

## Echographical features and fetal biophysical profile at pregnancy complicated by rhesus-factor immunization

V. V. Artyomenko

Department of Obstetrics and Gynecology No 2, National Medical University of Odessa, Ukraine

Corresponding author: vartyomenko2008@yandex.ru. Manuscript received December 09, 2014; accepted February 02, 2015

### Abstract

**Background:** High perinatal morbidity and mortality at newborn hemolytic disease needs new effective diagnostics and prophylactic methods development.

**Material and methods:** 115 pregnant women with Rh-immunization, complicated with fetal anemia development as a main group and 50 pregnant Rh-negative women without antibodies as a control group were examined using ultrasound (Philips HD-11), doppler (100 mHz filter, 3.5-5.0 mHz probe) methods, fetal biophysical profile in real time mode (11AM-2PM). According to immunization severity grade the main group was divided into three groups due to diagnostic cordocentesis results.

**Results:** Most informative non-invasive criterion of fetal anemia diagnostics is the bloodstream maximum systolic speed in medium brain artery increase. These changes accurately correlate with an average or a heavy degree of newborn anemia presence. Sensitivity for the average degree anaemia makes 94%, and specificity – 98%, and the heavy degree anaemia 100% and 99% respectively. Ductus venosus bloodstream change at heavy form hemolytic disease reflects fetal condition deterioration developing on heavy anemia background. Reversed values occurrence speaks about fetal circulatory dynamics decompensation and considerably worsens the forecast for a newborn. The characteristics of the light, average, severe and edematous hemolytic disease forms are described.

**Conclusions:** The obtained results are necessary for perinatal pathology forecasting and early diagnostics at pregnancy, complicated by Rh-factor immunization.

**Key words:** Rhesus-factor immunization, echography, fetal biophysical profile.

## Эхографические особенности и биофизический профиль плода при беременности, осложненной резус-иммунизацией

### Введение

Одним из основных направлений деятельности современной медицины является снижение перинатальной заболеваемости и перинатальной смертности. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБП и Н) влияет на оба этих показателя [3, 11].

В развитых странах мира среди современного населения проблемы резус-несовместимости крови матери и плода решены за счет профилактических мероприятий, заключающихся в использовании антирезус-γ-глобулина. Впервые исследования по специфической профилактике были начаты более 40 лет назад в Англии.

Количество беременных с резус-сенсibilизацией в нашей стране не имеет тенденции к снижению. Данный факт связан с отсутствием обязательной общегосударственной программы проведения профилактики резус-иммунизации у женщин репродуктивного возраста. Это позволяет говорить о том, что проблема диагностики и лечения гемолитической болезни плода будет актуальной еще долгое время [2, 3].

Высокая перинатальная заболеваемость и смертность при гемолитической болезни требует разработки эффективных методов диагностики и профилактики. Традиционный метод определения титра резус-антител мало информативен и не отражает тяжести процесса. Наиболее информативными методами диагностики анемии плода являются инвазивные методы диагностики (амнио- и кордоцентез), однако они сопряжены с развитием ряда грозных осложнений [4, 5].

Исследование крови плода полученной при проведении кордоцентеза позволяет произвести полное её клинико-биохимическое исследование и оценить степень тяжести анемии, а при наличии показаний произвести внутриутробное лечение. Однако все инвазивные методы сопряжены с риском развития таких грозных осложнений как инфекционные, внутриутробная гибель плода, брадикардия у плода, кровотечение из места пункции, преждевременные роды. Перинатальные потери при этих инвазивных манипуляциях составляют от 2 до 15% [6, 7]. Кроме этого кордоцентез нередко ведет к увеличению иммунизации за счет плодово-материнской трансфузии, которая чаще возникает при трансплacentарном доступе, и ведет к утяжелению иммуноконфликта [8, 9].

Возможности оценки косвенных ультразвуковых признаков ГБП, нередко несоответствующих степени тяжести гемолитической анемии, не удовлетворяют современным клиническим требованиям. Такие традиционные ультразвуковые методы, как фетометрия и плацентометрия информативны только в диагностике тяжелых форм заболевания и не обладают специфичностью. Наиболее значимым из ультразвуковых маркеров ГБП является увеличение размеров печени плода более 5 мм в неделю [7, 10].

На современном этапе при Rh-конфликтной беременности наибольшую диагностическую ценность имеет доплерометрическая оценка кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плода, так как именно она яв-

ляется критерием анемии и позволяет своевременно решать вопрос перехода к инвазивным методам оценки степени тяжести ГБП [4, 11]. По данным этих же авторов, при анемии у плода систолическая скорость кровотока в СМА выше, чем у плода того же срока гестации (без иммунного конфликта), а степень изменения скорости кровотока обратно коррелирует с уровнем гематокрита. При анемии отмечается значительное увеличение систолической скорости кровотока в СМА плода, которая коррелирует с тяжестью анемии при ГБ. Чувствительность данного метода по данным разных авторов достигает 97-100% [2, 3].

Актуальным представляется исследование вариабельности сердечного ритма плода, динамика изменения которой может быть показательным тестом его функционального состояния. В ответ на выполнение инвазивных манипуляций плод реагирует резкими изменениями своего функционального состояния, что проявляется изменением его сердечного ритма. Однако, опыт применения традиционной кардиотокографии выявил ряд практических ограничений данного метода. Причины недостаточной информативности традиционных методов анализа кардиоритма во многом связаны с применением статистических подходов, чаще всего спектрально-корреляционных, которые не раскрывают динамической сущности нестационарных процессов [7, 8].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранного научного направления в плане повышения эффективности прогнозирования и ранней диагностики перинатальной патологии при резус-иммунизации.

Целью нашего научного исследования является изучение эхографических особенностей и биофизического профиля плода при беременности, осложненной резус-иммунизацией.

### Материал и методы

Для решения поставленной цели было обследовано 115 беременных с резус-иммунизацией, у которых беременность осложнилась развитием анемии плода (основная группа) и 50 беременных с отрицательным резус-фактором не имеющих резус-антител (контрольная группа). В соответствии со степенью тяжести иммунизации беременные основной группы, по результатам диагностического кордоцентеза, были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести анемии плода:

1 группа включала 50 (43,5%) беременных, имеющих резус-положительных плодов, в пуповинной крови которых, были выявлены признаки анемии легкой степени тяжести;

2 группу составили 35 (30,4%) беременных, имеющих резус-положительных плодов, в пуповинной крови которых выявлена анемия средней степени тяжести;

3 группу составили 30 (26,1%) беременных, имеющих резус-положительных плодов, в пуповинной крови

которых была выявлена анемия тяжелой степени, в том числе 5 пациенток с отечной формой ГБП.

Из исследования были исключены беременные с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, угрозой прерывания беременности, у которых была угроза жизни или здоровью матери, а также пациентки с маркерами наследственной или хромосомной патологии плода. Основная и контрольная группы статистически однородны, не отличались по возрасту, социальному статусу, гинекологической и соматической заболеваемости.

Ультразвуковые методы исследования беременных проводились с использованием ультразвукового аппарата «Philips HD-11», снабженного доплеровским блоком, при минимальном фильтре 100 МГц, датчиком 3,5-5,0МГц. Биометрию плода проводили по стандартной методике, с обязательной регистрацией размеров печени плода и толщины плаценты. Биометрия печени осуществлялась в 3-х взаимно-перпендикулярных плоскостях. Поперечный размер печени измерялся при поперечном сканировании туловища плода путем определения расстояния между наиболее удаленными точками левой и правой доли плода. Высоту и передне-задний размер печени определяли при продольном сканировании туловища плода на уровне среднечлочичной линии. Одновременно производили доплерометрическое исследование кровотока в артерии и вене пуповины, в средней мозговой артерии.

Допплерометрическое исследование проводилось в состоянии двигательного и дыхательного покоя плода, при этом показатели рассчитывали из шести последовательных кардиоциклов, используя значения систоло – диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (IR), пульсационного индекса (PI) и максимальной систолической скорости кровотока (МСС). Измерение гемодинамических показателей проводилось в артерии пуповины, в венозном протоке и в средней мозговой артерии (МСА).

Измерение кровотока в венозном протоке проводили в поперечном сечении животика плода на уровне желудка и пупочной вены. Для оценки КСК в венозном протоке использовали оценку скорости кровотока в позднюю диастолу – фазу активного сокращения предсердий, а также наличие ретроградного кровотока.

Наибольшей ценностью для выявления анемии у плода обладает изменение максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средне-мозговой артерии (СМА). При анемии отмечается значительное повышение скорости кровотока в СМА, за счет снижения вязкости крови, что имеет четкую корреляцию с тяжестью анемии при гемолитической болезни. Поэтому, выявление изменения именно МССК в этом сосуде, является показанием для перехода к инвазивным методам диагностики.

Определение биофизического профиля плода производили с помощью того же ультразвукового аппарата, в

режиме реального времени. Для стандартизации условий все исследования проводились в одно и то же время суток (с 11 до 14 часов) по общепринятой методике [8].

### Результаты и обсуждение

Большое значение в диагностике гемолитической болезни плода имеет ультразвуковое исследование, позволяющее выявлять не только эхографические изменения со стороны плода, но и изменение его функционального состояния.

Каждому сроку гестации соответствуют определенные биометрические показатели размеров печени, толщины плаценты, количества околоплодных вод. Для тяжелых форм ГБП характерно увеличение размеров печени более чем на 5 мм в неделю, толщины плаценты более 40 мм, увеличение количества околоплодных вод. Однако, необходимо отметить, что данные параметры не обладают высокой специфичностью, т.к. могут иметь место и при сахарном диабете и при внутриутробном инфицировании плода. Достоверно при ультразвуковом исследовании могут быть диагностированы только тяжелые формы ГБП, проявляющиеся развитием гепатоспленомегалии, асцита, многоводия. Патологические ультразвуковые признаки выраженной водянки плода включают в себя, кроме этого, кардиомегалию и гидроперикардиальный выпот, гидроторакс, отек подкожной клетчатки головы и туловища [3, 11].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что в 1 группе, с анемией плода легкой степени, ультразвуковые признаки ГБП выявлены только у 10% ( $n = 5$ ) плодов: при этом у 6% ( $n = 3$ ) плодов отмечена плацентомегалия, у 4% ( $n = 2$ ) выявлено многоводие и в 2% ( $n = 1$ ) случае – гепатомегалия. Асцит и подкожный отек не был выявлен ни у одного плода в этой группе. Плаценто- и гепатомегалия сочетались с наличием и внутриутробной инфекции у 4% ( $n = 2$ ) плодов.

Во 2-й группе, из эхографических признаков ГБП, были выявлены следующие: гепатомегалия в 51,4% ( $n = 18$ ), плацентомегалия – 31,4% ( $n = 11$ ), в 8,6% ( $n = 3$ ) случаях отмечались начальные признаки подкожного отека и в 25,7% ( $n = 9$ ) – многоводие.

Максимальное количество эхографических признаков ГБП было выявлено, у плодов в 3-й группе, что подтверждает наибольшую ценность эхографии в диагностике отечной формы ГБП. В данной группе асцит отмечен у 16,7% ( $n = 5$ ), гидроперикард у 6,6% ( $n = 2$ ), гепатомегалия у 83,3% ( $n = 25$ ), подкожный отек у 50% ( $n = 15$ ) плодов, многоводие выявлено в 63,3% ( $n = 19$ ) случаях. Наличие в данной группе максимального количества эхопризнаков связано с развитием у плода сердечной недостаточности на фоне развившейся тяжелой анемии. Полученные данные полностью согласуются с данными литературы о том, что эхографические маркеры являются наиболее патогномичными для тяжелой анемии плода [4, 7].

На современном этапе наиболее информативным

неинвазивным методом диагностики критериев внутриутробной анемии плода является доплерометрическая оценка кровотока в СМА. Увеличение максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА) является наиболее чувствительным неинвазивным критерием анемии плода, появляющимся ранее других ультразвуковых признаков. Данная особенность объясняется снижением вязкости крови плода при развитии анемии. Преимущество данного метода заключается в его безопасности, методической доступности и высокой информативности. Поэтому исследование МССК в СМА позволяет выявлять критерии анемии у плода ранее появления каких-либо других эхографических данных. Это позволяет использовать данный метод для ранней диагностики критериев анемии у плода. Оценка скорости кровотока у плодов 1 группы с анемией легкой степени и у плодов контрольной группы, достоверных отклонений в изменении максимальной систолической скорости кровотока в СМА не выявила. По сравнению с этим, оценивая показатели скорости кровотока, отмечается достоверное увеличение МССК ( $p < 0,05$ ) в группах с анемией средней и тяжелой степени относительно 1-й и контрольной групп. При этом данная закономерность сохраняется в различные сроки беременности. Сравнивая данные 2-й и 3-й групп, отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение скорости кровотока у плодов с тяжелой анемией, в 3-й группе по отношению ко 2-й. При оценке полученных результатов прослеживается четкая закономерность, чем тяжелее анемия, тем выше МССК в СМА. Полученные данные согласуются и с данными других авторов [7, 8].

Пороговым значением для диагностики критериев анемии плода средней или тяжелой степени является превышение значения в 1,5 МоМ. Результаты исследования МССК в средней мозговой артерии в МоМ представлены в таблице 1. Как видно из данных таблицы, при анемии тяжелой степени, в 3-й группе максимальная систолическая скорость кровотока в 30 (100%) случаях превышала пороговое значение 1,5 МоМ. Во 2-й группе только в 2 (5,7%) случаях МССК оказалась ниже 1,5 МоМ. В 1-й группе во всех 50 (100%) случаях МССК была выше порогового значения 1,5 МоМ.

Необходимо отметить, что в основной группе выявление увеличения МССК в СМА являлось одним из показаний для проведения инвазивных манипуляций, в сроках гестации менее 32 недель.

Динамическое доплерометрическое наблюдение за состоянием плода проводилось 1 раз в 5-7 дней, что позволяло выявлять гемодинамические признаки анемии и своевременно решать вопрос о проведении досрочного родоразрешения в зависимости от срока беременности. Полученные нами данные позволяют говорить о высокой информативности увеличения скорости кровотока в СМА в диагностике анемии у плода. Чувствительность увеличения МССК более 1,5 МоМ

Таблица 1

## Исследование МССК в СМА плода (МоМ) в основной и контрольной группах

	Контроль n = 50		Основные группы					
			1 n = 50		2 n = 35		3 n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МСС СМА > 1,5 МоМ	0	0	2	4	33	94,3	30	100
МСС СМА < 1,5 МоМ	50	100	46	92	2	5,7	0	0
Всего	50	100	50	100	35	100	30	100

при анемии средней степени составила 94%, а специфичность – 98%, при 11% ложноположительных и 2% ложноотрицательных результатов, а для анемии тяжелой степени чувствительность составила 100%, специфичность – 99%, при 2% ложноотрицательных результатов.

При анализе гемодинамики плода с использованием углозависимых показателей СДО и IR в средней мозговой артерии и артерии пуповины не выявлено достоверных ( $p < 0,05$ ) изменений в гемодинамике, за исключением достоверного ( $p > 0,05$ ) снижения IR и СДО у плодов 3-й группы.

Как видно из представленных результатов достоверной разницы между углозависимыми показателями кровотока СДО и IR в среднемозговой артерии и сосудах пуповины в контрольной группе, 1-й и 2-й группах основной группы ( $p > 0,05$ ) нами не отмечено. Выявлено достоверное снижение СДО и IR ( $p < 0,05$ ) только в 3-й группе у плодов с тяжелой анемией относительно других групп.

Проведенное исследование позволяет говорить, о невысокой информативности углозависимых показателей кровотока, достоверно отражающих только тяжелое состояние плода. В то же время отчетливо прослеживается тенденция увеличения скорости кровотока в вене пуповины по мере нарастания тяжести анемии у плода.

Увеличение скорости кровотока в вене пуповины является компенсаторной реакцией со стороны плода на снижение уровня гемоглобина при этом не всегда коррелирует со степенью тяжестью его анемии. В группах основной группы скорость кровотока в вене пуповины достоверно превышала ( $p > 0,05$ ) скорость в контрольной группе. В сроке 30-35 недель выявлено достоверное увеличение скорости кровотока в вене пуповины во 2-й группе относительно 3-й группы ( $p > 0,05$ ).

Оценка кровотока в венозном протоке в группах позволила выявить достоверное снижение ( $p > 0,05$ ) диастолического кровотока в фазу сокращения предсердий во 2-й и 3-й группах. В 3-й группе основной группы были выявлены нулевые и реверсные значения в 30% ( $n = 9$ ) и 20% ( $n = 6$ ) случаев соответственно. Реверсные значения кровотока определялись у 13,3% ( $n = 4$ ) беременных с отежной формой ГБП. Антенатальная гибель плода имела место у 13,3% ( $n = 4$ ) беременных в 3-й группе, из которых в 3 случаях определялся реверсный кровоток в фазу сокращения предсердий.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что наиболее информативным неинвазивным критерием диагностики анемии плода является увеличение МССК в средней мозговой артерии. Изменение МССК в СМА четко коррелирует с наличием анемии у плода средней или тяжелой степени. При этом чувствительность для анемии средней степени составляет 94%, а специфичность – 98%, а для анемии тяжелой степени 100% и 99%, соответственно. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов [2, 10]. Изменение кровотока в венозном протоке при тяжелой форме ГБ отражает усугубление состояния плода, развивающееся на фоне тяжелой анемии. Появление реверсных значений говорит о декомпенсации гемодинамики плода и значительно ухудшает прогноз для плода.

При гемолитической болезни плод испытывает гипоксию, для оценки его функционального состояния исследуют биофизический профиль (БФПП). При резус-сенсibilизации БФПП определяют по модифицированной шкале Vintzeleos, учитывая при определении количество околоплодных вод вместо маловодия, степень многоводия, а вместо степени зрелости плаценты – ее толщину. При легкой форме ГБ происходят изменения только дыхательной активности плода, при средней степени тяжести характерными являются изменения реакций плода на шевеление, а при тяжелой и отежной формах – двигательной активности и мышечного тонуса [8]. Полученные в нашем исследовании данные представлены в таблице 2. Уменьшение дыхательной активности было выявлено только во 2-й и 3-й группах. При этом отсутствие дыхательных движений плода отмечено только у 1-й группы, (2,9%) плода 2 группы, и у 3-й (10%) плодов 3-й группы. Снижение двигательной активности плода мы выявили в 8 (22,9%) случаях во 2-й группе и у 14 (46,7%) плодов 3-й группы основной группы, что отражено в таблице 2.

В контрольной группе этот признак выявлен только у 6% ( $n = 3$ ) плодов. Атония плода, как наиболее выраженная степень страдания плода, выявлена у 13,3% ( $n = 4$ ) плодов 3-й группы, при этом у 10% ( $n = 3$ ) имела отежная форма ГБ.

Количество околоплодных вод при резус-сенсibilизированной беременности отражает особенности течения беременности, при изменении их количества вероятно неблагоприятное течение. В своем исследовании мы



Таблица 2

## Изменения биофизического профиля плода в исследуемых группах

Показатели биофизического профиля плода		Контроль n = 50		Основные группы							
				1 n = 50		2 n = 35		3 n = 30		Всего n = 115	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дыхательная активность	Продолжительность эпизода ДДП, сек	42,3 ± 11,5		40,2 ± 6,88		36,9 ± 5,74		34,5 ± 4,87			
	Отсутствие ДДП	5	10,0	0	0,0	1	2,9	3	10,0	9	7,8
Снижение/отсутствие двигательной активности		3	6,0	2	4,0	8	22,9	14	46,7	26	22,6
Атония		0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	13,3	4	3,5
Аномалии околоплодных вод		4	8,0	2	4,0	4	11,4	11	36,7	21	18,3
Структурные аномалии плаценты		10	20,0	5	10,0	10	28,5	25	83,3	50	43,5

отметили развитие многоводия у 11,4% (n = 4) беременных во 2-й группе и у 36,7% (n = 11) беременных в 3-й группе. Нестрессовый тест был отрицательным у 25% (n = 12) плодов 3-й группы, из них у 33,3% (n = 4) с отечной формой анемии. При анемии легкой формы оценка биофизического профиля плода составила 9-8 баллов, при средней и тяжелой форме – 7-6 баллов, при отечной форме – 5 и менее баллов. Для легкой формы гемолитической болезни характерно изменение только дыхательной активности плода, для средней – изменение реакции на шевеление плода, а для тяжелой и отечной форм – снижение двигательной активности и тонуса плода. Однако на сегодняшний день имеются более информативные критерии тяжести функционального состояния плода.

## Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что наиболее информативным неинвазивным критерием диагностики анемии плода является увеличение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии. Эти изменения четко коррелируют с наличием анемии у плода средней или тяжелой степени. При этом чувствительность для анемии средней степени составляет 94%, специфичность – 98%, а для анемии тяжелой степени – 100% и 99%, соответственно. Изменение кровотока в венозном протоке при тяжелой форме гемолитической болезни отражает усугубление состояния плода, развивающееся на фоне тяжелой анемии. Появление реверсных значений говорит о декомпенсации гемодинамики плода и значительно ухудшает прогноз для плода. При оценке результатов биофизического профиля плода нами установлено, что при анемии легкой формы оценка биофизического профиля плода составила 9-8 баллов, при средней и тяжелой форме – 7-6 баллов, при отечной форме – 5 и ме-

нее баллов. Для легкой формы гемолитической болезни характерно изменение только дыхательной активности плода, для средней – изменение реакции на шевеление плода, а для тяжелой и отечной форм – снижение двигательной активности и тонуса плода. Полученные результаты необходимо использовать для прогнозирования и ранней диагностики перинатальной патологии при беременности, осложненной резус-иммунизацией.

## Библиография

1. Абуладзе ГВ, Папиташвили АМ. Спектральные свойства вариабельности частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2009;2:128-137.
2. Агеева МИ, Озерская ИА, Никифорова ЕА. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:35-43.
3. Айламазян ЭК. Интенсивная терапия при ведении Rh-изоиммунизированной беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;1:55-60.
4. Алексеевкова МВ, Карачунская ЕМ, Хватова АВ. Перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей с ГБН. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2006;5(2):42-45.
5. Баевский РМ, Иванов ГГ. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:108-127.
6. Бакулева ЛГ, Новиков АИ, Нестерова АА. Спектральный анализ осцилляции сердечного ритма плода в триместре гестационного периода. *Акушерство и гинекология*. 2009;6:13-16.
7. Воскресенский СЛ. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль. Учебное пособие. Минск: Книжный дом, 2011;229.
8. Воскресенский СЛ. Оценка состояния плода. Минск: Книжный мир, 2011;157.
9. Готье ЕС, Логвиненко АВ, Филимонова НА. Значение кардиотокографии в оценке выраженности хронической гипоксии плода во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009;1:9-12.
10. Гудков ГВ, Пенжоян ГА, Туриченко ОВ. Мультифрактальная природа сердечного ритма плода при его различных функциональных состояниях. *Вестник медицинских технологий*. 2007;3:23-29.
11. Курцер МА, Конопляников АГ. Профилактика гемолитической болезни. *Вестник РГМУ*. 2012;6:43-47.