

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**факультет медичний № 2
кафедра акушерства і гінекології № 3
не опорна
адреса вул. В. Кучера, 7**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ З ДИСЦИПЛІНИ
«АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»**

За темою «Імунологічна несумісність крові матері та плода».

**за спеціальністю 222 «МЕДИЦИНА»
за навчальним планом підготовки фахівців другого (МАГІСТЕРСЬКОГО)
рівня галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах
IV рівня акредитації**

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ VI КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ №2
ТА ФАКУЛЬТЕТУ ПІДГОТОВКИ ІНОЗЕМНИХ ГРОМАДЯН**

Затверджено
На методичній нараді кафедри
акушерства і гінекології №3
протокол № 1 від 30.08.2023 р.
Завідувач кафедри
акушерства і гінекології №3,
д.мед.н., професор Бенюк В.О.

КИЇВ 2023-2024

УДК 618 (072)

Методична вказівка для студентів VI курсу медичного факультету №2 та факультету підготовки іноземних громадян з акушерства та гінекології

Авторський колектив:

Професор, д.мед.н., завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 Бенюк В.О.

Професор, д.мед.н. Диндар О.А.

Професор, д.мед.н. Іванюта С.О.

Професор, д.мед.н. Гінзбург В.Г.

Професор, д.мед.н. Гончаренко В.М.

Доцент, к.мед.н. Усевич І.А.

Доцент, к.мед.н. Бенюк С.В.

Доцент, к.мед.н. Друпп Ю.Г.

Доцент, к.мед.н. Ковалюк Т.В.

Доцент, к.мед.н. Ластовецька Л.Д.

Доцент, к.мед.н. Майданник І.В.

Доцент, к.мед.н. Никонюк Т.Р.

Доцент, к.мед.н. Гичка Н.М.

Доцент, д.мед.н. Манжула Л.В.

Доцент, к.мед.н. Вигівська Л.М.

Асистент, к.мед.н. Курочка В.В.

Асистент, к.мед.н. Олешко В.Ф.

Асистент, к.мед.н. Щерба О.А.

Асистент Чеботарьова А.С.

Асистент, к.мед.н. Бала О.О.

Асистент Фурса-Совгіра Т.М.

Обговорено і затверджено на методичній нараді кафедри акушерства і гінекології №3

Протокол № 1 від 30.08.2023 року

Обговорено і затверджено на методичній нараді кафедри акушерства і гінекології №3

Протокол № __ від __.__.20__ року

Обговорено і затверджено на методичній нараді кафедри акушерства і гінекології №3

Протокол № __ від __.__.20__ року

Тема. Імунологічна несумісність крові матері та плода.

I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Проблема імунологічної несумісності крові матері і плода на сучасному етапі лишається актуальною, тому що, як і раніше, призводить до тяжких порушень стану плода і немовляти, зумовлених розвитком гемолітичної хвороби плода і новонародженого. Знання про патогенез, діагностику, клінічний перебіг, сучасні методи лікування та профілактики гемолітичної хвороби плода і новонародженого має важливе значення в акушерській практиці. Своєчасно розроблений алгоритм тактики ведення вагітності і пологів у жінок із імунологічною несумісністю крові матері і плода дозволить значно покращити антенатальний захист плода. У практичній діяльності акушери-гінекологи, як правило, мають справу із розвитком гемолітичної хвороби плода (ГХП) і новонародженого (ГХН) в разі несумісності крові матері і плода за резус-фактором, рідше – за системою АВ0 і, вкрай рідко, за іншими факторами. Незважаючи на успіхи, досягнуті у вирішенні цієї проблеми, імунні конфлікти під час вагітності негативно впливають на показники перинатальної захворюваності і смертності.

II. НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ

В результаті проведення заняття студент повинен знати:

- причини виникнення імунологічної несумісності крові матері і плода (за резус-фактором, за системою АВ0);
- патогенез, сучасні методи діагностики та лікування імунологічної несумісності крові матері і плода;
- тактику ведення вагітності і пологів у разі ізоімунного конфлікту;
- показання до дострокового розродження при резус-конфлікті;
- етіологію, патогенез, клінічні прояви і методи лікування різних форм гемолітичної хвороби плода і новонародженого;
- методи профілактики Rh-імунізації під час вагітності та після пологів при народженні Rh-позитивної дитини.

В результаті проведення заняття студент повинен вміти:

- проводити діагностику ізоімунного конфлікту (анамнез, визначення титру Rh-антитіл, групових антитіл);
- проводити діагностику гемолітичної хвороби плода (УЗ-ознаки, КТГ, показання до проведення амніоцентеза, кордоцентеза);
- проводити постнатальну діагностику різних форм гемолітичної хвороби новонародженого (із судин пуповини визначення групи крові, Rh-фактора, рівня білірубіну, швидкість погодинного наростання рівня білірубіну, рівень Hb і Ht, прямої реакції Кумбса з периферичної крові новонародженого);
- визначати тактику ведення вагітності і пологів у разі ізосенсибілізації на етапі жіночої консультації (амбулаторії сімейного лікаря), акушерського стаціонару;
- показання і методику проведення фототерапії новонародженим з гемолітичною хворобою;
- показання і методику проведення операції замінного переливання крові (ОЗПК) у разі гемолітичної хвороби новонароджених.

III. ВИХІДНІ І БАЗОВІ ЗНАННЯ

- основи формування імунологічної відповіді;
- особливості імунологічних процесів при вагітності;
- системи еритроцитарних антигенів – система резус (Rh) і АВ0;
- види імунних антитіл – повних (IgM) і неповних (IgG, IgA);
- формування імунного конфлікту еритроцитарними антигенами систем Rh і АВ0 при вагітності;
- визначення груп крові і Rh-фактору, проведення прямої і непрямой реакції Кумбса;
- нормативні лабораторні показники вмісту гемоглобіну, білірубину, рівня гематокриту у новонароджених.

IV. ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

Ізосенсибілізація - одна з клінічних форм імунопатології вагітності, яка виникає при несумісності організмів матері та плода за різними еритроцитарними антигенами і призводить до тяжких порушень ембріогенезу і постнатального розвитку.

На сьогодні відомо понад 250 антигенів еритроцитів, які прийнято розподіляти на 29 генетично незалежних систем. Кожна система кодується одним або кількома генами. Антигени еритроцитів є протеїнами (наприклад, система Резус), глікопротеїнами або гліколіпідами (система АВ0). Несумісність та імунологічний конфлікт можуть виникнути за будь-якими антигенами еритроцитів.

За класифікацією Фішера–Рейса (рекомендації Експертного комітету з біологічних стандартів ВООЗ) 6 антигенів системи резус кодуються трьома зчепленими генами (DCE): D (Rh0), C (Rh1), E (Rh2); d (hr0), c (hr1), e (hr2) при найбільш поширених комбінаціях антигенів Cde, cde, cDe, cdE, CDe, cDE та CDE, CdE, при цьому за активністю антигени розташовуються у такому порядку: D>C>E, D>d, C>c, E>e. Антиген D міститься в еритроцитах 85% людей; антиген C - 70%, а антиген E - у 30% осіб, за наявності хоча б одного з цих антигенів на еритроцитах людина є резус-позитивною.

Природних антитіл до резус-фактора, тобто до D-антигену, в природі немає, їх синтез Rh-негативною особою можливий при переливанні крові від Rh-позитивного донора та імунізації під час вагітності Rh-позитивним плодом. Процес утворення імунних антитіл до антигенів еритроцитів плода залежить від наявності антигену, відсутнього в матері, його імуногенності, а також кількості еритроцитів плода, що потрапляють у кровообіг вагітної. Вираженість ізоімунізації залежить від імуногенності антигену, який її зумовлює.

За імунологічною активністю перші два місяці серед усіх антигенів еритроцитів посідають антигени А і В (система АВ0), які наявні в тканинах ембріона з 5-6-го тижня вагітності. Наступним є D-антиген (система Резус), який виявляється у тканинах плода вже з 30-45-го дня вагітності, на мембрані Rh-позитивного еритроцита плода експресовано 15 000 молекул D-антигену.

Розвиток резус-ізоімунізації можливий при вагітності резус-негативної (D-негативної) матері резус-позитивним плодом (тобто при утворенні в крові матері антитіл до антигенів еритроцитів плода системи Резус), оскільки саме антиген D має найбільш виражені імуногенні властивості серед антигенів системи Резус. Водночас причиною

розвитку ізоімунації під час вагітності можуть бути антигени інших еритроцитарних систем - Даффі, (Duffy), Кідд (Kidd), Келл (Kell), тощо, хоча ці системи антигенів викликають клінічно значущі форми захворювання у плода й новонародженого достатньо рідко.

На сьогодні встановлено, що поширеність резус-негативної приналежності крові в популяції залежить від етнічної приналежності, найбільш поширеною вона є в іспанських басків - у 30-32%, значно рідше у африканців - 7%, майже відсутня в індіанців і народів Азії - 1%, а в європейській популяції зустрічається у 15-17% населення.

За даними різних авторів, найчастіше (у 12-18% випадків) D-негативну кров виявляють у жінок європеїдної раси, які проживають у Європі та Північній Америці. Для клінічної практики використовується розподіл всіх людей на Rh-позитивних, які мають у комбінації генів фактор D, та Rh-негативних, які не мають фактора D. Несумісність за системою Rh зустрічається у 13% всіх подружніх пар, однак ізосенсибілізація розвивається в однієї з десяти - двадцяти п'яти Rh-негативних жінок (5-8%), при цьому після пологів сенсибілізація розвивається у 10% випадків, після штучного переривання вагітності - у 13-14%, після самовільного викидня - у 7% спостережень. Ризик розвитку захворювання плода й новонародженого у подружньої пари, в якій мати є резус-негативною, різний і залежить, насамперед, від зиготності батька за Rh0 (D). Якщо батько є гомозиготним носієм Rh0 (D) (генотип DD), то всі діти у резус-негативної матері (генотип dd) матимуть резус-позитивну кров (генотип Dd). Якщо ж батько в подружній парі є гетерозиготним (генотип Dd), то ризик мати резус-позитивну кров у нащадків буде складати близько 50%. Гомозиготними носіями Rh0 (D) є близько 45% людей із резус-позитивною кров'ю.

При АВ0-несумісності сенсибілізація матері відбувається до настання першої вагітності. Для розвитку імунації при першій вагітності достатньо проникнення в материнський кровообіг 80-150 мл крові плода. При цьому у жінок 0 (I) групи крові і партнера з групою крові А, В або АВ спостерігається на 50-75% нижчий ризик розвитку резус-імунації, ніж у вагітних з іншою групою крові. Лише в 3-6% випадків несумісності плода і матері за системою АВ0 і резус-антигенів розвивається ГХ новонародженого, оскільки АВ0-несумісність поліпшує перебіг конфлікту за резус-фактором. Однак найбільше клінічне значення в патогенезі ГХ плода й новонародженого мають антигени системи Резус.

Ізоімунація вагітної за системою Резус є наслідком або переливання вагітній у минулому донорських еритроцитів, несумісних за антигенами з її власними еритроцитами (з ігноруванням Rh-приналежності), або плодово-материнських трансфузій.

На сьогодні основною причиною виникнення ГХ плода й новонародженого є плодово-материнські трансплацентарні трансфузії, які спостерігаються протягом вагітності і можуть бути наслідком дії як ятрогенних, так і спонтанних патофізіологічних чинників, для кожного з яких властивий різний ступінь ризику резус-ізоімунації. Мимовільні трансплацентарні кровотечі мають місце у III триместрі вагітності, коли відбувається антенатальний трансплацентарний перехід еритроцитів через плацентарний бар'єр, при пологах, відшаруванні плаценти, звичних викиднях, антенатальній загибелі плода. Фетоматеринська трансфузія спостерігається приблизно

у 75% вагітних. У 1957 р. Клейхауер показав, що в кровотік матері в нормі потрапляє не більше ніж 0,1 мл крові плода, а ризик імунізації залежить від кількості резус-позитивних еритроцитів, що потрапили в кров матері. У половині випадків для розвитку первинної імунної відповіді достатньо 50- 75 мл еритроцитів, а для повторної - 0,1 мл. Сенсibilізація матері резус-позитивними еритроцитами плода відбувається поступово. Внаслідок фізіологічного імунодефіциту у вагітних імунна відповідь розвивається дуже повільно. Антитіла IgM, а потім IgG з'являються не раніше ніж через 8-9 тижнів після попадання еритроцитів у кровотік матері, однак повторне потрапляння навіть невеликої кількості еритроцитів призводить до швидкої і масивної продукції антитіл IgG («неповні» АТ), які внаслідок низької молекулярної маси легко проникають через плаценту і є причиною розвитку ГХ плода та новонародженого .

Фетоматеринська трансфузія зростає при біопсії ворсин хоріона, амніоцентезі, кордоцентезі, артіфіціальних абортах, внутрішньоутробному переливанні крові плоду, виконанні зовнішнього повороту плода і різних акушерських маніпуляціях (інструментальна ревiзiя порожнини матки, ручне обстеження порожнини матки, ручне відділення та виділення плаценти, кесарів розтин).

Ймовірність появи антитіл у матері залежить від генотипу плода, імуногенності антигену, обсягу трансплацентарної кровотечі, вираженості імунної відповіді організму матері.

Патогенез гемолітичної хвороби достатньо досліджений. Еритроцити плода, що надходять в організм матері, сприяють продукції антитіл, які, проходячи крізь плацентарний бар'єр, потрапляють у кровотік плода. В результаті утворення неповних антитіл у плода спостерігаються розпад еритроцитів та інших клітин, ушкодження нирок, ендотелію, гангліїв головного мозку. У разі утворення повних антитіл (аглютинінів) відбувається аглютинаційний тромбоз капілярів, що призводить до ішемічного некрозу тканин плода. Посилений гемоліз еритроцитів спричиняє підвищення рівня непрямого білірубину в крові плода. Оскільки функціональна здатність печінки плода і новонародженого перетворювати непрямий білірубін на прямий є обмеженою, то рівень першого постійно зростає. Клінічно це виявляється у жовтяничності шкіри. Непрямий білірубін токсичний і не виводиться нирками, він порушує тканиний метаболізм, виключаючи дихальні ферменти і процеси фосфорилування. У результаті в печінці порушується синтез білків, що призводить до гіпопротеїнемії та посилення проникності судин, зниження онкотичного тиску в плазмі крові. Ця обставина, а також збільшення печінки, серцева недостатність, застій у великому колі кровообігу спричиняють випотівання рідини в тканини та порожнини - розвивається анасарка.

У разі гіпербілірубінемії вражаються підкіркові і стовбурові ядра головного мозку, внаслідок чого розвивається ядерна жовтяниця - білірубінова енцефалопатія. Останнім часом встановлено, що в патогенезі ГХП і ГХН має значення не лише порушення білірубінового обміну. Під час руйнування еритроцитів, поряд з гемоглобіном, що є джерелом білірубину, вивільняється велика кількість біологічно активних речовин, в тому числі ферментів тромбогенезу і фібринолізу. Під впливом тромбoplastичних елементів у плода і новонародженого розвивається ДВЗ-синдром і внаслідок цього

порушується циркуляція крові, виникають крововиливи, порушується трофіка різних тканин - плаценти, печінки, мозку плода.

Більшість випадків імунологічного конфлікту за еритроцитарними антигенами спричинено несумісністю за фактором D (Rh). Ізосенсибілізація при АВ0-несумісній вагітності, незважаючи на велику активність антигенів А і В, спостерігається рідше, а важкі форми цього захворювання досить рідкісні. Вочевидь, це пов'язано з тим, що А- і В-антигени еритроцитів плода блокуються природними α - і β -антитілами матері. При цьому слід враховувати, що природні α - і β -антитіла звичайно не проникають крізь плацентарний бар'єр і не пошкоджують тканини плода. Rh-фактор не супроводжується природними Rh-антитілами. Необхідно також мати на увазі, що А- і В-антигени еритроцитів плода до кінця вагітності ще остаточно не сформовані, тому АВ0-сенсибілізація особливо небезпечна для переносених плодів. Несумісність за антигенами АВ0-системи найчастіше виявляється і спостерігається в разі резус-сумісної вагітності, як правило, у жінок з резус-позитивною приналежністю крові.

Отже, у патогенезі ізоімунізації та ГХ плода/новонародженого слід вирізняти низку послідовних стадій: алоімунізація матері; трансплацентарний перехід антитіл до плода; руйнування або пригнічення вироблення клітин крові плода під дією імунних механізмів; гемоліз (руйнування) еритроцитів; розвиток анемії; гіпербілірубінемія, гіперволемія, екстрамедулярне кровотворення в печінці й селезінці плода; гіпоксія і поліорганна недостатність.

Діагностика ізоімуного конфлікту

Анамнез: переливання крові без урахування Rh-належності, аборти, мертвонародження чи народження дітей з гемолітичною хворобою, відомості про специфічну профілактику ізоімунізації при попередніх вагітностях.

Визначення титру Rh-антитіл у динаміці з ранніх термінів вагітності. Зростання та нестабільність титру Rh-антитіл свідчать про Rh-конфлікт. При титрі 1:32 і вище ГХ зустрічається частіше, ризик внутрішньоутробної загибелі плода високий. Визначення групових антитіл проводять у вагітних з 0(1) групою крові, які мають в анамнезі самовільні аборти, мертвонародження, смерть немовлят від ГХ.

Генотип крові батька. Для прогнозу гемолітичної хвороби плода певне значення має визначення генотипу крові батька щодо антиген-резусу. Відомо, що ймовірність виникнення гемолітичної хвороби плода в чотири рази перевищує цей показник при гомозиготному типі крові батька. Наявність антитіл у крові вагітної і гомозиготний тип крові батька свідчать про можливість розвитку в плода гемолітичної хвороби.

Аntenатальна діагностика гемолітичної хвороби плода

Ультразвукова ехографія

У вагітних групи ризику по виникненню Rh-конфлікту УЗД проводять:

- до 30 тижнів вагітності 1 раз на місяць;
- після 30 тижнів 2 рази на місяць;
- при наявності ознак ураження плода кожний день до розродження.

Ультразвукове сканування плода дає можливість встановити ознаки ранньої водянки і водянки плода, що розвинулась.

Ознаки ранньої водянки плода:

- полігідрамніон;
- гепатоспленомегалія.

Ознаки водянки плода, що розвинулась:

- збільшення ехогенності кишечника плода;
- кардіомегалія;
- асцит і гідроторакс;
- набряк шкіри голови і кінцівок;
- незвичайна поза плода “поза Будди”;
- зниження рухової активності;
- потовщення плаценти.

Додаткові ознаки:

- плацентомегалія (товщина плаценти 6 см і більше);
- багатоводдя (амніотичний індекс >24 см).

У разі резус-сенсibiliзації визначення БФПП проводять за модифікованою шкалою Vintzileos, враховуючи під час встановлення кількості навколоплідних вод замість маловоддя ступінь багатоводдя, а замість ступеня зрілості плаценти її товщину.

У разі задовільного стану плода оцінка за цією шкалою відповідає 10-12 балам. Легкий ступінь ГХП оцінюють в 9-8 балів, 7-5 балів - при середньому або важкому ступені, нижче 5 балів - важка та набрякова форми ГХП. У разі легкої форми ГХП відбуваються зміни лише дихальної активності плода, середньої - визначають зміни реакцій плода на ворушіння, а за важкої та набрякової формах - порушується рухова активність і м'язовий тонус.

Кардіотокографія (КТГ) може виявляти зниження компенсаторної здатності фетоплацентарного комплексу.

На КТГ з'являються характерні для дистресу плода зміни, які збільшуються відповідно до ступеня тяжкості захворювання (шкала Г.М. Савельєвої, 1984). До початкових ознак гіпоксії при КТГ належить тахікардія (більше 170 за 1 хв.) або помірна брадикардія (до 100 за 1 хв.), зниження варіабельності серцевого ритму, короткочасна монотонність ритму, ослаблення реакцій на функціональні проби. Оцінка КТГ при цьому - 5-7 балів. У разі значного страждання плода - виражена брадикардія (менше ніж 100 за 1 хв.) або тахікардія (більше, ніж 170 за 1 хв.), тривала монотонність ритму, пароксизмальна реакція на функціональні проби (пізні децелерації у відповідь на ворушіння плода при нестресовому тесті). Про значне погіршення стану плода свідчить оцінка КТГ в 4 бали і нижче. Реєстрація кривої синусоїдального типу свідчить про наявність набрякової форми ГХП і вкрай важкий стан плода. КТГ і визначення БФПП доцільно проводити в амбулаторних умовах, починаючи з 30-32-го тижня вагітності і до розродження. За наявності ознак дистресу плода моніторинг необхідно проводити щодня з метою раннього визначення погіршення стану плода.

Сучасна пренатальна діагностика ГХП базується на методиці неінвазивного визначення максимальної систолічної швидкості кровоплину в середній мозковій артерії (МСШ СМА) плода, величина якої, починаючи з закінчення II і протягом III триместру вагітності, має суттєву кореляцію з рівнем гематокриту і гемоглобіну в крові плода, отриманої при проведенні кордоцентезу. Після 35 тижнів вагітності діагностична значимість даного неінвазивного тесту дещо знижується. Комплексна оцінка стану плода передбачає необхідність проведення УЗ-фетометрії і КТГ. Збільшення МСШ СМА плода для відповідного терміну вагітності з високою

чутливістю і специфічністю відображає розвиток у плода гіпердинамічного типу кровообігу, а збільшення цього показника більше, ніж 1,5 МоМ, свідчить про значну анемію.

У разі Rh-ізоімунізації матері рекомендоване послідовне проведення серії доплерометричного визначення МСШ СМА з зональною оцінкою величини її показників. При знаходженні показника в зоні «С» необхідним є повторне дослідження через два тижні. При відсутності збільшення показників МСШ СМА до зони «А» - проводиться розродження в терміні 38 + тижнів. Починаючи з 36 тижня – проводиться КТГ + доплерометрія в артерії пуповини і СМА 1 раз на тиждень. Якщо показники МСШ СМА відповідають зоні «В» - доплерометрію повторюють через 7 днів. При відсутності підвищення показника до зони «А» - розродження проводиться в терміні 38 + тижнів. З 36 тижня КТГ і доплерометрія проводяться кожні 3 дні. Якщо величина МСШ СМА відповідає зоні «А», що відображає високий рівень вірогідності тяжкої анемії у плода, показано втручання протягом вагітності і проведення кордоцентезу з послідувачим внутрішньоматковим внутрішньосудинним переливанням плоду ЕМЗЛТ (еритроцитарної маси, збідненої лейкоцитами і тромбоцитами).

Трансабдомінальний амніоцентез виконують у терміні після 26 тижнів вагітності. Питання про необхідність амніоцентезу вирішують в залежності від титру антитіл та даних анамнезу. При наявності показань до амніоцентезу вагітна направляється до закладу охорони здоров'я III рівня надання медичної допомоги.

Показання до амніоцентезу:

- титр антитіл дорівнює чи перевищує 1: 64;
- наростання титру антитіл у 4 рази при повторному дослідженні через 2 тижні;
- наростання титру антитіл і УЗД-ознаки ГХ плода;
- мертвонародження, народження дітей з ГХ в анамнезі і УЗД ознаки ГХ плода.

Протипоказання до амніоцентезу:

- загроза передчасних пологів;
- лихоманка.

Дослідження амніотичної рідини дозволяє оцінити тяжкість анемії у плода, рівень білірубіну.

Під час дослідження навколоплідних вод визначають їх оптичну щільність на довжині хвилі 450 нм, протеїн за методом Лоурі, групу крові плода, титр антитіл, стать дитини, тощо.

Дослідження оптичної щільності вод виконують на спектрофотометрі у динаміці довжин хвиль від 350 до 600 нм стосовно дистильованої води.

При отриманні білірубінового показника оптичної щільності нижче 0,15 на хвилі 450 нм, спектрофотометричну криву розглядають як «нормальну». Це означає, що якщо в дитини резус-позитивний тип крові, то наразі вона не страждає від гемолітичної хвороби. Амніоцентез у цьому випадку повторюють через 2 тижні.

При отриманні показника оптичної щільності від 0,15 відносних одиниць до 0,22, криву оцінюють як 1 + «патологічну». При отриманні такого типу кривої вважають, що в дитини мають місце резус-позитивний тип крові і явища гемолітичної хвороби легкої форми. У цьому випадку амніоцентез повторюють через 8-10 днів.

При оптичній щільності білірубіну 0,23-0,34 відносних одиниць, криву оцінюють як 2

+ «патологічна». Звичайно, отримувана при цьому рідина має трохи жовтуватий колір. Дитина має резус-позитивний тип крові і гемолітичну хворобу середньої важкості. Пологи доцільно викликати при терміні вагітності 36-37 тижнів. Якщо термін вагітності менше, то можна обрати вичікувальну тактику, але не більше, ніж 1 тиждень, і знову зробити амніоцентез і аналіз навколоплідних вод. Нерідко крива з оцінкою 2+ «патологічна» тримається протягом тривалого часу і дозволяє доносити вагітність до 36-37 тижнів. При отриманні оптичної щільності 0,35-0,7, криву оцінюють як 3 + «патологічна».

Одним з тестів є визначення рівня **загального протеїну** в навколоплідних водах за методом **Лоурі**. Існує тісна кореляція між концентрацією загального протеїну і білірубіну. При легкій формі гемолітичної хвороби концентрація загального протеїну становить 2,1 г/л, при хворобі середнього ступеня тяжкості підвищується до 3,4 г/л, при тяжкій формі – до 8 г/л.

Численні дослідження свідчать, що при набряковій формі в плода виникає виражена гіпопротеїнемія, яка сприяє розвитку генералізованого набряку. Вона пов'язана, з одного боку, з порушенням здатності печінки синтезувати протеїн, з іншого – зі втратою його організмом плода. Виходячи з цього припущення, можна стверджувати, що високий рівень протеїну в навколоплідних водах при набряковій формі захворювання є наслідком втрати його організмом плода і свідчить про настання незворотних змін у печінці. Вміст протеїну у навколоплідних водах певною мірою відображає роботу печінки. Проте слід зазначити, що визначення вмісту протеїну в навколоплідних водах як діагностичний тест поступається перед спектрофотометричним методом, тому що індивідуальні коливання концентрації протеїну в амніотичній рідині досить високі. Отже, визначення вмісту протеїну в навколоплідних водах є додатковим методом.

В зв'язку з тим, що при ХГ плода іноді проводиться дострокове розродження, суттєве значення має визначення ступеню зрілості легень плода за навколоплідними водами (співвідношення лецитину і сфінгомієліну в навколоплідних водах або пінний тест за J. Clements).

Кордоцентез – взяття крові з пуповини плода через передню черевну стінку вагітної (проводять у закладі охорони здоров'я III рівня надання медичної допомоги за наявності підготовлених спеціалістів).

У пуповинній крові плода визначають:

- рівень гемоглобіну та гематокрит;
- групу та Rh-фактор;
- рівень білірубіну;
- кількість ретикулоцитів та рівень сироваткового білка;
- антитіла, фіксовані на еритроцитах плода.

Метою антенатального спостереження є ідентифікація дуже тяжких форм захворювання та проведення лікування до оптимального часу розродження.

На етапі жіночої консультації:

Визначають титр Rh-антитіл у крові при першому відвідуванні, у 20 тижнів, в

подальшому кожні 4 тижні. У разі наявності у вагітної 0(1) групи крові визначають групу крові чоловіка для виявлення групи ризику немовляти за АВ0-конфліктом.

На етапі акушерського стаціонару.

Розродження вагітної з Rh-негативним типом крові за умови наявності ізоімунізації проводиться достроково в залежності від рівня титру антитіл у крові вагітної.

Показання до дострокового розродження при Rh-конфлікті:

1. Титр антитіл дорівнює чи перевищує критичний 1:64 (критичний рівень) або вище.
2. Наростання титру при повторному аналізі у 4 рази.
3. ОЩНВ 0,35 –0,7 і вище; концентрація білірубину в амніотичній рідині 4,7-9,5 мг/л.
4. Ультразвукові ознаки ГХ плода.
5. Мертвонародження та народження дітей із ГХ в анамнезі.

У разі дострокового розродження в терміні до 34 тижнів вагітності призначають глюкокортикоїди для профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого.

При набряковій формі гемолітичної хвороби вагітність переривають у будь-якому терміні, тому що плід нежиттєздатний і доношування вагітності недоцільне.

Відразу після народження дитини пуповину перетискають та відтинають з метою уникнення попадання Rh-антитіл у кровоток немовляти, плацентарний кінець пуповини не перетискають (для зниження ризику та об'єму фетоматеринської трансфузії). При виконанні кесарева розтину плаценту рукою не відокремлюють.

Профілактика резус-сенсibiliзації

Орієнтовно під час пологів у кровоносне русло матері потрапляє не більше, ніж 15 мл крові плода і, вкрай рідко, до 30 мл. Розроблений тест з обчислення кількості крові плода, яка потрапила в організм матері. Наприклад, у Великобританії проводиться проба **Клейхоуера - Бетке**: метод полягає в обробці мазка крові вагітної лимонною кислотою, яка вимиває гемоглобін тільки з еритроцитів дорослої людини, але не впливає на еритроцити плода, тому на тлі безбарвних еритроцитів матері виявляються яскраво-червоні еритроцити плода. Оскільки в більшості лікувальних установ його не проводять, прийнято вважати, що при стандартній дозі 300 мкг анти-Rh0 (D)-імуноглобуліну нейтралізується плодово-материнська трансфузія в об'ємі 30 мл цільної резус-позитивної крові або 15 мл еритроцитів плода. Анти-Rh0 (D)-імуноглобулін вводиться глибоко внутрішньом'язово в сідничну ділянку, оскільки при попаданні в підшкірну жирову клітковину всмоктування буде відтерміноване. Антенатальну профілактику резус-сенсibiliзації й, отже, ГХ плода/новонародженого необхідно проводити у вагітних із резус-негативною кров'ю без ознак сенсibiliзації:

- на 28 – 32-му тижні гестації незалежно від паритету;
- після інвазивних процедур (амніоцентезу, біопсії хоріона, кордоцентезу, редукції одного з ембріона при багатоплідності);
- при відшаруванні плаценти в будь-якому терміні вагітності;
- при проведенні церкляжа (при ІЦН);
- після травми живота у вагітної;
- після переривання вагітності (не пізніше ніж через 48 год. після аборту);

- після видалення міхурцевого замету, після позамааткової вагітності;
- після переливання тромбоцитної маси або донорської крові.

Крім антенатальної профілактики всім породіллям із резус-негативною кров'ю без ознак сенсibilізації, які народили дітей із резус-позитивною кров'ю, протягом 48 годин після пологів показано повторне введення препарату імуноглобуліну антирезус Rh0 (D). У випадках відшарування плаценти, ручного обстеження матки і кесаревого розтину дозу імуноглобуліну збільшують удвічі. Специфічну профілактику резус-сенсibilізації шляхом введення антирезус-імуноглобуліну у жінок із резус-негативною кров'ю без ознак сенсibilізації слід проводити також після будь-якого переривання вагітності (аборти, позамааткова вагітність) безпосередньо після закінчення операції. У країнах, де така профілактика проводиться, різко знизилась частота резус-імуноконфліктних вагітностей, наприклад у Великобританії на 95%. Для специфічної профілактики використовують антирезус-імуноглобулін вітчизняного або зарубіжного виробництва. Насамперед, з огляду на доступність, цінові пропозиції необхідно розглядати стандартизовані препарати вітчизняного виробництва з доведеною ефективністю та якістю продукту, яким є імуноглобулін антирезус Rh0 (D) людини (**Immunoglobulinum humanum antirhesus Rh0 (D)**), Біофарма, Україна).

Препарат імуноглобуліну є імунологічно активною білковою фракцією сироватки або плазми крові імунізованих (реімунізованих) донорів, перевірених на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, вірусу гепатиту С і поверхневого антигену вірусу гепатиту В, очищеної та концентрованої методом фракціонування етиловим спиртом, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом, із високим вмістом антитіл анти-Rh0 (D). Діючою основою препарату є імуноглобулін, специфічний до антигену Rho (D). Титр антитіл в 1 дозі препарату складає не менше, ніж 1:2000 (300 мкг імуноглобуліну).

Показаннями до застосування імуноглобуліну антирезус Rho (D) людини є проведення профілактики ізосенсibilізації:

- у післяпологовому періоді в резус-негативних жінок, що не сенсibilізовані до антигену Rh0 (D) за умови відсутності антитіл і народження резус-позитивної дитини, кров якої сумісна з кров'ю матері за системою АВО;
- при штучному перериванні вагітності у резус-негативних жінок, що не сенсibilізовані до Rho (D)-антигену, у разі резус-позитивної належності крові партнера;
- при самовільному викидні в I-II триместрах вагітності;
- при проведенні амніоцентезу;
- при отриманні травм органів черевної порожнини в період вагітності.

При застосуванні імуноглобуліну антирезус Rh0 (D) людини необхідно враховувати такі критерії:

- якщо батько резус-негативний, то вводити препарат немає потреби;
- мати повинна бути резус-негативною і не повинна бути сенсibilізована до антигену Rho (D) (відсутність Rh-антитіл);
- новонароджена дитина має бути резус-позитивною.

Імуноглобулін вводять по одній дозі (300 мкг) в/м одноразово: для проведення профілактики стосовно вагітності приблизно на 28-му тижні вагітності. Після цього обов'язково слід ввести ще одну дозу (300 мкг) протягом 72 год. після пологів, якщо

дитина виявиться резус-позитивною;

- для проведення профілактики в післяпологовий період протягом 72 год. після пологів;
- при штучному аборті, перериванні позаматкової вагітності - безпосередньо після закінчення операції;
- при викидні і загрозі викидня - на будь-якій стадії вагітності;
- при проведенні амніоцентезу або при отриманні травм органів черевної порожнини протягом II та/або III триместрів вагітності - безпосередньо після закінчення операції рекомендується ввести одну дозу препарату.

Якщо при проведенні амніоцентезу або травми органів черевної порожнини необхідно застосування препарату в період 13-18 тижнів вагітності, то слід ввести ще одну дозу (300 мкг) в період 26-28 тижнів вагітності. Одна доза препарату складає 300 мкг при титрі антитіл 1:2000.

Ведення неімунізованих резус-негативних вагітних. За відсутності антитіл у 1-му триместрі рекомендують повторне обстеження в 24, 28, 32, 36 тижнів і перед пологами. Основним завданням є своєчасна профілактика резус-імунізації в таких жінок.

Резус-негативним жінкам, вагітним резус-позитивним плодом, у терміні 28 тижнів вводять анти-Rh₀(D)-імуноглобулін. Цей препарат також обов'язково призначають перед амніоцентезом.

Проведення профілактики анти-D-імуноглобуліном необхідно записати в історію хвороби, щоб під час повторного визначення антитіл не вважати це за сенсibilізацію. Профілактику резус-імунізації після пологів проводять резус-негативним породіллям, які не мають антирезусних антитіл та народили резус-позитивну дитину: у перші 72 год. після пологів вводять 300 мкг анти-D-імуноглобуліну (ця доза елімінує 30 мл крові плода).

Ведення імунізованих резус-негативних вагітних. Ця група відноситься до високого ризику для плода. Наявність антитіл, виявлених під час реакції Кумбса, є підставою для діагностики ізоімунізації вагітної.

Рекомендовані терміни обстеження:

- під час взяття на облік у жіночій консультації (I триместр вагітності);
- на 20, 24, 28, 32 тижнях вагітності (кожні чотири тижні);
- на 34 і 36 тижні;
- після 36 тижня - щотижня.

Лікаря цікавить два показники: значення і динаміка титру. Абсолютні значення вважаються високими за титру 1:8 і вище, однак у кожному перинатальному центрі виділяють критичний титр на підставі власного досвіду. Критичним вважається титр, за якого мали місце випадки набряку плода; цифри можуть коливатися від 1:8 до 1:32. У разі обтяженого анамнезу вагітної випадками несприятливого закінчення попередніх вагітностей критичним вважається титр, за якого мав місце цей результат. Динаміка титру - швидке його зростання (на два розведення від одного дослідження до іншого) або титр, що «скаче», - вимагають дослідження оптичної щільності амніотичної рідини. Ризик набряку для плода є пропорційним величині титру материнських антитіл: при титрі 1:16 ризик складає 10%, при титрі 1:32 - 25%, при титрі 1:64 - 50%, при титрі 1:128-75%.

Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) - захворювання, зумовлене імунологічним конфліктом (ізоімунізацією), внаслідок несумісності плода і матері за еритроцитарними антигенами системи «резус», АВ0 або більш рідкісними факторами.

Класифікація ГХН передбачає встановлення:

- 1) *виду конфлікту* (за системами «резус», АВ0, рідкісними факторами);
- 2) *клінічної форми* (внутрішньоутробна загибель плода з мацерацією, набрякова, жовтянична, анемічна);
- 3) *ступеня важкості у разі жовтяничної і анемічної форм* (легкий, середньої важкості і важкий);
- 4) *ускладнення* (білірубінова енцефалопатія - ядерна жовтяниця, інші неврологічні розлади, геморагічний або набряковий синдроми, ураження печінки, серця, нирок, надниркових залоз, синдром «згущення жовчі», обмінні порушення – гіпоглікемія, тощо);
- 5) *супутніх захворювань і фонових станів* (недоношеність, внутрішньоутробні інфекції, асфіксія, тощо).

Виділяють три основні форми гемолітичної хвороби:

- 1) гемолітична анемія без жовтяниці та водянки;
- 2) гемолітична анемія з жовтяницею;
- 3) гемолітична анемія з жовтяницею і водянкою.

Клінічні прояви ГХП. Важкість перебігу ГХП залежить від рівня материнських антитіл, їх здатності проникати крізь плаценту та від швидкості гемолізу еритроцитів плода. Стан плода визначають, насамперед, рівнем гемоглобіну в його крові, оскільки рівень некон'югованого білірубіну не може підвищитися значно, тому що білірубін швидко виводиться крізь плаценту і знешкоджується в організмі матері. Половина дітей народжуються з легкими проявами захворювання (НЬ 120-130 г/л). Приблизно 25-30% дітей народжуються в стані середньої важкості (НЬ 110-90 г/л) з помірним збільшенням печінки і селезінки. Такі діти вимагають активного лікування після народження. Важкий перебіг гемолітичної хвороби відзначається у 20-30% плодів, що супроводжується вираженою анемією (НЬ нижче 80-70 г/л), гепатоспленомегалією, внутрішньоутробною водянкою і загибеллю плода.

Гемолітична анемія без жовтяниці і водянки – найлегша форма захворювання. Основним її симптомом є блідість шкіри в поєднанні з низьким рівнем гемоглобіну й еритроцитів. Відзначаються незначне збільшення печінки і селезінки, петехіальні висипання. Анемія розвивається не скільки внаслідок гемолізу, скільки в результаті гальмування функції кісткового мозку і затримки виходу з нього незрілих і зрілих форм еритроцитів.

Гемолітична анемія з жовтяницею – тяжка і поширена форма гемолітичної хвороби. Серед її симптомів: анемія, жовтяниця, гепатоспленомегалія. У тяжких випадках спостерігаються симптоми ураження ЦНС. Нерідко при пологах відмічають жовтяничне забарвлення навколоплідних вод, сировидної змазки, шкіри. Анемія переважно нормохромна або гіперхромна і, зазвичай, не сягає вираженого ступеня, можливо, унаслідок високої репаративної активності кісткового мозку і наявності вогнищ екстрамедулярного кровотворення. Еритробластоз, не будучи постійною ознакою, слугує показником тяжкості стану. Поява і посилення жовтяниці зумовлені

підвищенням у крові рівня непрямого білірубіну. У розвитку захворювання відіграє роль не тільки кількість білірубіну на момент народження, а й інтенсивність погодинного приросту його вмісту. При гемолітичній жовтяниці його величина знаходиться в межах 8,5 – 17,1 мкмоль/л (у здорових дітей - до 3,2 мкмоль/л). З наростанням жовтяниці стан дитини погіршується, з'являються симптоми, які вказують на ураження нервової системи. До них відносяться судомні посмикування, ністагм, гіпертонус, розвивається симптом «ядерної жовтяниці». Критичний рівень непрямого білірубіну, при якому розвивається ядерна жовтяниця, дорівнює 307,8 – 342,0 мкмоль/л. У недоношених дітей з ГХ його рівень складає 153,9 – 205,2 мкмоль/л.

Гемолітична анемія з жовтяницею та водяною (універсальний набряк) – найтяжча форма гемолітичної хвороби. Плід з універсальним набряком зазвичай народжується мертвим або гине незабаром після народження. Різко вираженими симптомами захворювання є загальний набряк (анасарка, асцит), значна анемія, менше вираженими – жовтяниця, гепатоспленомегалія, гемодинамічні порушення (гіперволемія, підвищення венозного тиску, застій у малому і великому колі кровообігу, серцево-легенева недостатність). Часто при цій формі захворювання спостерігається гемолітичний синдром.

Критерії ступеня тяжкості гемолітичної хвороби

Ступінь тяжкості	I – легкий	II - середньої тяжкості	III – тяжкий
Анемія (Hb вміст у крові пуповини, г/л)	До 150	150-100	Менше 100
Жовтяниця (вміст білірубіну в крові пуповини, мкмоль/л)	До 85,5	85,5-136,8	Більше 136,8
Набряковий синдром	Пастозність підшкірної клітковини	Пастозність і асцит	Універсальний набряк

Білірубінова енцефалопатія (БЕ) - клінічно рідко виявляється в перші 36 год. життя, звичайно її діагностують на 3-6 добу. Виділяють 4 фази перебігу: 1) домінування ознак білірубінової інтоксикації (збільшення вираженості синдрому пригнічення ЦНС; монотонний крик, зниження м'язового тону, відмова від їжі, відригування, блювання, патологічне позіхання, блукаючий погляд); 2) поява класичних ознак ядерної жовтяниці (спастичність, ригідність м'язів, опістотонус, відсутність реакції на звукове подразнення, періодичне порушення і пронизливий «мозковий» крик, випинання великого тім'ячка, посмикування м'язів обличчя або повна амімія, розмашистий тремор, судоми; очна симптоматика: симптом «сонця, що сідає», ністагм, симптом Грефе; відзначаються зупинки дихання, порушення серцевого ритму, летаргія, іноді - підвищення температури тіла); 3) період хибного благополуччя (зворотний розвиток неврологічної симптоматики, коли створюється уявлення про можливість навіть повної реабілітації); 4) період формування клінічної картини неврологічних ускладнень: клініка дитячого церебрального паралічу; атетоз, хореоатетоз, парези, глухота; затримка нервово-психічного розвитку, дизартрія

починають виявлятися наприкінці періоду новонародженості або на 3-5-му місяці життя). Летальний кінець, як наслідок ураження мозку, розвиток дихальної і/або серцевої недостатності, нерідко на тлі геморагічного синдрому, можуть настати під час перших двох фаз білірубінової енцефалопатії. Відзначається, що не завжди у новонароджених, особливо у недоношених, мають місце класичні ознаки «ядерної жовтяниці», тому розробляють різні інструментальні методи її діагностики.

Перебіг і прогноз ГХН залежать від форми і важкості хвороби, ступеня імунологічної недостатності, своєчасності і правильності лікування. За набрякової форми хвороби прогноз, як правило, несприятливий. Прогноз для життя в більшості дітей з жовтяничною формою - сприятливий. Однак необхідно всіх дітей з непрямую гіпербілірубінемією понад 343-400 мкмоль/л направляти в неонатальні неврологічні відділення для проведення реабілітації, тому що в >-30% хворих дітей з гіпербілірубінемією 257-342 мкмоль/л, що не мали виражених неврологічних розладів на піку білірубінемії, має місце затримка психомоторного розвитку. Перебіг АВ0-ГХН частіше більш легкий, ніж резус-ГХН. Однак при АВ0-конфлікті можливий розвиток внутрішньосудинного гемолізу і ДВЗ-синдрому.

Часто у дітей, що перенесли операцію замінного переливання крові (ОЗПК), у віці 1-3 міс. розвивається нормо- або гіпохромна (за кольоровим показником) і нормо- або гіпорегенераторна (за реакцією кісткового мозку) анемія, пов'язана як із транзиторною недостатністю еритропоетинів, так і з дефіцитом заліза і вітаміну Е. Тому вважається, що з трьох тижнів дітям, що перенесли ГХН, потрібно профілактично призначати препарати заліза (2 мг/кг на добу). Вітамін Е призначають тільки за доведеного його дефіциту. У патогенезі анемій не можна виключити реакцію «трансплантат проти хазяїна», спрямовану проти кісткового мозку.

План обстеження у разі підозри на ГХН:

- 1) визначення групи крові і резус-приналежності матері і дитини;
- 2) аналіз периферійної крові з підрахунком ретикулоцитів;
- 3) динамічне визначення концентрації білірубіну в сироватці крові дитини;
- 4) визначення рівня трансаміназ;
- 5) імунологічні дослідження, що включають у разі резус-несумісності визначення титру антитіл у крові і молоці матері, а також пряму реакцію Кумбса з еритроцитами дитини і непрямую реакцію Кумбса із сироваткою крові матері у динаміці. При АВ0-несумісності визначають титр алогемаглютининів у крові і молоці матері, в білковому і сольовому середовищах, для того, щоб відрізнити природні аглютиніни від імунних (за наявності імунних антитіл титр алогемаглютининів у білковому середовищі на два ступеня вищий, ніж у сольовому).

У випадку конфлікту дитини і матері за іншими рідкісними еритроцитарними антигенними факторами відзначається гемаглютинація еритроцитів дитини в разі додавання сироватки матері (тест на індивідуальну сумісність).

Найбільш достовірний індикатор білірубінового ураження мозку, що вже відбулося, - порушення слуху, яке слід виявляти за допомогою спеціальних методик вже в період новонародженості.

Диференціальний діагноз. Насамперед, необхідно переконатися, що це патологічна жовтяниця, а не фізіологічна. Фізіологічна жовтяниця не виникає в перші 12 год. після

народження, не перебігає хвилеподібно, не триває понад 10 днів, темп приросту білірубину не перевищує 6 мкмоль/год. або 85 мкмоль/доб., абсолютний рівень непрямого білірубину в крові не вищий за 205-221 мкмоль/л, а прямого білірубину - не вищий за 25 мкмоль/л. Диференціальний діагноз проводять в основному з інфекційними гепатитами, рідше з іншими формами гемолітичних анемії, спадковими гіпербілірубінеміями.

Лікування. У разі вродженої набрякової форми ГХН необхідно негайно, щоб уникнути гіперволемії, перетиснути пупковий канатик і терміново (протягом 1 години) почати ОЗПК або переливання еритроцитарної маси, якщо діти не хворі на жовтяницю. У дітей за гіперволемії дуже легко розвивається серцева недостатність, тому спочатку еритроцитарну масу переливають лише в обсязі 10 мл/кг, а під час проведення першої ОЗПК реус-негативною еритроцитарною масою, її загальний обсяг іноді знижують до 75-80 мл/кг. Якщо проводять ОЗПК у повному обсязі (2 ОЦК на 1 кг, тобто 170 мл/кг), то випускають крові на 50 мл більше, ніж вводять. Переливання необхідно робити дуже повільно, контролюючи центральний венозний тиск (ЦВТ) (3-5 см вод. ст.), ЧСС і АТ. У разі підвищення ЦВТ, ЧСС, тобто виникнення ознак серцевої недостатності, ЗПК необхідно припинити. Часто в цих дітей розвивається дихальна недостатність (на тлі гіпоплазії легень або СДР), тому їм потрібне додаткове надходження кисню зі створенням позитивного тиску на видиху, проведення допоміжної вентиляції легень (ДВЛ) або штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Наявність геморагічного синдрому вимагає переливання свіжозамороженої плазми або теплої донорської крові (10-15 мл/кг), вікасолу (1 мг/кг). За важкої тромбоцитопенії (менше ніж $30 \cdot 10^9$ /л) необхідне переливання тромбоцитарної маси, за дуже різкої гіпопротейнемії (менше ніж 40 г/л) - 12,5% розчину альбуміну (1 г/кг). За умов розвитку серцевої недостатності призначають дигоксін (дозу насичення - 0,03 мг/кг призначають за 2-3 дні). Як правило, необхідні повторні ОЗПК. Після ОЗПК починають інфузійну терапію за загальними правилами.

У разі жовтяничної форми годування починають через 2-6 год. після народження донорським молоком у кількості, що відповідає вікові, до зникнення алоантитіл у молоці матері, що звичайно спостерігається на 2-3-й тиждень життя. Лікування власне гіпербілірубінемії з підвищенням непрямого білірубину в крові поділяється на консервативне та оперативне (ОЗПК, плазмаферез, гемосорбція).

Фототерапія (світлолікування) на сьогодні найбільш ефективний і практично безпечний метод консервативного лікування гіпербілірубінемій. У випадку задовільного клінічного стану дитини фототерапію слід проводити за умов спільного перебування матері і дитини. На сьогодні існують наступні методи проведення фототерапії:

- класична фототерапія за допомогою батареї ламп, яка є найбільш ефективною;
- волоконно-оптична фототерапія з використанням матрацика або пелюшки;
- «інтенсивна» фототерапія з використанням кількох джерел світла;
- «плямиста» фототерапія з використанням галогенних джерел світла.

Звичайно джерело блакитного світла (довжина хвилі 450 нм) розташовують на відстані 45-50 см над дитиною, воно має забезпечувати освітленість 5-30 мкВт/см² на 1 хв. Доношеним новонародженим починають фототерапію в разі рівня непрямого білірубину в сироватці крові наприкінці 1-ї доби - 145 мкмоль/л і більше, а далі - 205

мкмоль/л і більше, а недоношеним - у разі рівня 145 мкмоль/л і більше. У дітей з дуже малою масою тіла при народженні фототерапію починають уже за рівня непрямого білірубину в сироватці крові 100 мкмоль/л. Бажано почати фототерапію в перші 24-48 год. життя. Її, звичайно, проводять безупинно (однак встановлено, що перерви на 1-2 год. кожні 4-5 год. не знижують ефективності фототерапії). Вважають за необхідне прикривати захисною пов'язкою очі і статеві органи немовляти, хоча негативної дії фототерапії на статеві залози не встановлено. Позитивний ефект фототерапії пов'язують зі збільшенням екскреції непрямого білірубину із сечею і калом, зменшенням токсичності непрямого білірубину внаслідок його фотоокислювання і, отже, ризику «ядерної жовтяниці». Фототерапія високоефективна і за наявності жовтяниці «від материнського молока».

Побічними ефектами фототерапії можуть бути: 1) понаднормова, невідчутна втрата рідини, тому діти мають одержувати додатково до фізіологічної потреби 25% рідини; 2) діарея із випорожненнями зеленого кольору, що зумовлено присутністю фотодериватів непрямого білірубину (не вимагає лікування); 3) транзиторний висип на шкірі; 4) синдром пригнічення ЦНС; 5) розтягнення м'язів живота (лікування не вимагає); 6) синдром «бронзової дитини» (спостерігається у дітей з ураженням печінки, прогноз визначають за ступенем ураження); 7) тенденція до тромбоцитопенії, зумовлена підвищенням руйнуванням тромбоцитів (лікування не вимагає); 8) уповільнення росту дитини в період проведення фототерапії; 9) підвищення частоти персистенції артеріальної протоки у дітей з малою масою тіла; 10) транзиторний дефіцит рибофлавіну в разі тривалої фототерапії, що не знижує, однак, її ефективності. Тривалість фототерапії визначають за темпами зниження рівня непрямого білірубину в крові. Ефективність фототерапії підвищується в разі поєднання її з інфузійною, оскільки прискорюється виведення водорозчинних дериватів білірубину.

У перший день життя доношеним дітям зазвичай вливають 50-60 мл/кг 5-10% розчинів глюкози під контролем рівня глюкози в крові. Потім додають по 20 мл/кг щодня, доводячи загальний обсяг рідини, що вводять, до 5-ї доби життя до 150 мл/кг на добу. До цього обсягу включають, крім розчину глюкози, обсяг ентерального харчування та інших рідин. З другої доби життя здійснюють корекцію рівня кальцію. З третьої доби до інфузійних розчинів додають 2 ммоль/кг натрію і хлору (в ізотонічному розчині) та 1 ммоль/кг калію. Загалом обсяг рідини, що вводиться, доцільно підвищити на 10% від обсягу добової потреби.

Операція замінного переливання крові (ОЗПК)

Показання до ОЗПК у доношених дітей:

- 1) поява жовтяниці відразу після пологів або в перші години життя;
- 2) вміст загального білірубину в пуповинній крові > 80 мкмоль/л;
- 3) погодинний приріст вмісту білірубину в перші години життя – $6,8$ мкмоль/л і більше (несумісність за Rh-фактором - ≥ 7 мкмоль/л; несумісність за системою АВ0 - ≥ 10 мкмоль/л);
- 4) низький рівень гемоглобіну – 100 г/л і менше; Ht $< 35\%$;
- 5) поява перших ознак білірубінової інтоксикації (наростаюча в'ялість, зниження смоктального і колінного рефлексів, напади апное);

б) співвідношення рівнів загального білірубіну сироватки (мкмоль/л) та альбуміну (г/л) в залежності від ваги дитини:

< 1250,0 грам – 6,8;

1250,0 – 1499,0 грам – 8,8;

1500,0 – 1999,0 грам – 10,2;

2000,0 – 2500,0 грам – 11,6;

> 2500,0 грам – 12,2.

У разі резус-конфлікту для ОЗПК використовують кров тієї самої групи, що і дитини, резус-негативну, не більше ніж 2-3-денного терміну консервації, у кількості 170-180 мл/кг (у разі непрямого білірубіну сироватки крові понад 400 мкмоль/л - в обсязі 250-300 мл/кг) або Rh-негативну еритромасу 0(I) групи в плазмі АВ (IV) групи крові. У разі АВ0-конфлікту переливають еритромасу 0(I) групи у плазмі АВ (IV) групи однакову з дитиною за резус фактором, але в меншому обсязі (250-400 мл), оскільки звичайно наступного дня виникає необхідність у повторній ОЗПК у тому самому обсязі. Якщо у дитини має місце одночасна несумісність за резус- і АВ0-антигенами, то ГХН виникає за груповими антигенами, отже, дитині необхідно переливати кров 0(1) групи в плазмі АВ (IV) групи. При ГХН із конфліктом за рідкісними факторами для ЗПК використовують донорську кров, що не має конфліктного фактора. Обсяг крові для ЗПК має дорівнювати 2 обсягам циркулюючої крові (у немовлят з ОЦК - 85-90 мл на 1 кг маси тіла), що забезпечує в разі правильного проведення ЗПК заміну 85% циркулюючої в дитині крові.

При проведенні ОЗПК необхідно дотримуватися наступних правил: кінчик правильно встановленого пупкового катетера має знаходитися в порожній вені між діафрагмою і правим передсердям; довжина пупкового катетера від його кінця до позначки на рівні пупкового кільця має дорівнювати відстані в сантиметрах від плеча до пупка мінус 5 см; найбільш точно її можна визначити по спеціальній номограмі, що прикладають до інструкції із застосування катетера. Багато клініцистів вважають, що кров, яка переливається, має бути підігрітою до 35-37 °С (у той самий час перегрівання крові є вкрай небезпечним). Перед початком ОЗПК слід відсмоктати шлунковий вміст. Починають процедуру з виведення 30-40 мл (у недоношених - 20 мл) крові дитини. Кількість введеної крові повинне бути на 50 мл більшою виведеної. Операцію слід проводити повільно (швидкість введення і виведення крові - 3-4 мл за 1 хв.) з чергуванням виведення і введення по 20 мл крові (у недоношених - по 10 мл). Тривалість усієї операції - не менша за 2 год. На кожні 100 мл введеної крові треба ввести 1 мл 10% розчину кальцію глюконату. В сироватці крові дитини до ОЗПК і одразу після неї визначають рівень білірубіну. Після операції необхідно провести аналізи сечі, а через 1-2 год. - визначення рівня глюкози в крові.

Інфузійну терапію проводять з першого дня виявлення гемолітичної хвороби до стійкого зниження рівня непрямого білірубіну:

- глюкоза внутрішньовенно крапельно 8-10 мг/кг 5-10% розчину;
- 5 % альбумін 5-8 мг/кг 10-20% розчину;
- плазма 8-10 мг/кг (загальний обсяг рідини має становити 60-70 мг/кг) групи АВ (IV) або групи крові дитини;
- антиоксидантна терапія (вітамін Є внутрішньом'язово 0,2 мл 20-30% розчину один раз на добу);

- рибофлавін;
- антибактеріальна терапія;
- вигодовування перші 3-5 днів через зонд материнським молоком;
- прикладати до грудей – після зниження вмісту білірубину в крові і послаблення жовтяниці.

Для лікування гемолітичної хвороби слід застосовувати біологічний препарат аміфосфодин, що сприяє стабілізації еритроцитарних мембран у новонародженого, затримуючи гемоліз.

Ускладнення ЗПК:

- 1) серцеві (правошлункова серцева недостатність через швидке введення великих обсягів крові, розвиток гіперволемії та перевантаження серця обсягом крові, серцеві аритмії і зупинка серця через гіперкаліємію, гіпокальціємію, ацидоз або надмірну кількість цитрату в крові);
- 2) судинні (повітряна емболія, тромбози ворітної вени, перфорація судини);
- 3) інфекційні: вірусні, протозойні та бактеріальні інфекції (бажано після ОЗПК перевірити кров на вірусний гепатит, ВІЛ-інфекцію, сифіліс, цитомегалію);
- 4) виразково-некротичний ентероколіт без або з перфорацією кишечника (через ішемію);
- 5) анемія;
- 6) геморагійний синдром;
- 7) метаболічні порушення (гіпоглікемія, ацидоз, гіперкаліємія, гіпокальціємія);
- 8) гіпотермія;
- 9) посттрансфузійні ускладнення у вигляді внутрішньосудинного гемолізу (гостра печінкова недостатність - ГПН, шок, тощо);
- 10) реакція «трансплантат проти хазяїна». Частота зазначених ускладнень не дуже висока.

Протягом 2-3 днів після оперативного втручання (ОЗПК, гемосорбції, плазмаферезу) призначають антибіотики, як правило, групи пеніцилінів. Після ОЗПК обов'язково призначають консервативну терапію. Ентеральне харчування починають через 6-8 год. Показанням до повторної ОЗПК є приріст білірубину 6 мкмоль/л/год. Її виконують не раніше, ніж через 12 год. після першої ОЗПК Гемосорбцію і плазмаферез проводять за тими самими показаннями, що і ОЗПК. Протипоказанням до гемосорбції є геморагійний синдром, а також лабораторні зміни в системі гемостазу (тромбоцитопенія, збільшення часу згортання, тощо).

Профілактика. Слід зазначити дві найважливіші обставини, що підвищують ризик розвитку ГХН: 1) кожную дівчинку необхідно розглядати як майбутню матір, і тому переливання крові та її препаратів у зв'язку з небезпекою сенсibiliзації треба проводити тільки за життєвими показаннями; 2) ризик розвитку ГХН (як і інших форм важкої перинатальної патології) значно зростає після абортів, тому кваліфіковане інформування жінок про шкоду абарту може служити цілям профілактики ГХН.

Основним методом профілактики ГХН можна вважати забезпечення фізіологічного перебігу вагітності, що запобігає порушенню плацентарного бар'єру через вплив інфекції, гіпоксії будь-якої етіології, стресу, голодування, тощо. Саме ушкодження плацентарного бар'єру є головною причиною АВ0-конфлікту вже під час першої вагітності. Ця сама обставина призводить до сенсibiliзації жінки Rh(+) еритроцитами

не в момент пологів (невелика фетоматеринська трансфузія має місце при фізіологічному перебігу пологового акту), а в динаміці вагітності, що заважає проведенню специфічної профілактики анти-D-глобуліном.

Прогноз. Якщо перинатальна летальність при ГХН у 40-х роках ХХ ст. складала 40-45%, то нині вона знизилася до 2,5%, однак у деяких країнах світу вона є дещо вищою. Результати катамнестичних досліджень свідчать, що у більшості дітей, які перенесли жовтяничну форму ГХН, фізичний і психомоторний розвиток відповідають середнім віковим нормативам. У 4,9% дітей фізичний розвиток нижче за середній, а у 8% - відзначаються патологічні прояви з боку ЦНС. Важливо відзначити, що у дітей, що перенесли ГХН, спостерігається підвищений рівень інфекційної захворюваності («індекс здоров'я» на першому році - 12%, на другому році - 29% і на третьому році життя - 37%). Крім того, у 52% дітей відзначаються прояви ексудативно-катарального діатезу.

V. План організації заняття

Організаційний момент	2% навчального часу;
Мотивація теми	3% навчального часу;
Контроль вихідного рівня знань	20% навчального часу;
Самостійна робота студента під контролем викладача	35% навчального часу;
Контроль остаточного рівня знань	20% навчального часу;
Оцінка знань студентів	15% навчального часу;
Узагальнення викладача, завдання додому	5% навчального часу;

VI. Основні етапи заняття

А. Підготовчий — науково-методичне обґрунтування теми, контроль базових та основних знань з теми заняття шляхом опитування за контрольними запитаннями.

В. Основний — самостійна робота студентів під контролем викладача у відділі патології вагітності, пологовому залі, в відділенні новонароджених. Викладач з студентами розбирає тактику ведення вагітності при ізоімунізації, а також тактику ведення новонародженого при гемолітичній хворобі, методи діагностики та лікування, техніку операції замінного переливання крові.

С. Заключний — контроль остаточного рівня знань за допомогою ситуаційних задач, оцінка знань, підсумки, завдання додому.

VII. Методичне забезпечення

Місце проведення: відділення патології вагітності, пологовий зал, відділення новонароджених.

Обладнання: таблиці, слайди, контрольні запитання, ситуаційні задачі, УЗД, КТГ.

VIII. Контрольні запитання

1. Причини виникнення ізоімунізації під час вагітності.
2. Фактори ризику Rh- ізоімунізації під час вагітності.

3. Перебіг та ведення вагітності і пологів при імунологічному конфлікті матері і плода за системою антигенів Rh та АВ0.
4. Патогенез гемолітичної хвороби плода.
5. Діагностика та лікування гемолітичної хвороби плода.
6. Гемолітична хвороба новонароджених: етіопатогенез, клініка, діагностика.
7. Методи лікування гемолітичної хвороби новонародженого.
8. Профілактика імунологічних конфліктів за системою Rh.

ІХ. Тестовий контроль

1. Вагітна С., 26 років, вагітність друга в терміні 14-15 тиж. Перша вагітність завершилась абортom в 11-12 тижнів. У жінки 0 (I) Rh(-), у чоловіка, 0 (I) Rh (+). Які обстеження необхідно провести жінці?
 - A. Коагулограма
 - B. Визначення групових антитіл
 - C. Визначення антирезусних антитіл
 - D. Біохімічний аналіз крові
2. У повторно вагітної з Rh (-) належністю крові, яка знаходиться в другому шлюбі, при обстеженні в 4-5 тижнів вагітності виявлені антитіла до Rh. Під час попередньої вагітності антитіла до Rh не виявлялися, в зв'язку з чим анти-D імуноглобулін не вводився. Перша дитина Rh (+) позитивна. Чим пояснити появу антитіл до Rh під час цієї вагітності?
 - A. Сенсibilізація настала під час першої вагітності
 - B. Сенсibilізація настала в перших пологах
 - C. Сенсibilізація настала з початком даної вагітності
 - D. Сенсibilізація обумовлена повторним шлюбом
3. При обстеженні вагітної у терміні гестації 30 тижнів виявлено: вагітність друга (в анамнезі 1 штучний аборт), група крові А (II), Rh (-), під час проведення ультразвукового сканування визначено наявність гепатоспленомегалії, кардіомегалії, асцити і гідроторакса у плода, потовщення плаценти. Якій діагноз найбільш ймовірний?
 - A. Плацентарна недостатність
 - B. Загроза передчасних пологів
 - C. Дистрес плода під час
 - D. Гемолітична хвороба плода
4. У вперше вагітної 22 років з Rh (-) належністю крові, чоловік Rh (+), до 32 тижнів вагітності антитіла до Rh-фактору не визначалися. В 35 тижнів вагітності при повторному визначенні антитіла до Rh не знайдені. Яка частота подальшого визначення антитіл?
 - A. Подальше визначення недоцільне
 - B. Один раз на два тижня
 - C. Один раз на три тижня
 - D. Один раз на тиждень

5. Вагітна 28 років з Rh-негативною належністю крові взята на облік в жіночій консультації в терміні вагітності 10 тижнів. У чоловіка кров Rh-позитивної належності. В анамнезі одні пологи доношеним плодом, два медичних аборти в 10-11 тижнів вагітності. Як часто слід визначати титр анти-резус антитіл у даної жінки?

- A. Один раз на місяць
- B. При взятті на облік і в 20 тижнів вагітності
- C. При взятті на облік і в 30 тижнів вагітності
- D. При погіршенні стану внутрішньоутробного плода

6. Повторно вагітна 28р., з Rh-негативним типом крові знаходиться під наглядом акушера-гінеколога. В анамнезі: у попередніх пологах проведене ручне відділення плаценти з приводу кровотечі в III-му періоді. В 36 тижнів вагітності підвищився титр антитіл з 1:16 до 1:64. При УЗД – потовщення плаценти і сповільнення рухів плода. З якою частотою в подальшому необхідно проводити дослідження крові на Rh-антитіла?

- A. 1 раз на два тижні
- B. 1 раз на тиждень
- C. Щоденно до розродження
- D. 1 раз на три тижні

7. У повторно вагітної з групою крові В (III) Rh (-) в 24 тижні вагітності виявлено титр резус-антитіл 1:8. Перша вагітність закінчилась антенатальною загибеллю плода в зв'язку з резус-конфліктом. Загальний стан задовільний. Матка в нормотонусі. Положення плода поздовжнє, передлежить голівка, серцебиття плода 146 уд./хв. Набряків немає. Ваша тактика?

- A. Призначити консультацію імунолога
- B. Провести термінове пологорозрішення
- C. Динамічне спостереження в жіночій консультації
- D. Направити в стаціонар для лікування резус-конфлікту

8. Вагітна 25 років поступила до пологового будинку у терміні 34 тижні. Скарг немає. З анамнезу: перші пологи пройшли без ускладнень, були три штучні аборти, дана вагітність п'ята. До 30 тижнів вагітності жіночу консультацію не відвідувала. У 30 тижнів вагітності при обстеженні встановлено: група крові вагітної – А (II), резус-негативна, її чоловіка – В (III), резус-позитивна. Встановлений титр анти-резус-антитіл 1:16, через 2 тижні титр становив 1:64. Що є головною ланкою патогенезу даного патологічного процесу?

- A. Гемоліз еритроцитів плода анти-резус-антитілами, що виробляються в організмі вагітної
- B. Аутоімунний гемоліз еритроцитів плода
- C. Погіршення плодово-плацентарного та плодового кровообігу внаслідок підвищення тромбоутворення
- D. Інтоксикація плода непрямим білірубіном вагітної

9. Вагітна 30 років звернулася до жіночої консультації у терміні 12 тижнів. Скарг

немає. Вагітність п'ята. Пологів – 2, штучних абортів - 2. У другій дитини після народження діагностовані жовтяниця та анемія, внаслідок чого проводилась заміна гемотрансфузія. Обидві дитини мають резус-позитивну кров. Мати – група крові O(I), резус-негативна. Після аналізу крові на антитіла встановлено, що їх титр складає 1:32. Група крові чоловіка O(I), резус-позитивна. Яка діагностична процедура є найбільш інформативною для визначення стану плода у даному випадку?

- A. Визначення титру анти-резус-антитіл у динаміці
- B. Визначення вмісту білірубіну в навколоплідних водах
- C. Ультразвукове дослідження (фетометрія, плацентометрія) у динаміці
- D. Доплерометрія плодово-плацентарного та плодового кровообігу
- E. Ультразвукове дослідження (фетометрія, плацентометрія) у динаміці

10. За допомогою звернулась вагітна 24 років через добу після автомобільної аварії. На момент огляду вагітність 29 тижнів. Скарг не пред'являє. Ворухіння плода відчуває добре. При огляді на шкірі стегон, тулуба численні крововиливи. При обстеженні матка збільшена відповідно терміну вагітності, тонус матки нормальний. Серцебиття плода ритмічне, 146 за 1 хв. Із обмінної карти вагітної встановлено: група крові A (II) Rh (-). Антитіла до Rh-фактору до 26 тижнів не виявлялися. Що необхідно зробити для профілактики гемолітичної хвороби плода?

- A. Визначення антитіл до Rh
- B. Введення анти-резусного (D) імуноглобуліну при зростанні титру антитіл до Rh
- C. Проведення десенсибілізуючої терапії
- D. Ввести 300 мкг анти-резусного (D) імуноглобуліну

Х. Ситуаційні задачі

Задача 1. На обліку в жіночій консультації знаходиться жінка з другою вагітністю в терміні 35-36 тижнів та резус-негативним типом крові. Перша вагітність закінчилась народженням дитини з резус-позитивним типом крові, імунізація після пологів не проводилась. При обстеженні виявлені анти-резус антитіла в титрі 1:2, титр стабільний. При проведенні УЗД обстеження стан плода задовільний. Ваш діагноз? Тактика пологорозрішення?

Задача 2. При обстеженні жінки з третьою вагітністю в терміні 30-31 тижнів, резус-негативним типом крові виявлені анти-резус антитіла в титрі 1:132. При УЗД визначено: багатоводдя, у плода – гепатоспленомегалія, кардіомегалія, асцит, гідроторакс, подвійний контур голівки, зниження рухової активності плода. Ваш діагноз? Тактика?

Задача 3. На облік в жіночу консультацію з приводу вагітності стала жінка в терміні 11-12 тижнів. Вагітність друга, перша закінчилась штучним абортom в ранньому терміні. При обстеженні виявлено резус-негативний тип крові, чоловік – резус-позитивний. Антитіл немає. Ваш діагноз? Тактика ведення вагітності?

Задача 4. У жінки з резус-негативним типом крові в результаті других пологів народилась дитина з жовтяничним забарвленням шкіри. Протягом вагітності були

виявлені анти-резус антитіла в титрі 1:16-1:32. При обстеженні крові новонародженого виявлено: гемоглобін 110 г/л, непрямий білірубін 350 мкмоль/л, погодинний приріст білірубину більше 5 мкмоль/л. Який діагноз? Тактика?

Задача 5. У вдруге вагітної жінки з резус-негативним типом крові, в терміні 35-36 тижнів вагітності виявлено: титр антитіл 1:64, наростання титру антитіл при повторному аналізі в 4 рази, УЗ ознаки гемолітичної хвороби плода. Ваш діагноз? Подальша тактика?

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Алгоритми в акушерстві і гінекології. Видання третє, доповнене, під редакцією проф. В.О. Бенюка. К.: «Бібліотека «Здоров'я України». -2018.- 504 с.
2. Акушерський фантом/Під редакцією проф. В.О. Бенюка, І.А. Усевича, О.А. Диндар. - Київ: «Здоров'я України», 2019. - 198 с.
3. Браян А. Магован, Філіп Оуен, Ендрю Томсон."Клінічне акушерство та гінекологія". Підручник, К. Видавництво «Медицина», 2021, 445 с.
4. Грищенко В., Щербина М., Венцківський Б. «Акушерство і гінекологія: у двох книгах.» Книга 1. Акушерство. 4-е видання. К. Видавництво «Медицина», 2020, 422 с.
5. Грищенко В., Щербина М., Венцківський Б. «Акушерство і гінекологія: у двох книгах.» Книга 2. Гінекологія. 3-є видання.. К. Видавництво «Медицина», 2020, 376 с.
6. Алгоритми в акушерстві і гінекології. Навчальний посібник (под ред. Бенюка В.О.). Співавтори: Диндар О.А., Усевич І.А., Говсеев Д.В., Гончаренко В.Н., Гичка Н.М., Ковалюк Т.В.- К., 2019 - «Бібліотека «Здоров'я України» - С.542.
7. Акушерський фантом: посібник українською мовою (за ред. Бенюка В.О.). Співавтори: Усевич І.А., Диндар О.А., Ковалюк Т.В., Самойлова М.В.- К., 2018 - «Бібліотека «Здоров'я України», С.191.
8. Obstetrical phantom: посібник англійською мовою (Edited by V. Benyuk, O. Dyndar, I.Usevych). Co-authors: T. Kovalyuk, M.Samoilova – K., 2018 - «Бібліотека «Здоров'я України», С. 190.
9. Назарова І. Б., Самойленко В. Б., Фізіологічне акушерство: підручник (ВНЗ І—ІІІ р.а.) ВСВ «Медицина», 2018, 408 с.
10. Hryshchenko V.I., Shcherbyna M.O., Ventskivskiyi V.M. et al., «Obstetrics and Gynecology: in 2 volumes». Volume 2. Gynecology (textbook) ВСВ «Медицина», 2022, 352 с.
11. Ліхачов В. К. «Акушерство. Том 1. Базовий курс.» Гінекологія. 2-ге видання. Видавництво «Нова книга», 2021, 392 с.
12. Ліхачов В.К. та ін. «Акушерство. Том 2. Сучасна акушерська практика.» Видавництво «Нова книга», 2021, 512 с.
13. Ліхачов В. К. «Гінекологія. 2-ге видання.» Видавництво «Нова книга», 2021. 688 с.

Додаткова

1. Бачинська І.І. Практикум з акушерства: навчальний посібник. — 2-е видання. К. Видавництво «Медицина», 2021, 104 с.
2. Зозуля І. С., Волосовець А. О., Шекера О. Г. та ін. «Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога». Підручник. 5-е видання. ВСВ «Медицина», 2023, 560 с.
3. МОЗ України Наказ № 13 «Про деякі питання застосування україномовного варіанту міжнародної класифікації первинної медичної допомоги (ICPC-2-E)» від 04.01.2018
4. МОЗ України Наказ № 8 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Кесарів розтин» від 05.01.2022
5. МОЗ України Наказ № 151 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» від 24.01.2022
6. МОЗ України Наказ № 170 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» від 26.01.2022
7. МОЗ України Наказ № 692 «Клінічна настанова, заснована на доказах «профілактика передачі віл від матері до дитини» від 26.04.2022
8. МОЗ України Наказ № 1437 «Нормальна вагітність. Клінічна настанова, заснована на доказах» від 09.08.2022
9. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних. - К., 2013.- 239с.
10. Орлик В. В. «Трансфузійна медицина» підручник, ВСВ «Медицина», 2023, 424 с.
11. A practical guide to obstetrics and gynecology/ Richa Saxena, 2015