МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

ПРИКАЗ

14.07 2021 Донецк № 1078

Об утверждении унифицированных клинических протоколов медицинской помощи «Климактерический синдром», «Ведение беременности у женщин с иммунными конфликтами»

С целью унификации требований к оказанию медицинской помощи, на основании протокола №18 заседания Экспертного совета по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, руководствуясь пунктом 12 части 1 статьи 6, частью 3 статьи 32 Закона Донецкой Народной Республики от 24 апреля 2015 года № 42 - IHC «О здравоохранении», подпунктами 2.1.2 и 2.1.14 пункта 2.1, пунктами 3.5 и 4.2 ПОЛОЖЕНИЯ О МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ (новая редакция), утвержденного Постановлением Правительства Донецкой Народной Республики от 17.02.2020 г. № 6-5,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

1.1. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Климактерический синдром», прилагается.

1.2. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Ведение беременности у женщин с иммунными конфликтами», прилагается.

2. Руководителям учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики обеспечить:

2.1. Соблюдение унифицированных клинических протоколов медицинской помощи, утвержденных пунктом 1 настоящего Приказа.

2.2. Разработку и внедрение локальных протоколов оказания медицинской помощи на основании унифицированных клинических протоколов медицинской помощи утвержденных пунктом 1 настоящего Приказа, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 27 января 2016 года №100 «Об утверждении Методики разработки и внедрения локальных протоколов оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения Донецкой

Народной Республики», зарегистрированным в Министерстве юстиции Донецкой Народной Республики 09 февраля 2016 года под регистрационным № 981.

3. Сектору информационно-технического обеспечения и связи Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики обеспечить размещение настоящего Приказа на официальном сайте Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

4. Ответственность за исполнение настоящего Приказа возложить на руководителей органов, учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики.

5. Контроль за исполнением настоящего Приказа возложить на директора Департамента организации оказания медицинской помощи Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

6. Настоящий Приказ вступает в силу со дня его подписания.

И.о. Министра А.А. Оприщенко

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
от 14.07.2021 № 2078

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ»

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

Коды МКБ-10:
N95.1 – Менопауза и климактерическое состояние у женщины

Перечень сокращений:
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе
БГТ - экстемпоральная биоидентичная гормональная терапия
ВМС - вазомоторные симптомы
ДРА - двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия
ИМТ - индекс массы тела
ЛГ - латинизирующий гормон
ЛС - лекарственные средства
МГТ - менопаузальная гормональная терапия
МПКТ - минеральная плотность костной ткани
МНО - международное нормализованное отношение
Пап - тест - цитологическое исследование мазка из шейки матки по Папаниколау
ПВ - протромбиновое время
ПТИ - протромбиновый индекс
РФМК - растворимый фибрин мономерный комплекс
СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина
Т3 – трийодтиронин
Т4 - тироксин
ТТГ - тиреотропный гормон
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХС-ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности ХС-ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

Пользователи протокола: врачи-акушеры-гинекологи, врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-кардиологи, врачи-эндокринологи, врачи-урологи, фельдшеры.

Категория пациентов: женщины в пери/постменопаузе.

Дата разработки протокола: май 2021 года

Дата пересмотра протокола: май 2026 года

СПИСОК РАЗРАБОТЧИКОВ ПРОТОКОЛА

№п\п	Фамилия, имя, отчество	Должность
1.	Чурилов Андрей Викторович	Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
2.	Свиридова Валентина Васильевна	Заместитель главного врача по акушерской и гинекологической помощи ДОКТМО, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
3.	Данькина Илона Альбертовна	Доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», доктор медицинских наук
4.	Клецова Марина Ивановна	Доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
5.	Джеломанова Светлана Алексеевна	Доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
6.	Сиротина Елена Анатольевна	Заведующий гинекологическим отделением ДОКТМО

Персональный состав рабочей группы по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Акушерство и гинекология»

№п\п	Фамилия, имя, отчество	Должность
1.	Морозова Наталья Игоревна	Главный специалист отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения МЗ ДНР, председатель рабочей группы
2.	Ельская Светлана Николаевна	Заведующий акушерским отделением №1 Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист по координации экстренной медицинской помощи в акушерстве МЗ ДНР, заместитель председателя
3.	Шпатусько Сергей Николаевич	Ведущий специалист отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения МЗ ДНР, секретарь рабочей группы
4.	Железная Анна Александровна	Заместитель генерального директора ДРЦОМД, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
5.	Мендзяк Руслан	Врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии без коек ДОКТМО, внештатный

	Михайлович	республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии
6.	Костенко Владимир Сергеевич	Заведующий отделением акушерской интенсивной терапии ДОКТМО, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологической безопасности в акушерстве
7.	Чурилов Андрей Викторович	Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
8.	Данькина Илона Альбертовна	Доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», доктор медицинских наук
9.	Свиридова Валентина Васильевна	Заместитель главного врача по акушерской и гинекологической помощи ДОКТМО, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
10.	Мирович Евгений Давидович	Профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
11.	Демина Татьяна Николаевна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
12.	Яковлева Эльвира Борисовна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
13.	Морозова Наталья Андреевна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
14.	Ласачко Светлана Анатольевна	Заместитель генерального директора ДРЦОМД по поликлинической службе, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
15.	Шпатусько Николай Иванович	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
16.	Холодняк Татьяна Игоревна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
17.	Мельников Александр Юрьевич	Заместитель главного врача Республиканского центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф МЗ ДНР по вопросам службы ВКСМП, кандидат медицинских наук
18.	Вустенко Виталина Васильевна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
19.	Босько Ирина Леонидовна	Врач -лаборант лаборатории отделения интенсивной терапии и отделения активных методов детоксикации ДОКТМО, специалист по контролю качества лабораторных исследований

Уровень доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

II. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Медицинская помощь пациентам предоставляется в специализированных учреждениях здравоохранения (их структурных подразделениях) – женских консультациях, гинекологических отделениях.

Протокол базируется на основных принципах научно-доказательной медицины.

III. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Определение:

Климактерический период - физиологический период жизни женщины, в течение которого, на фоне возрастных изменений организма, доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром - патологическое состояние, возникающее у женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

Клиническая классификация климактерического периода:

- период менопаузального перехода;
- менопауза;
- перименопауза;
- постменопауза.

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начиная с возраста 40-45 лет и заканчивается наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни ФСГ, Е2, снижение уровня ингибина В и АМГ. На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза - стойкое прекращение менструаций в течение 12 месяцев после последней самостоятельной менструации (дату устанавливают ретроспективно, через 12 месяцев отсутствия менструации). Выделяют преждевременную менопаузу - до 40 лет, раннюю - 40-45 лет, своевременную - 46-54 года, позднюю - старше 55 лет.

Перименопауза - включает период менопаузального перехода + 12 месяцев после последней менструации;

Постменопауза - период после наступления менопаузы. Выделяют раннюю, когда чаще персистируют симптомы климактерического синдрома (до 5-8 лет - прогрессирующее повышение ФСГ, снижение АМГ и ингибина) и позднюю (от 8 - 10 лет и старше) постменопаузу, когда вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать у 15% женщин, преобладают симптомы соматического старения.

Виды менопаузы:

- **естественная менопауза** наступает в связи с физиологическим старением организма женщины;
- **хирургическая менопауза -** наступает после овариэктомии вне зависимости от возраста женщины;
- **синдром постгистерэктомии -** комплекс симптомов, развивающихся у 30 - 70% женщин в различные сроки после гистерэктомии с сохраненными яичниками.

По степени тяжести:

- легкая;
- средняя;
- тяжелая.

По стадии:

- компенсированная (когда симптомы заболевания из года в год не прогрессируют);
- декомпенсированная (когда симптомы заболевания с каждым годом нарастают).

Методы, подходы и процедуры диагностики:

1. Диагностические критерии:

Жалобы:

- укорочение менструальных циклов/длительные задержки менструаций (при пременопаузе) и отсутствие менструаций (при менопаузе);

При ранних проявлениях климактерического синдрома:

- вегето-сосудистые (вазомоторные) нарушения: (приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, артериальная гипотензия или гипертензия, учащённое сердцебиение);
- эмоционально-вегетативные нарушения: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо;
- урогенитальные расстройства - сухость во влагалище, боли при половом акте, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи;
- поражение кожи и её придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

При поздних проявлениях климактерического синдрома:

- постменопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность);
- неврологические: снижение когнитивной функции, памяти, зрения, слуха;
- костно-мышечные: остеопороз, остеоартрит. [A].

Тяжесть климактерического синдрома может оцениваться на основании интегрального индекса Купермана. [C].

Расчет менопаузального индекса Купермана

Симптомы	Баллы (Б) от 0 до 3	Коэффициент для каждого симптома (К)	Произведение (БхК)
Приливы		4	
Потливость		2	
Бессонница		2	
Нервозность, раздражительность		2	
Подавленность, тревожность		1	
Головокружение		1	
Невозможность сосредоточиться		1	
Боль в суставах		1	
Головная боль		1	
Сердцебиение		1	
Индекс Купермана			сумма =

Суммарный индекс Купермана:
- при легкой степени - 12-34 баллов;
- при средней степени - 35-58 баллов;
- при тяжелой - превышает 58 баллов.

2. Объем обследования:

2.1 Анамнез:
- уточнение личного и семейного анамнеза в отношении гистероэктомий и овариоэктомий, раков репродуктивных органов, включая молочную железу, тромбозов, порфирии, остеопорозы и переломы, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, деменция, заболеваний щитовидной железы, желудочно- кишечного тракта;
- курение, алкоголизм;
- питание;
- физические нагрузки;
- перенесённые гинекологические и другие операции.

2.2. Физикальное исследование: [А]:
- индекс массы тела (резкое повышение веса и перераспределение жира с формированием абдоминального и/или висцерального типа ожирения, что подтверждается увеличением окружности талии (>80 см), соотношения окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ) (>0,8));
- измерение АД;
- гинекологическое исследование.

2.3. Лабораторные исследования:
- цитологическое исследование мазков из шейки матки (ПАП - тест, если не проведено ранее по скринингу);

- глюкоза крови натощак (глюкозо-толерантный тест по показаниям);
- биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды, определение ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, индекс атерогенности) (женщинам с избыточной массой тела);
- коагулограмма (определение ПВ-ПТИ-МНО, фактора VII, растворимых комплексов фибриномономеров (РФМК), активности плазминогена, фибриногена в плазме крови, проведение реакции адгезии и агрегации тромбоцитов);
- определение Т3, Т4, ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ в сыворотке крови;
- ДРА - денситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов с целью определения МПКТ;
- проба на толерантность к глюкозе (женщинам с избыточной массой тела).

2.4. Инструментальные исследования:

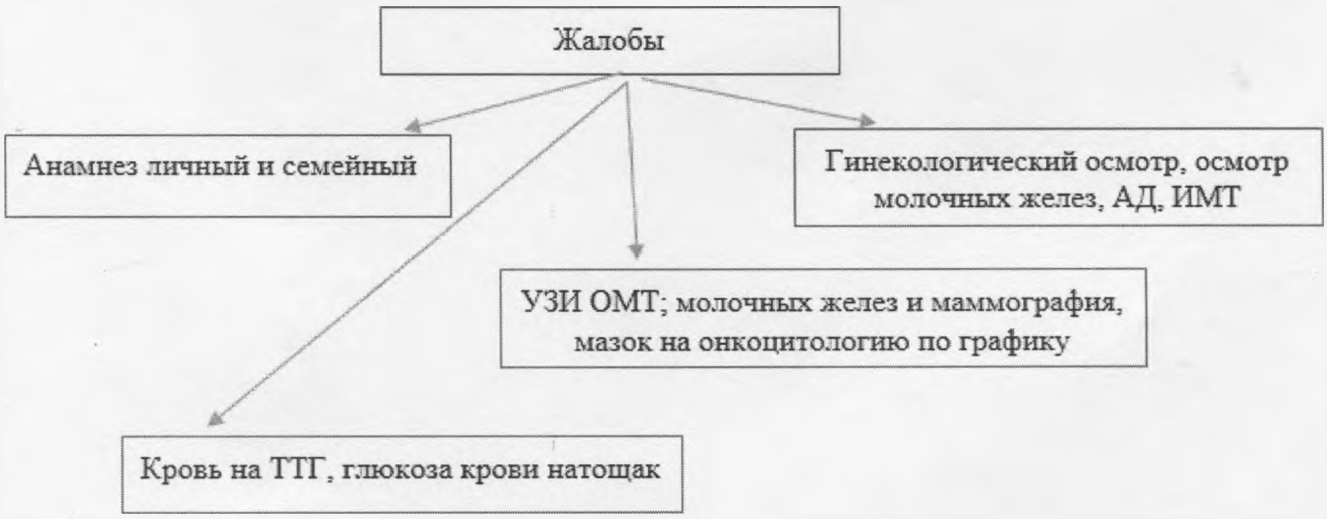
- УЗИ молочных желез и при необходимости маммография;
- УЗИ органов малого таза (при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана; при 7 мм - прогестагены на 12-14 дней и повторное УЗИ на 5-7 день индуцированной менструальной реакции; более 7 мм - гистероскопия, биопсия и гистологическое исследование эндометрия);
- УЗИ печени: отсутствие патологии гепатобилиарной системы.

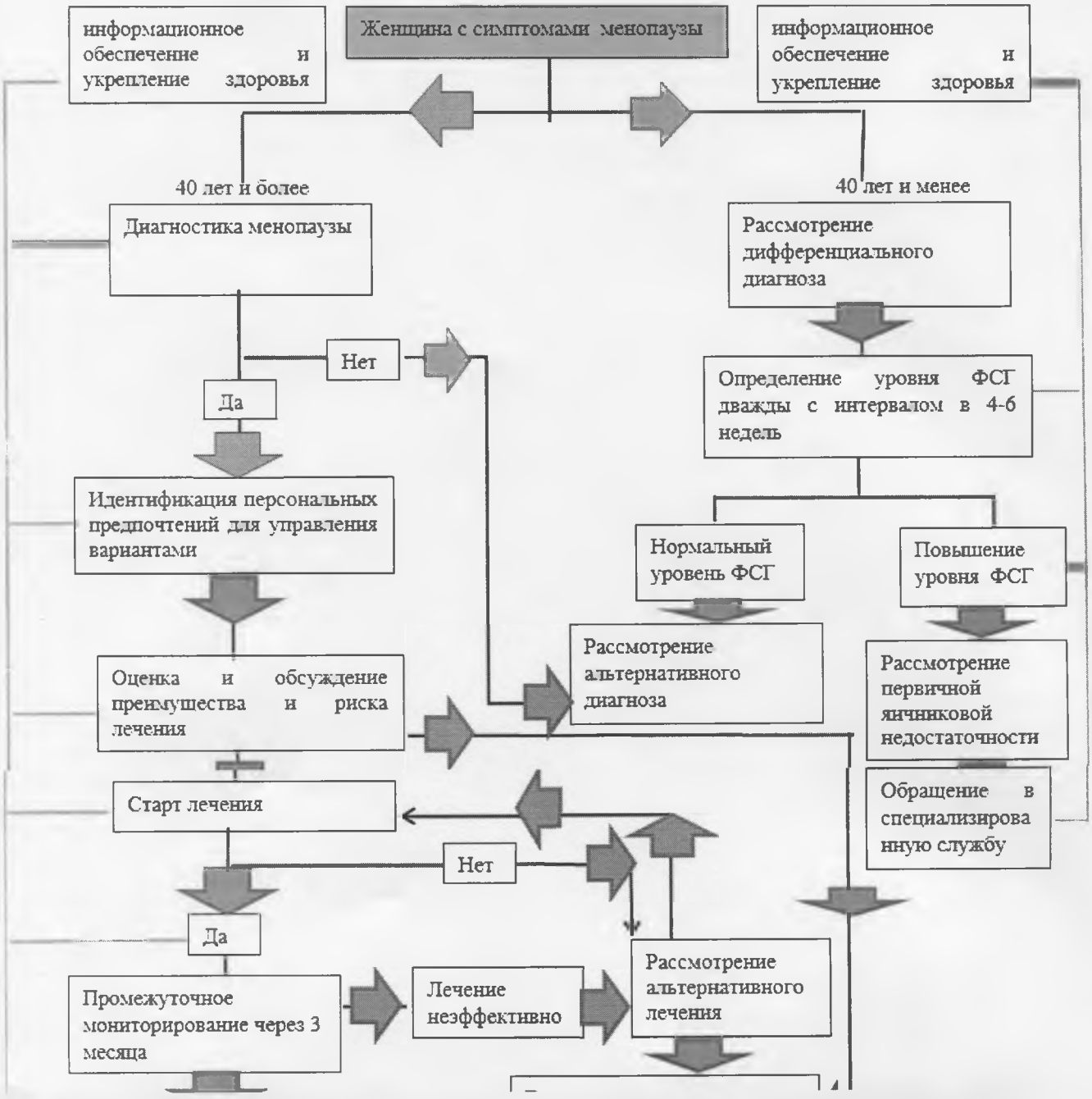
2.5. Показания для консультации специалистов:

- консультация врача-психотерапевта с целью оценки психологических и психосоматических расстройств;
- осмотр терапевта с целью оценки риска возможных сердечно-сосудистых осложнений при наличии уже существующего заболевания.

NB! Женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум 1 раз в год с целью переоценки польза и риска (объективный осмотр, уточнение медицинского и семейного анамнеза, проведение соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, обсуждение образа жизни и подходов к профилактике и коррекции хронических заболеваний). В настоящее время нет показаний к расширению скрининга с проведением маммографии или мазков из шейки матки.

3. Диагностический алгоритм (схема):


Жалобы
Анамнез личный и семейный
Гинекологический осмотр, осмотр молочных желез, АД, ИМТ
УЗИ ОМТ; молочных желез и маммография, мазок на онкоцитологию по графику
Кровь на ТТГ, глюкоза крови натощак


информационное обеспечение и укрепление здоровья
Женщина с симптомами менопаузы
информационное обеспечение и укрепление здоровья
40 лет и более
40 лет и менее
Диагностика менопаузы
Рассмотрение дифференциального диагноза
Нет
Да
Определение уровня ФСГ дважды с интервалом в 4-6 недель
Идентификация персональных предпочтений для управления вариантами
Нормальный уровень ФСГ
Повышение уровня ФСГ
Рассмотрение альтернативного диагноза
Оценка и обсуждение преимущества и риска лечения
Рассмотрение первичной яичниковой недостаточности
Старт лечения
Обращение в специализированную службу
Нет
Да
Промежуточное мониторирование через 3 месяца
Лечение неэффективно
Рассмотрение альтернативного лечения

4. Дифференциальная диагностика:

Климактерический период - физиологический период жизни женщины и не требует проведения дифференциальной диагностики, но врач должен быть уверен в отсутствии других соматических заболеваний со схожей клинической картиной.

Тактика лечения на амбулаторном уровне:

Цели лечения:
- устранение недостаточности гормональной функции яичников у женщин с симптомами климактерического синдрома;
- улучшение качества жизни;
- профилактика поздних обменных нарушений менопаузы.

1. Немедикаментозное лечение: такие методы лечения как иглорефлексотерапия, талассотерапия, аэротерапия, бальнеотерапия не имеют доказанной эффективности как самостоятельные методы лечения, но как часть изменения образа жизни в комплексе с физической активностью и правильным питанием могут быть рекомендованы. Управляемое дыхание, когнитивно-поведенческая терапия, тренировка осознанности, акупунктура, гипноз и блокада звездчатого ганглия могут быть полезными методиками при рассмотрении вопроса лечения вазомоторных симптомов. [B]

2. Медикаментозное лечение: существует гормональная и негормональная терапия климактерического/менопаузального синдрома.

Основные принципы МГТ. [A]
- определение показаний, противопоказаний, факторов риска и индивидуальная оценка соотношения польза/риск;
- использование минимальных эффективных доз, снижение дозы в постменопаузе;
- индивидуальный выбор препарата;
- наблюдение, ежегодный контроль за состоянием эндометрия и молочных желёз;
- проведение перед терапией основного перечня обследования, во время терапии - ежегодный контроль;
- использование натуральных эстрогенов и их аналогов; применение небольших доз эстрогенов, соответствующих ранней фазе пролиферации у женщин в репродуктивном возрасте;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами при сохранённой матке, что предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- продолжительность лечения зависит от цели МГТ.

МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии. Другие жалобы, связанные с менопаузой, например, боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция (включая снижение либидо) могут уменьшиться на фоне МГТ. Качество жизни и сексуальная функция также могут улучшиться. [A]
Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста и времени, прошедшего после менопаузы. МГТ может быть начата до возраста 60 лет и при длительности менопаузы до 10 лет. МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины. Риски и преимущества МГТ для женщин в периоде менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых женщин. Не следует рекомендовать МГТ при отсутствии четкого показания для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов. Причины для обязательного

ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Вопрос о том, продолжать ли терапию, должен решаться по усмотрению женщины (хорошо информированной) и ее врача, с учетом конкретных целей и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков. Следует подбирать наименьшую эффективную дозу.
Использование уровней гормонов в сыворотке крови для оптимизации, применяемой МГТ, не рекомендуется, поскольку эти уровни имеют небольшую ценность при выборе начальных доз лекарств или в мониторинге эффективности. [B]

Показания для назначения МГТ:
- ранняя и преждевременная менопауза;
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства;
- наличие факторов риска развития остеопороза;
- наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в пременопаузе.

Противопоказания к назначению МГТ:
- наличие перенесённого ранее или подозрение на рак молочных желёз;
- наличие или подозрение на эстроген зависимый рак половых органов;
- кровотечения неясного генеза;
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, лёгочная эмболия) в личном анамнезе [A] - для пероральных препаратов;
- наличие или недавно перенесённые заболевания, в основе которых лежит артериальный тромбоз (стенокардия, инфаркт миокарда);
- нелеченая гипертензия;
- острый гепатит и опухоли печения, тяжелая дисфункция печени - для эстрогенов;
- менингиома - для прогестагенов;
- непереносимость компонентов препарата;
- кожная порфирия (ферментопатия).

Монотерапия эстрогенами проводится женщинам с ампутацией или экстирпацией матки. [A]

Схемы лечения эстрогенами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения	Уровень доказательности
Природные и полусинтетические эстрогены. Эстрадиол или эстриол.	Эстрадиола валерат 2 мг	внутрь 1 таблетка в день: прерывистый режим-21 таблетка в месяц, непрерывный режим 28 таблеток в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям	A
	Эстрадиол 1,53 мг - спрей. 1-3 дозы спрея	Длительно под контролем врача	A

	трансдермально на кожу предплечья или бедра один раз в день; в непрерывном режиме		
	Свечи эстриол - 0,5 мг. Крем: эстриол - 1 мг/г.	1 свеча в день или аппликация крема во влагалище: в прерывистом режиме 21 свеча, в непрерывном режиме 28 свечей. При уменьшении симптомов применение 2 раза в неделю. В течение 1 года, в дальнейшем по показаниям	А
	Эстрадиол, гель	Гель втирать в кожу. 1 пакетик в день в прерывистом режиме 21 пакетик, в непрерывном режиме - 28 пакетиков. В течение 1 года, в дальнейшем по показаниям	А

Монотерапия гестагенами проводят в пременопаузе женщинам с миомой матки и аденомиозом, которым не показано оперативное лечение, с дисфункциональными маточными кровотечениями и проявлением климактерического синдрома. [А]

Схемы лечения гестагенами

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название	Способ применения	Уровень доказательности
Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прегнадиена. Дидрогестерон.	Дидрогестерон	10-20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10-20 мг 1 раз в сутки с 11 -го дня цикла в течение 2 нед. под контролем врача с оценкой пользы и риска; по показаниям - до вступления в естественную менопаузу	А
Контрацептивы для местного применения.	Левоноргестрел внутриматочная	Т-образный стержень с контейнером,	В

Внутриматочные контрацептивы. Пластиковые ВМС с прогестагенами.	система	содержащим 52 мг левоноргестрела, поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут; ввести в полость матки однократно; 1 раз на 5 лет	
Прогестагены. Производные прегнена. Прогестерон.	Прогестерон (микронизированный)	Перорально:100 мг внутрь 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла; во влагалище 100 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Под контролем врача с оценкой пользы и риска; по показаниям - до вступления в естественную менопаузу.	В

Комбинированная терапия в циклическом режиме проводится женщинам в перименопаузе с интактной маткой. [А]

Схемы комбинированной терапии двухфазными препаратами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Комбинированная терапия двухфазными препаратами в непрерывном режиме		
17β эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сутки, затем 17β эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 суток	28 таблеток в непрерывном режиме по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
17β эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сутки, затем 17β эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 суток	28 таблеток в непрерывном режиме по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
Комбинированная терапия двухфазными препаратами в циклическом режиме		

Эстрадиола валерат 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 суток, затем эстрадиола валерат 2 мг и левоноргестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки 12 суток, затем перерыв 7 суток;	Эстрадиола валерат 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 суток, затем эстрадиола валерат 2 мг и левоноргестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки 12 суток, затем перерыв 7 суток;	Эстрадиола валерат 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 суток, затем эстрадиола валерат 2 мг и левоноргестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки 12 суток, затем перерыв 7 суток;
Эстрадиол спрей 1,53мг 1 раз в сутки 28 дней непрерывно или с 15 по 28 день цикла дидрогестерон 10мг или прогестерон (микронизированный) 200мг 1 раз в сутки	Эстрадиол спрей 1,53мг 1 раз в сутки 28 дней непрерывно или с 15 по 28 день цикла дидрогестерон 10мг или прогестерон (микронизированный) 200мг 1 раз в сутки	Эстрадиол спрей 1,53мг 1 раз в сутки 28 дней непрерывно или с 15 по 28 день цикла дидрогестерон 10мг или прогестерон (микронизированный) 200мг 1 раз в сутки

Схемы комбинированной терапии монофазными препаратами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
17β эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
17β эстрадиол 0,5 мг и дидрогестерон 2,5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
17β эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска
Эстрадиол спрей 1,53 мг 1 раз в сутки и дидрогестерон 10мг или прогестерон (микронизированный) 100мг 1 раз в сутки постоянно	1-3 спрей непрерывно 28 дней, 28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	Длительно с переоценкой пользы и риска

Другие виды гормональной терапии:

Тиболон-назначается 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно в постменопаузе [A].

NB!:

- У женщин с ожирением, страдающих от климактерических симптомов, следует отдавать предпочтение терапии трансдермальными эстрогенами. [B]
- Риск венозного тромбоза увеличивается с возрастом и при наличии других факторов риска, включая врожденные и приобретенные тромбофилические нарушения. [D]
- Трансдермальные формы МГТ имеют благоприятные профили относительно риска ВТЭ по сравнению с пероральной МГТ.
- Перед назначением гормональной терапии очень важно тщательно оценить личный и семейный анамнез ВТЭ. [D]
- Отмечается повышение риска венозной тромбоэмболии на фоне пероральной МГТ, однако абсолютный риск у женщин моложе 60 лет низок. [D]
- Наблюдательные исследования свидетельствуют о более низком риске при применении

низкодозированной трансдермальной терапии в сочетании с прогестероном.

- Некоторые прогестагены, например, МПА, производные непрегнанового ряда и непрерывный комбинированный режим терапии могут быть связаны с более высоким риском ВТЭ при применении пероральной МГТ. [C]
- Частота развития ВТЭ меньше среди азиатских женщин. [C]
- Проведение популяционного скрининга на тромбофилию перед применением МГТ не показано. [C]
- Может быть показан выборочный скрининг на основании персонального и семейного анамнеза. [D]

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

- эстриола сукцинат таблетки: активное вещество: эстриол 1 или 2 мг;
- свечи: активное вещество: эстриол 0,5 мг; крем: активное вещество: эстриол 1 мг/г;
- эстрадиол валерата драже 2 мг;
- эстрадиол 1,53мг спрей; гель 0,5-1 мг;
- дидрогестерон, таблетки, 10-20 мг;
- левоноргестрел, внутриматочная система;
- прогестерон (микронизированный), вагинальное драже, 100 мг;
- эстрадиола валерат, таблетки, 2 мг, левоноргестрел, таблетки 0,15 мг;
- 17β эстрадиол, таблетки, 2 мг, дидрогестерон, таблетки10 мг;
- 17 β эстрадиол, таблетки, 1 мг, дидрогестерон, таблетки 10 мг;
- 17 β эстрадиол, таблетки, 1 мг и дидрогестерон, таблетки 5 мг;
- 17 β эстрадиол, таблетки, 0,5 мг и дидрогестерон, таблетки, 2,5 мг;
- 17 β эстрадиол, таблетки, 1 мг и дроспиренон, таблетки, 2 мг.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- тиболон, таблетки, 2,5 мг.

3. Негормональная терапия климакса и менопаузы:

Альтернативные методы лечения имеют ограниченные доказательства эффективности и безопасности и не контролируются регуляторными органами. [B]

Омега-3 жирные кислоты (1100 мг EPA/день+ 150 мг БИД/день) уменьшают приливы, однако исследования слишком неоднородны для окончательной оценки. [B].

К препаратам, которые доказано, облегчают ВМС, относятся:

- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН);
- некоторые противоэпилептические препараты и другие препараты центрального действия.

Хотя каждая из перечисленных категорий препаратов показала свою эффективность в клинических исследованиях, существует очень мало исследований с прямым сравнением применения негормональных средств в лечении приливов. [D] Венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам и эсциталопрам эффективно уменьшают приливы у женщин в постменопаузе. [A]

Следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен. [A]

Габапентин эффективен, но обладает большим количеством побочных эффектов, чем СИОЗС/СИОЗСН. [B]

СИОЗС/СИОЗСН уменьшают приливы до 50% у женщин с раком молочной железы в анамнезе, и это во многих случаях является приемлемым уровнем. Аналогичная эффективность отмечается у женщин, принимающих тамоксифен. [B]

NB! Продолжительность лечения ВМС негормональными средствами следует периодически пересматривать, как и при применении гормональной терапии. В начале лечения требуется

постепенное увеличение дозы препарата с целью минимизации побочных эффектов. Аналогичным образом, отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены. [B]

4. Хирургическое лечение: не проводится.

Дальнейшее ведение:

Рекомендации по диспансерному наблюдению

№	Основные диагностические исследования	Кратность применения
1.	балльная оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Купермана с целью контроля эффективности лечения	до начала лечения, в последующем 1 раз в 3-6 месяцев
2	цитологическое исследование мазков из шейки матки (ПАП-тест)	до начала лечения и в последующем 1 раз в год
3.	коагулограмма	до начала лечения и в последующем 1 раз в 6 месяцев
4.	маммография	до начала лечения, в последующем 1 раз в год и при наличии показаний
5.	УЗИ гинекологическое трансвагинальное	до начала лечения в последующем 1 раз в год; при наличии показаний - чаще

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:
- купирование клинических симптомов климактерического синдрома;
- нормализация гормонального фона;
- отсутствие осложнений/поздних проявлений климактерического синдрома.

Ресурсное обеспечение

Кадры: аттестованные врачи-акушеры-гинекологи, врачи ультразвуковой диагностики.

Оборудование: наличие клинико-диагностической лаборатории, кабинета ультразвуковой диагностики.

Показания для госпитализации:

1. Показания для плановой госпитализации: нет.
2. Показания для экстренной госпитализации: нет.

Тактика лечения на стационарном уровне:

1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.
2. Немедикаментозное лечение: нет.
3. Хирургическое вмешательство: нет.
4. Дальнейшее ведение: нет.

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения: нет.

Перечень используемой литературы

1. Национальное руководство. Гинекология под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. Москва, 2009 - С. 462-463.
2. Практические рекомендации под редакцией Сухих Г.Т. //Ведение женщин в пери-и постменопаузе. Москва,2010. - С. 221.
3. Старди Д.У. Пайнс А. от имени авторской группы Международного общества Менопаузы //Обновленные рекомендации Международного общества менопаузы касательно гормональной терапии в постменопаузальный период и стратегий сохранения здоровья в среднем возрасте. Опубликовано Международным обществом менопаузы Интернет-страница: www.imsociety.org. Первая публикация в: Climacteric 2011;14:302–20. (A).
4. Тарасова М.А. Ярмолинская М.И./ Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери-и постменопаузе.//Практическое пособие для врачей.Санкт-Петербург,2011. - С.11-12.
5. Чазова И.Е. Сметник В.П., Балан И.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском у женщин в пери- и постменопаузе: Консенсус российских кардиологов и гинекологов. ConsiliumMedicum 2008;10:5-18 (C).
6. Birkh U. H., Panay N., Archer D. F., Barlow D, Burger H, Gambacciani M., Goldstein S., Pinkerton J. A., Sturdee D. W. /Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri – and postmenopause. //Climacteric. -2008-Vol 11.P. 108 – 123(A).
7. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatmentrelated effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative.ObstetGynecol 2005;105: 1063-1073 (A).
8. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, Tatarchjuk T, Zipfel L /Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and menorrhoea rate.//Maturitas.2010;66:201–5(A).
9. De Villiers T.J., Gass M. L. S, Haines C. J. et al./Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy.//CLIMACTERIC 2013;16:203–204 (A)symptoms in women aged 60. Menopause 2006;13:130-138 (A).
10. Diem S, Grady D, QuanJ,et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60. Menopause 2006;13:130-138 (A).
11. Ferenczy A, Gelfand MM, van de WeijerPHM, Rioux JE./Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17- β estradiol combined with sequential 5–20 mg dydrogesterone.//Climacteric. 2002;5:26–35(A).
12. Huang A. J. Sawaya G. F. Vittinghoff E., Lin F., Grady D./Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. //Menopause 2009.Vol. 16.P 639-43.
13. Lin SQ1, Sun LZ, Lin JF, Yang X/Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women.CLIMACTERIC 2011 Aug; 14(4):472-81 (A).

И.о. Министра А.А. Оприщенко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
29.06.2024 № 18

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
14.07.2021 № 2078

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ "ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИММУННЫМИ КОНФЛИКТАМИ "

Условные сокращения

АГ - антиген
АД – артериальное давление
АлАТ– аланинаминотрансфераза
АсАТ– аспартатаминотрансфераза
АТ – антитело
ВПК - внутриутробное переливание крови
ГБН - гемолитическая болезнь новорожденного
ГБП - гемолитическая болезнь плода
ЗПК - заменное переливание крови
КОС - кислотно-основное состояние
КТГ - кардиотокография
МССК СМА- максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии
ОПОВ - оптическая плотность околоплодных вод
ПА - плазмаферез
УЗИ - ультразвуковое исследование
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
ЭМОЛТ - эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами при помощи отмывания и фильтрации

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1. Диагноз. Коды МКБ-10
Класс XV Беременность, роды и послеродовый период (O00-O99)
O30-O48 – Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения.
O36.0 – Резус-изоиммунизация, при которой мать нуждается в предоставлении медицинской помощи.
O36.1 – Другие формы иммунизации, требующие предоставления медицинской помощи матери.
O36.2 – Водянка плода, при которой мать нуждается в предоставлении медицинской помощи.
Класс XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96)
P50-P96 – Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного.
P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.
P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.
P55.1 АВО-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.
P57 Ядерная желтуха.
P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.
P58 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом.

2. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и оказания медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по специальности «Акушерство и гинекология» беременным, роженицам и родильницам.

3. Протокол предназначен для врачей-акушеров-гинекологов, врачей-неонатологов структурных подразделений учреждений здравоохранения всех уровней и организационно-правовых форм по профилю «Акушерство и гинекология», оказывающих медицинскую помощь взрослому населению, включая специализированные отделения любых форм собственности.

4. Дата разработки протокола: март 2021 года.

5. Дата следующего пересмотра: март 2026 года.

Список разработчиков протокола:

№ п\п	Фамилия, имя, отчество	Должность
1.	Чайка Владимир Кириллович	Профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, Генеральный директор Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства МЗ ДНР, член-корр. НАМНУ, доктор медицинских наук, профессор
2.	Железная Анна Александровна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, заместитель генерального директора по лечебной работе Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства МЗ ДНР, доктор медицинских наук, профессор
3.	Долгошапко Ольга Николаевна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, доктор медицинских наук, профессор
4.	Демина Татьяна Николаевна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, доктор медицинских наук, профессор
5.	Яковлева Эльвира Борисовна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, доктор медицинских наук, профессор

6.	Говоруха Ирина Тихоновна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, доктор медицинских наук, профессор
7.	Чермных Светлана Владимировна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, доктор медицинских наук, доцент
8.	Белоусов Олег Геннадьевич	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, кандидат медицинских наук, доцент
9.	Морозова Наталья Андреевна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, кандидат медицинских наук
10.	Ласачко Светлана Анатольевна	Заместитель генерального директора ДРЦОМД МЗ ДНР по поликлинической службе, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, кандидат медицинских наук
11.	Шпатусько Николай Иванович	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, кандидат медицинских наук
12.	Холодняк Татьяна Игоревна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, кандидат медицинских наук
13.	Вустенко Виталина Васильевна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР, кандидат медицинских наук, доцент

Рабочая группа

№п\п	Фамилия, имя, отчество	Должность
1.	Морозова Наталья Игоревна	Главный специалист отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения МЗ ДНР, председатель рабочей группы
2.	Ельская Светлана Николаевна	Заведующий акушерским отделением №1 Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист по координации экстренной медицинской помощи в акушерстве МЗ ДНР, заместитель председателя
3.	Шпатусько Сергей Николаевич	Ведущий специалист отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения МЗ ДНР, секретарь рабочей группы
4.	Железная Анна Александровна	Заместитель генерального директора ДРЦОМД, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
5.	Мендзяк Руслан Михайлович	Врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии без коек ДОКТМО, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии

6.	Костенко Владимир Сергеевич	Заведующий отделением акущерской интенсивной терапии ДОКТМО, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук, внещтатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологической безопасности в акущерстве
7.	Чурилов Андрей Викторович	Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
8.	Данькина Илона Альбертовна	Доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», доктор медицинских наук
9.	Свиридова Валентина Васильевна	Заместитель главного врача по акушерской и гинекологической помощи ДОКТМО, профессор кафедры акущерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
10.	Мирович Евгений Давидович	Профессор кафедры акущерства и гинекологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
11.	Демина Татьяна Николаевна	Профессор кафедры акущерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
12.	Яковлева Эльвира Борисовна	Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», профессор, доктор медицинских наук
13.	Морозова Наталья Андреевна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
14.	Ласачко Светлана Анатольевна	Заместитель генерального директора ДРЦОМД по поликлинической службе, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
15.	Шпатусько Николай Иванович	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
16.	Холодняк Татьяна Игоревна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
17.	Мельников Александр Юрьевич	Заместитель главного врача Республиканского центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф МЗ ДНР по вопросам службы ВКСМП, кандидат медицинских наук
18.	Вустенко Виталина Васильевна	Доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кандидат медицинских наук
19.	Босько Ирина Леонидовна	Врач -лаборант лаборатории отделения интенсивной терапии и отделения активных методов детоксикации ДОКТМО, специалист по контролю качества лабораторных исследований

II. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, Association of Women's Health, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», клинические протоколы РФ, приказы МЗ ДНР

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

III. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Определения.

Изоиммунизация — одна из клинических форм иммунопатологии беременности, которая возникает при несовместимости организмов матери и плода по различным антигенам и приводит к тяжелым нарушениям состояния плода и новорожденного.

Резус-изоиммунизация - наличие в крови матери IgG-антител, как проявление вторичного иммунного ответа у сенсибилизированных пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по системе резус.
Синонимы - резус-изоиммунизация, резус-конфликт, резус-сенсибилизация, аллоиммунизация.

Гемолитическая болезнь плода (ГБП) - заболевание, характеризующееся гемолизом резус-положительных эритроцитов плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровоток плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов, повышением концентрации билирубина в крови плода/новорожденного.
Синонимы: эритробластоз плода, гемолитическая желтуха.

Чаще всего встречаются:

- изоиммунизация по резус (Rh)-фактору;
- изоиммунизация по АВ0-системе.

2. Актуальность (обоснование целесообразности протокола)

Проблема гемолитической болезни плода и новорожденного на фоне иммуноконфликтной беременности не может считаться решенной, несмотря на значительные достижения перинатальной медицины [1, 2]. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного в Российской Федерации диагностируется приблизительно у 0,6% новорожденных и до сих пор занимает одно из первых мест среди причинных факторов перинатальной смертности [3, 4, 5], показатели перинатальной смертности при гемолитической болезни плода составляют 15-16 ‰ [6-8]. В ДНР показатель заболеваемости ГБПН также не имеет тенденции к снижению, в 2017-2019 гг. он составил соответственно 6,1; 7,8; 6,2 на 1000 рожденных живыми [9]. Из числа умерших плодов и новорожденных в 90-93% случаев гемолитическая болезнь вызвана резус-конфликтом, в остальных случаях — другими антигенами [10].

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни плода невозможно без организации и проведения мер по своевременной и всеобщей профилактике резус-изоиммунизации во время беременности и в раннем послеродовом периоде на популяционном уровне [11, 12]. Успехи в развитии молекулярно-генетических технологий в настоящее время сделали возможным неинвазивное определение резус-генотипа

плода уже в конце первого триместра беременности путем пренатального тестирования свободной ДНК плода в образцах крови матери с чувствительностью и специфичностью 98-100%, что позволяет снизить затраты на ведение беременности у резус-отрицательных женщин, избежать многократного скринингового определения резус-антител, ненужных инвазивных диагностических и лечебных процедур, применять антирезусную иммунопрофилактику только при резус-положительном генотипе плода. А в случаях положительной резус-принадлежности плода метод дает возможность на ранних сроках оценить риск развития гемолитической болезни плода, своевременно начать проведение диагностических мероприятий. Достижения преимплантационной генетической диагностики в программе ЭКО при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору (RhD+\RhD-) позволяют семьям, пережившим гибель плодов или новорожденных от гемолитической болезни плода, осуществить селективный отбор и перенос в полость матки эмбрионов с гомозиготным резус-отрицательным генотипом, что предотвращает возможность развития у них гемолитической болезни.

При отсутствии возможности определения резус-генотипа плода беременность должна быть проведена, как беременность резус-положительным плодом. Важно отметить, что для системы здравоохранения затраты на осуществление профилактики резус-изоиммунизации существенно ниже, чем на лечение гемолитической болезни плода и новорожденного [13-15].

Медицинская помощь пациенткам предоставляется в специализированных учреждениях здравоохранения: женских консультациях, отделениях патологии беременности, отделениях интенсивной терапии.

Профиль отделения – патологии беременности, реанимации детей периода новорожденности, неонатального наблюдения, гравитационной хирургии крови.

Профиль специалиста – врач-акушер-гинеколог, врач-неонатолог, врач-трансфузиолог, врачи ультразвуковой диагностики.

3. Изоиммунизация по Rh - фактору

Rh-изоиммунизация – гуморальный иммунный ответ на эритроцитарные антигены (АГ) плода Rh-группы, включая Cc, Dd и Ee (кодируются Rh-аллелями). Антитела (АТ), которые образовались, проникая через плаценту, вызывают экстраваскулярный гемолиз (опсонизация эритроцитов плода АТ женщины и фагоцитоз эритроцитов) и анемию, что приводит к развитию эритробластоза плода.

Факторы риска развития резус-иммунизации:

- переливание крови без учета резус-принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью в анамнезе;
- роды, медицинские аборты, самопроизвольные аборты в анамнезе у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови, особенно при отсутствии специфической профилактики Rh-конфликта после завершения предыдущей беременности;
- внематочная беременность в анамнезе у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови;
- наличие Rh-конфликта при предыдущих беременностях;
- инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании, ручное отделение плаценты, кесарево сечение) в анамнезе или во время данной беременности;
- кровотечения во время беременности;
- внутриутробная гибель плода при данной беременности;

- абдоминальные травмы;
- обострение вирусной инфекции (герпетическая, цитомегаловирусная).

4. АВ0-конфликт

АВ0-конфликт развивается при условии существования несовместимого сочетания групп крови матери и плода и при наличии у матери АТ к эритроцитам группы крови плода. Групповые АТ могут образовываться в организме матери до беременности в ответ на проведенную гемотерапию, введение вакцин и лечебных сывороток, при контакте матери с бактериями, содержащих антигенные факторы А и В. АГ плода А и В вызывают повышенную выработку α - или β-АТ. Чаще иммунная несовместимость проявляется при наличии у матери 0(1) группы крови, а у плода А(II), реже В(III) или АВ(IV). В случае иммунного конфликта по АВ0-системе в крови матери появляются α - или β-АТ: агглютинины и гемолизины. Изоиммунизация по системе АВ0 может быть причиной гемолитической болезни младенца от субклинической до легкой формы, но она редко вызывает тяжелый эритробластоз или внутриутробную гибель плода и имеет значительно меньший риск по сравнению с Rh-несовместимостью. При несовместимости по системе АВ0 эритроциты плода, попадая в организм беременной, быстро разрушаются, поэтому АТ не успевают синтезироваться. Обследование беременных на групповые иммунные АТ целесообразным у женщин с привычным невынашиванием, антенатальною гибелью плода в анамнезе. АВ0-несовместимость смягчает течение беременности при Rh-конфликте. Rh-конфликт чаще возникает, если беременная и плод имеют одинаковые или совместимые по системе АВ0 группы крови.

5. Диагностика

5.1. Диагностика изоиммунного конфликта

5.1.1. Анамнез: переливание крови без учета Rh-принадлежности, аборты, мертворождения или рождения детей с ГБ, сведения о специфической профилактике изоиммунизации при предыдущих беременностях.

После первого визита по постановке на учет по беременности показано определение групповой и резус принадлежности крови женщины. При выявлении/подтверждении резус-отрицательной принадлежности крови показано проведение анализа по исключению/выявлению анти-Rh-АТ, а также определение групповой и резус-принадлежности крови отца. В случае резус-отрицательной принадлежности крови отца, беременность ведется, как неосложненная и профилактика резус-изоиммунизации при данной беременности не показана.

5.1.2. Определение титра Rh-АТ в динамике с ранних сроков беременности. При отсутствии резус-изоиммунизации матери и при резус-положительной или неизвестной принадлежности крови отца каждые 4 недели показано проведение скрининговых исследований крови матери на наличие анти-Rh-АТ вплоть до 28 недели беременности. В случае отсутствия резус-изоиммунизации у матери в этом сроке беременности показана ее антенатальная профилактика введением одной дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина. Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана в ближайшее возможное время при любом сроке беременности при условии отсутствия анти-Rh-антител.

Степень выраженности изоиммунизации оценивается по величине титра анти-Rh-антител. Рост и нестабильность титра Rh-АТ свидетельствуют о Rh-конфликте. При титре 1:32 и выше ГБП встречается чаще, риск внутриутробной гибели плода высокий, однако, выявление и определение значений титра АТ не позволяют достоверно установить наличие и степень тяжести ГБП, особенно при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору.

Определение групповых АТ проводят у беременных с 0(I) группой крови, имеющих в анамнезе самопроизвольные аборты, мертворождения, смерть детей от ГБ. В случае наличия у беременной 0(I) группы крови определяют группу крови мужа для выявления группы риска новорожденного по АВ0-конфликту.

5.2. Диагностика ГБП

5.2.1. Ультразвуковое сканирование дает возможность установить признаки ранней водянки плода и развивающейся водянки плода.

Признаки ранней водянки плода:

- полигидрамнион;
- гепатоспленомегалия.

Признаки развивающейся водянки плода:

- утолщение плаценты на 0,5-1,0 см;
- увеличение эхогенности кишечника плода;
- кардиомегалия и перикардиальный выпот;
- асцит и гидроторакс;
- отек кожи головы и конечностей;
- необычная поза плода “поза Будды”;
- снижение двигательной активности.

Такие ультразвуковые фетометрические показатели, как гепато-, сплено-, плацентометрия, допплерометрические показатели кровотока в аорте плода, в вене и артериях пуповины, обладают низкой точностью в определении степени тяжести гемолитической болезни плода [16]. Выявление при УЗИ асцита и анасарки - сочетания гидроперикарда, гидроторакса, отека подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода являются запоздалым свидетельством крайне тяжелого течения гемолитической болезни плода.

УЗИ у беременных группы риска по возникновению Rh-конфликта проводят:

- до 30 недель беременности 1 раз в месяц;
- после 30 недель 2 раза в месяц;
- при нарастании титра АТ;
- при появлении признаков поражения плода каждый день до родоразрешения.

5.2.2. Кардиотокография выявляет признаки хронической гипоксии плода и снижение компенсаторной способности фетоплацентарного комплекса.

5.2.3. Трансабдоминальный амниоцентез выполняют в срок после 26 недель беременности. При наличии показаний к амниоцентезу женщина направляется в учреждение здравоохранения III уровня оказания медицинской помощи. Исследование оптической плотности билирубина околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, является инвазивной диагностической методикой, вопрос о ее необходимости решают консилиумом врачей, в зависимости от данных анамнеза, срока беременности и результатов полного обследования пациентки.

Показания для амниоцентеза:

- титр АТ равен или превышает 1:64;
- нарастание титра в 4 раза при повторном исследовании через 2 недели;
- нарастание титра АТ и признаки ГБП при УЗИ;
- мертворождение, рождение детей с ГБП в анамнезе и признаки ГБП при УЗИ.

Противопоказания:

- угроза преждевременных родов;
- лихорадка.

В случае развития ГБП повышение концентрации билирубина в околоплодных водах и рост показателя оптической плотности околоплодных вод (ОПОВ) отражает степень тяжести ГБП (таблица 1.). Если ОПОВ 0,1 и ниже, то беременность можно пролонгировать до родов в срок. При ОПОВ 0,15 и выше начинают подготовку к родоразрешению. Родоразрешение показано при показателях ОПОВ 0,35-70 и выше; концентрации билирубина в амниотической жидкости 4,7-9,5 мг/л.

Таблица 1

Состояние плода и общий показатель ОПОВ при длине волны 450 нм и содержание билирубина в амниотической жидкости

Общий показатель ОПОВ	Содержание билирубина в амниотической жидкости, мг/л	Состояние плода
0,15-0,20	0-2,8	Риск развития ГБП низкий
0,21-0,34	2,9-4,6	Риск развития ГБП умеренный
0,35-0,70	4,7-9,5	Риск развития ГБП высокий
более 0,70	более 9,5	Риск развития ГБП крайне высокий

5.2.4. Кордоцентез и последующее исследование крови плода является прямым диагностическим методом оценки клинических и биохимических показателей его крови. Взятие крови из пуповины плода через переднюю брюшную стенку женщины проводят в учреждении здравоохранения III уровня оказания медицинской помощи при наличии подготовленных специалистов.

В пуповинной крови плода определяют:

- группу крови и резус-принадлежность плода;
- уровни гемоглобина и гематокрита, количество ретикулоцитов;
- АТ, фиксированные на эритроцитах плода (проба Кумбса);
- концентрацию билирубина;
- показатели КОС;
- сывороточный белок.

При Rh-отрицательной крови у плода необходимости в дальнейших исследованиях нет.

Диагностические и лечебные внутриматочные инвазивные вмешательства проводятся в условиях отделения перинатального центра 3 уровня, где имеется возможность выполнения досрочного экстренного родоразрешения и оказания специализированной неонатальной помощи в виду развития осложнений при их выполнении.

5.2.5. Современная пренатальная диагностика гемолитической болезни плода основана на неинвазивном определении максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МССК СМА), величина которой, начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности имеет выраженную корреляцию с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе, и занимает ведущее место в диагностике анемии у плода [17-20]. Необходимо иметь ввиду, что после 35 недели беременности диагностическая значимость данного теста несколько снижается, и комплексная оценка состояния плода должна включать дополнительно результаты УЗ-фетометрии и КТГ.

Увеличение МССК СМА плода 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 выраженной анемии. Использование показателя МССК СМА плода позволило значительно снизить необходимость применения инвазивных внутриматочных диагностических вмешательств в целях получения крови плода.

При резус-изоиммунизации матери показано последовательное проведение серии допплерометрических определений МССК СМА с последующей зональной оценкой величин ее показателей (рис. 1). Данное исследование может проводиться амбулаторно, в условиях

консультативного отделения регионального перинатального центра, имеющего возможность выполнения диагностических и лечебных внутриматочных инвазивных вмешательств.

А - наличие выраженной анемия тяжелой/средней степени, требующей вмешательства в течение беременности.

В - отсутствие тяжелой анемия у плода.

С - отсутствие анемии у плода.

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

Интерпретация данных:

- при нахождении показателя скорости кровотока в средней мозговой артерии в **зоне "С"** - показано повторное допплерометрическое исследование через 2 недели; при отсутствии повышения МССК СМА до зоны "А" - родоразрешение в соответствии с акушерской ситуацией при сроке беременности 38 недель +; начиная с 36 недели беременности КТГ и допплерометрия кровотока в артерии пуповины и СМА 1 раз в неделю;

- при величине МСС СМА соответствующей **зоне "В"** - допплерометрию необходимо повторить через 7 дней; при отсутствии повышения МСС СМА до зоны "А" - родоразрешение проводится в соответствии с акушерской ситуацией при сроке беременности 38 недель +; начиная с 36 недели беременности КТГ и допплерометрия кровотока в артерии пуповины и измерение МССК в СМА проводится каждые 3 дня;

- при величине МСС СМА соответствующей **зоне "А",** которая указывает на высокую вероятность развития тяжелой анемии у плода, показано вмешательство в течение беременности, вид которого зависит от срока беременности и возможности проведения кордоцентеза и последующего внутриматочного внутрисосудистого переливания плоду ЭМОЛТ.

5.2.6. Постнатальная диагностика ГБ новорожденного. В крови из сосудов пуповины плода проводят определение группы крови, Rh-фактора, уровня билирубина. Скорость почасового нарастания уровня билирубина, уровень Hb и Ht. Постановка прямой реакции Кумбса осуществляется из периферической крови плода.

6. Лечение

6.1. Методики профилактики тяжелых форм ГБПН и комплексного лечения резус-сенсибилизации проводятся после консультации пациентки сотрудниками профильной

кафедры, в родовспомогательном учреждении 3 уровня оказания акушерско-гинекологической помощи

В настоящее время целый ряд ученых в разных регионах РФ и ДНР располагает позитивным опытом применения неспецифических профилактических мер при ведении беременных с резус-сенсибилизацией, раннее и последовательное выполнение которых позволяет избежать инвазивных и операционных вмешательств у беременных с резус-сенсибилизацией, снизить частоту невынашивания беременности, оперативных родов, потребности в заменных переливаниях крови новорожденным и перинатальные потери от ГБПН [21- 27].

Решение о применении методов снижения титра АТ с целью пролонгирования беременности женщинам, в анамнезе у которых имелось рождение детей с тяжелой формой гемолитической болезни, антенатальная гибель плода, смерть новорожденных в раннем неонатальном периоде, многочисленные медицинские и самопроизвольные аборты, (плазмаферез, иммунотерапия, озонотерапия, селективные аферезные технологии) принимается консилиумом врачей, при этом пациентка заполняет лист информированного добровольного согласия.

Трансфузиологические методы гемокоррекции.

Показания к применению плазмафереза:

- прегравидарная подготовка женщин с отягощенным акушерским анамнезом, перинатальными потерями (тяжелая форма ГБН, антенатальная гибель плода от ГБ); с последующим определением исходного титра АТ и далее продолжение ЭТ с ранних сроков беременности;
- исходный высокий уровень резус-антител (1:32 и выше); динамика нарастания титра АТ по мере прогрессирования беременности.

Лечебный эффект ПА:

- механическое удаление из кровяного русла аутоантител и иммунных комплексов и циклических субстанций, выделяемых моноцитами;
- деблокирование Fc-рецепторов моноцитов;
- повышение функциональной активности стромальных, иммунокомпетентных клеток,

в результате чего удается снизить уровень циркулирующих антител, предупредить развитие фетоплацентарной недостаточности, улучшить микроциркуляцию в системе мать-плацента-плод за счет нормализации реологических и коагуляционных свойств крови.

Начальный курс эфферентной терапии составляет 3- 5 сеансов ПА с интервалом 1-3 дня, с удалением до 20-30 % ОЦП, замещение производится в соотношении 1:1,5-2 физиологическим раствором, по показаниям (исходная гипотония, гипопротеинемия) – коллоидными препаратами, 10% раствором альбумина. Затем курсы ПА повторяются по триместрам беременности или выполняются периодические поддерживающие сеансы 1 раз в 7-10-14 дней. Эффективно зарекомендувало себя применение мало- и среднеобъемной плазмоэксфузии центрифужным и/или мембранным способами. Во время курса ЭТ производится контроль показателей общего белка, гемостаза, титра АТ, состояния плода (УЗИ, допплерометрия, КТГ). Интенсивность проведения ЭТ и общее число сеансов ПА зависит от исходного титра антител, динамики клинико- биохимических и иммунологических показателей, сопутствующей соматической и акушерской патологии, данных ультразвукового, кардиотокографического, допплерометрического исследований плода [23, 28-31].

Противопоказания к применению плазмафереза:

- анемия (Hb < 80г/л);
- гипокоагуляционный синдром;
- имеющаяся тяжелая форма ГБ (позднее обращение);
- наличие показаний для срочного родоразрешения;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации;
- выраженная гипопротеинемия.

Беременным с перинатальными потерями в анамнезе, особенно обусловленными ГБПН, с высоким титром антител, когда предполагается достаточно продолжительная эфферентная программа, с целью усиления различных механизмов положительного воздействия ПА, для обеспечения возможности более длительного временного интервала между сеансами и курсами ЭТ, применяется иммуноглобулинотерапия, озонотерапия, лимфоцитоиммунотерапия [32-36].

Лечебный эффект иммуноглобулина объясняется следующими механизмами действия:

- ингибирование продукции собственных антител;
- соревнование за макрофаги или Fc-рецепторы клеток-мишеней и блокада Fc-связанных антител при плацентарном транспорте, при этом у плода в ретикуло-эндотелиальной системе блокируется Fc-рецепторсвязанный фагоцитоз макрофагами, снижается деструкция эритроцитов, стабилизируется уровень гемоглобина.

Схема применения иммуноглобулина человека нормального*:*

- изолированно до 12 недель беременности при уровне титра АТ менее 1:32; дозирование 400 мк/кг до 1 г/кг в течение 5 дней, курс можно повторить через 2-3 недели;

- предпочтительно после каждого сеанса ПА внутривенно капельно в количестве 50-100 мл, или 2-3 раза за курс из 5-ти операций ПА.

Благодаря многогранным позитивным эффектам озонотерапии, потенцированию стойкой элиминации антител, улучшению состояния фетоплацентарного комплекса, функции органов детоксикации, ее целесообразно включать в программу мероприятий по профилактике перинатальных осложнений у беременных с изосенсибилизацией антигенами эритроцитов плода как самостоятельный метод коррекции гомеостаза и в сочетании с другими эфферентными методами. При этом применяют внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 600-800 мкг/л в объеме 200-400 мл ежедневно в течение 5-7 дней, во время и между сеансами ПА. При назначении озонотерапии учитываются возможные общепринятые противопоказания.

Селективные эфферентные технологии в терапии Rh-сенсибилизации:

- каскадная плазмофильтрация предусматривает использование специальных плазмофильтров, позволяющих избирательно задерживать IgG, IgA, IgM и небольшое количество белка;
- иммуносорбция (IgG-аферез) предполагает удаление из плазмы, проходящей через иммуносорбционную колонку, иммуноглобулинов подкласса G и возвращение пациентке очищенной плазмы.

Профилактика РДС плода в 28 и в 32 недели беременности (дексаметазон 24 мг).

6.2. Лечение ГБП

Общепризнанным доказанным наиболее успешным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода является проведение внутриматочных внутрисосудистых переливаний отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора (ЭМОЛТ) плоду [6, 37].

Показание для внутриматочного переливания плоду ЭМОЛТ – фетальная анемия в результате резус-сенсибилизации, снижение на 15% и более показателей гемоглобина и гематокрита (25 л/л и менее), что свидетельствуют о развитии тяжелой анемии.

Проведение ВПК проводится в несколько этапов.

1 этап – проведение кордоцентеза с целью определения уровня гематокрита у плода и расчета необходимого объема трансфузии. Заготовленные из 0(1) Rh(-) крови донора ЭМОЛТ обеспечивают высокий гематокрит (80-85 л/л), что позволяет сократить объемную нагрузку на фето-плацентарную циркуляцию. 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. Конечный объем переливания ЭМОЛТ рассчитывается на основании фето-плацентарного объема при данном сроке беременности, величины исходного Ht (или Hb) и величины Ht (или Hb) ЭМОЛТ.

2 этап – непосредственно трансфузия ЭМОЛТ. В зависимости от исходного фето-плацентарного объема, скорость трансфузии устанавливают в пределах 2-4 мл/мин. Внутрисосудистое переливание ЭМОЛТ плоду позволяет повысить уровень гематокрита и гемоглобина до нормальных значений, что обеспечивает предотвращение развития или разрешение уже развившегося отека плода и позволяет пролонгировать беременность до оптимального для родоразрешения срока [6, 37, 38-40]. При выраженной отечной форме ГБП 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.

По окончанию 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 МССК СМА.

Внутриматочные переливания могут проводиться многократно, обычно последнее переливание проводят в 33 недели, однако в последние годы имеется тенденция к проведению переливаний и в 35-36 недель беременности, что позволяет пролонгировать беременность до 37 недель и уменьшает число осложнений, связанных с недоношенностью новорожденных.

Осложнения при проведении кордоцентеза и ВПК плоду:

- кровотечение из места пункции пуповины;
- тромбоз сосудов пуповины;
- отслойка плаценты;
- острая гипоксия плода;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- преждевременные роды;
- инфицирование.

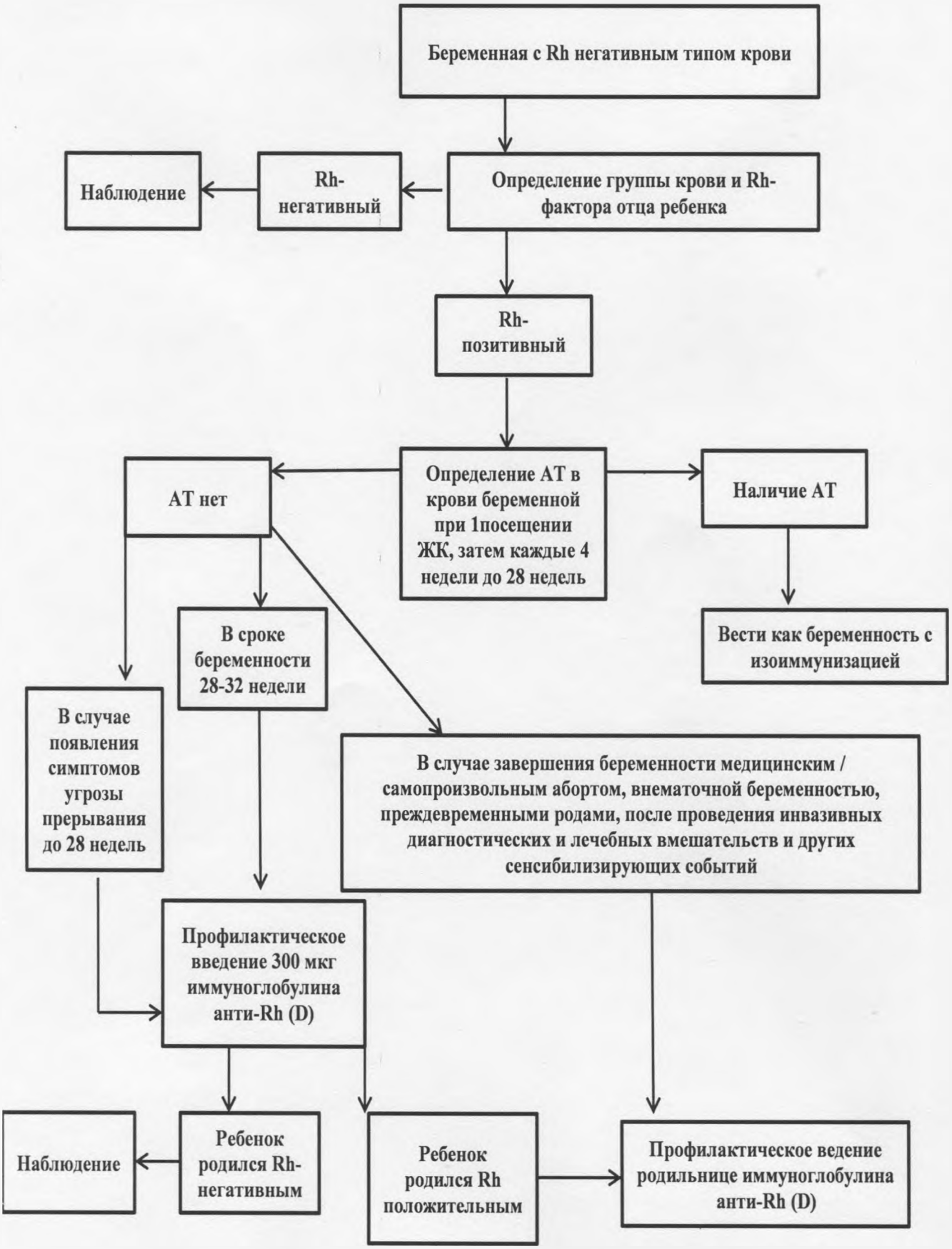
В случаях развития ГБП до 20 недель беременности, когда технически невозможно выполнить внутриутробное переливание ЭМОЛТ, показано применение эфферентной терапии в сочетании с иммуноглобулинотерапией, с целью пролонгирования беременности до срока, при котором возможно проведение первого внутриутробного переливания.

7. Тактика ведения беременности и родоразрешения

Время и метод родоразрешения определяется в каждом случае индивидуально, с учетом акушерского анамнеза (мертворождение и рождение детей с ГБ), срока беременности, данных обследования (титр АТ равен или превышает критический уровень 1:64; нарастание титра при повторном анализе в 4 раза; УЗ признаки ГБ у плода; показатели скорости систолического кровотока в средне-мозговой артерии плода), состояния плода и возможностей акушерской и неонатальной служб конкретного родовспомогательного учреждения. При тяжелой анемии плода, отечной форме ГБП, а также после внутриматочного переливания плоду ЭМОЛТ, предпочтительнее оперативное родоразрешение, так как операция кесарево сечение позволяет избежать дополнительной травматизации и гипоксии больного плода во время родов.

Кроме того, существует вероятность досрочного экстренного родоразрешения в виду развития осложнений при диагностических и лечебных внутриматочных инвазивных вмешательствах, что может потребовать оказания специализированной неонатальной помощи, которая возможна только в учреждениях 3 уровня. Сразу после рождения ребенка пуповину пережимают и отрезают с целью избежания попадания Rh-АТ в кровоток младенца, плацентарный конец пуповины не пережимают (для снижения риска и объема фетоматеринской трансфузии). При операции кесарево сечение плаценту рукой не отделяют.

Ведение Rh-негативных неиммунизированных беременных женщин



Ведение Rh-негативных беременных с изоиммунизацией по Rh-фактору

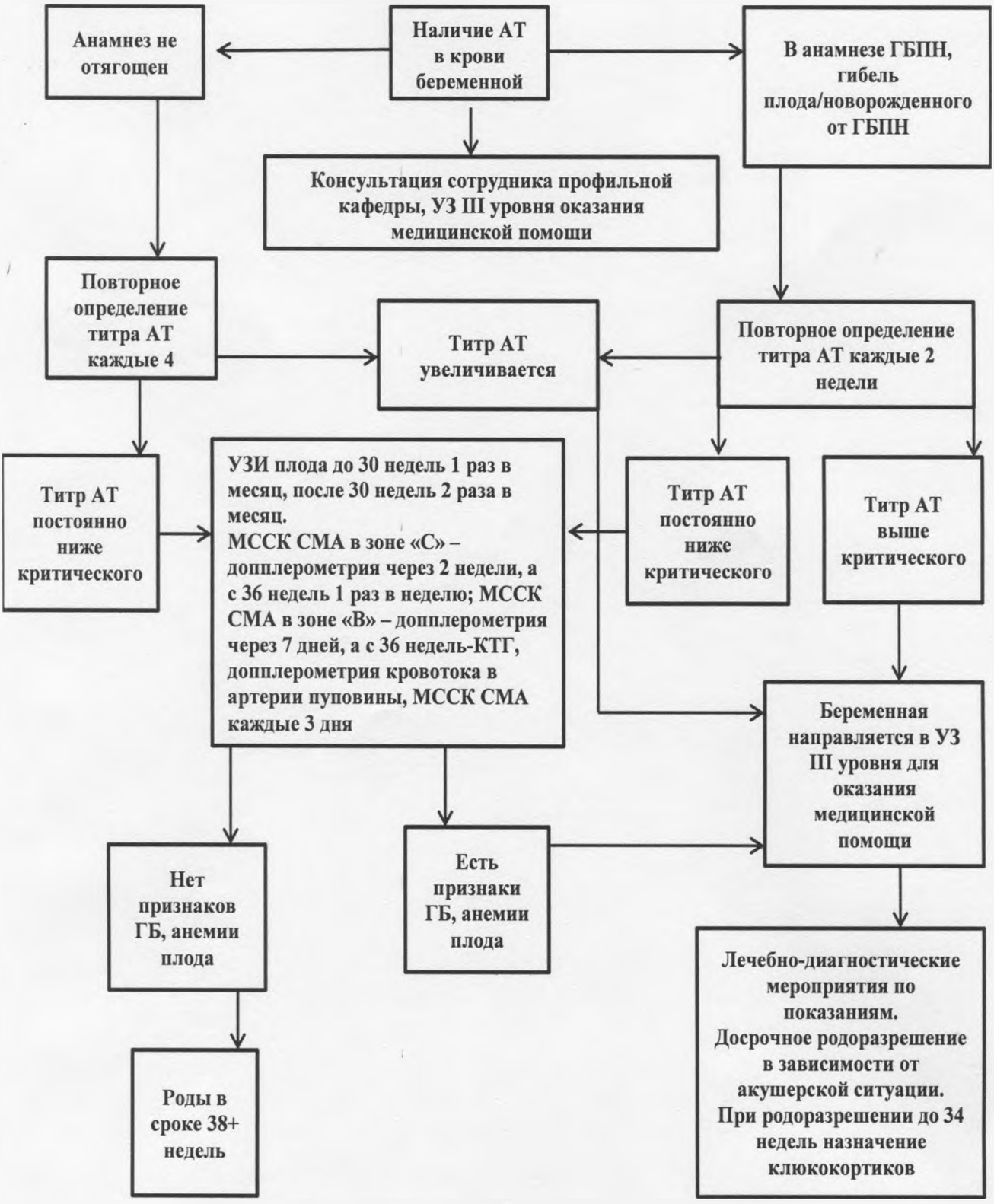


Рисунок 2. Алгоритм ведения беременности и родов у неиммунизированных беременных и в случае изоиммунизации по резус-фактору.

8. Профилактика Rh-иммунизации

8.1. Неспецифическая профилактика.

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

8.2. Специфическая антенатальная профилактика проводится у пациенток с резус-отрицательной принадлежностью крови при отсутствии иммунизации путем в/м введения анти-Rh(Д) иммуноглобулина, который разрешено использовать во время беременности [41-48]:

- в срок беременности 28-32 недели путем в/м введения 1 дозы (1250-1500 МЕ - 250-300 мкг) анти-Rh(Д) иммуноглобулина; в том случае, если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана в ближайшее возможное время при любом сроке беременности при условии отсутствия анти-Rh-АТ;
- в случае появления симптомов угрозы прерывания беременности до 28 недель;
- после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности (амниоцентез, биопсия хориона, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании), при отсутствии резус-изоиммунизации матери, показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации путем введения в I триместре - 625 МЕ (125 мкг), во II и III триместрах - 1250-1500 МЕ (250-300 мкг) анти-Rh(D)-иммуноглобулина;
- при неудачном завершении беременности: инструментальном прерывании беременности в конце I триместра (не позднее 48 часов после аборта); самопроизвольном и медицинском прерывании беременности во II триместре; антенатальной гибели плода;
- после удаления пузырного заноса;
- после внематочной беременности;
- после случайной трансфузии Rh-положительной крови Rh-отрицательной женщине;
- после переливания тромбоцитарной массы;
- в клинических ситуациях, сопровождающихся попаданием клеток плода в кровоток матери: отслойка плаценты, маточное кровотечение (неясной этиологии); травма матери (например, автомобильная катастрофа).

Дополнительную профилактику резус-иммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после завершения вышеуказанных показаний, и факт ее выполнения не исключает планового введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в 28 недель.

После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течении 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-АТ, что делает ввиду ложно-положительных результатов проведение скрининговых исследований нецелесообразными.

8.3. Специфическая постнатальная профилактика. После родов показано определение групповой и резус принадлежности крови новорожденного. В случае резус-отрицательной принадлежности крови новорожденного проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации не показано. При резус-положительной принадлежности крови новорожденного показано проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации путем внутримышечного введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в дозе 1500 МЕ (300 мкг) непосредственно после получения результатов исследования крови ребенка, и не позже, чем через 72 часа после родов (предпочтительно в течение первых двух часов). Если по каким-либо причинам профилактика не была проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10 суток послеродового периода.

8.4. Противопоказания к введению анти-Rho (Д) иммуноглобулина:

Известные анафилактические или тяжелые системные реакции к глобулину человека.

8.5. Профилактика ГБ по системе АВ0 во время беременности не проводится.

8.6. Женщины с резус-отрицательной принадлежностью крови должны быть проинформированы о следующем:

- необходимости сохранения первой беременности;
- высоком риске изоиммунизации при выполнении абортов;
- резус- и групповой принадлежности крови отца ее будущего ребенка при планировании беременности;
- обязательном проведении профилактики резус-изоиммунизации путем введения анти-резус-иммуноглобулина после выкидышей, абортов, внематочной беременности; после диагностических инвазивных процедур, в 28 недель беременности и после родов при отсутствии резус-изоиммунизации;
- возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом в программах предимплантационной диагностики в циклах ЭКО наличии резус-изоиммунизации, гибели плодов/новорожденных от гемолитической болезни в анамнезе.

9. Оценка эффективности профилактики резус-изоиммунизации.

Для оценки эффективности проведенной профилактики резус-изоиммунизации через 6-12 месяцев после родов показано определение в крови женщины анти-Rh-АТ и их титра. Отсутствие АТ указывает на эффективность проведенной профилактики резус-изоиммунизации, вероятность развития которой при комбинированном антенатальном и постнатальном введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина снижается приблизительно в 100 раз.

IV. РЕСУРСНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Кадровые ресурсы: врачи-акушеры-гинекологи, врачи-неонатологи, врачи-трансфузиологи, врачи ультразвуковой диагностики.

Материальное техническое обеспечение согласно табелю оснащения.

V. ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА

	Индикатор	Пороговое значение	Методика измерения	Факторы воздействия
	Наличие в УЗ локального протокола «Ведение беременности у женщин с иммунными конфликтами»		Наличие в учреждении ЛПМП «Ведение беременности у женщин с иммунными конфликтами» на электронных и/или бумажных носителях	
	Обеспечение обучения медицинского персонала медико организационным технологиям ЛПМП		Количество медицинских работников, которые задействованы в выполнении медикоорганизационных технологий данного ЛПМП и прошли обучение х 100/ общее количество медицинских работников, которые задействованы в выполнении технологий данного ЛПМП (физических лиц)	Наличие приказа по УЗ о внедрении, обеспечении мотивации медицинского персонала к внедрению новых технологий
	Наличие возможностей лабораторно-диагностического обследования согласно	95% и более	Количество обязательных диагностических обследований, условия для выполнения которых созданы в учреждении х 100/	Обеспечение диагностическим оборудованием согласно табелю

	технологиям		количество обязательных диагностических исследований	оснащения. Разработка функционально-организационных алгоритмов выполнения локальных протоколов
	Наличие современного медицинского оборудования для оказания квалифицированной медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам с иммунными конфликтами	95% и более	Количество имеющегося в наличии медицинского оборудования х100/ количество предусмотренного табелем оснащения современного медицинского оборудования	Привлечение внебюджетных источников для приобретения необходимого медицинского оборудования.
	Удельный вес неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, которым проведена специфическая антенатальная профилактика Rh-иммунизации в срок беременности 28-32 недели путем в/м введения анти-Rh(D) иммуноглобулина	98% и более	Количество неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, которым выполнено в/м введение анти-Rh(D) иммуноглобулина в срок беременности 28-32 недели х 100/ общее количество неиммунизированных RhD отрицательных беременных	Обеспечение учреждений здравоохранения анти-Rh(D) иммуноглобулином
	Удельный вес неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, получивших анти-Rh(D) иммуноглобулин после сенсибилизирующего события	98% и более	Количество неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, которым выполнено в/м введение анти-Rh(D) иммуноглобулина после сенсибилизирующего события х100/ общее количество неиммунизированных RhD отрицательных беременных с наличием какого-либо сенсибилизирующего события	Обеспечение учреждений здравоохранения анти-Rh(D) иммуноглобулином
	Удельный вес неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, получивших анти-Rh(D) иммуноглобулин после родов резус-положительным новорожденным	100 %	Количество неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, которым после родов резус-положительным новорожденным введен анти-Rh(D) иммуноглобулин х100/ общее количество неиммунизированных Rh(D) отрицательных беременных, родивших резус-положительных детей	Обеспечение учреждений здравоохранения анти-Rh(D) иммуноглобулином
	Удельный вес	100 %	Количество	Наличие ЛПМП

	беременных с Rh(D)-изоиммунизацией, которые были госпитализированы в акушерский стационар III уровня по соответствующим ЛПМП показаниям		госпитализированных беременных с Rh(D)-изоиммунизацией по показаниям в соответствии с ЛПМП х 100/ общее количество нуждающихся в госпитализации Rh(D)-иммунизированных беременных	обеспечение мотивации медицинского персонала к внедрению технологии ЛПМП
	Удельный вес новорожденных с гемолитической болезнью новорожденных по Rh(D) фактору, потребовавших переливания эритроцитарной массы от общего количества новорожденных	15-20 % и менее	Количество новорожденных с гемолитической болезнью по Rh(D) фактору, потребовавших переливания эритроцитарной массы х 100/ общее количество новорожденных с гемолитической болезнью по Rh(D) фактору	
	Перинатальная смертность новорожденных у Rh(D) отрицательных иммунизированных беременных	0%	Количество мертворожденных и умерших в раннем неонатальном периоде новорожденных от Rh(D) отрицательных иммунизированных беременных х 1000 /общее количество рожденных живыми и мертвыми от Rh(D) отрицательных иммунизированных беременных	Обеспечение выполнения технологий ЛПМП, проведение клинического аудита

Список литературы

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Коноплянников А.Г. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсибилизацией. Диагностика, лечение, профилактика. Методическое письмо Минздравсоцразвития, 2012. - 18 с.
2. Коноплянников А.Г., Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: с. 324-334.
3. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гин. - 2002. - N 5. - С. 3-5.
4.Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Курцер М.А. Резус-изоиммунизация. Старые проблемы. Новые решения // Вопр. гин., акуш. и перинат. - 2005. - Т. 4, N 3. - С. 89-93.
5. Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-изоиммунизации и меры ее профилактики // Акуш. и гин. - 2005. - N 5. - С. 56-60.
6. Михайлов А.В., Константинова Н.Н., Пигина Т.В.//Внутриматочные переливания плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни Акушерство и Гинекология. - 1990. - N 7. - С. 41-45.
7. Суханова Л.П. Динамика перинатальной смертности в акушерских стационарах России в 1991-2002 гг. // Акуш. и гин. - 2005. - N 4. - С. 46-48.
8.Фролова О.Г., Токова З.З. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акуш. и гин. - 2005. - N 1. - С. 3-6.
9. Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2017-2019 гг. (статистические материалы). - Донецк, 2020. - С.339.
10. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / М.: «Триада Х», 2004. – 192 с.

11. 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.
12. Harkness U.F., Spinnato J.A. Prevention and management of RhD isoimmunization. - Clin. Perinatol. - 2004. - Dec.31(4): 721-742.
13. Crowther C., Middleton P., McBain R. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmumzation // Cochrane Database Syst. Rev. - 2013. - N 2.
14. Chilcott J., Tappenden P., Lloyd Jones M. et al. The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative // BJOG. - 2004, Sep. - Vol. 111. - N 9. - P. 903-907.
15. Ravinet J., Carbonne B. Economic analysis of the prevention of anti-D immunization // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). - 2006, Feb. - Vol. 35. - Suppl. 1. - P. 1S104-1S111.
16.Ультразвуковая диагностика иммунного и неиммунного отека плода/ Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике//Ред. Митьков В.В., Медведев М.В.-М., Видар, - 1996. - Т 2. - С. 164-180.
17.Garabedian C, Vaast P., Behal H. et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. - 2015; 192: 27-30.
18.Babovic I., Plesinac S., Radojicic Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. Clin Exp Obstet Gynecol. - 2015; 42(6): 792-796.
19.Lopez-Carpintero N., Rodriguez-Gonzalez R., Gonzalez-Gonzalez A. et al. Role of middle cerebral artery Doppler in the management of Rhesus alloimmunization cases. Ginecol Obstet Mex. - 2010; 78(8): 410-417.
20.Scheier M., Hernandez-AndradeE., Carmo A. et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 432-436.
21. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. – СПб.: Издательство СПбМАПО, 2008.- 208 с.
22. Ветров В.В., Вьюгов М.А., Иванов Д.О. Уровень сенсибилизации у беременных с резус-иммунизацией при различных лечебных технологиях//Проблемы женского здоровья № 2, том 10, 2015 - с. 32-40.
23. Ветров В.В., Иванов Д.О., Воинов В.А., Линде В.А. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого при резус-конфликте (этиология, патогенез, профилактика и лечение). Многоцентровое исследование. – СПб, 2017. – 239 с. [Vetrov V.V., Ivanov D.O., Voinov V.A., Linde V.A. Hemolityc disease of fetus and newborns at rhesus-conflict (etiology, pathogenesis, prevention and treatment). Multicenter study. – SPb, 2017. – 239 p.
24. Ветров В.В., Иванов Д.О., Чермных С.В., Воинов В.А., Баринов А.В., Вьюгов М.А. Заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных при резус-конфликте и ее профилактика // Проблемы женского здоровья. – 2016. – Т. 11, № 3. – С.52– 63.
25. Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии: 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 2, ч. 1. – С. 4-14.
26. Чермных С.В., Зыков А.С. Влияние эфферентных методов лечения на перинатальные исходы у женщин с изосенсибилизацией по резус-фактору/Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2010. – С. 357-360.
27. Szczepiorkowski Z. M., Bandarenko N., Kim H.C., Linenberger M. L. et al. Red cell alloimmunization in pregnancy / Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice –Evidence - Based Approach from the Apheresis Application Committee of the American Society forApheresis (ASFA): The seventh special issue // Journal of Clinical apheresis. 2016. – Vol. 31. – P. 295.
28. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Вьюгов В.А., Воинов В.А. и др. Роль лечебных плазмоэксфузий (аферезных технологий) в лечении беременных с резус-иммунизацией // Проблемы женского здоровья № 2, том 9, 2014 - С. 57-66.

29. Чермных С.В., Кнуров И.Ю., Гальченко Ю.В. Применение плазмафереза с целью профилактики тяжелых форм гемолитической болезни плода/ Збірник наукових праць асоціації акушерів гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 429 – 431.
30. Чермных С.В., Кнуров И.Ю., Ильина И.А. Возможности гравитационного плазмафереза в комплексной терапии изоиммунизации по резус-фактору у беременных с отягощенным анамнезом// Медико-социальные проблемы семьи. – 2004. – Т.9, № 1. – С. 110-114.
31. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Донсков С.И. и др. Лечение резус-сенсибилизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (Методические рекомендации). – М., 2012. – 25 с. [Sukhih G.T., Fedorova T.A., Donskov S.I. et.al. Treatment rhesus-sensibilization with using medical plasmapheresis and immunoglobulintherapy (Metodical recommendations). – M., 2012. – 25 p.
32.Качалина Т.С., Гречканев Г.О. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии: монография / Н.Новгород: Издательство Нижегородскойгосмедакадемии, 2013 г. – с.
33. Медицинский озон в лечении акушерско-гинекологической патологии: Пособие для врачей. – Нижний Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2001. – 16 с.
34. Чермных С.В., Чайка А.В., Зоркова Е.В., Караман Е.С. Клиническая эффективность озонотерапии при изосенсибилизации матери антигенами эритроцитов плода // Проблемы женского здоровья и пути их решения: Материалы X Всероссийской конференции, 11-12 февраля 2016 г., Москва. – М., 2016. – С. 56-57.
35. Shepard S., Noble A. Inhibition of the monocyte chemiluminescent response to anti-B sensitized red cells by Fc gamma R1-blocking antibodies the severity of haemolytic disease of newborn // Vox. Sang. – 2006. – P. 279-287.
36. Michael S Ruma, Kenneth J Moise Jr, Eunhee Kim, Amy P Murtha et al. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. American Journal of Obstet Gynecol 2007; Issue 2, February : 231-236.
37. Внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем во время беременности/ Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике//Ред. Митьков В.В., Медведев М.В. - М., Видар, - 1996. - Т 2. - С. 280-302.
38. Lindenburg I., Smits-Wintjens V.E., van Klink J.M. et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2012. - 206(2):141-149.
39.Deka D., Dadhwal V., Sharma A.K. et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. Arch Gynecol Obstet. - 2016; 293(5):967-973.
40.Lindenburg I.T., van Kamp I.L., Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. Fetal Diagn Ther.- 2014; 36(4):263-271.
41.Qureshi H., Massey E., Kirwan D. et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newbora. - Transfusion medicine. - 2014. - 24: 8-20.

И.о. Министра А.А. Оприщенко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
29.06.2024 № 18