

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) –

- заболевание обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови плода и крови матери по эритроцитарным антигенам.



**Заболеваемость
ГБН – 0,6%**

**Смертность
от ГБН – 2,6%**

Антигенная система резус

состоит из 6 основных антигенов:

C - c

E - e

D - d



Резус конфликт возникает в случае
беременности резус-отрицательной
женщины резус-положительным плодом

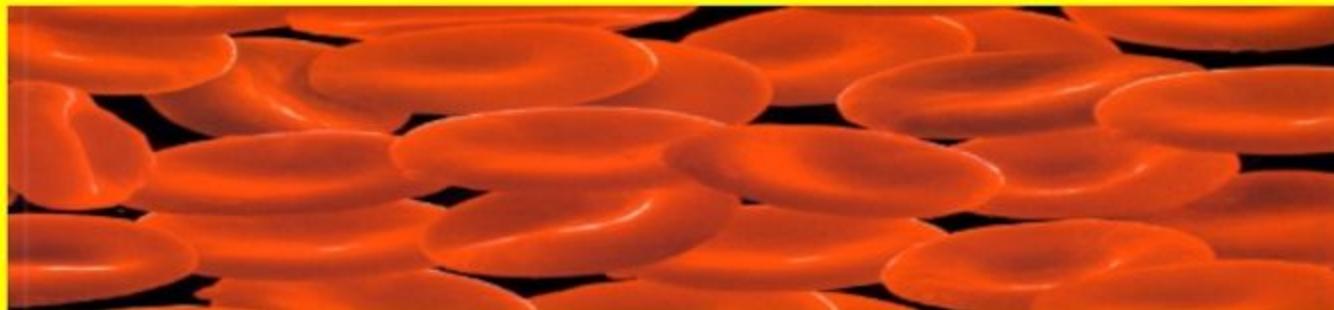
Несовместимость по антигеннной системе АВ0

Мать

- I группа 0 (α, β)
- II группа A (β)
- III группа B (α)
- IV группа AB (0)

Ребенок

- I группа 0 (α, β)
- II группа A (β)
- III группа B (α)
- IV группа AB (0)



Патогенез ГБН

- проникновение в кровоток матери эритроцитов плода, содержащих антиген, отсутствующий у матери
- ▼ синтез соответствующих антител в организме матери
- ▼ проникновение антител через плаценту к плоду
- ▼ агглютинация эритроцитов плода
- ▼ разрушение эритроцитов с выделением в кровоток свободного гемоглобина
- ▼ образование токсичного непрямого билирубина, повреждающего ткани плода

Факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии

Повреждающие гематоэнцефалический барьер	Повышающие чувствительность нейронов к токсическому действию НБ	Снижающие способность альбумина прочно связывать НБ
Гиперосмолярность, ацидоз, кровоизлияния в мозг, судороги, нейроинфекции, эндотоксемия, артериальная гипертензия	Недоношенность тяжелая асфиксия, гипотермия, голодание, тяжелые гипогликемия и анемия;	Недоношенность, гипоальбуминемия, ацидоз, гипоксия, а также повышенное содержание веществ, конкурирующих с НБ за связь с альбумином (НЖК, некоторых лекарств - фуросемид, дифенин, диазепам, индометацин и салицилаты, оксациллин, цефалотин, цефоперазон).

Классификация ГБН

- **вид конфликта** (резус -, АВ0-, другие антигенные системы);
- **клиническая форма** (внутриутробная смерть плода с мацерацией, отечная, желтушная, анемическая);
- **степень тяжести** при желтушной и анемической формах (легкая, средней тяжести и тяжелая);
- **осложнения** (билирубиновая энцефалопатия - ядерная желтуха, другие неврологические расстройства; геморрагический или отечный синдром, поражения печени, сердца, почек, надпочечников, синдром «сгущения желчи», обменные нарушения - гипогликемия и др.);
- **сопутствующие заболевания и фоновые состояния** (недоношенность, ВУИ, асфиксия и др.).

Легкое течение ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечебные мероприятия
Некоторая бледность кожи, незначительная пастозность подкожно-жировой клетчатки.	Уровень гемоглобина в пуповинной крови в первые часы жизни не ниже 140 г/л, уровень НБ в пуповинной крови – менее 68 мкмоль/л.	При отсутствии каких либо осложнений, требуется лишь фототерапия.

Среднетяжелое течение ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечебные мероприятия
Отчетливая бледность кожи, пастозность подкож-ножировой клетчатки, увеличение печени и селезенки. Желтуха в первые 5 ч жизни при Rh-конфликте или в первые 11 ч жизни при ABO-конфликте. Нет билирубиновой интоксикации мозга	Концентрация гемоглобина в пуповинной крови – от 100 до 140 г/л, НБ - от 68 до 85 мкмоль/л.	Необходимо раннее заменное переливание крови в сочетании с интенсивной фототерапией

Тяжелое течение ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечебные мероприятия
Резкая бледность кожных покровов или желтуха при рождении, генерализованные отеки, наличие симптомов билирубинового поражения мозга.	Гемоглобин в пуповинной крови менее 100 г/л, НБ более 85 мкмоль/л.	Необходимо более 2 заменных переливаний крови.

Отечная форма ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели
Выраженная бледность, отечность тканей, гепатосplenомегалия, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца, расстройства дыхания, геморрагический синдром, желтуха обычно отсутствует.	Эр $< 1,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб $< 100 \text{ г/л}$, нормобластоз, эритробластоз, ретикулоцитоз - до 150%, тромбоцитопения. Лейкоцитоз с появлением миэлобластов и миэлоцитов. Гипопротеинемия (белок $< 40-45 \text{ г/л}$). Повышение в пуповинной крови уровня как НБ, так и ПБ.

Желтушная форма ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели
<p>Оттенок желтухи от шафранного до бронзового, затем – лимонного.</p> <p>Окрашивание слизистых и склер. Гепатоспленомегалия. Билирубиновая интоксикация – вялость, плохой аппетит, отказ от груди, снижение рефлексов, билирубиновая энцефалопатия.</p>	<p>Разной степени выраженности анемия, псевдоЛейкоцитоз за счет увеличения количества ядро содержащих клеток эритроидного ряда (нормобластов, эритробластов), нередко тромбоцитопения, реже – лейкемоидная реакция, ретикулоцитоз ($> 50\%$).</p>

Фазы течения билирубиновой энцефалопатии

- **Доминирование признаков билирубиновой интоксикации.** Ребенок плохо сосет, срыгивает, замедляется дыхание, появляются длительные апноэ, которые могут привести к смерти.
- **Появление классических признаков ядерной желтухи.** На фоне резкой гипотонии – запрокидывание головы, напряжение затылочных мышц, опистотонус, судороги тонического характера, маскообразное лицо, монотонный, сдавленный крик, симптом «заходящего солнца», нистагм. Исчезает реакция на сильный звук, сосательный рефлекс. В тяжелых случаях на первый план выступают выраженные стволовые расстройства (брадикардия, брадипноэ).
- **Период ложного благополучия** (начиная со второй недели жизни). Исчезает спастичность, создается впечатление, что обратное развитие неврологической симптоматики приведет даже к почти полной реабилитации ребенка.
- **Период формирования неврологических осложнений** (начинается в конце периода новорожденности): ДЦП, параличи, парезы, задержка психического развития, дефект слуха и др.

Анемическая форма ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели
<p>Бледность, вялость, плохое сосание, недостаточная прибавка массы тела, гепатосplenомегалия.</p> <p>При анемической форме заболевания резко усиливается гемолиз, что может спровоцировать развитие ДВС-синдрома.</p>	<p>Анемия разной степени выраженности, нормобластоз, ретикулоцитоз, при АВ0-конфликте – сферацитоз. Уровень билирубина обычно нормальный или умеренно повышенный за счет непрямой фракции.</p>

Течение и прогноз ГБН



Антена́тальная диагностика тяжелого течения ГБН

- При УЗИ – характерное положение плода (положение Будды), ореол около головы. Плацента отечна, инфильтрирована, в ней могут быть инфаркты.
- Анамнез матери: рождению ребенка с отечной формой болезни обычно предшествуют внутриутробная гибель плода или рождение детей с желтушной формой ГБН, трансфузии Rh-несовместимой крови.
- Во время беременности – поздние гестозы, появление общего отека, многоводия, слабое шевеление плода.
- Наличие и уровень антирезусных антител (исследуется у всех женщин с резус-отрицательной кровью не менее 3 раз за время беременности).

Постнатальная диагностика ГБН

- Сбор анамнеза
- Оценка клинической картины
- Лабораторные исследования, включающие:
 - Определение группы крови и Rh-принадлежности матери и ребенка. У всех детей Rh(-)- матерей в пуповинной крови определяют данные показатели, а также уровень билирубина,
 - Анализ периферической крови ребенка с подсчетом количества ретикулоцитов
 - Динамическое определение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка.
 - Иммунологические исследования: определение титра антител в крови и молоке матери, пробу Кумбса, пробу на индивидуальную совместимость эритроцитов ребенка и сыворотки матери.

Абсолютные показания к ОЗПК у доношенных новорожденных детей

- гипербилирубинемия выше 342 мкмоль/л,
- темп нарастания билирубина выше 6,8 мкмоль/л в час
- и уровень его в пуповинной крови выше 68 мкмоль/л.



Максимальные уровни общего билирубина в сыворотке крови (в мкмоль/л), являющиеся показанием для ЗПК

Масса тела при рождении (г)	Осложнения отсутствуют	Осложнения или сопутствующая патология
Менее 1250	222	171
1250-1499	257	222
1500-1999	291	257
2000-2499	308	291
2500 и более	342	308

Выбор препаратов крови для ЗПК

Общее количество препаратов крови = 2 ОЦК

ОЦК доношенного новорожденного = 80-85 мл * масса тела (кг)

недоношенного новорожденного = 85-90 мл * масса тела (кг)

При резус-конфликте для ЗПК используются:

- одногруппная резус-отрицательная эритромасса
- одногруппная плазма

При несовместимости по АВО-системе:

- эритроцитная масса 0(I) группы и резус-фактора соответствующего ребенку
- плазма IV группы

При одновременной несовместимости по резус- и АВ0-антителам:

- эритромасса 0(I) группы резус-отрицательная
- плазма IV группы

Цели консервативной терапии при ГБН



- снижение образования билирубина,
- ускорение метаболизма и выведения НБ,
- снижение токсичности НБ.

Способы уменьшения образования билирубина

- **Стандартные иммуноглобулины** для внутривенного введения (в/в медленно (в течение 2 часов) в дозе 0,5-1,0 г/кг в первые часы после рождения. При необходимости повторное введение осуществляется через 12 часов от предыдущего. Они достоверно уменьшают гемолиз эритроцитов
- **Витамин Е** сразу после рождения вводят (по 10 мг/кг в сут.) в течение 3 дней губоконедоношенным детям ($m < 1000$ г). Он предотвращает перекисное окисление липидов, играющее большую роль в гемолизе эритроцитов.

Ускорение метаболизма и выведения билирубина из организма

- **Очистительная клизма** – сразу после рождения или, не позднее первых 12 часов жизни.
- **Энтеросорбенты** – холестирамин (1,5 г/кг в сутки), активированный уголь (0,5 г/ кг в сутки), энтеросгель (1-1,5 г/кг в сутки) и др.
- **Желчегонные препараты** (магния сульфат, аллохол, сорбит).
- **Фенобарбитал** (в первый день внутрь дают нагрузочную дозу – 20 мг/кг, разделенную на 3 приема, со вторых суток - поддерживающую дозу – 3,5-4 мг/кг/сут.

Показания к фототерапии при ГБН (концентрация билирубина в крови)

- у доношенных новорожденных - 205 мкмоль/л и более
- у недоношенным новорожденных – 171 мкмоль/л и более
- у детей с очень низкой массой при рождении (менее 1250 г) -100-150 мкмоль/л

Состав инфузионной терапии при ГБН

На каждые 100 мл 5% раствора глюкозы добавляют:

- 1 мл 10% раствора глюконата кальция,
- 13 мл 0,9% раствора хлорида натрия,
- 1 мл 7% раствора хлорида калия.

Скорость вливания 10-12 мл/час.

Профилактика ГБН

- Каждую девочку необходимо рассматривать как будущую мать и проводить гемотрансфузию только по жизненным показаниям.
- Объяснять женщинам вред аборта в плане сенсибилизации организма.
- Всем женщинам, имеющим Rh-отрицательную кровь, в течение 24-72 часов после родов или медаборта следует ввести анти-D-глобулин (200-250 мкг).

