

Карагандинский государственный медицинский университет
Кафедра детских болезней №2



«Гемолитическая болезнь новорожденных»

Выполнила: интерн-педиатр 6032 группы Абуова Д.К.

Проверила: преподаватель Мамлина З.Н.

Караганда, 2018



План работы

- I. ГБН, причины и факторы риска
- II. Патогенез ГБН
- III. Классификация
- IV. Клиника
- V. Дифференциальная диагностика
- VI. Принципы лечения
- VII. Показания к заменному переливанию крови
- VIII. Вопросы реабилитации, диспансерного наблюдения, профилактика



Гемолитическая болезнь новорожденных

- Заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом при несовместимости матери и ребенка по эритроцитарным антигенам.



Этиология

- Причиной развития ГБН является беременность резус-отрицательной sensibilized женщины резус-положительным плодом. Факторы, способствующие сенсibilизации: аборт, выкидыш, гемотрансфузии, пересадка органов и тканей, предыдущие беременности Rh-положительным плодом.
- Поражение плода групповыми антигенами (по АВ 0 системе) наблюдается в 2-3 раза чаще, чем другими. Конфликт чаще всего возникает при группе крови матери 0(I) и группе крови плода A(II) или B (III).



Патогенез

ГБН относится ко II типу иммунологических реакций (цитотоксическому).

Выделяют 3 стадии аллергической реакции.

- *Иммунологическая*
- *Патохимическая;*
- *Патофизиологическая.*



1-ая стадия (иммунологическая)

-вследствие первичной сенсибилизации матери происходит:

- Образование антител, являющихся IgM (первичный иммунный ответ);
- Переключение синтеза антител преимущественно на образование IgG (вторичный иммунный ответ) в случае продолжающегося поступления в организм матери эритроцитов плода. При последующих беременностях резус-положительным плодом имеет одновременное образование IgM и IgG с преобладанием вторых;
- переход через плаценту и фиксация на поверхности эритроцитов плода иммунных антител с образованием иммунных комплексов АГ-АТ.



2-ая стадия (патохимическая)

-направлена на удаление иммунных комплексов.

Образовавшиеся иммунные комплексы активируют фагоцитарную активность макрофагов, нейтрофилов, а также комплемента с образованием C3, C5, что ведет к лизису образовавшихся иммунных комплексов АГ-АТ. Кроме того, в уничтожении иммунных комплексов принимают участие NK-клетки. Наряду с активацией вышеуказанных факторов защиты происходит повышенное образование цитотоксических Т-лимфоцитов.



3-ая стадия (патофизиологическая)

-последствия иммунного повреждения, зависящие от:

- Проницаемости плаценты;
 - Времени воздействия на плод;
 - Длительности воздействия на плод;
 - Количества и степени повреждающего действия антител;
 - Реактивности плода и его компенсаторных механизмов.
- Механизм повреждающего действия иммунными антителами эритроцитов выражается в прямом воздействии на мембраны, что ведет к снижению их активности, повышению проницаемости, нарушению обмена веществ с последующим гемолизом эритроцитов.



Подозрение на ГБН возникает при:

- ГБН у предшествующих детей в семье;
- желтухе, появившейся в первые сутки жизни;
- Rh(-) и/или 0(I) матери и Rh(+) A(II), B(III), AB(IV) принадлежности ребенка;
- подъеме уровня билирубина более 3,4 мкмоль/л/ч;
- неэффективности фототерапии;
- псевдогиперлейкоцитозе у ребенка (за счет избытка эритроидных форм);
- наличии у ребенка анемии, бледности и/или гепатоспленомегалии.



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;
- Иммунологическое исследование.



Диагноз ГБН

- Ранняя диагностика ГБН по резус-фактору во время беременности может осуществляться на основании наличия в сыворотке крови матери антирезус-антител. Прогностически неблагоприятным считается появление в крови беременной анти-Дантител класса G (неполных резус-антител) и рост их титра в динамике выше 1:8 – 1:16, «скачущие» титры. При этом необходимо углубленное изучение функционального состояния плода с использованием ультразвуковых методов (утолщение плаценты, многоводие, увеличение размеров живота у ребенка) и амниоцентеза (определение в околоплодной жидкости уровня билирубина, общего белка, глюкозы и др.).



Клиническая классификация

По конфликту между матерью и плодом по системе АВ0 и другим эритроцитарным факторам крови:

- несовместимость по системе АВ0;
- несовместимость эритроцитов матери и плода по резус- фактору;
- несовместимость по редким факторам крови.

По клиническим проявлениям выделяют формы заболевания:

- отечная (гемолитическая анемия с водянкой);
- желтушная (гемолитическая анемия с желтухой);
- анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки).

По степени тяжести желтухи в желтушной форме:

- легкая;
- средняя тяжесть;
- тяжелую степень.

По наличию осложнений:

- билирубиновая энцефалопатия: острое поражение центральной нервной системы;
- ядерная желтуха: необратимое хроническое поражение центральной нервной системы;
- синдром сгущения желчи;
- геморрагический синдром.



Клиника

Отечная форма- наиболее тяжелое проявление резус-ГБН.

- При ультразвуковом исследовании плода характерна *поза Будды*- голова вверх, нижние конечности из-за бочкообразного увеличения живота согнуты в коленных суставах, необычно далеко расположены от туловища, "ореол" вокруг свода черепа. Из-за отека увеличена масса плаценты.
- При рождении у ребенка имеются: резкая бледность и общий отек, особенно выраженный на наружных половых органах, ногах, голове, лице; резко увеличенный в объеме бочкообразный живот, гепатоспленомегалия, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца, асцит. Характерны: гипопротейнемия (уровень белка в сыворотке крови ниже 40-45 г/л), повышения уровня в пуповинной крови БДГ, тяжелая анемия, разной степени выраженности нормобластоз и эритробластоз, тромбоцитопения.



Желтушная форма

- Наиболее часто диагностируемая форма. При врожденной желтушной форме у ребенка часты инфекционные процессы (внутриутробные и неонатальные). При тяжелых послеродовых формах резус-ГБН желтуха появляется в первые 6 часов жизни, а при заболевании средней степени тяжести и легком- во второй половине первых суток жизни. При АВ0-ГБН желтуха появляется на 2-3 день жизни и даже позже. Интенсивность и оттенок желтушной окраски постепенно меняются: вначале апельсиновый оттенок, потом бронзовый, затем лимонный, и наконец цвет незрелого лимона. Характерны также гепатоспленомегалия, желтушное прокрашивание склер, слизистых оболочек, нередко пастозность живота.



Анемическая форма

- Диагностируется у 10-20 % больных. Дети бледные, несколько вялые, плохо сосут и прибавляют массу тела. У них обнаруживают увеличение размеров массы печени и селезенки, в периферической крови - разной степени выраженности анемию в сочетании с нормобластозом, ретикулоцитозом, сфероцитозом (при АВ0-конфликте). Признаки анемии появляются в конце 1-й или даже на 2-й неделе жизни.



Билирубиновая энцефалопатия

- Клинически редко выявляется в первые 36 ч жизни, и обычно ее первые проявления диагностируют на 3-6-й день жизни. Характерны 4 фазы течения:
 - 1) доминирование признаков билирубиновой интоксикации;
 - 2) появление классических признаков ядерной желтухи;
 - 3) период ложного благополучия;
 - 4) период формирования клинической картины неврологических осложнений.



- В I (обратимой) стадии*** билирубиновой энцефалопатии появляются прогрессирующая вялость, нарушение сосания, приступы апноэ. Обычно в связи с кратковременностью ее не успевают зафиксировать, но у недоношенных младенцев смерть может наступить уже в этой стадии.
- II стадия*** носит название ядерной желтухи и проявляется на 3-4 день жизни опистотонусом, ригидностью мышц затылка, судорогами, сопровождающимися апноэ и сердечными аритмиями, «мозговым» криком, выбуханием большого родничка, появлением симптома «заходящего солнца», вертикальным нистагмом. Чаще в эту стадию ребенок погибает.
- III стадия.*** В дальнейшем состояние выживших детей улучшается (период мнимого благополучия).
- IV стадия.*** Повторное ухудшение состояния наступает через несколько недель, когда начинают формироваться тяжелые и необратимые изменения со стороны нервной системы, к особенностям билирубиновой энцефалопатии следует формирование тугоухости и глухоты (механизм избирательного поражения VIII пары ЧМН до сих пор остается неясным). В зависимости от вы



Критерии степени тяжести гемолитической болезни

Основные клинические признаки	Степень тяжести гемолитической болезни		
	I	II	III
Анемия (содержание гемоглобина в крови пуповины, г/л)	≥ 150 (≥ 15 г %)	149-100 (15,1-10,0 г %)	≤ 100 (≤ 10 г%)
Желтуха (содержание билирубина в крови пуповины, мкмоль/л)	$\leq 85,5$ ($\leq 5,0$ мг %)	85,6-136,8 (5,1-8,0 мг%)	$\geq 136,9$ ($\geq 8,1$ мг%)
Отечный синдром	Пастозность подкожной клетчатки	Пастозность и асцит	Универсальный отек



Дифференциальный диагноз

- ГБН проводят с другими гемолитическими анемиями, конъюгационными желтухами новорожденных (болезнь Криглера-Найяра, Люцей-Дрискола и др.), массивными кровоизлияниями в замкнутую полость, внутриутробными инфекциями (фетальный гепатит), полицитемией. Для исключения гемолитических анемий (сфероцитоз, талассемия и др.) необходим тщательный сбор анамнеза, определение осмотической резистентности эритроцитов, морфологии эритроцитов, уровня ферментов эритроцитов, типов гемоглобина.



Дифференциальный диагноз

Признак	ГБН по резус-фактору	Фетальный гепатит	Физиологическая желтуха
Сроки появления желтухи	При рождении или в первые сутки	1 неделя	2-3 день
Увеличение печени	Характерно	Характерно	Нет
Анемия	Характерна	Может быть	Нет
Характер повышения билирубина	Непрямой	Вначале непрямой, затем прямой	Непрямой
Печеночные ферменты	Норма	Повышены	Норма
Ретикулоциты крови	Резко повышены	Норма или незначительное повышение	Норма
Тест Кумбса	Положительный	Отрицательный	Отрицательный



Лечение ГБН

Лечение ГБН направлено на снижение токсичности и быстрое удаление из организма новорожденного токсичных продуктов гемолиза, главным образом, непрямого билирубина, а также антител, способствующих гемолизу, снижение интенсивности гемолиза, восстановление функций различных органов и систем, нарушенных в результате ГБН.



Применение фототерапии

Первичным методом лечения является фототерапия, предложенная в 1958 г. Она является наиболее широко используемым методом консервативного лечения. В основе фототерапии лежит способность молекул билирубина под воздействием световой энергии изменять химическую структуру и соответственно физико-химические свойства. Свет вызывает в коже фотхимическую реакцию, при которой НБ превращается в фотобилирубин, экскретируемый клетками печени в желчь. Кроме того в результате реакции фотооксидации происходит образование биливердина, дипирролов или монопирролов-водорастворимых продуктов билирубина, выводимых из организма с мочой.



И наконец, под влиянием фототерапии происходят структурные изменения молекулы НБ, ведущие к образованию уже другого нетоксичного необратимого изомера-люмирубина (фотобилирубина II, циклобилирубина, люмбилирубина), длительность полувыведения из крови 2 ч, тогда как вышеперечисленные изомеры выводятся в течение 12-15 ч. Основным путем элиминации НБ из организма в процессе фототерапии является образование люмбилирубина.



ТЕХНИКА ФОТОТЕРАПИИ

Фототерапия проводится с помощью стандартных установок для фототерапии с использованием люминесцентных ламп синего цвета, галогеновых ламп с длиной волны 450-500 нм. Также могут быть использованы фотоодеяла (свет к коже ребенка передается при помощи световодов от мощных галогеновых ламп). Эффективность фототерапии определяется интенсивностью и площадью излучения (при длине волны 425-475 нм она должна составлять 6-12 мкВт/см²/нм). Расстояние от лампы до ребенка -45-50 см. Лечение проводится непрерывным (24 ч) и прерывистыми (по 2 ч через 2 ч, по 4 ч через 2 ч). Курсовая доза- 70-80 ч. На время сеанса ребенок обнаженным помещается в кувез. Глаза и гонады закрываются.



Определение показания к фототерапии

Масса тела при рождении, кг	Билирубин, ммоль/л; возраст, дни						
	1	2	3	4	5	6	7
Менее 1000	51,5	51	51	86	86	118	118
1000-1249	86	86	86	118-137	137	171	205
1250-1499	137	137	137	171	205	205	205
1500-1749	171	171	171	205	205	222	222
1750-1999	171	171	205	222	222	222	222
2000-2499	171	205	222	257	291	291	291
Более 2500	171	205	222	257	291	291	291



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФОТОТЕРАПИИ

- ❑ Потеря воды- для ее предотвращения дети должны дополнительно получать жидкость в объеме 20-25 мл/кг;
- ❑ Зеленый стул-выводятся фотодериваты билирубина;
- ❑ Синдром «бронзового ребенка»- наблюдается у детей с высокими цифрами прямого билирубина;
- ❑ транзиторная сыпь на коже;
- ❑ транзиторный дефицит витамина В2;
- ❑ перегревание;
- ❑ Тенденция к тромбоцитопении, гемолизу.



Противопоказания к фототерапии

- анемия тяжелой степени;
- сепсис;
- Механическая желтуха;
- геморрагический синдром.



ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГБН

Оперативное лечение заключается в заменном переливании крови, плазмаферезе, гемосорбции. Показания к оперативному лечению можно разделить на **лабораторные** и **клинические**.

Лабораторные показатели:

- Определение уровня билирубина (в пуповинной крови- более 76,5 мкмоль/л, на 1-е сутки- более 170 мкмоль/л, на 2-сутки- более 256 мкмоль/л, на 3-и сутки- более 340-400 мкмоль/л);
- почасовой прирост билирубина более 7-8 мкмоль/л;
- прирост билирубина 17 мкмоль/л в час за 4-6 ч на фоне проводимой фототерапии;
- Определение уровня гемоглобина в пуповинной крови (менее 110 г/л)
- положительная проба Кумбса.



Клинические показатели

- Наличие признаков ГБН тяжелой степени при рождении у детей, родившихся у матерей доказанной сенсibilизацией (титр антител во время беременности, положительная реакция Кумбса);
- появление признаков билирубиновой интоксикации у новорожденного.



Подбор крови для ОЗПК

- операция ОЗПК проводится в 2- или 3-х кратном объеме циркулирующей крови, который у новорожденных равен 85-90 мл и соответственно составляет 170-240 мл/кг.
- для операции используют свежую эритроцитарную массу, сроком заготовки не более 3 суток.

Компоненты переливаемой крови зависят от вида конфликта:

- **При резус –несовместимости** переливается резус –отрицательная эритроцитарная масса и плазма, одногруппная с кровью ребенка;
- **при АВ 0 несовместимости** – ЭМ 0 (I) группы крови, резус принадлежности ребенка и плазма АВ (IV) группы крови в соотношении 2:1
- **При двойном конфликте** – ЭМ 0 (I) группы крови, резус отрицательная плазма АВ (IV) группы крови в соотношении 2:1
- **При несовместимости крови матери и ребенка** по редким факторам переливается кровь от индивидуально подобранного донора.



Подбор крови для ОЗПК с известной групповой принадлежностью

<i>Группа крови</i>		<i>Переливается ребенку (отмытые эритроциты)</i>
<i>матери</i>	<i>ребенка</i>	
A(II)	A(II)	A(II)- эритроциты с АВ(IV) или A(II) плазмой
0(I)	A(II)	0(I) -эритроциты с АВ(IV) или A(II) плазмой
0(I)	B(III)	0(I) -эритроциты с АВ(IV) или B(III) плазмой
AB(IV)	A(II)	A(II)- эритроциты с АВ(IV) или A(II) плазмой
AB(IV)	B(III)	B(III)- эритроциты с АВ(IV) или B(III) плазмой



Техника ОЗПК

- Операция проводится в стерильных условиях. Перед проведением ЗПК в три пробирки забирают первые порции крови, полученные из катетера для определения группы крови, теста на биологическую совместимость и исходную концентрацию билирубина. Наиболее целесообразным и легко выполнимым технически является **«пуповинный» метод Даймонда**: через полиэтиленовый катетер, введенный в пупочную вену на расстоянии 3-5 см (у крупных детей 6-8 см) от пупочного кольца. При этом катетер вводится заполненным раствором, содержащим 0,5-1,0 ЕД/мл гепарина.
- У ребенка выводят 20 мл крови, затем вводят такое же количество крови донора, повторяя эту процедуру несколько раз в течении 2-3 ч, в конце переливания вводят на 50-60 мл крови больше, чем было выведено. После вливания каждых 100 мл компонентов донорской крови для профилактики гипокальциемии вводят 1,0 мл 10% раствора глюконата кальция и 10,0 мл 20 % раствора глюкозы. В самом конце операции в пупочную вену вводится антибиотик широкого спектра действия в суточной дозе. Катетер удаляют.



- После вливания каждые 100 мл компонентов донорской крови для профилактики гипокальциемии вводят 1,0 мл 10% раствора глюконата кальция и 10,0 мл 20 % раствора глюкозы. В самом конце операции в пупочную вену вводится антибиотик широкого спектра действия в суточной дозе. Катетер удаляют.
- Желательно заменить не менее 75 % крови новорожденного. ЗПК проводят на фоне постоянного мониторинга ЧСС, АД. Центральное венозное давление важно поддерживать в пределах 3-5 см вод.ст., а портальное венозное давление 6-8 см вод.ст. При СДР необходима дополнительная подача кислорода или проведение ИВЛ. После обменного переливания необходимо контролировать уровень билирубина через каждые 4-8 ч, так как в ближайшие часы его уровень повышается на 40-50 %.



Проведение ОЗПК

- Для ОЗПК необходимо использовать только свежеприготовленную эритроцитарную массу (срок хранения не более 72 ч). ОЗПК проводится через пупочную вену, куда вводится катетер. В вену пуповины катетер вводится заполненным физиологическим раствором, содержащим 0,5-1 Ед/мл гепарина. В возрасте старше 4-х дней и/или при наличии противопоказаний к катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену, к которой может быть обеспечен надежный и безопасный доступ. Перед ОЗПК исследуют уровень билирубина, определяют совместимость крови донора и ребенка. ОЗПК начинают с выведения крови. Дробными порциями по 10-20 мл (у глубоко недоношенных и тяжело больных новорожденных - по 5-10 мл) медленно выводят кровь ребенка и замещают ее попеременно эритромассой и плазмой донора в эквивалентном количестве (через каждые 2 шприца введенной эритромассы вводят один шприц плазмы). В ходе операции вводятся препараты кальция, 10% глюкоза. По окончании ОЗПК исследуют кровь на билирубин. В самом конце операции в пупочный катетер вводят антибиотик широкого спектра действия (в половине от суточной дозы).



Профилактические мероприятия

- Для предупреждения рождения ребенка с ГБН всем женщинам, имеющим резус-отрицательную принадлежность крови, на 28-й неделе гестации и в первый день после родов вводят анти D-иммуноглобулин в дозе 200-250 мкг, который способствует быстрой элиминации эритроцитов ребенка из кровотока матери, предотвращая синтез антител матерью.
- ОЗПК плода методом кордоцентеза;
- УЗИ-мониторинг плода и определение титра антител у женщин, которые находятся в группе риска по развитию ГБН, для своевременного родоразрешения (в сроке 36-37 недель). Нельзя допускать перенашивания беременности.



Реабилитация новорожденных, перенесших ГБН

- Диспансерное наблюдение в течение 6 месяцев;
- ОАК и билирубина по фракциям в 1 месяц;
- консультация невролога и иммунолога;
- вакцинация БЦЖ через 3 месяца;
- медикаментозная реабилитация анемии, энцефалопатии, поражения печени.



Список литературы

- Неонатология 2-том, Н.П.Шабалов, Москва, 2006
- Методическая разработка СГМУ Губарева Г.Н., Кириенко О.С., «Гемолитическая болезнь новорождённого», Ставрополь, 2015
- Клинический протокол МЗРК № 10 от «4» июля 2014 года «Гемолитическая болезнь плода и новорожденного»
- Неонатология, Е.П.Сушко, 1998
- Педиатрия по Нельсону, 1 том, Москва 2009
- Неонатология, А.К.Ткаченко, Минск 2009
- Практическое руководство по неонатологии Под редакцией Г.В.Яцык, Москва 2008

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

