоде) выполнен лишь у пяти из опрошенных беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови, что составило 2,1 %.

Information about authors:

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, professor, doctor of medical sciences, head of chair of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

OZHERELYEVA Maria Aleksandrovna, assistant, chair of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: ozhereleva-m@mail.ru

KUKLINA Larisa Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kyklinalara@mail.ru

Таблица 2
Число случаев, требующих проведения превентивных мероприятий, и соответствующий им объем профилактики

ПСС	Число случаев		Проведенные профилактические мероприятия	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
28-30 недель	324	50,7	24	10,2
Роды	216	33,8	33	14,2
Медицинский аборт	71	11,1	-	-
Самопроизвольный выкидыш	10	1,56	-	-
Неразвивающаяся беременность	9	1,4	-	-
Внематочная беременность	9	1,4	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последние пять лет общее число родов в БУ-ЗОО ГКПЦ увеличилось на 41,2 %, что соответствует общей тенденции по увеличению рождаемости в России. Одновременно в 2,9 раза увеличилась заболеваемость детей ГБ. При этом 36,1 % новорожденных потребовали лечения в условиях ОРИТ с высокими затратами.

Несмотря на проводимые комплексные лечебные мероприятия, в 2014 году были случаи перинатальной смертности (один ребенок) и младенческой смертности (один ребенок), и именно в группе детей с ГБ, обусловленной несовместимостью крови матери и плода по системе Resus.

Результаты исследования показали, что смертность от ГБ в структуре перинатальной и младенческой смертности в Омском регионе невысока. В то же время, не может не насторожить тенденция к увеличению числа иммунизированных женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови при одновременном увеличении в два раза абсолютного числа новорожденных с ГБ с тяжелым течением заболевания, потребностью в дорогостоящем лечении, в том числе с проведением ЗПК. Этот феномен можно связать с недостаточным проведением профилактики ГБ, в особенности при потенциально сенсibiliзирующих событиях (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся, внематочная беременность). Повышение заболеваемости ГБПН опосредованно связано и с не снижающимся числом репродуктивных потерь, обусловленных ростом гинекологической заболеваемости, инфекций, передающихся половым путем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, доля рожениц с резус-отрицательной принадлежностью крови в анализируемые годы не подвержена значительным колебаниям и составляет в среднем 13,6 %. При этом заболеваемость ГБПН по числу случаев и в расчете на 1000 родившихся детей в среднем составила 12,3 ‰. Отмечается значительное увеличение числа новорожденных, требующих наблюдения и лечения в условиях ОРИТ. Повышение заболеваемости ГБПН за анализируемые периоды времени связано с недостаточным уровнем профилактических мероприятий, проводимых в плановом порядке и при возникновении потенциально-сенсibiliзирующих событий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn /H. Qureshi [et al.] // *Transfus. Med.* – 2014. – V. 24, N 1. – P. 8-20.
2. Bennardello, F. Survey on the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy /F. Bennardello, G. Curciarello // *Blood Transfus.* – 2013. – V. 12, N 11. – P. 518-527.
3. Assessment of fetomaternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia /F. Urgessa [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – V. 14, N 1. – P. 358.
4. Association of placental inflammation with fetomaternal hemorrhage and loss of placental mucin-1 /C. Scholz [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285, № 3. – P. 605-612.
5. Austin, E. Guidelines for the Estimation of fetomaternal haemorrhage [Electronic resource] /E. Austin, S. Bates, M. Silva // BCSH. – Access mode: http://www.bcsghguidelines.com/documents/BCSH_FMH_bcsgh_sept2009.pdf. – [Date of access: 15.09.2015].
6. Automated quantitation of fetomaternal hemorrhage by flow cytometry for HbF-containing fetal red blood cells using probability state modeling /L. Wong [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2013. – V. 35, N 5. – P. 548-554.
7. Evaluation of FMH QuikQuant for the detection and quantification of fetomaternal hemorrhage /C. Pastoret [et al.] // *Cytometry B. Clin. Cytom.* – 2013. – V. 84, N 1. – P. 37-43.
8. Айламазян, Э.К. Изоиммунизация при беременности /Э.К. Айламазян, Н.Г. Павлова. – С-Пб.: Н-Л, 2012. – 27 с.
9. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibiliзацией. Диагностика, лечение, профилактика: метод. письмо Минздрава соцразвития России № 15-4 // 10/2-12699 от 16.12.2011 /М.А. Курцер [и др.]. – Режим доступа: <http://www.rosmintrud.ru/docs/mzsr/letters/211>.
10. Сидельникова, В.М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного /В.М. Сидельникова. – М.: Триада X, 2004. – 192 с.
11. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation /L. Karanth [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – CD009617.
12. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme /P.H. Bolton-Maggs [et al.] // *BJOG.* – 2013. – V. 120, N 7. – P. 873-878.
13. Sabita, B. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives /B. Sabita, K. Ravneet // *Asian. J. Transfus. Sci.* – 2011. – V. 5, N 1. – P. 3-7.
14. Thorp, J.M. Utilization of anti-RhD in the emergency department after blunt trauma /J.M. Thorp // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2008. – V. 63, N 2. – P. 112-115.

* * *