



УДК 618.29:612.1-07

**Л.Р. АБДРАХМАНОВА, О.А. ТОКТАРОВА, М.В. СИТАРСКАЯ, Д.М. МУСИНА**

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420101, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

## Анализ результатов ультразвукового доплерометрического исследования — кровотока в средней мозговой артерии у плода при резус-иммунизации

**Абдрахманова Лилия Рифкатовна** — кандидат медицинских наук, врач медико-генетической консультации, тел. +7-909-308-24-51, e-mail: labdrahmanova@yandex.ru

**Токтарова Ольга Александровна** — врач УЗ-диагностики, перинатальный центр, тел. +7-927-415-93-20, e-mail: takt\_olga@mail.ru

**Ситарская Марина Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач УЗ-диагностики, отделение УЗ-диагностики, тел. +7-927-430-97-29, e-mail: sitara\_07@mail.ru

**Мусина Диляра Мусавировна** — кандидат медицинских наук, врач консультативной поликлиники, тел. +7-917-264-35-82, e-mail: diljara.mm76@mail.ru

*В статье представлены результаты доплерографического исследования пиковой систолической скорости средней мозговой артерии плодов у 50 беременных с резус-иммунизацией. Допплерометрия является эффективным методом диагностики тяжелых и среднетяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного, потребовавших как внутритробного переливания крови, так и после родов.*

**Ключевые слова:** резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, доплерометрия, пиковая систолическая скорость в средней мозговой артерии.

**L.R. ABDRAKHMANOVA, O.A. TOKTAROVA, M.V. SITARSKAYA, D.M. MYSINA**

Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

## Analysis of the results of ultrasonic doppler study of blood flow in the middle cerebral artery in the fetus with Rh-immunization

**Abdrakhmanova L.R.** — Cand. Med. Sc., doctor of medical genetic consultation, tel. +7-909-308-24-51, e-mail: labdrahmanova@yandex.ru

**Toktarova O.A.** — doctor ultrasound diagnosis, perinatal center, tel. +7-927-415-93-20, e-mail: takt\_olga@mail.ru

**Sitarskaya M.V.** — Cand. Med. Sc, doctor ultrasound diagnosis, Ultrasound Department, tel. +7-927-430-97-29, e-mail: sitara\_07@mail.ru

**Mussina D.M.** — Cand. Med. Sc, Doctor of the consultative polyclinic, tel. +7-917-264-35-82, e-mail: diljara.mm76@mail.ru

*The article provides the results of Doppler studies of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery fetus of 50 pregnant women with RH-immunization. It is established that the Doppler ultrasound is an effective method for the diagnosis of severe and moderately severe forms of hemolytic disease of the fetus and newborn, requiring blood transfusion as in utero and after birth.*

**Key words:** Rhesus immunization, hemolytic disease of the fetus and newborn, Doppler peak systolic velocity in the middle cerebral artery

Допплерометрические исследования позволяют изучать кровообращение плода в динамике без применения инвазивных технологий, их использование является необходимым и в целях диагностики заболеваний плода, влияющих на гемодинамику, в т.ч. анемического синдрома [1]. УЗИ и доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода являются основным легкодоступным и наиболее информативным методом диагностики тяжести ГБП при резус-конflikте [2,3]. По Приказу МЗ России от 9 ноября 2012 г. №867 Н «Об ут-

верждении стандарта первичной медико-санитарной помощи беременным женщинам при резус-иммунизации» доплерометрическое исследование (дуплексное сканирование сосудов плода) входит в стандарты исследования беременных при иммуноконфликтной беременности [4].

**Цель работы** — сравнительная оценка показателей скорости кровотока в средней мозговой артерии (пиковой систолической скорости — ПСС) плодов у беременных с резус-иммунизацией, родивших детей с Rh(-) принадлежностью крови и

Rh(+)) принадлежностью крови и различной степенью гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБП, ГБН). Состояние потребовало консервативного лечения как без заменного переливания крови (ЗПК), так и с ЗПК и использованием инвазивных технологий — внутриутробного переливания крови (ВПК) плоду.

#### Материал и методы

Проведено ультразвуковое исследование плодов у 50 повторнобеременных с резус-иммунизацией с анализом скорости мозгового кровотока — пиковой систолической скорости (ПСС) в средней мозговой артерии (СМА) на сроке 30-34 недели беременности. Возраст беременных составил от 25 до 40 лет.

Беременные были разделены на 4 группы:

1-я группа (n-10) — беременные, с наличием титра резус-антител от 1:2 до 1:128 желатиновым методом, родившие детей с Rh(-) принадлежностью крови. Данная группа является группой контроля. В данной группе трем беременным (6%) проведено кесарево сечение по акушерским показаниям, в т.ч. рубец на матке и 7 беременных (14%) со срочными и индуцированными родами. В данную группу вошли 2 беременных, у которых в анамнезе были гемотрансфузии Rh(+) крови. Одна беременная с титром Rh антител 1:32 при двух беременностях родила детей с Rh(-) принадлежностью крови. У второй беременной при титре Rh антител 1:128 на ранних сроках неинвазивным методом — ДНК диагностикой по крови матери была определена вероятность Rh(+) принадлежность плода, но родился мальчик с Rh(-) принадлежностью крови при изосерологическом исследовании. У третьей женщины при 1 беременности была антенатальная гибель плода и при 2 последующих беременностях при титре Rh антител 1:4 — 1:16 она родила детей с Rh(-) принадлежностью крови. При последней беременности был проведен амниоцентез на сроке 20 недель с целью определения ДНК Rh фактора плода ПЦР методом по амниоцитам и определена Rh(+) принадлежность плода, но родилась девочка с Rh(-) принадлежностью крови при изосерологическом исследовании.

2-я группа (n-18) — беременные с наличием титра резус-антител от 1:4 до 1:32, родившие детей с ГБН послеродовой формы без заменного переливания крови (ЗПК). Пяти беременным проведено кесарево сечение (10%) и 13 (26%) родили самопроизвольно и после родовывызвания.

3-я группа (n-14) — беременные с наличием титра Rh антител от 1:32 до 1:128, родившие детей с ГБН и ГБП, потребовавшие ЗПК и переливание эритроцитной массы в раннем неонатальном периоде в количестве от 1 до 3. Семь беременных (14%) родили самопроизвольно и после родовывызвания и семи беременным (14%) проведено кесарево сечение. В этой группе наблюдались 2 беременные, которые отказались от инвазивных процедур кордоцентеза. У одной беременной в анамнезе при предыдущей резус-иммунизированной беременности на сроке 30 недель проведен кордоцентез и 1-кратное переливание отмытых эритроцитов, на сроке 32-33 недели беременная родоразрешена операцией кесарева сечения, но недоношенный ребенок умер на 3-и сутки в результате внутрижелудочковых кровоизлияний. При данной беременности при титре Rh антител 1:64 и полного предлежания плаценты с 18-19 недель беременной проводится лечение курантилом на протяжении беременности.

На сроке 28 недель скорость мозгового кровотока ПСС составила 48 см/с, на сроке 30 недель — 59-60 см/с, на сроке 32-33 недели ПСС 57 см/с, проведен амниоцентез и определяется ДНК диагностикой Rh(+) принадлежность плода. На сроке 37-38 недель беременная планово родоразрешается операцией кесарева сечения, рождается доношенный мальчик с Rh(+) принадлежностью крови, которому в раннем неонатальном периоде проведено переливание эритроцитной массы. Другая беременная, у которой в анамнезе 3 самопроизвольных родов, при 4 беременности при титре Rh антител 1:32 на сроке 32 недели диагностирована начавшаяся отечная форма ГБП, от инвазивной процедуры кордоцентеза и преждевременного родоразрешения беременная отказалась по религиозным взглядам. Беременность закончилась на сроке 37-38 недель кесаревым сечением при отечной форме ГБП, ребенок умер в 1 час после операции. При данной пятой беременности при титре Rh антител 1:32 проведено 2 курса плазмафереза, по УЗИ плода и плаценты признаков тяжелой формы ГБП не было, скорость мозгового кровотока входила в пределы нормы, на сроке 37-38 недель беременная планово родоразрешена операцией кесарева сечения, родился доношенный мальчик с Rh(+) принадлежностью крови, которому 2 раза проведено ЗПК в роддоме.

4-я группа (n-8) — беременные с наиболее отягощенным акушерским анамнезом (гемотрансфузия Rh(+) крови, предыдущие роды закончились антенатальной гибелью плодов от отечной формы, рождением детей с ГБН по Rh системе тяжелой степени и ЗПК) и с наличием резус-антител при данной беременности от 1:16 до 1:256. В данной группе плодам проведено от 1 до 4 инвазивных манипуляций — ВПК плоду отмытых эритроцитов 0(I) Rh(-) принадлежности группы на сроке от 20 до 35 недель беременности. Все беременные (16%) родоразрешены операцией кесарева сечения на сроках до 35-36 недель беременности. В этой группе у беременных с осложненным трансфузионным анамнезом потребовалось проведение фенотипирования крови беременных и их мужей на станции переливания крови с установлением вида иммунных антител. Например, у одной беременной диагностирована на сроке 27 недель редкая форма резус-иммунизации к С-антигену. Беременная наблюдалась в женской консультации с АВ(IV) Rh(+) принадлежностью крови, в анамнезе после 1 родов — кесарева сечения проведена гемотрансфузия. При 2-й беременности ребенок умер после операции кесарева сечения. При данной беременности на сроке 27 недель по УЗИ выявлены признаки ГБП: печень, селезенка плода и плацента увеличены, в брюшной полости умеренное количество свободной жидкости, ПСС в средней мозговой артерии составила 72 см/с (повышена). При фенотипировании крови беременной на Республиканской станции крови выявлена иммунизация к С-антигену. Проведено 2 внутриутробных переливания отмытых эритроцитов плоду. Беременная родоразрешена операцией кесарева сечения на сроке 35-36 недель. После рождения девочке проведено 2 ЗПК и переливание эритроцитной массы в раннем неонатальном периоде.

#### Результаты и их обсуждение

В 1-й группе беременных ПСС в СМА плодов составила  $53,42 \pm 9,55$  см/с; во 2-й группе



данный показатель —  $55,86 \pm 8,36$  см/с; в 3-й —  $63,15 \pm 12,32$  см/с; в 4-й группе —  $77,71 \pm 14,95$  см/с. Анализ мозгового кровотока показал достоверное увеличение ПСС в СМА у плодов в 3-й и 4-й группе беременных и достоверное различие с 1-й и 2-й группой. В то же время достоверных отличий между 1-й и 2-й группой не найдено. Обращает внимание, что в динамике ПСС в средней мозговой артерии у плода в 1-й и 2-й группе увеличивается максимально в 1-1,2 раза, в 3-й группе — в 1,4-1,6 раза, в 4-й — в 1,8-2 раза.

При сравнении полученных результатов с аналогичными исследованиями [2] очевидно, что полученные данные весьма схожи. При проведении доплерометрии в СМА плодов при резус-иммунизации были также выявлены достоверные различия между показателями ПСС в СМА. При исследовании 75 беременных с резус-иммунизацией были разделены на 2 группы. ПСС в СМА плодов 1-й группы с анемической формой до операции внутриутробного переливания крови составила в среднем  $72,85 \pm 1,79$  см/с, что было значительно выше, чем во 2-й группе беременных, без ВПК плодам —  $50,93 \pm 1,4$  см/с и в контрольной группе —  $45,57 \pm 1,71$  см/с. По данным этого же автора, диагностическая чувствительность данного исследования составила 91,7%, специфичность — 91,3%.

В обследованной группе женщин 46% беременных с резус-иммунизацией родоразрешены операцией кесарева сечения. Наибольший процент кесаревых сечений был у резус-иммунизированных беременных с высокой степенью риска отечной формы ГБП, что потребовало проведения инвазивных технологий — ВПК плодам. Наименьшее число кесаревых сечений проведено у резус-иммунизированных женщин, родивших детей с нетяжелыми формами ГБН без ЗПК, и у женщин с наличием Rh антител от предыдущих родов и абортот и гемотрансфузий Rh(+) крови и родивших детей с Rh(-) принадлежностью крови. Следовательно, у 20% обследованных беременных мужья хотя и были с Rh(+) принадлежностью крови, но оказались гетерозиготами по Rh(D) фактору. В настоящее время есть методы ДНК диагностики определения гомозиготности и гетерозиготности по Rh(D) фактору. Пяти беременным из всей группы обследуемых по желанию беременных был проведен неинвазивный ДНК тест определения Rh фактора плода по крови матери на сроке 10-14 недель, в одном случае ошибочно определена Rh(+) принадлежность будущего ребенка. У трех беременных проведен амниоцентез с целью определения ДНК диагностики Rh фактора плода по амниоцитам, и также в одном случае ошибочно определена Rh(+) принадлежность будущего ребенка. Но может быть несовпадение в определении Rh фактора по ДНК технологиям ПЦР методом и изосерологическом анализе крови. Ложноположительные результаты могут быть объяснены тем, что генетически резус-фактор у плода положительный, но каким-то образом функция гена подавлена или ограничена, и серологически этот резус-фактор не определяется; ложноположительные результаты могут свидетельствовать также о наличии в геноме у плода так называемого псевдогена Rh(D) [4].

Практически возможно проведение молекулярно-генетических методов ДНК диагностики Rh

фактора плода в группе беременных, у которых в анамнезе было уже рождение детей с Rh(-) принадлежностью крови в одном и том же браке, или, если есть возможность, то после определения гетерозиготности Rh фактора мужа. У беременных с наличием титра Rh антител при динамическом отсутствии УЗИ признаков ГБП и нормальной скорости мозгового кровотока в СМА у плода, также можно провести подтверждающий инвазивный метод диагностики — амниоцентез для определения Rh фактора плода ДНК методом по амниоцитам с целью определения срока родоразрешения. По нашему мнению, исследование ДНК диагностики крови Rh(+) мужа на гомозиготность и гетерозиготность по Rh фактору вне беременности также может помочь в планировании будущей беременности у женщин с резус-иммунизацией и крайне отягощенным анамнезом — с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и планирование рождения ребенка с Rh(-) принадлежностью крови. При гомозиготности мужа по Rh фактору в 100% плод будет с Rh(+) принадлежностью крови.

#### Вывод

Метод доплерометрии — измерение скорости мозгового кровотока (пиковой систолической скорости) в средней мозговой артерии является эффективным практическим методом диагностики тяжелых и среднетяжелых форм гемолитических болезней плода и новорожденного, обусловленных несовместимостью по Rh(D) и другим антигенам, потребовавших переливания крови плоду как внутриутробно, так и после родов новорожденному. Практически при обнаружении любого уровня титра Rh антител в крови у резус-отрицательной беременной в изосерологической лаборатории или у резус-положительной беременной с отягощенным акушерским и трансфузионным анамнезом и фенотипированием на редкие антигены на станции переливания крови диагностика тяжелых анемических форм ГБП должно проводиться по показателям скорости мозгового кровотока у плода — ПСС в средней мозговой артерии по УЗИ с 20 недель и обязательно в динамике. Высокий уровень ПСС является показанием для инвазивной процедуры кордоцентеза и внутриутробного переливания отмытых эритроцитов плоду или преждевременного родоразрешения с последующим ЗПК и переливанием крови новорожденному в перинатальных центрах 3 уровня.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. — Санкт-Петербург: изд-во Н-Л, 2012.
2. Белуга М.В. Диагностика и внутриутробная коррекция анемии при гемолитической болезни плода // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2012. — №2 (38).
3. Мамедалиева Н.М. Акушерские и перинатальные исходы резус-конфликтной беременности // Вестник КазНМУ. — 2015. — Выпуск №2.
4. Тороповский А.Н., Никитин А.В., Жмычко Е.В. и др. Анализ показателей информативности наборов реагентов «Тест SRY» и «Тест RhD» при определении пола и резус-фактора плода // Фундаментальные исследования. — 2014. — №10.
5. Приказ МЗ России от 9 ноября 2012 г. №867 Н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи беременным женщинам при резус-иммунизации».