

Гемолитическая болезнь плода
и новорожденного.

Этиология, патогенез,
классификация, клиника,
диагностика.

Принципы терапии.

Профилактика.

Супрунец С.Н., к.м.н. ассистент кафедры детских болезней
педиатрического факультета ГОУ ВПО ТГМА

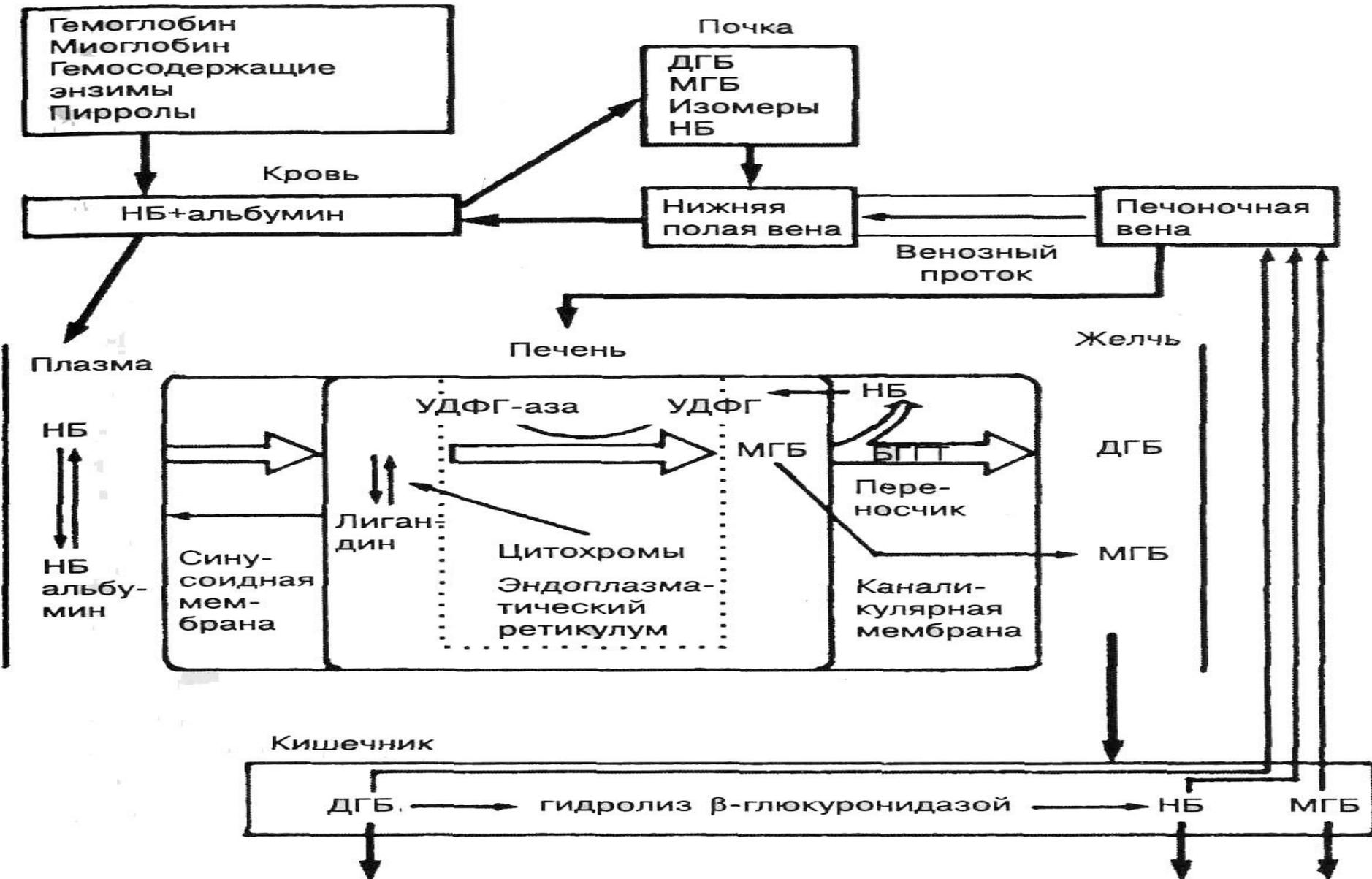
Гемолитической болезнью новорожденных (ГБН) называется заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом из-за **несовместимости крови** плода и матери по эритроцитарным антигенам.

Актуальность проблемы ГБН:

- **Гемолитическая болезнь новорожденных диагностируется у 0,6% новорожденных.**

Основным повреждающим фактором при ГБН является осложнение повышенного гемолиза – гипербилирубинемия с неконъюгированным билирубином

Обмен билирубина в первые дни жизни



Физиология обмена билирубина:

- 1 этап – гемолиз старых эритроцитов в клетках РЭС (образование билирубина)
- 2 этап – транспорт в крови связанного с альбумином билирубина
- 3 этап – захват непрямого билирубина гепатоцитом, глюкуронизация (конъюгация)
- 4 этап – экскреция конъюгированного билирубина в желчные каналцы
- 5 этап – выведение конъюгированного билирубина по желчевыводящей системе и дальнейшее превращение в кишечнике

Особенности билирубинового обмена у плода и в раннем периоде адаптации:

- повышенное образование НБ из Ег с фетальным Нв из-за меньшей продолжительности их жизни (70-80 дней) и из незрелых Ег в костном мозге (нормобластов, ретикулоцитов и др.).
- выводит НБ из организма плода плацента
- НБ является постоянным компонентом мекония
- транзиторная неспособность печени новорожденных к конъюгации
- концентрация ДГБ в желчи новорожденных гораздо ниже, чем у взрослых, и преобладает МГБ
- Экскреторная функция печени у новорожденных значительно снижена из-за анатомической незрелости экскреторной системы: желчные капилляры узки, и количество их уменьшено

Особенности билирубинового обмена у плода и в раннем периоде адаптации:

- У новорожденных в связи с отсутствием гнилостных процессов в кишечнике стеркобилиноген не образуется, и билирубин выделяется в неизмененном виде
- β -глюкуронидаза стенки кишечника новорожденных отщепляет от ПБ глюкуроновую кислоту, превращая его в НБ, который из кишечника частично вновь поступает в кровь
- Билирубинсвязывающая способность плазмы значительно ниже в условиях патологических влияний: при *гипоальбуминемии, гипоксемии, ацидозе, гипотермии, гиперосмолярности, при наличии инфекции, эндогенных* (гормоны, неэстерифицированные жирные кислоты и др.) и *экзогенных конкурентов за связь с альбумином* (кортикостероидные препараты, антибиотики, сульфаниламиды и др.)
- Становление конъюгационной функции печени нарушается *при гипоксии, обменных нарушениях, дегидратации, наслоении инфекционных заболеваний*

Этиология и патогенез ГБН.

- **Этиология:** основным условием развития **ГБН** является несовместимость крови матери и плода, т.е. наличия в крови матери антител, направленных против эритроцитарного антигена D (Rh-фактор), отсутствующего у нее или несовместимость групп крови по системе АВО матери и ребенка

- Примерно в 1/3 случаев причиной болезни служат антитела системы резус (Rh-эритробластоз) и в 2/3 случаев антитела системы АВО (АВО-эритробластоз)
- Другие возможности развития **ГБН** встречаются очень редко и их обычно трудно доказать

Патогенез:

- Основным повреждающим фактором при *ГБН* является гипербилирубинемия с неконъюгированным (НБ) билирубином, являющаяся следствием повышенного гемолиза.
- Образующееся большое количество НБ и поступление его в кровь не может быть выведено печенью, в результате чего и развивается гипербилирубинемия.
- Если гемолиз не слишком интенсивен, что бывает при небольшом количестве поступающих материнских антител, печень достаточно активно выводит НБ. В этих случаях в клинике **ГБН** доминирует анемия при отсутствии или минимальной выраженности желтухи.
- В генезе гипербилирубинемии важное значение имеет не только активный гемолиз, но и дефект функции печени (прежде всего, конъюгационных систем), отмечаемый у всех новорожденных этого возраста.

Классификация ГБН

1. Время возникновения:	а) врожденная б) постнатальная
2. По этиологии:	а) Rh-конфликт б) ABO-несовместимость в) редкостные факторы
3. Клиническая форма	а) отечная б) желтушная в) анемичная
4. Степень тяжести:	а) легкая (без ОЗПК) б) среднетяжелая (1 ОЗПК) в) тяжелая (2 и более ОЗПК)
5. По течению:	а) острое (несколько часов, проникновение антител к плоду интранатально) б) подострое (1-3 дня, проникновение антител к плоду перед родами) в) субхроническое (врожденная, внутриутробно, задолго до родов)
6. Осложнения:	анемия, билирубиновая энцефалопатия, токсический гепатит, синдром сгущения желчи, геморрагический синдром, миокардиодистрофия, надпочечниковая недостаточность
7. Периоды:	а) острый б) восстановительный в) остаточных явлений

Клиническая картина

- Ведущий симптом – анемия
- Ретикулоцитоз, нормоэритробластоз, лейкоцитоз
- Гепатоспленомегалия (возникают очаги экстрамедулярного кроветворения)
- Страдает синтетическая функция печени – гипопротеинемия
- Тромбоцитопения потребления (Tr – хорошее питание для поврежденной билирубином стенки сосудов)

Внутриутробная гибель плода
возникает только при
резус-конфликте

Отёчная форма

- В 5-10 % случаев ГБН
- Развивается только при Rh-кофликте
- Анемия
- Быстро нарастающая желтуха
- Гепатоспленомегалия
- Выраженный анизо- и пойкилоцитоз
- Ретикулоциты – норма или ↑
- Гипоальбуминемия
- Кардиопатия

Желтушная форма

- В 70-85 % случаев ГБН
- 1) врожденная желтушная форма характерна для Rh-кофликта
- 2) ранний тип желтушной формы – в первые 12 часов жизни
- ГБН по АВО-системе не встречается у недоношенных

3 степени желтухи:

- ***I ст. Ict*** – легкое прокрашивание лица и туловища (субиктеричность)
- ***II ст. Ict*** – более интенсивное прокрашивание лица и туловища, кроме кистей и стоп
- ***III ст. Ict*** – всё +кисти и стопы

Следует отметить:

- Желтуха появляется при ***B > 80-85*** мкмоль/л
- Увеличение печени и селезенки ***всегда*** при ***Rh-кофликте***, и ***никогда*** при ***ABO-кофликте***
- Анемия нормохромная
- Ретикулоцитоз $> 10\%$, у недоношенных $> 30\%$
- ↓ общего белка с диспротеинемией
- Осмотическая резистентность Er – N при ***Rh-кофликте*** и ↓ при ***ABO-кофликте***

Анемическая форма:

- В 5-10 % случаев ГБН
- Желтуха появляется на 2-е сутки жизни и быстро исчезает
- Гепатоспленомегалии не бывает

Степени тяжести:

- ***I степень – легкая***

В пуповине: билирубин < 60 мкмоль/л,
Hb > 150 г/л

Степени тяжести:

- ***II степень – средне-тяжелая***

- Раннее появление желтухи:

- в первые 6 часов - ***Rh-конфликт***

- первые 12 часов - ***ABO-конфликт***

- В пуповине: билирубин 60 и $>$ мкмоль/л,

- Нв $>130 <150$ г/л

- 1 ОЗПК

Степени тяжести:

- ***III степень – тяжелая***

- Симптомы билирубиновой интоксикации
- В пуповине: билирубин $60 > \text{мкмоль/л}$,
Hb $< 130 \text{ г/л}$
- 2 ОЗПК

Осложнения острого периода

- билирубиновая энцефалопатия
- ядерная желтуха
- синдром сгущения желчи
- миокардоз
- токсический гепатит
- сердечно-сосудистая недостаточность
- надпочечниковая недостаточность
- ДВС

- Для билирубинового поражения мозга характерна стадийность.
- Выделяют 4 фазы течения:

Билирубиновая энцефалопатия

обычно первые проявления БЭ диагностируют на 3—6-й день жизни

Симптомы билирубиновой интоксикации:

- вялость, снижение мышечного тонуса и аппетита вплоть до отказа от пищи,
- «бедность» движений и эмоциональной окраски крика (монотонный, неэмоциональный крик),
- неполная выраженность рефлекса Моро (есть только первая его фаза),
- ротаторный нистагм, срыгивания, рвота, патологическое зевание, «блуждающий взгляд»,
- тенденция к брадикардии
- возникают приступы апноэ

Правильно проведенное лечение может привести к обратному развитию!

Ядерная желтуха

(«болезнь третьего дня»)

- **2 стадия** - появление классических признаков ядерной желтухи :
 - спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, негнущимися конечностями и сжатыми в кулак кистями;
 - периодическое возбуждение и резкий «мозговой» высокочастотный крик, выбухание большого родничка,
 - подергивание мышц лица или полная амимия, крупноразмашистый тремор рук, судороги;
 - симптом «заходящего солнца»;
 - исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса;
 - нистагм, симптом Грефе;
 - остановки дыхания,
 - брадикардия,
 - летаргия,
 - иногда повышение температуры тела (лихорадка или гипертермия);
 - прогрессирующее ухудшение неврологической симптоматики (обычно продолжается в течение суток);

Ребенок может погибнуть

Ядерная желтуха («болезнь третьего дня»)

- **3 стадия** период ложного благополучия и исчезновения спастичности (начиная с середины 2-й недели жизни)
- **4 стадия** период формирования клинической картины неврологических осложнений начинается в конце периода новорожденности или на 3-5-м месяце жизни:

атетоз, хореоатетоз, параличи, парезы; глухота; ДЦП; задержка психического развития; дизартрия и др

Диагностика ГБН

- Пренатальная
- Интранатальная
- Постнатальная

Диагностика ГБН пренатальная:

- *У всех женщин с резус-отрицательной кровью не менее трех раз исследуют титр антирезусных антител:*
 - первое исследование проводят при постановке на учет в женскую консультацию.
 - оптимально далее провести повторное исследование в 18-20 недель.
 - в III триместре беременности производить его каждые 4 недели.
- *Современным методом диагностики врожденной отечной формы ГБН является ультразвуковое исследование, выявляющее отек плода.*

План обследования при подозрении на ГБН :

- Определение группы крови и резус-принадлежности матери и ребенка.
- Анализ периферической крови ребенка с оценкой мазка крови.
- Анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов.
- Динамическое определение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка.
- Иммунологические исследования.

Постнатальная диагностика:

- ГБН у предшествующих детей в семье;
 - желтухе, появившейся в первые сутки жизни;
 - Rh (-) и/или O (I) матери и Rh(+), A(II), B(III), AB(IV) принадлежности ребенка;
 - псевдогиперлейкоцитозе у ребенка (за счет избытка эритроидных ядерных форм);
 - наличию у ребенка анемии, бледности и/или гепатоспленомегалии.
-
- **Тест Клейнхауэра-Бетке** – определение фетального Hb в крови у матери после родов (фетоплацентарная трансфузия)

Расчет почасового прироста билирубина,
определение по шкале Палачека.

Транскутанное измерение билирубина

При выявлении коэффициентов прокрашивания кожи, соответствующих гипербилирубинемии 256 мкмоль/л и более показано определение концентрации билирубина в периферической и венозной крови стандартным методом



Дифференциальный диагноз

- **Анемия**, при которой нет других признаков ГБН - субиктеричности, гепатоспленомегалии, измененной плаценты;
- **Тяжелая асфиксия в родах** - для нее характерны циркуляторный шок, ДН, апноэ, отсутствуют характерные признаки ГБН;
- **Внутриутробные инфекции**, особенно цитомегалия, которые могут развиваться под видом всех форм ГБН и сопровождаются отеками, тяжелой анемией, кровоточивостью, увеличением прямого и непрямого билирубина.
Цитомегалию, токсоплазмоз, сифилис исключают по результатам соответствующих лабораторных исследований, пробы Кумбса;
- **Желтухами новорожденных** - желтушную форму ГБН отличает раннее появление желтухи, обычно в течение первых суток после рождения и быстрый подъем уровня неконъюгированного билирубина, положительная прямая проба Кумбса.

Неотложная терапия гипербилирубинемии

- ***Оперативная***

- ОЗПК
- гемосорбция
- плазмоферез

- ***Консервативная терапия***

- Фототерапия
- Инфузионная терапия путем форсированного диуреза
- Лекарственные препараты (сульфат магния, вит.С, активированный уголь)
- Клизма

Абсолютные показания для ЗПК:

- Гипербилирубинемия выше 342 мкмоль/л у доношенных, 239 мкмоль/л – 1500-2000 г, 205 мкмоль/л – менее 1500 г.
- Темп нарастания билирубина выше 9,0 мкмоль/кг/час
- Уровень билирубина в пуповинной крови выше 60,0 мкмоль/л
- Нв менее 100г/л в первые сутки жизни

Техника ЗПК

- Объём - 2 ОЦК (85 мл/кг – 1 ОЦК)
- Скорость 2-3 мл в минуту
- Эр-масса : СЗП – 1 : 2
- ***Rh-конфликт*** - Эр-масса Rh-отр, одноклассовая, СЗП одноклассовая
- ***ABO-конфликт*** - Эр-масса O(I) Rh-пол, СЗП одноклассовая или AB(IV)
- 1 мл глюконата кальция на 100 мл Эр-массы
- Ампициллин 200 мг/кг/сутки

Осложнения ЗПК:

- Сердечные:
- Сосудистые:
- Инфекционные
- Язвенно-некротический энтероколит
- Анемия
- Геморрагический синдром
- Метаболические
- Гипотермия
- Трансфузионные осложнения
- Реакция «трансплантат против хозяина»

После ЗПК обязательно
назначают консервативную
терапию

- Фототерапия
- Инфузионная терапия

Фототерапия:

- Основная цель фототерапии - предотвратить операцию ЗПК
- Положительный эффект: увеличивает экскрецию билирубина из организма с калом и мочой, уменьшает токсичность НБ
- Эффективность фототерапии определяется спектром излучения, мощностью излучения и площадью облучаемой поверхности
- Оптимальная длина волны 425-475 нм
- Мощность не менее 6-12 мкВт/см²/нм

ФОТОТЕРАПИЯ

- Хорошо зарекомендовали себя комбинации: 4 лампы синего света и 2 лампы дневного света
- В настоящее время используется фиброоптическая фототерапия – использование специальных «светящихся» матрасов и одеял
- Так как фотоизомеризация билирубина происходит в коже, то, чем большая поверхность тела подвергается воздействию света, тем эффективнее фототерапия
- Максимальный перерыв между сеансами фототерапии составляет не более 2-4 часов

ФОТОТЕРАПИЯ

- Суточный объем вводимой ребенку жидкости необходимо увеличить на 10-20% (у детей с КНМТ – на 40%) по сравнению с физиологической потребностью ребенка
- Проведение инфузионной терапии показано только в случае, если дополнительную гидратацию невозможно осуществить путем выпаивания ребенка
- В процессе проведения фототерапии нельзя ориентироваться на цвет кожных покровов как показатель интенсивности гипербилирубинемии, только анализ крови может быть критерием эффективности фототерапии

**Облучатель
фототерапевтический
неонатальный
ОФН-02, «УОМЗ»**

Мощность - 40 мкВт/см²

Высота – 460 мм





СИСТЕМА VILIBLANKET



- Галлогеновая лампа находится в основном модуле
- Свет передается по оптоволокну к подушке
- Маленькая площадь поверхности
- Мощность до 50 мкВт/см²/нм
- Может использоваться для домашней фототерапии

СИСТЕМА NEOBLUE



- Источник света - светодиоды на основе нитрита галлия
- Источник «холодного» света
- Мощность излучения до $200 \text{ мкВт/см}^2/\text{нм}$
- Показана высокая степень фотодегенерации билирубина *in vitro* (Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998;44:804-809)

**Фотосистема
Baby-Therm 8004
(6 ламп белого света)**



Побочные эффекты фототерапии

- Неощутимые потери воды, поэтому дети должны дополнительно получать 10-15 мл/кг в сутки жидкости
- Диарея со стулом зелёного цвета; лечения не требует
- Транзиторная сыпь на коже, некоторая летаргия и растяжение живота; терапии не требуют
- Синдром «бронзового ребёнка»

Фенобарбитал

(Протокол Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины)

- В настоящее время большинство авторов считают, что лечение фенобарбиталом желтух у новорожденных не эффективно
- Нежелательные эффекты в виде вялости и снижения активности сосания
- В течение последних 15 лет в Европе фенобарбитал для лечения гипербилирубинемии не применяется
- Нет ни доказательств, ни патогенетического обоснования для лечения непрямой ГБ-немии такими препаратами, как эссенциале, ЛИВ-52 и др. «гепатопротекторами»

Эффективность препарата **хофитол** в терапии желтух у новорожденных (Г.В.Яцык с соавт. 2007г.)

- препарат растительного происхождения - экстракт из зеленых листьев **артишока полевого**
- оказывает желчегонное, гепатопротекторное действие, улучшает фильтрационную способность почек, способствует нормализации обменных процессов
- Назначают per os по 3-5 капель 3 раза в день курсом 5-7 дней
- Ни у одного ребенка не выявлено побочных эффектов
- Использование **хофитола** в комплексной терапии желтух у новорожденных, приводило к более быстрой ее (желтухи) регрессии и уменьшению числа детей, требующих длительной терапии в условиях 2-го этапа выхаживания

**Неэффективные и потенциально опасные методы лечения,
которые следует исключить из клинической практики**

(Протокол Российской ассоциации
специалистов перинатальной медицины, 2006г.)

- **Инфузионная терапия** излишне часто используется при развитии гипербилирубинемии
- Непрямой билирубин –жирорастворимый и не может быть выведен путем введения раствора глюкозы
- Плазма и альбумин не играют существенной роли в снижении риска билирубиновой энцефалопатии, кроме того, имеется риск от введения этих препаратов

Показания к инфузионной терапии при гипербилирубинемии:

- Наличие рвоты и срыгиваний
- Потери жидкости при проведении фототерапии и невозможности восполнения их энтеральным путем
- Наличие других состояний, требующих проведения инфузионной терапии

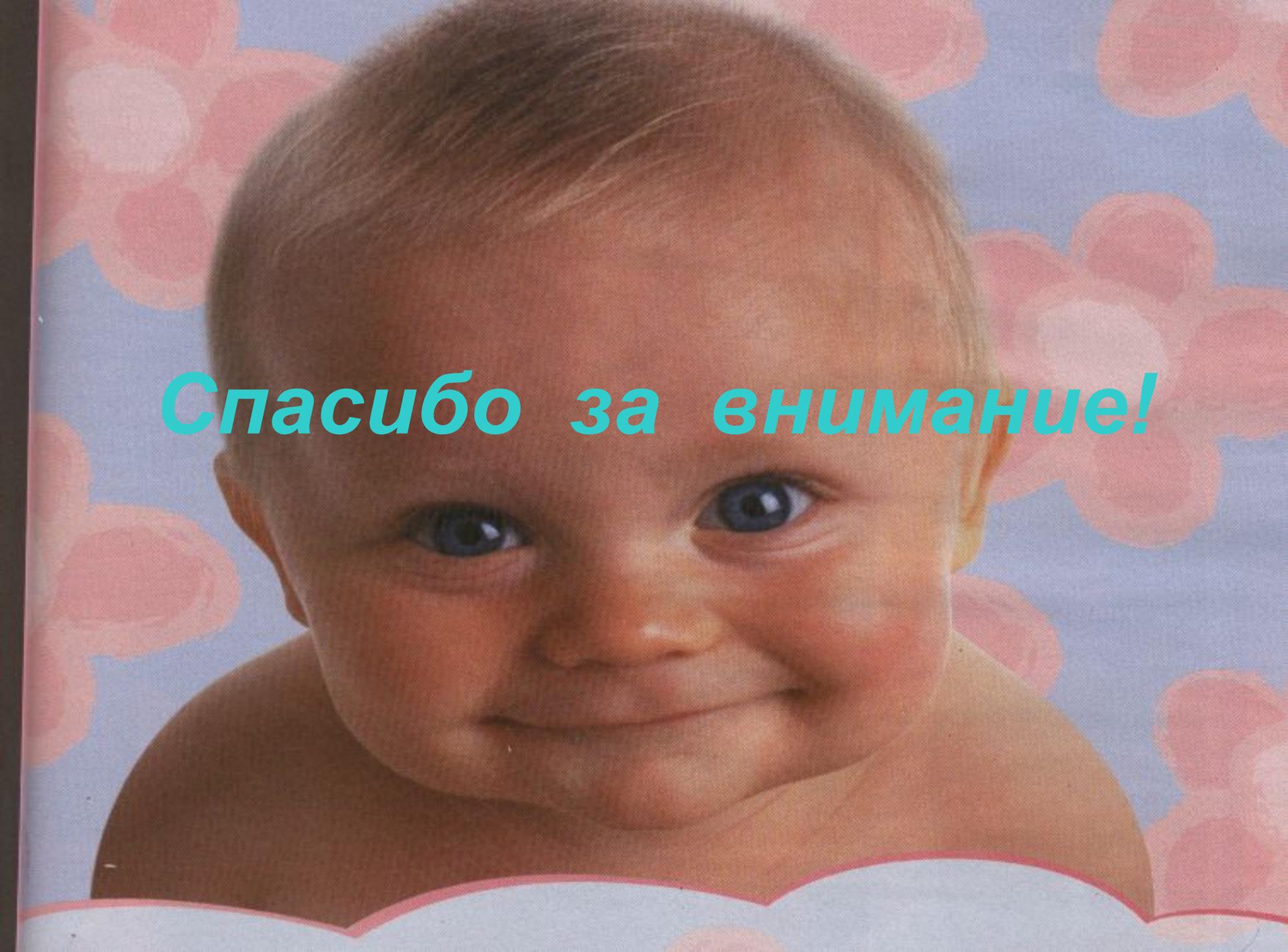
- ***Течение и прогноз ГБН зависит от формы и тяжести болезни, своевременности и правильности лечения***

Профилактика:

- Каждую девочку надо рассматривать как будущую мать и проводить гемотрансфузию только по жизненным показаниям.
- В профилактике ГБН важное место отводится работе по разъяснению женщинам вреда аборта.
- Для предупреждения рождения ребенка с ГБН всем женщинам, имеющим резус-отрицательную кровь, в первый день после родов или аборта следует ввести **анти-D-иммуноглобулин** 250—300 мкг (резоклон)

Диспансерное наблюдение детей с ГБН:

- Контроль уровня гемоглобина в возрасте 1 и 9 месяцев
- Железо (актиферрин, гемофер, мальтофер фол) со 2-3 недели жизни
- Фолевая кислота 50 мкг/кг 2 раза в день



Спасибо за внимание!