Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «12» июня 2025 года
Протокол №232

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ИЗОСЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ КРОВИ МАТЕРИ И ПЛОДА

I ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	**Название**
O36.0	Резус-иммунизация, требующая предоставления медицинской помощи матери.
O36.1	Другие формы иммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери.
O36.2	Водянка плода, требующая предоставления медицинской помощи матери

2.2 Дата разработки протокола: 2014 год (пересмотр 2023 год).

2.3 Сокращения, используемые в протоколе:

HBSAg	поверхностный антиген вируса гепатита В, «австралийский» антиген)
АВ0	система групп крови человека
В/в	внутривенно
В/м	внутримышечно
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВПК	внутриутробное переливание крови
ГБН	гемолитическая болезнь новорожденного
ГБП	гемолитическая болезнь плода
ИПД	инвазивная пренатальная диагностика
КТГ	кардиотокография
МППК	маточно – плодово – плацентарный кровоток
ОЗПК	операция заменного переливания крови

ПССК	пиковая систолическая скорость кровотока
СМА	средне – мозговая артерия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФМТ	фето – материнская трансфузия
ЭКГ	электрокардиограмма
Ig	иммуноглобулин
МоМ	английская аббревиатура термина “multiple of median”, отражает степень отклонения показателя от среднего значения (медианы)
Rh (D)	резус D

1.4 Пользователи протокола: акушеры-гинекологи.

1.5 Категория пациентов: беременные, роженицы и родильницы.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Соотношение уровней доказательности и градаций рекомендаций, разработанные Оксфордским Центром доказательной медицины [1]

Уровни доказательности		**Градации рекомендаций**
Систематический обзор, клинические исследования, отдельное клиническое исследование	I	A
Систематический обзор когортных исследований, или отдельное когортное исследование	II	B
Исследование типа "случай-контроль" (отдельное, либо систематический обзор нескольких)	III	B
Описание серии случаев, низкокачественные когортные исследования	IV	C
Мнение экспертов без точной критической оценки	V	D

Шотландская межвузовская сеть руководящих принципов. Руководство для разработчиков. Краткое справочное руководство. Ноябрь 2015.

1.7 Определение:

Изосерологическая несовместимость крови матери и плода[5] – гуморальный иммунный ответ резус – отрицательной матери на эритроцитарные антигены резус-положительного плода, при котором образуются антирезусные антитела.

Изоиммунизация[2,5] – процесс образования аллоиммунных антиэритроцитарных антител к антигенам эритроцитов, отсутствующих у данного пациента. Эти антитела вызывают гемолиз эритроцитов, что приводит к гемолитической болезни плода и новорождённых.

Резус-изоиммунизация, в основном, развивается при несовместимости крови матери и плода по антигену RhD. Также ГБП может развиться при несовместимости крови матери и плода по антигенам C, c, E, e и др [4,5].

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного [5] – заболевание, характеризующееся гемолизом эритроцитов плода и новорожденного под воздействием антиэритроцитарных антител матери, проникающих в кровоток плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов, гипербилирубинемии.

Внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия плоду [5] – терапевтический кордоцентез с внутрисосудистым переливанием отмытых лейкофильтрованных облученных эритроцитов О (I) первой группы, Rh (-) отрицательным фактором крови в сроке беременности до 34 недель.

1.8 Клиническая классификация:

Клиническая классификация изосерологической несовместимость крови матери и плода [1 - 3]:

По срокам реализации:

- Гемолитическая болезнь плода;
- Гемолитическая болезнь новорожденного.

По виду конфликта:

- При несовместимости эритроцитов матери и плода по системе Резус;
- При несовместимости по системе АВ0 (групповая несовместимость);
- При несовместимости по редким системам крови.

По клиническим проявлениям выделяют следующие формы ГБН:

- Анемическая (анемия без желтухи и водянки);
- Желтушная (анемия с желтухой);
- Отёчная (тяжелая анемия с водянкой). Наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма гемолитической болезни новорождённого;
- Осложнённая (ядерная желтуха – билирубиновая интоксикация, энцефалопатия, синдром сгущения желчи, геморрагический синдром; поражение почек, надпочечников и др.).

Клинические 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 < 0.84МоМ). Легкая анемия

свидетельство начала гемолиза эритроцитов плода на более поздних сроках гестации.

- **Умеренно тяжелая анемия** – дефицит гемоглобина 20-70 г/л (Hb 0.65 < МоМ).
- **Тяжелая анемия** – дефицит гемоглобина более 70 г/л (Hb < 0.55МоМ).

Клинические классификация ГБП по формам:

- **Анемическая**;
- **Отёчная** (тяжелая анемия с водянкой).

Осложнения резус конфликтной беременности:

- Инвалидизация новорожденных;
- Мертворождение;
- Преждевременные роды.

Риски резус конфликтной беременности :

- Для плода: недоношенность, инфицирование, отёчная форма ГБП;
- Для беременной: кровотечение, преждевременные роды, хориоамнионит.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы:

- снижение интенсивности шевелений в **случаях тяжелой анемии и водянки плода**, что является признаком снижения двигательной активности плода на фоне развившейся сердечной недостаточности.

При указании в анамнезе на [13,15,18]:

- самопроизвольное прерывание беременности после 7 недели беременности;
- аборты (медицинские, медикаментозные);
- внематочная беременность;
- угрожающий аборт с кровотечением;
- пузырный занос;
- антенатальное кровотечение;
- необъяснимая (неиммунная) водянка плода в анамнезе.антенатальная гибель плода, мертворождение, смерть детей от гемолитической болезни у пациенток с резус-сенсибилизацией в предыдущих беременностях;
- особенности родоразрешения (кесарево сечение, ручное обследование полости матки, ручное отделение плаценты и выделение

последа, акушерские щипцы, поворот плода на головку при тазовом предлежании);

- выявление антиэритроцитарных антител в сроке до 12 недель беременности;
- раннее появление признаков ГБП и тяжесть ГБН, особенности лечения ГБН (заменное переливание крови, трансфузия компонентов крови, инфузионная терапия, фототерапия, внутриутробная гемотрансфузия плоду в предыдущую беременность);
- гемотрансфузия в анамнезе без учета резус-принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью;
- инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (биопсия ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, амниодренирование, интраамниальное внедрение шунта, эмбриоредукция, лазерная коагуляция сосудистых анастомозов при синдроме трансфузии монохориальных близнецов) в данную беременность;
- закрытая травма брюшной полости в данную беременность;
- антенатальная гибель плода в данную беременность;
- ретрохориальная/ плацентарная гематома в данную беременность.

Физикальное обследование: без особенностей.

Основные лабораторные исследования [4- 8,13,18,19]:

- **Определение группы крови и резус принадлежности беременной:** резус отрицательная принадлежность крови.
- **Определение группы крови и резус принадлежности крови супруга/биологического отца плода**: резус положительная принадлежность крови.
- **Определение в крови беременной наличия антител, их титр:**

✓ обнаружение в крови беременной анти Rh-антител, что свидетельствует о сенсибилизации организма (качественно и количественно);

ВАЖНО!
При обнаружении в крови беременной анти Rh-антител обеспечить контроль – **1 раз в месяц!**

ВАЖНО!
Величина титра антител **не может быть** достоверным показателем тяжести заболевания плода, а является указанием лишь на возможность развития гемолитической болезни и на необходимость проведения других лечебно-профилактических мероприятий! (УД II/B) [4]

Дополнительные лабораторные исследования [4- 8,13,18,19]:

- **Определение RhD гена плода (**в сроке беременности 11 $^{+0}$ недель (УД I/A)[4-6,9,12,14,19] выявление (**Показание:** резус сенсибилизированные беременные):
  - ✓ резус отрицательная принадлежность крови плода

ВАЖНО!
При определении резус(D)-отрицательной принадлежности крови плода дальнейшее медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи осуществляется без риска развития резус(D)-иммунизации или ГБП и ГБН (как при физиологической беременности)!

  - ✓ резус(D)-положительная принадлежность плода

ВАЖНО!
При определении резус(D)-положительной принадлежности крови плода оценивается риск развития гемолитической болезни плода, своевременно проводятся диагностические мероприятия! (УД 1/A) [4,9]

Неинвазивное типирование Rh (D) гена плода в первом триместре используется для предотвращения рутинного введения анти-Rh (D) иммуноглобулина во время беременности.

ВАЖНО!
При отсутствии возможности определение RhD гена плода медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи осуществляется как при беременности резус(D)-положительным плодом [5-8]

- **Идентификация антиэритроцитарных антител с определением их субклассов** IgG1, IgG3**и концентрации** [6,16,19] (венозная кровь, метод реакции агглютинации)**:** риск гемолиза высокой степени.

- **Фенотипирование антигенного состава крови** обоих супругов (антигены C, E, Kell и другим системам крови) [5,7,10,16,19] (венозная кровь, метод реакции агглютинации)**:** иммуноконфликт по нескольким антигенам.

- **Тест Клейхауэра-Бетке (Kleihauer-Betke)** (УД III/B)[3,4,6,12,13] (определение количества ФМТ в крови матери методом световой микроскопии)**:** наличие фетально-материнской трансфузии. .

Показание: резус – отрицательная беременность.

- **Исследование крови плода** (УД I/A)[4-13] снижение:
  - ✓ гемоглобина плода – менее 20 г/л;
  - ✓ гематокрита плода – менее 30%.

Нормативные показатели Hb и Ht у плода в различные сроки гестации представлены в Таблице 1.

Таблица 1 Показатели гемоглобина и гематокрита у здоровых плодов[13]:

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

Основные инструментальные исследования[5,13, 16,17,18,19]**:**

<u>УЗИ плода:</u>

увеличение толщины плаценты, многоводие, гепато – спленомегалия плода, асцит, гидроторакс, гидроперикард, подкожный отек (двойной контур).

ВАЖНО!

Асцит и анасарка являются запоздалой диагностикой тяжелого течения гемолитической болезни плода!

УЗИ плода иммуноконфликтным беременным проводится в следующие сроки беременности:

- ✓ начиная с 18 – недель;
- ✓ далее 1 раз в месяц;
- ✓ непосредственно перед родоразрешением.

У каждой беременной сроки повторных УЗИ сканирований назначаются индивидуально. При необходимости интервал между исследованиями сокращается до 1 – 2 недель, а при тяжелых формах заболевания – до 1–3 дней.

Допплерометрия МППК и СМА (УД I/A) [5,7,8,11,12,16,17]**:** увеличение максимальной скорости кровотока в СМА, выраженной в МоМ, 1,5 и более с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у

плода гипердинамического типа кровообращения, характерного для тяжелой анемии, требующей вмешательства в течение беременности (Рис. 1).

Динамический контроль допплерометрии с оценкой ПССК в СМА плода 1 раз в 14 дней с 18–20 недель до родоразрешения[5, 16,17-19] показан при:

✓ выявлении анти-D антител и резус(D)-положительной принадлежности крови плода по данным наличия RHD гена плода;

✓ неопределенной резус(D)-принадлежности крови плода.

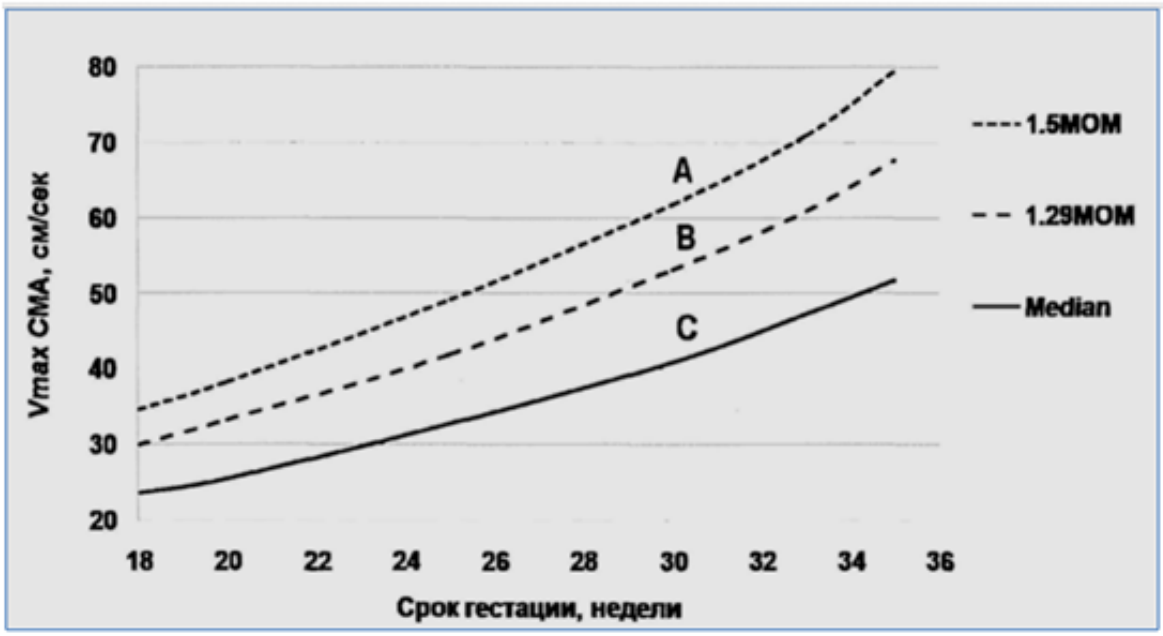


Рисунок 1. Оценка степени выраженности анемии плода в зависимости от максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода и срока беременности.

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

Алгоритм действий в зависимости от ПССК в СМА[5,6,7,16]:

- **ПССК в СМА в зоне «С»:**

✓ мониторинг допплера исследования каждые 2 недели;

✓ с 36 недели беременности показана комплексная оценка состояния плода (КТГ и допплерометрия кровотока в артерии пуповины и СМА) 1 раз в неделю;

✓ родоразрешение в соответствие с акушерской ситуацией в сроке беременности 38/+ недель;

- **ПССК в СМА в зоне «В»:**

✓ мониторинг допплера 1 раз в неделю;

✓ с 36 недели беременности показана комплексная оценка состояния плода (КТГ и допплерометрия МППК и СМА) каждые 2 – 3 дня;

✓ родоразрешение согласно акушерской ситуацией в зависимости от предшествующего анамнеза, связанного с ГБН, предпочтительно в сроке беременности 37 – 38 недель;

- **ПССК СМА в зоне «А»:**

В зависимости от срока беременности:

✓ срок гестации менее 34 недель (начиная с 24 недель, в более ранние сроки - по показаниям) – кордоцентез и последующая внутриутробная гемотрансфузия отмытых лейкофильтрованных облученных эритроцитов О (I) Rh (-) отрицательной принадлежности крови;

✓ срок гестации более 34 – 36 недель – родоразрешение.

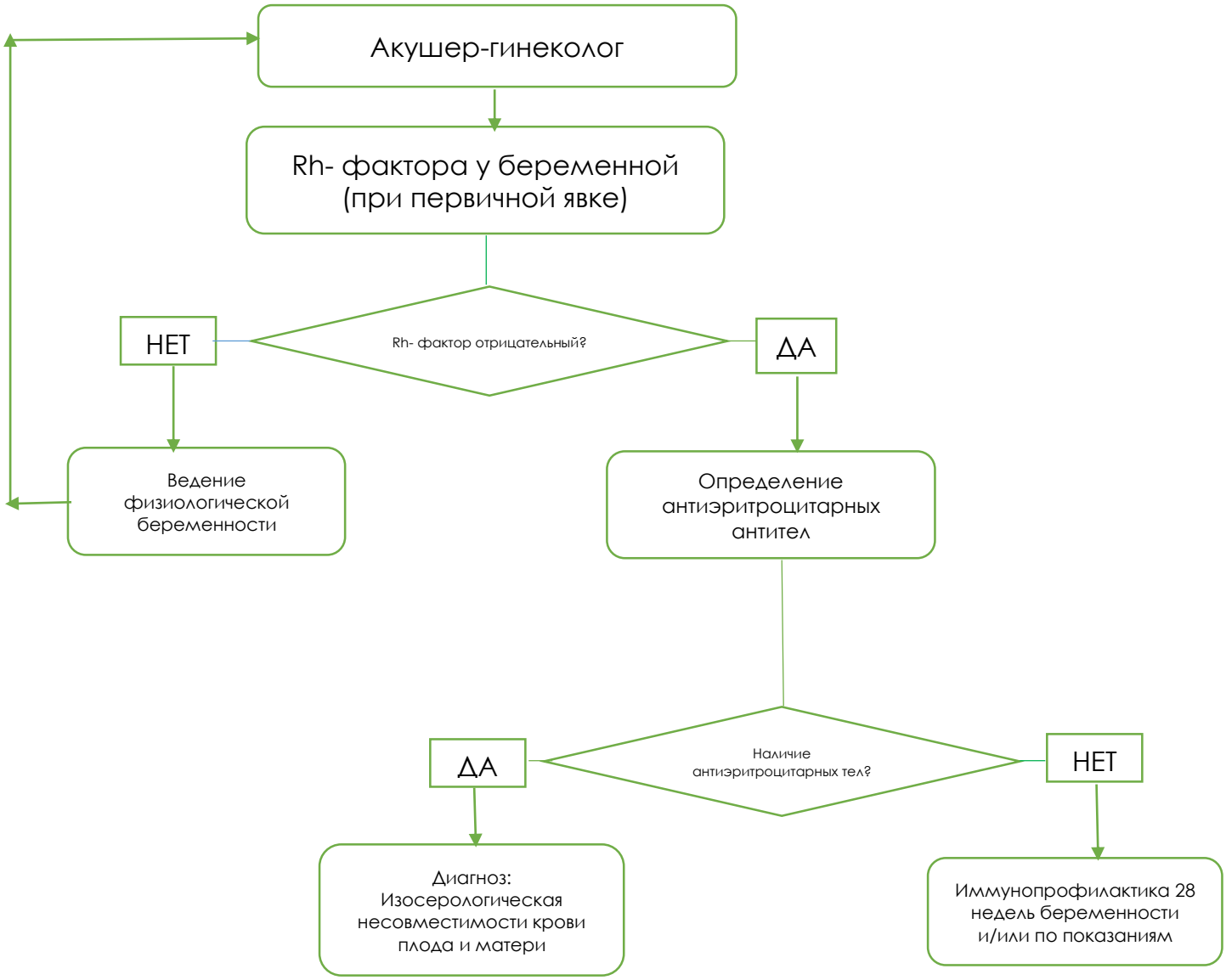
Кардиотокография:

✓ при среднетяжёлой и тяжёлой формах ГБП – монотонный ритм;

✓ при отёчной форме ГБП – «синусоидальный» ритм.

Показания для консультации специалистов: нет.

2.2 Диагностический алгоритм [3, 10, 11]:



Мониторинг антител – 1 раз в месяц;
УЗИ плода – 1 раз в месяц;
Измерение ПССК в СМА – 1 раз в в 2 недели

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных диагностических исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Неимунная водянка плода	Водянка плода	Анамнез	ГБН в акушерском анамнезе беременной
		Определение группы крови и резус принадлежности беременной	Резус-отрицательная принадлежность крови
		Определение антирезусных антител	Наличие антиэритроцитарных антител
Внутриутробная анемия одного из плодов при фето – фетальном трансфузионном синдроме при многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации	Водянка одного из плодов	Анамнез	ГБН в акушерском анамнезе беременной
		Определение группы крови и резус принадлежности беременной	Резус-отрицательная принадлежность крови
		Определение антирезусных антител	Наличие антиэритроцитарных антител
Другие виды внутриутробной анемии плода, обусловленные инфекциями (ЦМВ, парвовирус и тд)	Допплерометрия: ускорение кровотока в СМА	Анамнез	ГБН в акушерском анамнезе беременной
		Определение группы крови и резус принадлежности беременной , антиэритроцитарных антител.	Резус-отрицательная принадлежность крови
		ПЦР на инфекции.	Наличие антиэритроцитарных антител

III. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Формирование групп риска резус отрицательных беременных.

Тактика ведения беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови зависит от группы риска:

I группа риска: Беременные с резус отрицательной принадлежностью крови без титра антител.

II группа риска: Беременные с резус отрицательной принадлежностью крови с титром антител без признаков ГБП.

III группа риска: Беременные с резус отрицательной принадлежностью крови с титром антител с признаками ГБП.

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общий.

Диета: без ограничений, с учетом сопутствующей экстрагенитальной патологии**.**

Профилактические мероприятия [4,5,6,13,16]

Основные цели профилактических мероприятий:

- ✓ профилактика сенсибилизации к Rh(D) (специфическая и неспецифическая);
- ✓ формирование групп риска сенсибилизированных беременных, исходя из данных анамнеза, показателя антирезусных антител и данных дообследования;
- ✓ своевременная диагностика ГБП;
- ✓ своевременное направление на лечение или родоразрешение в стационар.

Практические рекомендации: **Меры по предотвращению сенсибилизации к Rh(D)** (УД II|/B) [4,5,6,8,13,19,23]	
Первый приоритет:	● **Определение антирезусных антител** на ранних сроках беременности: ✓ при 1-м визите (при постановке на «Д» учет); ✓ далее контроль в динамике 1 раз в 4 недели. **NB!** Более частое определение анти-Rh-антител нецелесообразно! ● **Определение резус-фактора новорожденного** в пуповинной крови е резус(D)-отрицательных родильниц ● **Профилактика резус-изоиммунизации** (УД I|/A)**:**

	в первые 72 часа после родов антирезус Rho[D] иммуноглобулином человека в послеродовом периоде **резус иммунизированной родильнице** при рождении резус положительного новорожденного.
Второй приоритет:	**Профилактика резус-изоиммунизации**: ✓ при отсутствии антирезусных антител резус отрицательной беременной показана в дозе, согласно инструкции к препарату (1250 – 1500 МЕ – 250 – 300 мкг), внутримышечно в 28-34 недели беременности. **NB!** После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител! (1B) [4, 8, 13] ✓ при неблагоприятном завершении беременности и отсутствии антирезусных антител (после хирургического аборта более 12 недель беременности, выкидыша, внематочной беременности, пузырного заноса, неразвивающейся беременности, антенатальной гибели плода); ✓ после кровотечения, травмы живота во время беременности и/или гибели плода, после лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме трансфузии близнецов (TTTS) во втором или третьем триместре беременности.
Низкий приоритет:	✓ **Профилактика резус-изоиммунизации** : ✓ после инвазивной пренатальной диагностики (625 МЕ (125 мкг); ✓ при наружном повороте плода (500 МЕ; 100 мкг). ✓ Перед медикаментозным абортом пациенткам с неизвестным резус-фактором рекомендуется проводить резус-тестирование, при наличии показаний следует вводить резус-иммуноглобулин. В ситуациях, когда резус-фактор и введение резус-иммуноглобулина недоступны или могут значительно отсрочить медикаментозный аборт, рекомендуется совместное принятие решений, чтобы пациентки могли сделать осознанный выбор в отношении лечения.

Неспецифическая профилактика [13]:

- Сохранение первой и последующих беременностей у женщин с резус – отрицательной принадлежностью крови.
- На этапе стационара – предотвращение переливания любых препаратов компонентов донорской крови пациенткам с резус отрицательной принадлежностью без учета резус-принадлежности крови донора.

3.2 Медикаментозное лечение:

ВАЖНО!
Профилактические мероприятия являются гарантией предупреждения рождения детей с ГБ.

ВАЖНО!
Введение анти-Д иммуноглобулина снижает число сенсибилизированных женщин.

Специфическая профилактика [4,5,6,7,11,13,18]:

Введение анти-резус Rho (D) иммуноглобулина пациенткам с резус-отрицательной кровью без явлений сенсибилизации в соответствии с показаниями согласно Таблицы 2.

Таблица 2 Показания к специфической профилактике анти-резус Rho (D) иммуноглобулином

	Показания	**Дозировка анти-резус Rho (D) иммуноглобулина**
1.	**Планово**:	
1)	Отсутствие резус-изоиммунизации беременной	Внутримышечно введение в сроке 28 – 34 недели одной дозы анти-Rh(D) – иммуноглобулина в дозе: 1250 – 1500 МЕ – 250 – 300 мкг (УД А/I)[4,5,13,18]
2)	При отсутствии резус-иммунизации родильницы и рождении резус-положительного ребенка	Внутримышечно введение родильнице **в течение 72 часов после родов** одной дозы анти-Rh(D) – иммуноглобулина в дозе: 1250 – 1500 МЕ – 250 – 300 мкг. (УД А/ I)[4,5,13]

2.	**Дополнительно:**	
1)	После проведения следующих инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности (УД II/B): ✓ ИПД (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез); ✓ акушерские кровотечения на любом сроке; ✓ цервикальный серкляж; ✓ повороты плода на головку при тазовом предлежании; ✓ состояния после перенесенной абдоминальной травмы во время беременности; ✓ при внутриматочных процедурах (амниодренирование, внедрение шунта, эмбриоредукция, после лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме трансфузии монохориальных близнецов).	Внутримышечно введение в зависимости от срока беременности (УД II/B) [5,6,13]: ✓ I триместр – 625 МЕ (125 мкг); ✓ II и III триместры – 1250 - 1500 МЕ (250 – 300 мкг)
2)	✓ При неудачном завершении беременности: внематочной беременности, медикаментозном, инструментальном прерывании беременности; ✓ самопроизвольном и медицинском прерывании беременности; ✓ трофобластической болезни; антенатальной гибели плода	1250 – 1500 МЕ (250 – 300 мкг) (УД II/B) [5,6,13]
3)	✓ Объем ФМТ (расчет методом Клейхауэра-Бетке)	В зависимости от объема ФМТ: ✓ не более 25 мл – 1500 МЕ (300 мкг); ✓ 25–50 мл – 3 000 МЕ (600 мкг) (УД II/B) [5,6,13]
4)	✓ отслойка плаценты, ручного обследования послеродовой матки и операции кесарева сечения,	Двойная дозировка: 2500 – 3000 МЕ (500 – 600 мкг) (УД II/B) [5,6,13]

	сопровождающегося массивной кровопотерей (при отсутствии технической возможности определить объем ФМТ методом Клейхауэра-Бетке)	

ВАЖНО!

Показано введение антирезус Rho[D] иммуноглобулина человека в период до 10-х суток послеродового периода, если специфическая профилактика иммуноглобулином человека антирезус Rho[D] не была проведена[13]!

ВАЖНО!

Проведение специфической профилактики по дополнительным показаниям на сроках ранее 28 недель беременности не исключает планового введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в сроке 28 – 34 недели беременности в дозе 1250 – 1500 МЕ – 250 – 300 мкг)!

ВАЖНО!

После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течении последующих 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител, что **не требует** каких либо действий со стороны врача и проведение скрининговых исследований, ввиду **ложно-положительных** результатов, делает нецелесообразными (УД 4/С) [4]!

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	**МНН лекарственного средства**	**Способ применения**	**Уровень доказательности**
Иммуноглобулин	Анти-D иммуноглобулин человека (human anti-D immunoglobulin)	В/м, однократно, дозировка в зависимости от показаний в соответствии с Таблицей 2	УД А/I [4,5,7,8,11,13]

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Неспецифическая профилактика [1-13]:

- Сохранение первой и последующих беременностей у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;
- После ВПК продолжить динамический мониторинг за состоянием плода по допплеру ПССК в СМА и УЗИ;
- Родильницы и новорожденные перенесшие ВПК через 6 месяцев после родоразрешения обследуются на наличие вирусов гепатитов (HBSAg, Анти HCV), ВИЧ.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- отсутствие тяжелых форм ГБП;
- возможность пролонгирования беременности до более зрелого гестационного возраста плода и рождение жизнеспособных новорожденных;
- неосложненное течение адаптационного периода у новорожденных (отсутствие тяжелой формы ГБН, РДС);
- улучшение перинатальных исходов, выживаемость новорожденных, снижение перинатальной смертности.

IV. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации;

Плановая госпитализация проводится в зависимости от группы риска беременной:

- ✓ **I группа риска**: Беременные с резус отрицательной принадлежностью крови без титра антител – **с началом родовой деятельности;**
- ✓ **II группа риска:** Беременные с резус отрицательной принадлежностью крови с титром антител без признаков ГБП (УЗ маркеры и допплера ГБП отрицательные) **– не позднее 37 – 38 недель беременности** [8,11]
- ✓ **III группа риска**: Беременные с резус отрицательной принадлежностью с титром антител с признаками ГБП (УЗ маркеры и допплера ГБП положительные – увеличение максимальной скорости кровотока в СМА, выраженной в МоМ – 1,5 и выше) – **вне зависимости от срока беременности.**

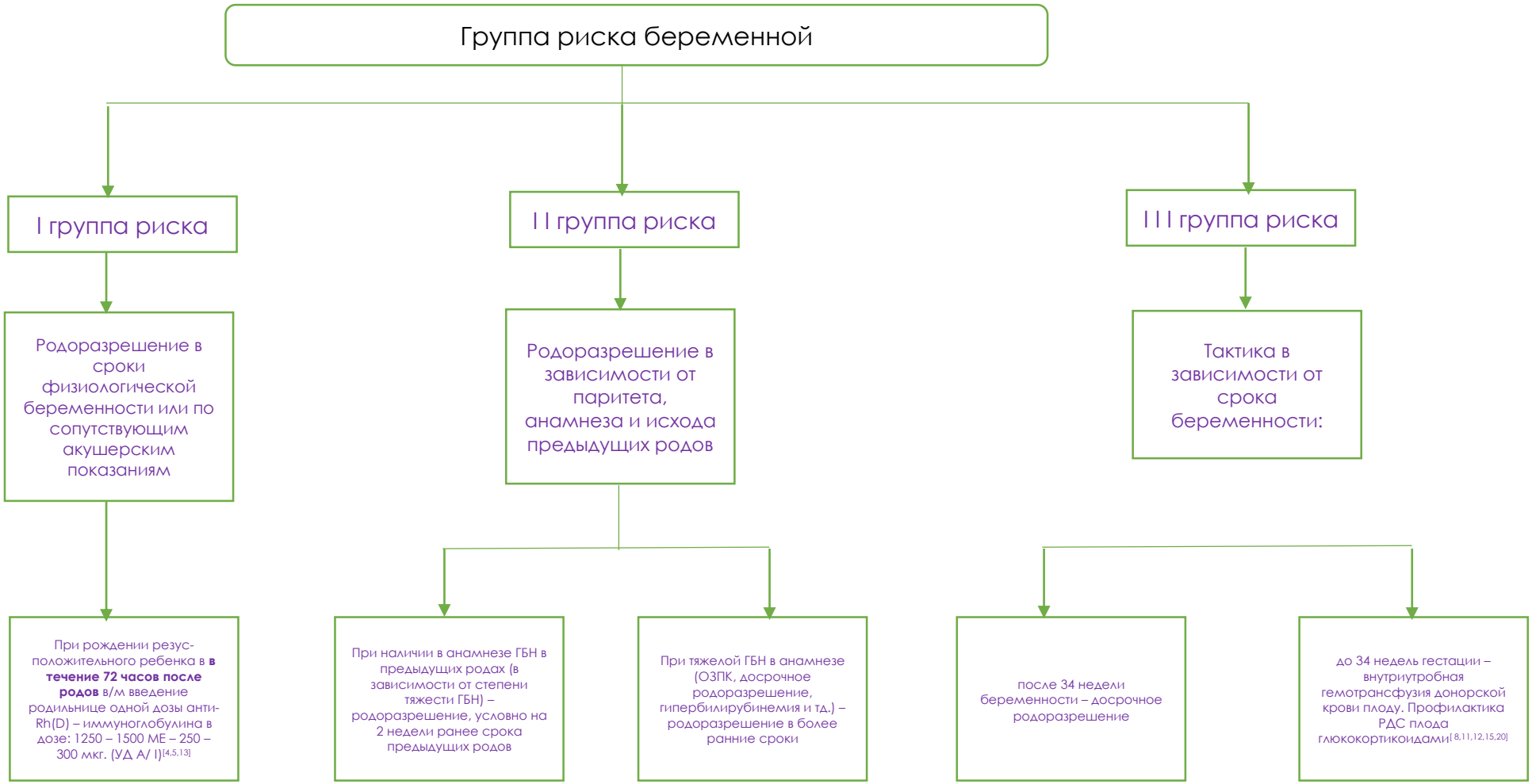
4.2 Показания для экстренной госпитализации.

- Увеличение максимальной скорости кровотока в СМА, выраженной в МоМ 1,5 и выше (по данным допплерометрии).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Алгоритм принятия решений в зависимости от группы риска беременной



5.2 Немедикаментозное лечение

Режим: общий.

Диета: без ограничений.

Основные цели лечения в условиях стационара:

- Пролонгирование беременности до более зрелого гестационного возраста плода и рождение жизнеспособных новорожденных;
- Улучшение перинатальных исходов:

✓ Снижение перинатальной смертности путем решения вопроса тактики дальнейшего ведения беременности:

внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия донорской крови плоду – в сроке до 34 недель беременности;

родоразрешение (подготовка родовых путей к родам или оперативное родоразрешение) – при сроке более 34 недель беременности.

✓ профилактика РДС плода глюкокортикоидами в случае срока гестации до 34 недель[8,11,12,15,20].

5.3 Медикаментозное лечение:

Специфическая профилактика (смотрите пункт 3.2 настоящего клинического протокола).

Гормональная терапия с целью профилактики РДС плода глюкокортикоидами[8,11,12,15,20]:

Глюкокортикостероиды:

- дексаметазон.
- бетаметазон.

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	**МНН лекарственного средства**	**Способ применения**	**Уровень доказательности**
Иммуноглобулин	Анти-D иммуноглобулин человека (human anti-D immunoglobulin)	В/м, однократно, дозировка в зависимости от показаний в соответствии с Таблицей 2	УД A/I [4,5,7,8,11,13]

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	**МНН лекарственного средства**	**Способ применения**	**Уровень доказательности**

Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	4-кратное введение по 6 мг в/м через каждые 12 ч. Курс: 2 дня	УД В [8,11,12,15,20]
	Бетаметазон	2-кратное введение по 12 мг в/в через каждые 12ч. Курс: 1 день	

5.4 Хирургическое вмешательство:

Кордоцентез [5,8,12,15,16]**:**

Показания для проведения кордоцентеза:

- увеличение максимальной скорости кровотока в СМА до 1.5 МоМ и выше (данные допплерометрии)

Внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия плоду проводится с целью (УД В)[5,8,12,14,15,16]**:**

✓ повышения уровня гемоглобина и гематокрита выше критического;

✓ снижения риск развития отечной формы гемолитической болезни;

✓ обеспечения возможности пролонгирования беременности.

Показания для проведения внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии плоду:

- тяжелая анемия (Hb менее 70 г/л)

Расчет объема донорской крови для ВПК [22]**:**

Формула расчета объема донорской крови для ВПК:

$$V2 = \frac{Ht3 - Ht1}{Ht2} \times EFW \times V1$$

V2 – объем крови для предстоящего переливания (в мл);

V1 – фетоплацентарный объем крови, соответствующий данному сроку беременности (150 мл/кг);

EFW – масса плода (кг);

Ht1 – величина гематокрита плода (в %);

Ht2 – величина гематокрита донора (в %);

Ht3 – желаемая величина гематокрита плода (в %).

ВАЖНО!

Учитывая вероятный риск досрочного родоразрешения, перед ВПК проводится профилактика респираторного дистресс-синдрома кортикостероидами в течение 48 часов [8,11,12,15, 20,21]

ВАЖНО!

- Беременные перед каждой внутриутробной гемотрансфузией плоду обследуются на HBSAg, Анти HCV, ВИЧ [19]!

- Родильницы и новорожденные перенесшие ВПК через 6 месяцев после родоразрешения обследуются на наличие вирусов гепатитов (HBSAg, Анти HCV), ВИЧ [19]!

5.5. Дальнейшее ведение [14]:

- **Повторные внутриутробные гемотрансфузии** [12,15,16]: плоду определяются сроком беременности на момент предыдущего переливания, величины конечного гематокрита плода и динамики изменений МССК СМА.

- **Родоразрешение** в зависимости от акушерской ситуации:

✓ При отсутствии абсолютных показаний для оперативного родоразрешения, возможны вагинальные роды методом индукции родовой деятельности (Смотрите клинический протокол «Индукция родов»);

✓ Оперативное родоразрешение путем кесрево сечения (Смотрите клинический протокол «Кесарево сечение»).

- **Неспецифическая профилактика** [14]:

✓ Сохранение первой и последующих беременностей у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови.

✓ Проведение переливаний любых компонентов донорской крови пациенткам с резус отрицательной принадлежностью с учетом резус-принадлежности крови донора

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- Снижение скорости кровотока в СМА по данным допплерометрии СМА после ВПК.
- Пролонгирование беременности до более зрелого гестационного возраста плода и рождение жизнеспособных новорожденных.
- Неосложненное течение адаптационного периода у новорожденных (отсутствие тяжелой формы ГБН, РДС, инвалидизации).

- Улучшение перинатальных исходов, выживаемость новорожденных, снижение перинатальной смертности.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных:

1) Бапаева Гаури Биллахановна – доктор медицинских наук, профессор, акушер гинеколог высшей квалификационной категории, Корпоративный фонд «University medical center», КАД «Женское здоровье», директор КАД, главный внештатный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
2) Магзумова Гульмира Ауезхановна – акушер – гинеколог высшей квалификационной категории, врач УЗИ Корпоративного фонда «University medical center», заведующая программой «Медицина плода».
3) Касенова Зульфия Тельмановна – трансфузиолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением «Трансфузиология» Корпоративного фонда «University medical center».
4) Муканова Шолпан Насыровна – независимый медицинский эксперт, менеджер здравоохранения высшей категории, эксперт по методологии разработки клинических протоколов, начальник Отдела методологии и стандартизации бизнес процессов Департамента менеджмента качества Корпоративного фонда «University medical center».
5) Исатаева Нагима Мухамедрахимовна – кандидат медицинских наук, независимый медицинский эксперт, менеджер здравоохранения высшей категории, эксперт по методологии разработки клинических протоколов, главный менеджер Отдела методологии и стандартизации бизнес процессов Департамента менеджмента качества Корпоративного фонда «University medical center».
6) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – врач клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензент:

1) Малгаждарова Бахыт Сексенбаевна – доктор медицинских наук, профессор, акушер гинеколог высшей квалификационной категории, «Медицинский университет Астана».
2) Уразбаева Гульфайруз Галимовна – кандидат медицинских наук, Председатель правления АО «Национальный Центр акушерства и перинатологии», акушер гинеколог высшей квалификационной категории, организатор здравоохранения высшей квалификационной категории, магистр MBA по специальности «Менеджмент в здравоохранении».

3) Ан Зоя Николаевна – акушер-гинеколог высшей категории, ТОО «Ассоциация акушеры-гинекологи и неонатологи Казахстана», ГКП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области, внешний эксперт.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) Шотландская межвузовская сеть руководящих принципов. Руководство для разработчиков. Краткое справочное руководство. Ноябрь 2015
2) Obstetrics & gynecology, 5th edition. | Chichester, West Sussex : John Wiley & Sons Ltd., 2017.
3) Horvath S. et al. Society of Family Planning committee consensus on Rh testing in early pregnancy //Contraception. – 2022.
4) Prophylactic use of Rh D immunoglobulin in pregnancy care, National Blood Authority, 2021. Website: www.blood.gov.au
5) Delaney M., Matthews D.S. Hemolytic disease of fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn. Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Programme. - 2015. - Dec.5.2015(l): 146-151.
6) Visser GH, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL, FIGO Safe Motherhood & Newborn Health Committee. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. Int J Gynecol Obstet. 2021;152:144–147. https://doi.org/10.1002/ ijgo.13459
7) Management of Alloimmunization During Pregnancy, ACOG PRACTICE BULLETIN, Number 192, March 2018
8) Society of Maternal and Fetal Medicine (SMFM): Fetus at risk of anemia - diagnosis and treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. June 2015; 212(6):697-710.
9) Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review. Runkel B, Bein G, Sieben W, Sow D, Polus S, Fleer D.BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Feb 7;20(1):83. doi: 10.1186/s12884-020-2742-4.
10) Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Москва, 2020 г.
11) ACOG Practice Bulletin No.192: Management of Alloimmunization during Pregnancy. March 2018
12) Sahoo, T., Sahoo, M., Gulla, K.M. et al. Rh Alloimmunisation: Current Updates in Antenatal and Postnatal Management. Indian J Pediatr 87, 1018–1028 (2020). https://doi.org/10.1007/s12098-020-03366-0
13) Visser GH, Carlo Di Renzo G, Glob. libr. women's med., 2022 ISSN: 1756-2228; DOI 10.3843/GLOWM.418863
14) Prevention of Rh D alloimmunization. Practice Bulletin No. 181. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;130:p57–70.Fetal

middle cerebral artery Doppler to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial.
15) Dodd JM, Andersen C, Dickinson JE, Louise J, Deussen A, Grivell RM, Voto L, Kilby MD, Windrim R, Ryan G; MCA Doppler Study Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Mar;51(3):306-312. doi: 10.1002/uog.18807. Epub 2018 Feb 5.
16) Cionca O. et al. Rh incompatibility and the pregnancy outcome of Rh negative women //Obstetrica si Ginecologie. – 2019. – Т. 67. – №. 2.
17) Burki F. et al. Comparison of Middle Cerebral Artery Doppler and Cord. Blood Hemoglobin in the Diagnosis of Fetal Anemia among Rh-negative Pregnant Women //Journal of Sheikh Zayed Medical College (JSZMC). – 2022. – Т. 13. – №. 01. – С. 3-6.
18) Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient Jennifer Webb ∗, Meghan Delaney Children's National Health System, Washington, D.C., USA The George Washington University, Departments of Pediatrics & Pathology, Washington, DC, USA, 19 July 2018.
19) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ - 140/2020 «Об утверждении номенклатуры, правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 22 октября 2020 года № 21478.
20) Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane database Syst Rev. 2017; 3:CD004454.
21) Magann E.F., Haram K., Ounpraseuth S., Mortensen J.H., Spencer H.J., Morrison J.C. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96(4):395–409/
22) Carolien Zwiers, Inge van Kamp, Dick Oepkes & Enrico Lopriore. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn – review on current management and outcome Carolien Zwiers, Inge van Kamp, Dick Oepkes & Enrico Lopriore/ Expert Review of Hematology, 10:4, 337-344.
23) Society of Family Planning committee consensus on Rh testing in early pregnancy/ Sarah Horvatha,Vinita Goya, Sarah Traxler, Sarah Prager a Department of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey Medical Center, Pennsylvania b Population Research Center, University of Texas at Austin, Austin, TX, United States c Planned Parenthood Northl Central States, Saint Paul, Minnesota, United States d University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, United State/ DOI: 10.1016/j.contraception.2022.07.002.

Приложение

Неинвазивное определение резус-генотипа плода (RhD гена)

Определение RhD гена [4-6,9,12,14,19] – неинвазивное определение резус-генотипа плода в конце первого триместра беременности путем пренатального тестирования свободной ДНК плода в образцах крови матери.

Чувствительность и специфичность данного метода 98-100% [4,5,6].

Определение RhD гена в периферической крови беременной с резус отрицательной принадлежностью крови в сроке с 11^{+0} до 32 недель беременности.

Для определение RhD гена плода используется периферическая венозная кровь беременной женщины, из которой выделяется свободно циркулирующая дезоксирибонуклеиновая кислота плода.

Метод определения резус D-принадлежности крови плода выполняется только к антигену D [5,6].

Показания[4,5,6].

- ✓ в случае неизвестной принадлежности крови биологического отца ребенка.
- ✓ наличие резус положительной принадлежности крови биологического отца ребенка.

Возможность неинвазивного определения Rh-генотипа плода у резус-отрицательных беременных женщин позволяет:

- ✓ снизить затраты на ведение беременности;
- ✓ избежать многократного скринингового определения резус-антител;
- ✓ обеспечить профилактическое применение антирезусной иммунопрофилактики только при резус-положительном генотипе плода.