

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

ДИРЕКТОР

ГУ «РСНПМЦАГ»

Надырханова Н.С.

2021 г.



**Клинический протокол
«Диагностика и лечение изосерологической
несовместимости крови матери и плода»**

ТАШКЕНТ 2021 г.

Оглавление

Состав рабочей группы	5
Введение	7
Список сокращений	8
Определения.....	9
Коды по МКБ-10.....	8
Этиология и патогенез	9
Эпидемиология	10
Факторы риска резус-конфликта	10
Осложнения резус-иммунизированной беременности	11
Классификация резус-конфликта.....	11
Клинические проявления резус-конфликта	11
Диагностика резус-конфликта.....	11
Тактика ведения резус-конфликта	15
Медицинская реабилитация	18
Профилактика резус-конфликта	18
Организация медицинской помощи	20
Критерии оценки качества медицинской помощи	20
Список литературы	21
Приложение 1. Методология разработки протокола	24
Приложение 2. Алгоритм действий при резус-несовместимости	26
Приложение 3. Дополнительное профилактическое введение антирезусного иммуноглобулина	27
Приложение 4. Техника ЭМОЛТ	28
Приложение 5. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательств	29
Приложение 6. Информация для пациента	31

Состав рабочей группы:

Руководители рабочей группы

Абдуллаева Л.М., д.м.н.

Юсупов У.Ю., д.м.н., профессор

Надырханова Н.С., к.м.н.

Любчич А.С., к.м.н.

Главный Акушер-гинеколог Министерства
Здравоохранения Республики Узбекистан
РСНПМЦАГ, научный руководитель
акушерского блока
РСНПМЦАГ, директор
РПЦ, директор

Ответственные исполнители

Султанов С.Н., д.м.н., профессор

Джаббарова Ю.К., д.м.н., профессор

Алиева Д.А., д.м.н., профессор

Каримов З.Д., д.м.н., профессор

Юсупбаев Р.Б., д.м.н.

Уринбаева Н.А., д.м.н.

Матякубова С.А., д.м.н.

Нишанова Ф.П., к.м.н.

Микиргичев К.Д., к.м.н.

Ашурова В.И., к.м.н.

Сапаров А.Б., к.м.н.

Бабажанова Ш.Д., к.м.н.

Умарова Н.М., к.м.н.

Мухамедова У.Ю., к.м.н.

Арифханова З.А.

Абдураимов Т.Ф.

Каюмова Г.Т.

Хамроев А.К.

Расулов О.А.

Суяркулова М.Э., к.м.н.

Шодмонов Н.М., к.м.н.

Норкулова М.А., к.м.н.

Бабажанов М.А.

Хамроева Л.К.

Садыкова Х.З.

Бахранова Н.Р.

Жумаев Б.А.

Мухитдинова И.Н., к.м.н.

Дустмуродов Б.М.

Бурибаева А.И.

Нурова А.А.

Икрамова Н.А.

РПЦ

РПЦ

РСНПМЦАГ

Ташкентский ГПЦ, директор

РСНПМЦАГ

РПЦ

Хорезмский филиал РСНПМЦАГ, директор

РСНПМЦАГ

РСНПМЦАГ

РСНПМЦАГ

РСНПМЦАГ

РПЦ

РПЦ

РПЦ

РПЦ

РСНПМЦАГ

Андижанский филиал РСНПМЦАГ, директор

Навоинский филиал РСНПМЦАГ, директор

Сурхандарьинский филиал РСНПМЦАГ,
директор

Ферганский филиал РСНПМЦАГ, директор

Джиззакский филиал РСНПМЦАГ, директор

Кашкадарьинский филиал РСНПМЦАГ,
директор

Филиал РСНПМЦАГ РК, директор

Самаркандский филиал РСНПМЦАГ,
директор

Сырдарьинский филиал РСНПМЦАГ,
директор

Бухарский филиал РСНПМЦАГ, директор

Ташкентский филиал РСНПМЦАГ, директор

Наманганский филиал РСНПМЦАГ, директор

Сурхандарьинский филиал РСНПМЦАГ №2,
директор

РСНПМЦАГ, клинический ординатор

РСНПМЦАГ, клинический ординатор

РСНПМЦАГ, клинический ординатор

Методологическая поддержка

Ядгарова К.Т., к.м.н., начальник
отдела разработки медицинских
стандартов и протоколов

Национальная палата инновационного
здравоохранения Республики Узбекистан.

Усманов С.К., ведущий специалист

Национальная палата инновационного
здравоохранения Республики Узбекистан

*РСНПМЦАГ – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии*

РПЦ – Республиканский перинатальный центр

РК – Республика Каракалпакистан

ГПЦ – Городской перинатальный центр

ЦРПКМР – Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Рецензенты:

Иргашева С.У.

РСНПМЦАГ, д.м.н., специалист по
подготовке клинических ординаторов,
старший научный сотрудник

Каримова Ф.Д.

ЦРПКМР, д.м.н., профессор, зав. кафедрой
акушерства и гинекологии №2

Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра «Акушерства и Гинекологии» «_25_» марта 2021 г., протокол №_3_
Председатель Ученого Совета – д.м.н., профессор Асатова М.М.

Введение.

Приверженность рекомендациям протокола:

В протоколе представлены рекомендации общего характера, разработанные на основе имеющихся на момент публикации доказательств.

Если в практической деятельности принимается решение отойти от рекомендаций данного протокола, то врачи-клиницисты должны задокументировать в истории болезни пациента следующие данные:

- кем принято такое решение;
- подробное обоснование решения отхода от протокола;
- какие рекомендации по ведению пациента были приняты.

Рекомендации не охватывают все элементы клинической практики, это означает, что врачи должны обсуждать с пациентами индивидуальную тактику ведения, принимая во внимание потребности пациента, придерживаясь принципа уважительного конфиденциального общения. Это включает:

- Использование услуг переводчика в случае необходимости;
- Консультирование пациента и получение информированного согласия на ту или иную манипуляцию или тактику введения;
- Обеспечение ухода в рамках требований законодательства и соблюдения стандартов профессионального поведения;
- Документирование любой тактики ведения и ухода в соответствии с общими и местными требованиями.

Цель протокола:

- Предоставить медицинским работникам научно обоснованные данные и рекомендации, основанные на доказательствах, организовать и внедрить систему единого подхода подиагностике, профилактике и лечению изосерологической несовместимости крови матери и плода.

Категории пациентов: беременные и роженицы с резус отрицательной принадлежностью крови.

Целевая группа протокола:

1. Врачи акушеры-гинекологи;
2. Врачи неонатологи;
3. Врачи лаборанты;
4. Врачи общей практики;
5. Акушерки;
6. Клинические фармакологи;
7. Студенты, ординаторы, магистранты, преподаватели медицинских вузов.

Список сокращений:

Ht	гематокрит
Hb	гемоглобин
Ig	иммуноглобулин
RHD	резус D
AB0	система групп крови человека
АЛаТ	аланинаминотрансфераза
АСаТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВПК	внутриутробное переливание крови
ГБН	гемолитическая болезнь новорожденного
ГБП	гемолитическая болезнь плода
КОС	кислотно-основное состояние
КТГ	кардиотокография
КТГ	кардиотокография
MoM	английская аббревиатура термина “multiple of median”, отражает степень отклонения показателя от среднего значения (медианы)
МССК	максимальная систолическая скорость кровотока
НПК	национальный клинический протокол
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
СМА	средне-мозговая артерия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФМТ	фето-материнская трансфузия
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭМОЛТ	эритроцитарная масса, отмытая от лейкоцитов и тромбоцитов

Определения:

- **Изосерологическая несовместимость крови матери и плода**– гуморальный иммунный ответ резус-отрицательной матери на эритроцитарные антигены резус-положительного плода, при котором образуются антирезусные антитела. Эти антитела вызывают гемолиз эритроцитов, что приводит к гемолитической болезни плода и новорождённых. Синонимы – **резус-конфликт, резус-сенсбилизация, резус-аллоиммунизация.**
- **Гемолитическая болезнь плода (ГБП)** – заболевание, характеризующееся гемолизом резус(D)-положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровотока плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе Резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов. Синонимы – **эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.**

Коды по МКБ-10:

О00–О99	Беременность, роды и послеродовый период
----------------	--

O30–O48	Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения
O36	Медицинская помощь матери при других установленных или предполагаемых патологических состояниях плода
O36.0	Резус-иммунизация, требующая предоставления медицинской помощи матери
O36.1	Другие формы иммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери
P55	Гемолитическая болезнь плода и новорожденного
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	Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью
P56.0	Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией
P56.9	Водянка плода, обусловленная другой неуточненной гемолитической болезнью

Этиология и патогенез.

- 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 сенсибилизируется или во время беременности при попадании в кровотоки Rh(D) антигена плода, унаследованного им от биологического отца, или вне беременности при трансфузии компонентов резус(D)-положительной донорской крови.
- Во время беременности эритроциты плода проникают через плацентарный барьер в 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. 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 гемоглобина нарушается ее белковая синтетическая функция, что приводит к гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, а в последующем – к усилению проницаемости стенок сосудов. На фоне прогрессирующей анемии развивается гипоксемия, обуславливающая у плода гипердинамический тип кровообращения, с постепенным формированием сердечной недостаточности и портальной

гипертензии, способствующей дальнейшему увеличению размеров печени и возникновению анасарки. Так развивается тяжелая анемия с водянкой плода. При отсутствии проведения внутриутробного лечения может произойти антенатальная гибель плода. Легкая анемия обусловлена более поздним началом гемолиза эритроцитов плода незадолго до родов или сразу послерождения ребенка.

Эпидемиология

- Во время нормальной беременности эритроциты проникают через плацентарный барьер у 5% беременных в течение 1-го триместра, у 15% - в течение 2-го триместра и у 30% - в конце 3-го триместра. В подавляющем большинстве случаев количество попадающих в кровь матери клеток плода невелико и недостаточно для возникновения первичного иммунного ответа.
- Приблизительно 1,5% всех беременностей у резус-отрицательных женщин осложняется резус-сенсibilизацией. Эта частота существенно снижается при широком использовании анти-Rh(D) иммуноглобулина.
- Частота дородовой первичной изоиммунизации в течение первой резус-несовместимой беременности составляет менее 1%.
- Наиболее часто попадание резус-положительных эритроцитов плода в кровотоки матери происходит во время родов. Степень риска развития изоиммунизации будет зависеть от количества резус-антигенов, которые попадут в кровотоки матери.
- Частота развития иммунизации после родов составляет 10-15% всех резус-отрицательных женщин, имеющих резус-положительных мужей.
- Дородовая профилактика антирезусным иммуноглобулином при первой беременности снижает риск иммунизации до 0,2%, а послеродовая профилактика антирезусным иммуноглобулином снижает риск иммунизации при последующей беременности до 0,06%.

Факторы риска резус-конфликта

Анамнестические факторы риска:

- гемолитическая болезнь плода (ГБП)
- антенатальная гибель плода
- переливание компонентов крови

Факторы риска при данной беременности:

- самопроизвольный выкидыш
- искусственное прерывание беременности
- внематочная беременность
- биопсия ворсин хориона
- амниоцентез
- кордоцентез
- травмы живота (прямая/непрямая, острая/тупая, открытая/закрытая). Любая абдоминальная травма считается фактором, достаточным для фето-материнской трансфузии с последующей сенсibilизацией)
- дородовое кровотечение, обусловленной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты или предлежанием плаценты (наружное и/или внутреннее)
- роды
- кесарево сечение
- ручное отделение плаценты и выделение последа
- наружный поворот плода на головку (попытка или выполненный).

Осложнения резус-иммунизированной беременности:

- Гемолитическая болезнь плода и новорожденных (ГБП, ГБН)
- Мертворождения
- Преждевременные роды

Классификация резус-конфликта.

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

- несовместимость по резус-фактору;
- несовместимость по другим редким антигенам эритроцитов (по минорным антигенам);
- несовместимость по системе АВО (групповая несовместимость).

Формы ГБП по тяжести анемии и наличию водянки плода:

- умеренная анемия – **анемическая форма** (анемия без желтухи и водянки).
- тяжелая анемия (**желтушная форма**: анемия с желтухой) – это наиболее часто встречаемая форма ГБН;
- тяжелая анемия с водянкой плода (**отёчная форма**) – наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма ГБН.

Формы ГБП по уровню гемоглобина/гематокрита у плода:

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

Клинические проявления резус-конфликта.

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

Диагностика резус-конфликта.

Критерии установления диагноза.

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

Жалобы и анамнез

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

5С	<p>До зачатия или на ранних сроках беременности рекомендован сбор анамнеза, который включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> • группу крови по системе АВО, • резус-фактор беременной, • группу крови и резус-фактор биологического отца. <p>У женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • анамнез проведения трансфузий компонентов крови,
-----------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • анализ данных о числе беременностей, их течении и исходах, профилактики резус-изоиммунизации путем введения иммуноглобулина человека антирезусRho[D], • анамнестические данные о рождении предыдущих детей с признаками ГБН, методах лечения, сроках родоразрешения, степени тяжести заболевания у новорожденных
--	---

5С	<p>Рекомендуется провести оценку факторов риска ГБП, к которым относятся:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - роды, - медицинские аборт, - выкидыши, - внематочные беременности, - инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании), - кровотечения во время беременности, - ретрохориальная/плацентарная гематома, - внутриутробная гибель при данной беременности, - абдоминальные травмы.
-----------	---

Физикальное обследование

Физикальное обследование неинформативно в диагностике резус-изоиммунизации и проводится как при физиологически протекающей беременности.

Лабораторные диагностические исследования

1В	Рекомендуется направлять резус-отрицательную беременную пациентку на определение антирезусных антител при 1-м визите, затем при отсутствии антител в 18-20 недель беременности и в 28 недель беременности
-----------	---

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 беременность ведется как беременность резус-положительным плодом.

Определение титра антирезусных антител проводится непрямым тестом Кумбса. Если профилактика резус-изоиммунизации проводится позже 28 недель беременности, то определение анти-Rh-антител проводится перед введением антирезусного иммуноглобулина.

Более частое определение анти-Rh-антител нецелесообразно.

После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител.

3С	Величина титра антител не может служить достоверным показателем тяжести заболевания плода, а является указанием лишь на возможность развития гемолитической болезни и на необходимость проведения других лечебно-профилактических мероприятий
-----------	---

В случае выявления анти-Rh-антител дальнейший мониторинг их титра рекомендуется проводить каждые 4 недели при титре <32, каждые 2 недели при титре ≥32.

5C	Не рекомендуется для определения степени тяжести ГБП исследование оптической плотности билирубина околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, так как, являясь инвазивной процедурой, может привести к ятрогенным осложнениям.
-----------	---

Инструментальные диагностические исследования

5C	Рекомендуется направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на ультразвуковую доплерографию с определением максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА) плода с 18-19 недель беременности
-----------	---

Данное исследование может проводиться амбулаторно, в условиях консультативного отделения регионального перинатального центра, имеющего возможность выполнения диагностических вмешательств.

Увеличение МССК СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для тяжелой анемии, требующей вмешательства в течение беременности.

После 35 недель беременности диагностическая точность данного исследования снижается и комплексная оценка состояния плода должна включать дополнительно результаты УЗ-фетометрии и КТГ.

У резус-отрицательных беременных без изоиммунизации (отсутствие титра антител) доплерометрия проводится в сроки согласно стандартам антенатального ухода при физиологической беременности (в 18-22 недели – скрининг врожденных аномалий плода).

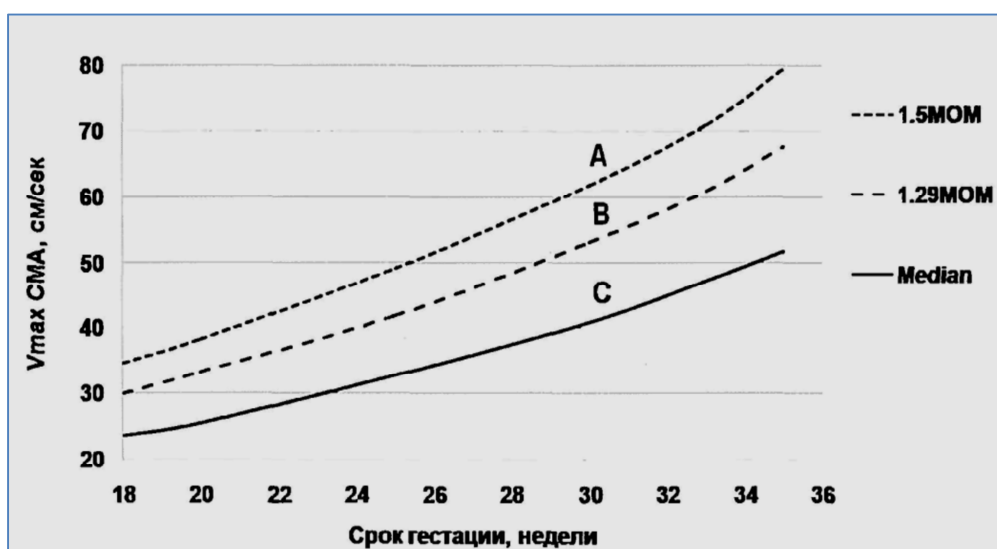
5C	Рекомендуется направлять беременную пациентку при наличии резус-изоиммунизации на повторную ультразвуковую доплерографию с определением МССК СМА с последующей зональной оценкой ее величины согласно рисунку 1: <ul style="list-style-type: none">○ при МССК СМА в зоне "С" - через каждые 2 недели;○ при МССК СМА в зоне "В" - через 7 дней; при отсутствии повышения МССК СМА до зоны "А"- повторять исследование каждые 2-3 дня;○ при МССК СМА в зоне "А" (высокая вероятность развития тяжелой анемии у плода) показан кордоцентез и последующее внутриутробное переливание плоду ЭМОЛТ с учетом срока беременности и возможности проведения данного вмешательства
-----------	---

Существует вероятность досрочного экстренного родоразрешения в виду развития осложнений при проведении внутриутробных вмешательств, что может потребовать оказания специализированной и высокотехнологичной неонатальной помощи в учреждениях 3 уровня.

- **При нахождении показателя скорости кровотока в СМА в зоне «С»** - показано повторное доплерометрическое исследование через 2 недели. При отсутствии повышения МСС СМА до зоны «А» - родоразрешение в соответствии с акушерской ситуацией в сроке беременности 38 недель +. Начиная с 36 недели беременности показаны КТГ и доплерометрия кровотока в артерии пуповины и СМА 1 раз в неделю.

- При величине МССК СМА соответствующей зоне «В» - доплерометрию необходимо повторить через 7 дней. Далее при отсутствии повышения МССК СМА до зоны "А" - повторять исследование каждые 2-3 дня. При отсутствии повышения МСС СМА до зоны «А» - родоразрешение проводится в соответствии с акушерской ситуацией в сроке беременности 38 недель +. Начиная с 36 недели беременности показаны КТГ и доплерометрия кровотока в артерии пуповины и СМА каждые 2-3 дня.
- При МССК СМА в зоне "А" (высокая вероятность развития тяжелой анемии у плода) показан кордоцентез и последующее внутривутробное переливание плоду ЭМОЛТ с учетом срока беременности и возможности проведения данного вмешательства.

Рисунок 1. Оценка степени выраженности анемии плода в зависимости от максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода и срока беременности.



- А – наличие у плода умеренно тяжелой/тяжелой анемии.
 В – отсутствие у плода умеренно тяжелой/тяжелой анемии.
 С – отсутствие у плода анемии.

Таблица 2. Референсные значения пиковой систолической скорости кровотока (см/с) в средней мозговой артерии у плодов мозговой артерии у плодов.

Срок беременности, нед	Пиковая систолическая скорость кровотока	
	1,0 МоМ (медиана)	1,5 МоМ
14	19,3	28,9
15	20,2	30,3
16	21,1	31,7
17	22,1	33,2
18	23,2	34,8
19	24,3	36,5
20	25,5	38,2
21	26,7	40,0
22	27,9	41,9

23	29,3	43,9
24	30,7	46,0
25	32,1	48,2
26	33,6	50,4
27	35,2	52,8
28	36,9	55,4
29	38,7	58,0
30	40,5	60,7
31	42,4	63,6
32	44,4	66,6
33	46,5	69,8
34	48,7	73,1
35	51,1	76,6
36	53,5	80,2
37	56,0	84,0
38	58,7	88,0
39	61,5	92,2
40	64,4	96,6

5С

Не рекомендуется для определения степени тяжести ГБП использовать ультразвуковые фетометрические показатели в виде гепато-, спленомегалии, плацентометрии и доплерометрические показатели кровотока в аорте плода и в вене пуповины, так как они обладают низкой точностью

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

Сроки повторных УЗИ при изоиммунизации назначаются индивидуально: рекомендуется проводить УЗИ не реже 1 раза в 4 недели при титре <32, каждые 2 недели при титре ≥32.

При необходимости интервал между исследованиями сокращается до 1-2 недель, а при тяжелых формах заболевания – до 1-3 дней.

У резус-отрицательных беременных без изоиммунизации (отсутствие титра антител) УЗИ проводится в сроки согласно стандартам антенатального ухода при физиологической беременности (до 12 недели, в 18-22 недели (скрининг врожденных аномалий плода), в 36 недель).

Иные диагностические вмешательства: не применимы.

Тактика ведения резус-конфликта.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Тяжелая анемия у плода – для проведения внутриутробного переливания ЭМОЛТ в сроках до 34 недель беременности (стационарно, экстренно).
- 2) Умеренная анемия у плода – для мониторинга и решения вопроса о проведении внутриутробного переливания ЭМОЛТ в сроках до 34 недель беременности (стационарно, планоно).
- 3) Необходимость мониторинга и досрочного родоразрешения беременной с резус-изоиммунизацией и умеренной анемией у плода в сочетании с другой акушерской и/или

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

Минимальный перечень обследований, который необходимо провести до плановой госпитализации:

- ОАК;
- ОАМ;
- коагулограмма;
- биохимический анализ крови (общий белок, АЛат, АСаТ, билирубин, креатинин, мочевино, сахар);
- ЭКГ;
- консультация терапевта;
- обследование на гепатиты и ВИЧ.

Медикаментозная терапия

5С	Для лечения резус-изоиммунизации и ГБП не рекомендуется десенсибилизирующая терапия, иммуноцитотерапия, пересадка кожного лоскута от мужа, гемосорбция, плазмаферез, иммунсорбция, при применении которых, ввиду потери времени, возможно развитие крайне тяжелых форм ГБП.
-----------	---

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

Кордоцентез

2В	Кордоцентез и исследование крови плода рекомендуется использовать с диагностической и последующей лечебной целью.
-----------	---

2В	Единственным показанием к кордоцентезу являются данные доплерометрии, свидетельствующие о наличии у плода анемии, поскольку только тяжёлая анемия является показанием к внутриутробному лечению. Другие показания к выполнению инвазивных вмешательств у сенсibilизированных пациенток отсутствуют, поскольку все они усиливают сенсibilизацию. При проведении кордоцентеза кровь плода исследуют на группу и резус-принадлежность и фенотип антигенов, уровни Hb и Ht, можно выполнить непрямую пробу Кумбса и определение билирубина
-----------	--

Исследование плодовой крови, полученной путем кордоцентеза, позволяет не только в 100% поставить диагноз ГБП и оценить степень тяжести заболевания, но и определить показания к проведению ВПК.

При ГБП в случае проведения кордоцентеза рекомендуется исследование крови плода, которое включает: группу крови по системе АВ0, антиген D системы Резус (резус-фактор), гемоглобин, гематокрит, показатели кислотно-основного состояния (при наличии возможности), прямую пробу Кумбса. Снижение гемоглобина на $\geq 15\%$ от нормы для данного гестационного срока свидетельствуют о развитии тяжелой анемии и является показанием для внутриутробного переливания плоду эритроцитарной массы, отмытой от лейкоцитов и тромбоцитов (ЭМОЛТ). Нормативные показатели гемоглобина и гематокрита в различные сроки гестации представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели гемоглобина и гематокрита у здоровых плодов.

Срок беременности, недель	24–25	26–29	30–33	34
НЬ (г/л)	113±17	125±9	129±12	144±13
Нт (%)	35±3	38±3	39±3	44±5

Противопоказания к проведению кордоцентеза: угроза прерывания беременности, нарушение свертывающей системы крови, преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек, отслойка плаценты.

Внутриутробные переливания ЭМОЛТ плоду

1В Рекомендуется для лечения тяжелых форм ГБП применять внутриутробные внутрисосудистые переливания плоду ЭМОЛТ.

Внутриутробные переливания могут проводиться многократно, последнее переливание обычно проводится в 32 недели беременности и массе плода 2000 г, однако в последние годы имеется тенденция в проведении переливаний в 35-36 недель беременности, что позволяет проводить родоразрешение при сроке 37 недель.

Подобный подход уменьшает число осложнений, связанных с недоношенностью новорожденных.

Перед проведением внутриутробного переливания крови плоду или при планировании родоразрешения до достижения срока 34 недели однократно проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома по стандартной схеме.

ЭМОЛТ заготавливают из крови донора 0(1) Rh(-) и обеспечивают высокий гематокрит – 80-85 л/л, что позволяет сократить объемную нагрузку на фетоплацентарную циркуляцию. Скорость трансфузии устанавливают в пределах 2-4 мл/мин в зависимости от исходного фето-плацентарного объема. Конечный объем переливания ЭМОЛТ рассчитывается на основании фето-плацентарного объема при данном сроке беременности, величины исходного Нт (или Нб) и величины Нт (или Нб) ЭМОЛТ. Внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ плоду позволяет повысить уровень гематокрита и гемоглобина до нормальных значений, что обеспечивает предотвращение развития или разрешение уже развившего отека плода, что позволяет пролонгировать беременность до сроков близких к доношенному. При выраженной отечной форме гемолитической болезни плода переливание ЭМОЛТ дополняют введением плоду 20% раствора альбумина. Кроме того, 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 внутриматочного переливания плоду ЭМОЛТ возможны следующие осложнения: кровотечение из места пункции пуповины; тромбоз сосудов пуповины; отслойка плаценты; острая гипоксия плода; преждевременное излитие околоплодных вод; преждевременные роды; инфицирование. По окончании переливания расчетного объема ЭМОЛТ, в целях оценки эффективности внутриматочной 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 Ht плода и динамики изменений МСС СМА.

В республике Узбекистан ВПК проводятся в РСНПМЦАГ, РПЦ. При показаниях к ВПК беременных рекомендуется направлять в эти учреждения.

Родоразрешение при резус-изоиммунизации

5С	При ГБП рекомендуется определять срок и метод родоразрешения индивидуально с учетом акушерского анамнеза, состояния плода и возможностей акушерской и неонатальной служб родовспомогательного учреждения
-----------	--

Предпочтительными являются сроки родоразрешения в зависимости от групп риска:

I группа риска	Беременные срезус отрицательной принадлежностью крови без титра антител в 40 недель беременности.
II группа риска	Беременные срезус отрицательной принадлежностью крови с титром антител без признаков ГБП (УЗ и доплер ГБП отрицательные) не ранее 38 недель беременности.
III группа риска	Беременные срезус отрицательной принадлежностью с титром антител с признаками ГБП (УЗ и доплер маркеры ГБП положительные) вне зависимости от срока беременности.

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

На течение и исход ГБП оказывают влияние следующие факторы:

- срок беременности, при котором произошло родоразрешение (фактор недоношенности и незрелости);
- наличие тяжелой гипоксии плода;
- сопутствующее инфицирование плода/новорожденного;
- тяжесть анемии при рождении;
- наличие водянки плода.

Медицинская реабилитация: отсутствует.

Профилактика резус-конфликта.

Неспецифическая профилактика

5С	Пациенткам с резус-отрицательной принадлежностью крови рекомендуется предоставлять информацию о важности сохранения любой беременности
-----------	--

Для системы здравоохранения любой страны затраты на меры по профилактике резус-изоиммунизации существенно меньше по сравнению с затратами на лечение ГБП/ГБН.

Специфическая антенатальная профилактика

1A	Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител в 28 недель рекомендуется назначать введение иммуноглобулина человека антирезусRho[D] в 28-30 недель беременности в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно
-----------	--

При резус-отрицательной принадлежности крови мужа/партнера или резус-отрицательной принадлежности крови у плода при неинвазивном тестировании, введение антирезусного иммуноглобулина 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.

1A	Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств рекомендуется назначить дополнительное введение антирезусного иммуноглобулина Rho(D) в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно
-----------	---

В 1-м триместре доза антирезусного иммуноглобулина Rho(D) составляет 625 МЕ (125 мкг), во 2-м и 3-м триместрах - 1250-1500 МЕ (250-300 мкг). К инвазивным диагностическим и лечебным вмешательствам во время беременности относятся аспирация ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция эмбриона(ов) при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании, абдоминальная травма во время беременности, акушерские кровотечения.

1B	Беременной резус-отрицательной пациентке с отрицательным уровнем антирезусных антител при прерывании беременности в 1-м и 2-м триместрах, антенатальной гибели плода рекомендуется назначить введение антирезусного иммуноглобулина Rho(D) в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно
-----------	---

Дополнительную профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после прерывания беременности или при факте установления гибели плода.

После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител.

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

5C	После родов рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор) у новорожденного. В случае резус-отрицательной принадлежности крови новорожденного проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери не показано
-----------	--

1A	При резус-положительной принадлежности крови новорожденного рекомендуется проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации матери путем внутримышечного введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина 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)
-----------	--

Для расчета дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина рекомендован метод Клейхауэра-Бетке. В основе теста лежит феномен вымывания гемоглобина матери (НБА) из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере, и отсутствия вымывания гемоглобина плода. После соответствующей обработки периферической крови матери в мазке определяют объем плодово-материнского кровотока на основании подсчета количества фетальных клеток.

У 99,2–99,3% женщин ФМТ в родах составляет менее 6,0 мл плодовых эритроцитов, что соответствует 12 мл плодовой крови, заброшенной в кровоток матери. Цель теста Клейхауэра – выявление массивной ФМТ (более 6 мл плодовых эритроцитов или 12 мл цельной плодовой крови), при которой требуются дополнительные профилактические дозы антирезус-иммуноглобулина.

Если объем плодово-материнского кровотока не превышает 25 мл, вводят стандартную дозу анти-Rh(D)-иммуноглобулина – 1500 МЕ (300 мкг); при объеме 25-50 мл – дозу увеличивают вдвое – 3000 МЕ (600 мкг).

При отсутствии технической возможности внедрить метод Kleihauer-Betke, **рекомендуется увеличивать дозу анти-Rh(D)-иммуноглобулина вдвое в следующих случаях:**

- ✓ отслойки плаценты,
- ✓ ручного обследования послеродовой матки,
- ✓ операции кесарева сечения, сопровождающегося повышенной кровопотерей.

Если по каким-либо причинам профилактика была не проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10-х суток послеродового периода.

Организация медицинской помощи: беременным с резус-отрицательной принадлежностью крови показано амбулаторное наблюдение, по показаниям - стационарное лечение. При выявлении антирезусных антител беременная женщина должна быть направлена на консультацию в медицинскую организацию 3-го уровня для дальнейшего наблюдения. Лечение беременных с ГБП, требующей проведения внутриутробного переливания ЭМОЛТ, должно проводиться в учреждениях, обладающих возможностями выхаживания недоношенных новорожденных (в учреждениях 3-го уровня).

Критерии оценки качества медицинской помощи:

№	Критерии качества	Оценка
1	Выполнено направление беременной резус-отрицательной пациентки на определение антирезусных антител при 1-м визите и затем при отсутствии антител в 18-20 недель и в 28 недель беременности	Да / Нет
2	Проведено назначение введения иммуноглобулина человека антирезусRho[D] в дозе, согласно инструкции к препарату, внутримышечно в 28-30 недель беременности беременной резус-отрицательной пациентке при отсутствии антирезусных антител	Да / Нет

3	Проведена профилактика резус-изоиммунизации при неблагоприятном завершении беременности – после медицинского аборта, выкидыша, внематочной беременности, пузырного заноса, неразвивающейся беременности, антенатальной гибели плода	Да / Нет
4	Проведена профилактика резус-изоиммунизации у не изоиммунизированной родильницы при рождении резус положительного новорожденного в первые 72 часа после родов	Да / Нет
5	Проведена диагностика анемии плода путем определения максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода	Да / Нет

Список литературы:

1. Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Москва, 2020 г.
2. Антонов АГ, Дегтярев ДН, Нароган МВ, Карпова АЛ, Сенькевич ОА, Сафаров АА, Сон Е.Д, Малютин 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.
3. Беременность высокого риска. Протоколы, основанные на доказательной медицине. Перевод с англ. Под редакцией А.Д. Макацарии. Москва, 2018.
4. 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.
5. Коноплянников АГ, Павлова НГ. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: с. 324-334.
6. Макогон АА, Андрюшина ИВ. Гемолитическая болезнь плода: мониторинг, лечение плода и родоразрешение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):45–52.
7. Макогон АВ. Комплексная пренатальная диагностика и лечение гемолитической болезни плода: возможности и перспективы. Рос Вестник перинатологии и педиатрии. 2002;(6):11–3.
8. Михайлов АВ, Константинова НН, Пигина ТВ. Внутриматочные переливания плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни. Акушерство и гинекология. 1990;(7):41–5.
9. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
10. Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Москва, 2020.
11. Савельева ГМ, Адамян ЛВ, Курцер МА, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Коноплянников АГ, Тетрашвили НК, Михайлов АВ, Филиппов ОС. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017. 16 с.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Babović I, Plešinac S, Radojčić Z, Antonović O, Sparić R, Plećaš 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. *ClinExpObstet Gynecol.* 2015;42(6):792–6.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Harkness UF, Spinnato JA. Prevention and management of RhDisoimmunization. *ClinPerinatol.* 2004;31(4):721–42, vi. doi:10.1016/j.clp.2004.06.005.
25. Hensleigh PA, Cann H. Rh sensitization after genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1981;58(1):136.
26. Hill LM, Platt LD, Kellogg B. Rh sensitization after genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1980;56(4):459–61.
27. 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.
28. 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.

29. 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]. *GinecolObstet Mex.* 2010;78(8):410–7.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. *Immunology.* 1975;28(2):349–57.
36. 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.
37. Spychalska J, Uhrynowska 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.
38. UK Blood Transfusion Services. *Guidelines for the Blood Transfusion Service.* 8th ed. London: TSO; 2013.
39. 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.

Методология разработки протокола.

В рекомендациях данного клинического протокола все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

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

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для лечебных и профилактических вмешательств:

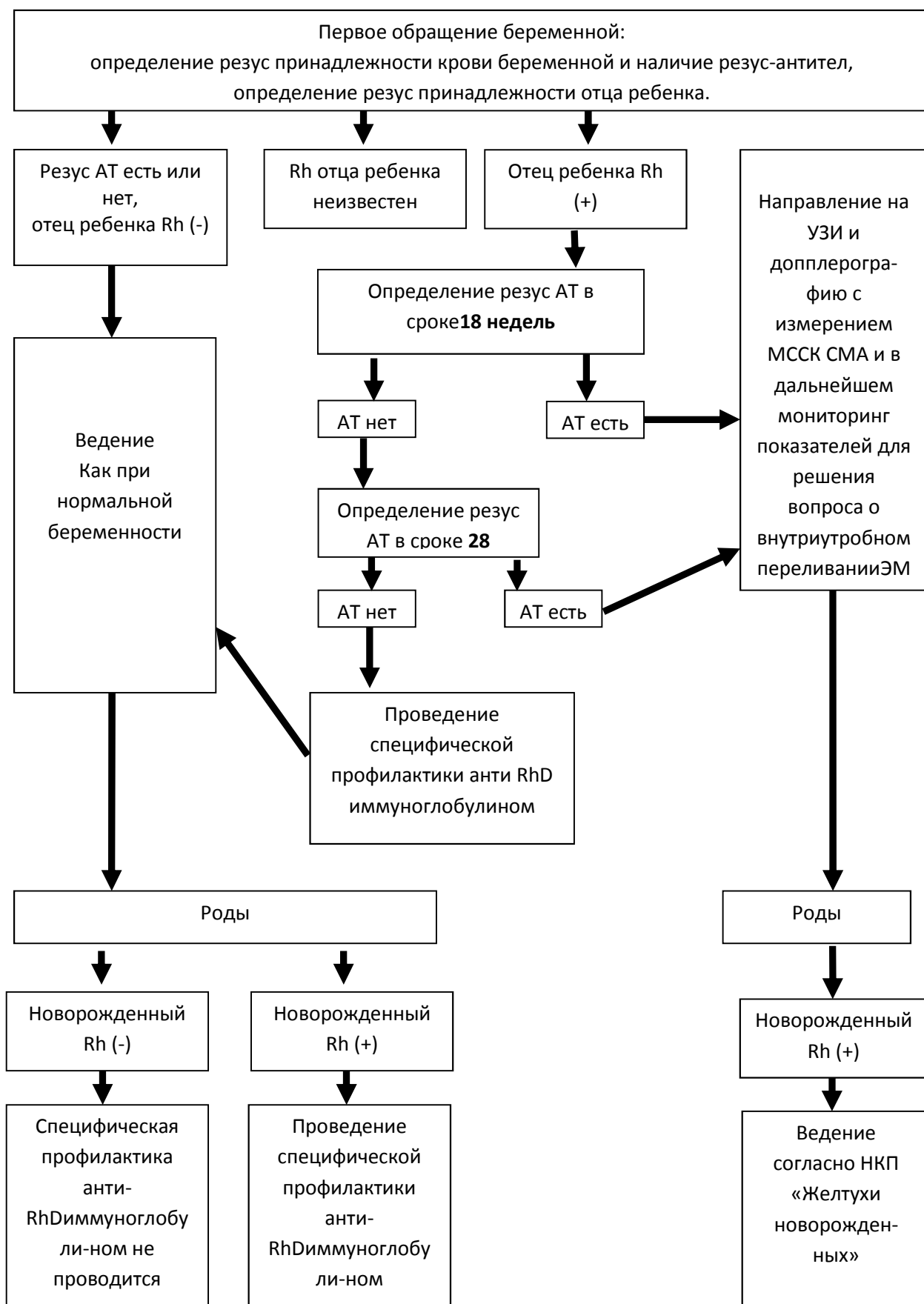
УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для диагностических, лечебных и профилактических вмешательств:

УУР	Расшифровка
A	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 2. Алгоритм действий при резус-несовместимости.



Дополнительное профилактическое введение антирезусного иммуноглобулина при наличии факторов риска (сенсibiliзирующих событий) при данной беременности.

Сроки беременности	Факторы риска сенсibiliзации (сенсibiliзирующие события) при данной беременности	Доза антирезусного иммуноглобулина
До и включая 12 неделю беременности	<ul style="list-style-type: none"> Самопроизвольный выкидыш* Искусственное прерывание* беременности Внематочная беременность Биопсия ворсин хориона 	250 МЕ (50 мкг)** (625 МЕ (125 мкг) при многоплодии и факторе риска сенсibiliзации)
	<p><i>*вводить иммуноглобулин только при прервавшейся маточной или внематочной беременности (не вводить при кровотечении и продолжающейся беременности, например, при угрозе выкидыша)</i></p> <p><i>**доза 250 МЕ иммуноглобулина (минидоза) является достаточной для предотвращения иммунизации при ФМТ объемом в 2,5 мл фетальных эритроцитов (5 мл цельной крови плода): в среднем 1,0 мл резус-положительных эритроцитов или 2,0 мл цельной резус-положительной крови плода нейтрализуется примерно 100 МЕ антирезусного иммуноглобулина</i></p>	
После 12-й недели беременности	<ul style="list-style-type: none"> Наружный поворот плода на головку (попытка или выполненный) Самопроизвольный выкидыш или искусственное прерывание беременности 	625 МЕ (125 мкг)
	<ul style="list-style-type: none"> Биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез* Травма живота* Дородовое кровотечение после 20-й недели беременности, обусловленное ПОНРП или предлежанием плаценты*^a 	625 МЕ (125 мкг) в/м + дополнительная доза после определения величины ФМТ тестом Клейхауэра ИЛИ 1250 МЕ (250 мкг) в/м однократно при отсутствии возможности проведения теста Клейхауэра
<p><i>*Это факторы риска массивной ФМТ, при которых могут потребоваться дополнительные дозы иммуноглобулина</i></p> <p><i>^a В случае повторных вагинальных кровотечений после 20-й недели беременности вводить антирезус-иммуноглобулин не чаще чем через каждые 6 недель: 625 МЕ (125 мкг) + дополнительно по данным ФМТ, а при невозможности определения ФМТ - по 1250 МЕ (250 мкг).</i></p>		

Соотношение МЕ к мкг активного вещества антирезусного иммуноглобулина

МЕ	мкг
100	20
250	50
625	125
1250	250
1500	300

Техника ЭМОЛТ.

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

Внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ 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.

При выраженной отечной форме ГБП переливание ЭМОЛТ 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 ЭМОЛТ 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.

По окончании переливания расчетного объема ЭМОЛТ 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.

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Медицинское вмешательство – выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций.

1. Я, _____ (Ф.И.О. пациента)
« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный(ая) по адресу

_____, даю
(адрес места жительства (пребывания) пациента либо его законного представителя)

информированное согласие на предстоящее медицинское вмешательство в _____

(наименование медицинского учреждения)

2. В доступной для меня форме мне разъяснены возможные методы и варианты предстоящих медицинских вмешательств, их последствия, необходимость, цель и ожидаемые результаты предстоящего обследования, диагностики и/или лечения, в том числе вероятность развития осложнений, а также последствия отказа от медицинского вмешательства.

3. Я проинформирован, что точно предсказать результат и исход медицинского вмешательства невозможно. Я понимаю, что любое лечение или операция сопряжены с риском для жизни и могут привести к временной или постоянной, частичной или полной нетрудоспособности. Никакие гарантии относительно результатов медицинского вмешательства не предоставляются.

4. Я понимаю, что в процессе диагностических, лечебных и иных вариантов медицинских вмешательств могут возникнуть непредвиденные экстренные обстоятельства и осложнения, при которых я буду не в состоянии дать согласие на проведение необходимых экстренных действий (повторных операций или процедур). В таких ситуациях ход медицинского вмешательства может быть изменен врачами по их усмотрению.

5. Я знаю, что в целях максимальной эффективности предстоящего медицинского вмешательства я обязан поставить врача в известность о всех проблемах, связанных с моим здоровьем, наследственностью, в том числе об аллергических проявлениях, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов и продуктов питания, а также о курении табака, употреблении алкоголя, наркотических или токсических препаратов.

6. Я понимаю, что при проведении хирургического вмешательства возможна потеря крови и может возникнуть необходимость в переливании донорской крови или ее компонентов, на что я даю добровольное согласие. Я получил разъяснения от лечащего врача о цели переливания крови или ее компонентов, необходимости переливания, характере и особенностях процедуры, возможных последствиях, в случае развития

которых я согласен на проведение всех нужных лечебных мероприятий. Я извещен о вероятном течении заболевания при отказе от переливания крови и ее компонентов.

7. Я согласен на запись моего лечебно-диагностического процесса на любые информационные носители, с использованием любых технических средств, а также на взятие у меня в диагностических и лечебных целях образцов биологических материалов, в том числе клеток, тканей, биологических жидкостей.

8. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи или потребовать его (их) прекращения, мне также разъяснены возможные последствия такого отказа.

9. В доступной для меня форме мне разъяснена возможность получения бесплатной медицинской помощи соответствующих видов в рамках ежегодной программы, в том числе территориальной, государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

10. Я разрешаю предоставлять информацию о моей болезни, прогнозе и лечении только:

(доверенные лица)

11. Я ознакомлен со всеми пунктами настоящего документа, они мне понятны, о чем свидетельствует моя подпись ниже.

Подпись

Дата «__» _____ г.

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 антиRhD иммуноглобулин, так как Ваш ребенок тоже резус-отрицательный, и резус-иммунизация в Вашем случае не случится.

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

После родов будет проведено определение резус-фактора Вашего ребенка и, в случае, если он резус-положительный, а у Вас нет резус-изоиммунизации, Вам повторно будет Рекомендуются внутримышечное введение антирезусного иммуноглобулина.

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 Рекомендуются дополнительное внутримышечное введение антирезусного иммуноглобулина. Вы можете задать все интересующие Вас вопросы врачу, ведущему Вашу беременность.

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

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

Вам объяснят особенности Вашего случая и возможные риски, как от проведения процедуры переливания крови плоду, так и от выжидательной тактики. Вопросы, связанные со сроками родоразрешения, решаются в зависимости от состояния плода и акушерской ситуации.