ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С. М. КИРОВА

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Реферат

Тема: Гемолитическая болезнь новорожденных

Выполнил: курсант 6 курса 3 факультета

рядовой Попов Денис Владимирович

Преподаватель: доцент Каплун Ирина Борисовна

Санкт-Петербург

год

Содержание

Определение <http://www.eurolab.ua/diseases/2050/> понятия и актуальность проблемы

Этиология <http://www.eurolab.ua/diseases/2050/>

Патогенез

Клинические аспекты гемолитической болезни новорожденного

Течение и прогноз

Диагностика

Дифференциальный диагноз

Лечение

Профилактика

Выводы

Список использованной литературы

Определение понятия и актуальность проблемы

Гемолитическая болезнь плода и новорождённого - патологическое состояние, обусловленное иммунологическим конфликтом (изоиммунизауия) вследствие несовместимости плода и беременной по эритроцитарным антигенам (системы «резус», АВО или более редким факторам), в результате компоненты крови плода становятся для матери чужеродными агентами (антигенами), и в ответ на них вырабатываются антитела <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0> (изоантитела); антитела проникают через гематоплацентарный барьер <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B9\_%D0%B1%D0%B0%D1%80%D1%8C%D0%B5%D1%80>, атакуя компоненты крови плода, в результате чего уже в первые часы после рождения у ребёнка начинается массивный внутрисосудистый гемолиз эритроцитов. Изоиммунизация обусловлена поступлением антигенов отцовского происхождения от плода к матери (и не только эритроцитарных), что нарушает иммунобиологические взаимоотношения матери и плода, участвующие в обеспечении репродукции. ГБ является одной из основных причин развития желтухи у новорождённых.

Гемолитическая болезнь (ГБ) встречается часто и занимает существенное место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, частота ее составляет 5 на 1000 родившихся, причем более 60% детей нуждаются в заменном переливании крови. Частота внутриутробной гибели составляет 1 на 1000, смертность от гемолитической болезни новорождённых (ГБН) - 0,3 на 1000 рожденных живыми.

В России ГБН диагностируют у 0,6% всех новорожденных, однако учитывая частоту анемий у новорожденных, возможно, она встречается чаще, чем диагностируется.

До настоящего времени остается актуальной проблема диагностики и тактики ведения беременных с резус-сенсибилизацией. Изучение патогенетических основ заболевания у плода с различной степенью тяжести ГБ, а также своевременная диагностика внутриутробного страдания плода представляет большой научный и практический интерес.

Безусловным достижением последних лет является внедрение в практику диагностических и лечебных инвазивных внутриматочных процедур, в частности кордоцентеза и внутриутробной трансфузии эритроцитарной массы, которые осуществляются, начиная с 20-22 недель гестации, и позволяют путем поддержания гемоглобина и гематокрита плода на достаточно высоком уровне предупреждать развитие тяжелых форм ГБ. Перспективность метода лечения не оспаривается специалистами (А.В. Михайлов, 1990; А.Г. Конопляников и соавт., 1999; В.М. Сидельникова и соавт., 2004; Klumper F.J. et al., 2000). Кроме того, совершенствование трансфузионных методик, применяемые у новорожденных, принципов реанимации недоношенных детей наряду с уже ставшими традиционными методами лечения ГБН: заменное переливание крови, фототерапия, позволили достигнуть существенных сдвигов в постнатальной терапии заболевания (Е.А. Чистозвонова, 2004; Goodrum L.A. et al., 1997). Немаловажным является то, что дети с ГБН, в результате совершенствования методов диагностики в большом числе наблюдений рождаются на свет недоношенными. Из-за незрелости систем органов у этих детей возникают проблемы, как при процессе родов, так и в раннем неонатальном, а затем и в отдаленный период развития.

По данным разных авторов количество детей с различными отклонениями со стороны ЦНС к году жизни, среди перенесших ГБН, колеблется от 15,2% до 74% (В.А.Таболин, 1967; JI.C. Персианинов и соавт., 1981; JT.M. Султанова и соавт., 1982; Б.Г. Садыков и соавт.,1983).

Этиология

Среди массы известных эритроцитарных антигенов (более 400), объединенных в 14 основных групп, наибольшее значение в развитии заболевания имеют системы «резус» и АВО. Реже ГБН обусловлена конфликтом по антигенам систем Kell, Duffi, Kidd, S, M и другим.

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.

Резус-фактор был обнаружен только в эритроцитах. Его химическая природа неизвестна, а антигенная структура весьма сложна. Система «резус» состоит из 6 основных антигенов, синтез которых определяют 3 пары генов. Для обозначения антигенов используют 2 терминологии: Фишера (С, с; D, d; Е, е) и Виннера (Rh,, hr,; Rho, Hro; Rh», hr«). Резус-положительные эритроциты содержат D-фактор (Rho), а резус-отрицательные его не имеют. D-антиген - липопротеин, располагающийся на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, в то время как А, В-антигены - на наружной. Для клинической практики важно учитывать разделение лиц на резус-положительных (85% белого населения и резус-отрицательных (15%). D-фактор - сильный антиген и проникновение резус-положительных эритроцитов в кровоток индивида с резус-отрицательной кровью может вызвать изоиммунизацию, т.е. образование антител.

Для полного развития процессов иммунизации обычно необходимы 2 или больше антигенных стимулов, первый из которых должен обладать достаточной силой, чтобы вызывать первичный иммунный ответ (проявляется в промежутке от 6 недель до 12 месяцев), а для второго достаточно гораздо меньшее количество крови, так как при повторных беременностях и Rh несовместимости формируется вторичный имунный ответ с резким нарастанием IgG.

Обычно при рождении первого ребенка происходит сенсибилизация вследствие фето-материнской трансфузии Rh-положительных эритроцитов плода в кровеносное русло Rh-отрицательной матери (в крови матери образуются антитела класса IgM, неспособные к проникновению через плаценту). Наряду с этим, сенсибилизация возможна уже во время первой беременности примерно в 1-2% всех Rh-конфликтных состояний. Усиление эффекта происходит при дальнейшем проникновении небольших количеств крови во время последующей беременности Rh-положительным ребенком в период родов, в частности при отслойке плаценты или при хирургических вмешательствах, а также при переливании резус-положительной крови, аборте (особенно при кюретаже), осложненной беременности (гестоз, угроза прерывания, воспалительные заболевания), при которых нарушается плацентарный барьер. Проникшие в кровь плода антитела вызывают реакцию антиген-антитело с потреблением комплемента и последующим возникновением гемолиза (обусловленного эритроцитарными антигенами) и, таким образом, развитием иммуноагрессивного состояния матери по отношению к собственному плоду.

Образовавшиеся антирезус-антитела принадлежат в большинстве случаев к типу IgG, легко переходят через плаценту в организм плода, связываются с резус-рецепторами на поверхности эритроцитов (уже к 30-му дню беременности) и повреждают их. Поврежденные эритроциты задерживаются в избирательном порядке в печени и селезенке и распадаются. Происходит внесосудистый гемолиз, при котором гемоглобин не освобождается в кровоток, а превращается в желчный пигмент в клетках РЭС (ретикуло-эндотелиальной системы), хотя при тяжелых формах болезни гемолиз может быть и внутрисосудистым.

D-антигены появляются у эмбриона уже на 5-6 неделе, следовательно, возможна сенсибилизация матери даже на ранних сроках беременности и не только эритроцитарными антигенами, но и тканевыми. К сожалению, как и в случае АВО-несовместимости, не всегда имеется соответствие между титром резус-антител в крови беременной или ребенка и тяжестью ГБН. По данным отделений реанимации и интенсивной терапии ДГБ №1 Санкт-Петербурга, 88% матерей, родивших детей с тяжелой формой ГБН, имели в анамнезе неоднократные аборты.

При АВО-конфликте ГБН часто развивается при первой беременности, т.к. ведущим этиологическим моментом является нарушение плацентарного барьера, вызванное различными причинами: гестозом, соматическими заболеваниями матери, инфекцией, гипоксией плода, прививками. Присутствие у матери естественных изогемагглютининов (α, β), относящихся к классу IgM, то есть не проходящих через неповрежденную плаценту, при нарушении плацентарного барьера может привести к их трансплацентарному транспорту плоду с последующей опсонизацией эритроцитов плода и внутриклеточным гемолизом. В отличие от естественных, антитела, возникшие после иммунизации матери групповыми антигенами и относящиеся к IgG, свободно проходят и через нормальную плаценту к плоду, вызывая гемолиз.

Иммунизация по АВО-системе развивается при сочетаниях, если мать имеет группу крови 0(I), а ребенок А(II) (90%) или В(III) (10%) и в отдельных случаях АВ(IV). Сам факт различий матери и ребенка по эритроцитарным антигенам является лишь предпосылкой к возможному конфликту (ГБН) и возникает в 5-6% таких случаев. От иммунизации по резус-системе отличается в 2 отношениях:

) в крови лиц группы 0(I) всегда имеются так называемые нормальные анти-А- и анти-В-антитела, обычно типа IgM, которые через плаценту не проходит. По не совсем ясным причинам их спектр может иногда обогащаться анти-А- и анти-В-иммуноглобулинами классов IgG, которые по отношению к плоду агрессивны. Для развития полной изоиммунизации достаточно минимальное количество фетальных эритроцитов, проникших во время беременности через плаценту, т.к. новорожденные, страдающие ГБ при АВО-несовместимости рождаются уже при первой АВО-конфликтной беременности. Гемолиз эритроцитов у недоношенных детей практически не возникает, т.к. А- и В-свойства эритроцитов плода созревают позже, чем Rh-фактор;

) иммунные антитела по АВО-системе, а отличие от антител по резус-системе, начинают связываться с фетальными эритроцитами в более поздние периоды беременности и представляют опасность только для освободившихся в этот период эритроцитов, число которых варьирует.

Патогенез

В патогенезе иммунологического конфликта между матерью и плодом можно выделить 3 этапа: I) изоиммунизация матери эритроцитарными антигенами плода при изоантигенной несовместимой беременности, переливании аллогенной (несовместимой) крови или при пересадке тканей; 2) образование и транспорт антиэритроцитарных антител матери через плаценту; 3) изоиммунологический конфликт, поражение плода: внутриклеточный, а иногда и внутрисосудистый гемолиз эритроцитов ребенка и гипербилирубинемия неконъюгированным билирубином (НБ) - основной повреждающий фактор.

Различия в локализации гемолиза связаны с классом и субклассом антител, обладающих свойствами гемагглютининов или гемолизинов (гемолитическими свойствами, в частности, обладают субклассы IgG1 и IgG3). Если гемолиз не слишком интенсивен, что бывает при небольшом количестве поступающих материнских антител, печень достаточно активно выводит НБ (в клинике ГБН доминирует анемия при отсутствии или минимальной выраженности желтухи).

В результате изоиммунизации образовавшиеся антитела, по мнению Winer, свободно, беспрепятственно проникают через плаценту. Эти данные не соответствуют современным исследованиям о проницаемости плаценты для крупномолекулярных веществ. Подтверждением этого является несоответствие титра изоантител в крови матери и тяжести ГБН.

При беспрепятственном проникновении изоантител матери через плаценту во время беременности обязательным было бы внутриутробное поражение плода. Когда ГБН развивается после родов, морфологические и клинические признаки внутриутробного поражения отсутствуют. Все это можно объяснить, если предположить, что нормальная плацента здоровой женщины в течение беременности непроницаема для антител. Плацента становится проницаемой лишь при различных заболеваниях и патологических состояниях беременности, а также во время родов.

Таким образом, проникновение изоантител через плаценту при иммунологическом конфликте возможно: 1) в течение беременности; 2) во время родов; 3) когда антитела через плаценту не проникают или поступают в небольшом количестве. В последнем случае у изосенсибилизированных женщин может родиться здоровый ребенок или заболевание может протекать в легкой форме.

При проникновении антител во время беременности ГБН развивается внутриутробно. Могут рождаться мертвые мацерированные плоды с отечной, анемической или врожденной желтушной формой болезни.

Если изоантитела проникают во время родов, то заболевание развивается после родов в виде желтушной формы.

Тяжесть поражения плода зависит от ряда моментов: степени повреждающего действия антител, их количества (титр антител) и длительности воздействия, степени проницаемости плаценты, от реактивности плода, развивающейся во время внутриутробной жизни, от компенсаторных возможностей его организма. После рождения одним из моментов, определяющих тяжесть повреждения плода, является лишение плаценты, через которую удалялись токсические продукты распада эритроцитов и нарушенного тканевого обмена, степени гемолиза и зрелости глюкуронилтрансферазной системы печени.

Значительную роль в патогенезе ГБ играет пониженная ферментативная активность печени новорожденного. В норме в ретикулоэндотельальных клетках в результате гемолиза эритроцитов из гемоглобина образуется свободный (или неконъюгированный) билирубин, который далее в печени при участии системы ферментов, из которых является глюкуронилтрансфераза, соединяется с глюкуроновой кислотой и превращается в конъюгированный (или прямой) билирубин.

Последний хорошо растворяется в воде и выводится печеночными клетками в желчные протоки, а затем удаляется с смочой и калом.

У новорождённых в первые дни жизни активность ферментов печени еще низкая, и даже физиологический гемолиз приводит к накоплению в крови повышенного количества свободного билирубина (физиологическая гипербилирубинемия) и так называемой физиологической желтухе новорожденных. При ГБ, когда интенсивный гемолиз наслаивается на пониженную способность печени трансформировать билирубин, происходит патологическое накопление в крови новорожденного свободного непрямого билирубина.

Свободный билирубин циркулирует в крови в виде комплексов с альбумином, в таком состоянии он не проникает через клеточные мембраны. При значительном накоплении прямого билирубина его связи с альбумином нарушаются, и он легко проникает из сосудистого русла через клеточные мембраны в ткани, особенно в ткани, богатые липидами, - жировую, нервную. Переходу билирубина в ткани способствуют недостаточное количество альбумина, сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, наличие в крови повышенного количества веществ - конкурентов билирубина при связывании с альбумином (гормоны, свободные жирные кислоты, салицилаты, сульфаниламиды и др.). В клетках нервной системы билирубин проявляет свое токсическое действие, нарушая процессы клеточного дыхания. Это приводит к расстройству функций ЦНС, т.е. к развитию симптомов билирубиновой энцефалопатии (ядерная желтуха), в результате чего могут наступить или смерть ребенка, или стойкие неврологические нарушения, сохраняющиеся на всю жизнь.

Характер и тяжесть повреждений при ГБН связывают со сроком начала и длительностью транспорта антител от беременной к плоду. Массивное поступление материнских антител имеет место в родах. Некоторое их количество может поступать с молоком матери. Изучают роль гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в патогенезе ГБН, так как в крови больных детей обнаруживается повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), по-видимому, материнского происхождения. Именно с ними связывают наиболее тяжелую форму, отечную форму ГБН.

Патофизиологические механизмы развития желтушной формы ГБ и билирубиновой энцефалопатии.

Врожденная желтушная форма гемолитической болезни развивается в тех случаях, когда антитела воздействуют на достаточно зрелый плод, но действия эти не слишком длительны и не слишком интенсивны, не происходит «полома» приспособительных механизмов, не развивается декомпенсация и плод рождается живым. После рождения, с прекращением функции плаценты и несовершенством механизма, связывания и выделения билирубина печенью, происходит быстрое нарастание желтухи. Степень ее обусловливает продолжающийся усиленный гемолиз за счет поступивших антител внутриутробно и дополнительного их проникновения во время родов. Дальнейшие клинические симптомы и повреждающие действия зависят от билирубиновой интоксикации.

Наибольшую опасность при ГБН представляет высокий уровень в крови НБ, обладающего липотропностью и способностью проникать в мозг, вызывая ядерную желтуху, что имеет ведущее клиническое значение. Происходит повреждение ядер основания мозга (прокрашивание базальных, каудальных, скорлупы, чечевидного ядра) и изменения извилин гиппокампа, миндалин мозжечка, ядер зрительного бугра, оливы, зубчатого ядра и др. Для развития ядерной желтухи имеет значение концетрация НБ в крови: при его содержании 428-496мкмоль/л ядерная желтуха возникает у 30% детей, а при 518-684%мкмоль/л - у 70%. Однако, билирубиновая энцефалопатия может возникать и при гораздо меньшем уровне НБ в крови, например, у недоношенных со сроком гестации менее 28 недель даже при гипербилирубинемии 171-205мкмоль/л.

В то же время прямой корреляции между уровнем НБ в сыворотке крови и развитием ядерной желтухи нет, большое значение имеют факторы риска нейротоксичности НБ:

Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, следовательно, срок гестации; гиперосмолярность плазмы, в том числе вследствие гипергликемии и введения гиперосмолярных растворов; тяжелый ацидоз; наличие инфекционных осложнений; кровоизлияния в мозг; артериальная гипертензия и другие факторы.

Повышение чувствительности нейронов к токсическому действию НБ (недоношенность, тяжелая асфиксия, гипотермия, анемия, гипогликемия).

Снижение способности альбумина прочно связывать НБ (гипоальбуминемия, ацидоз).

Инфекции или конкуренция за места связывания вследствие внутрисосудистого гемолиза, повышенной концетрации неэтерефицированных жирных кислот, некоторых лекарств (сульфаниламидов, фуросемида, дифенина, индометацина, салицилатов, метициллина, оксациллина, цефалотина, цефоперазона, цефтриаксона, макролидов), алкоголя.

Все перечисленные факторы увеличивают риск билирубиновой энцефалопатии, и наличие 2-3 из них требует заменного переливания при меньших величинах гипербилирубинемии.

Частоту и тяжесть поражения мозга у недоношенных детей связывают не только с состоянием ГЭБ, большим, по сравнению с доношенными, содержанием ганглиозидов и сфингомиелина, имеющих повышенное сродство к НБ, но и недостаточностью ферментных систем печени.

Гипербилирубинемия с НБ так же приводит к поражению печени, почек, легких, сердца, других органов и систем.

Кроме гипербилирубинемии, тяжесть ГБН, как полисистемного заболевания, связана с тем, что иммунологический механизм гемолиза активирует систему гемостаза и другие плазменные протеазы (фибринолитическую, кининовую и систему комплемента), оказывающие влияние на гемореологию, микроциркуляцию, сосудистую проницаемость, а также системную гемодинамику и артериальное давление.

Патофизиологические механизмы развития анемической формы ГБ.

Массивное разрушение эритроцитов приводит к развитию прогрессирующей анемии (анемическая форма), появление которой вызывает повышение концетрации эритропоэтина в кровотоке у плода. Эритропоэтин, в свою очередь, стимулирует гемопоэз, в результате которого появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, в основном в печени и селезенке плода, которые существенно увеличиваются (рис. 1).

Экстрамедуллярный гемопоэз характеризуется незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции эритробластов. Судьба плода зависит от быстроты развития анемии, т.е. от взаимоотношения между интенсивностью усиления гемолиза и компенсаторным кроветворением с активацией экстрамедуллярных очагов и выведения незрелых эритроцитов. В случае понижения уровня гемоглобина до величин, несовместимых с жизнью, наступает внутриутробная гибель или ребенок погибает вскоре после извлечения.

Патофизиологические механизмы развития отечной формы ГБ.

Отечная форма развивается при длительном повторном действии во время беременности умеренных количеств антител на незрелый плод. В связи с незрелостью фагоцитоза и угнетением его изоантителами разрушение эритроцитов происходит в основном внутрисосудисто и в относительно небольшом объеме. Освободившийся гемоглобин из плазмы частично захватывается эпителиальными клетками печени и почек. Часть его обнаруживают в асцитической жидкости плода, не исключена возможность выделения свободного гемоглобина через плаценту. Дополнительное выведение неизмененного гемоглобина и обусловливает образование в организме плода непропорционально малого количества непрямого билирубина. Образовавшийся непрямой билирубин выводится плацентой, часто его обнаруживают в околоплодных водах, концентрация его зависит от тяжести ГБН, развившейся внутриутробно.

Незрелость сосудистой стенки и ее повреждение изоантителами приводит к повышению сосудистой проницаемости (П.С. Гуревич). Изоантитела поступают в окружающие ткани, где происходят разнообразные изменения, как при трансплантации гомологичной ткани - реакция трансплантант против хозяина. Происходит глубокое угнетение лимфоидной системы и нейтрофильного ростка костного мозга, подавление плазмоцитарной реакции и фагоцитоза приводит к замедлению общего развития отдельных органов (почки, легкие). Уменьшается количество тучных клеток.

Приспособительные реакции организма плода незначительны и их выраженность зависит от возраста внутриутробной жизни. Наиболее ранней и выраженной реакцией является эритробластоз, образование очагов экстрамедуллярного кроветворения, наступает гиперплазия селезенки и печени, лимфатических узлов. Селезенка может увеличиваться в 5 -12 раз.

Возрастает количество эозинофилов в тканях, гиперплазируется сердце, усиливается активность эндокринных желез.

Повышенный гемолиз приводит к компенсаторной реакции - гиперплазии эритроцитарного ростка костного мозга и появлению очагов экстрамедуллярного кроветворения. Эти приспособительные реакции, выделительная функция плаценты обусловливают довольно длительное выживание плода, несмотря на продолжающееся поступление антител.

Однако компенсаторные возможности плода ограничены. Возрастающее нарушение обменных процессов приводит к декомпенсации и к развитию основных клинических симптомов отечной формы ГБН. Хотя НБ, образующийся при гемолизе, интенсивно выводится через плаценту, повышение его концетрации нарушает синтез белков (в первую очередь альбуминов и фибриногена) в печени плода, уже измененный за счет появления экстрамедуллярного гемопоэза. Следствием этого патологического процесса становится гипопротеинемия, снижение онкотического давления плазмы крови плода и портальная гипертензия. Вследствие нарастающей гипоальбуминемии и повышенной проницаемости сосудистой стенки развиваются отеки.

Прогрессирует анемия не только за счет продолжающегося гемолиза, но и из-за угнетения кроветворной функции костного мозга и часто за счет геморрагического синдрома. Это приводит к снижению кислородной емкости его крови. Это, в свою очередь, влечет за собой усиление анаэробного гликолиза в тканях, ацидоз, снижение буферных резервов крови, повреждение эндотелия капилляров и развитие хронической гипоксии. На фоне хронической гипоксии возникает компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема, приводящее к гипертрофии миокарда и постепенному развитию сердечной недостаточности, и как следствие, к повышению центрального венозного давления (ЦВД). Повышение ЦВД затрудняет ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам, вызывая нарушение оттока интерстициальной и увеличение ее онкотического давления. Весь комплекс происходящих патологических процессов вызывает накопление жидкости в тканях и серозных полостях плода, что клинически проявляется развитием у него генерализованного отека, иногда громадных размеров, - общий врожденный отек (hydrops foetus universalis), при котором вес ребенка может увеличиваться в 2-3 раза против возрастной нормы. При отсутствии соответствующего лечения происходит внутриутробная гибель плода.

В связи с поражением печени, усиленным гемолизом, дефицитом фибриногена, тромбопластинчатых факторов наступает глубокое нарушение свертывающей системы крови. К тому же, повышенная проницаемость сосудистой стенки приводит к выраженному геморрагическому синдрому или к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию, особенно в сосудах мозга. Функция эндокринных желез недостаточная, и они переходят на аварийный, голокриновый тип секреции.

Обменные процессы настолько нарушаются, что они являются непосредственной причиной смерти детей с отечной формой ГБН. Дети, родившиеся живыми, обычно нежизнеспособны и умирают в течение ближайших минут или часов.

Понимание патофизиологических механизмов развития ГБ позволило разработать методы профилактики изоиммунизации Rh-отрицательных беременных женщин, методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного.

Клинические аспекты гемолитической болезни новорожденного

Как было сказано ранее, гемолитическая болезнь может развиваться как у плода, так и у новорождённого. Наиболее подробно остановимся на клинических аспектах, диагностике и лечении гемолитической болезни новорожденных.

Клиническая классификация ГБН предусматривает определение:

Вида конфликта:

Резус (встречается часто, протекает тяжело)

АВО (встречается редко, протекает в легкой форме)

По редким факторам (другие антигенные системы)

Времени возникновения:

Врожденная

Постнатальная

Клинической формы:

Внутриутробная смерть плода с мацерацией

Отечная (гемолитическая анемия с желтухой и водянкой)

Желтушная (гемолитическая анемия с желтухой)

Анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки)

Степеней тяжести при желтушной и анемической формах:

Легкая (без ОЗПК)

Средняя (1 ОЗПК)

Тяжелая (2 и более ОЗПК)

Периода:

Острый

Восстановительный

Остаточных явлений

Течения:

Острое (несколько часов, проникновение антител к плоду интранатально)

Подострое (1-3 дня, проникновение антител к плоду перед родами)

Субхроническое (врожденная, внутриутробно, задолго до родов)

Осложнений: анемия, билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха) - транзиторная неврологическая дисфункция (билирубиновая интоксикация I степени), острая билирубиновая энцефалопатия (билирубиновая интоксикация II степени), другие неврологическсие расстройства, геморрагический или отечный синдром, поражение печени (токсический гепатит), сердца (миокардиодистрофия), почек, надпочечников (надпочечниковая недостаточность), синдром «сгущения желчи», обменные нарушения (гипогликемия и др.)

Сопутствующих заболеваний и фоновых состояний: недоношенность, внутриутробные инфекции, асфиксия и др.

Клиническая картина

В литературе, главным образом, описаны 3 основные клинические формы гемолитической болезни новорожденных: отечная, анемическая и желтушная. Ю.В. Гулькевич, Э.Е. Штыцко выделили четвертую форму болезни - внутриутробную смерть с мацерацией.

Однако в клинической картине обычно наблюдается сочетанное проявление ГБ.

Л.С. Волкова выделяет 5 клинических форм: универсальный отек, отечно-желтушную, отечно-желтушно-анемическую, желтушную и желтушно-анемическую формы гемолитической болезни. При данной классификации трудно определить степень тяжести гемолитической болезни.

В.М. Сидельникова и Р.3. Шпакова предложили определять тяжесть гемолитической болезни по совокупности 3 основных симптомов: отека, желтухи и анемии. Например, отечная форма I степени - небольшая пастозность подкожной клетчатки; отечная форма II степени, когда пастозность сочетается с асцитом; отечная форма III степени - универсальный отек плода - анасарка.

При желтухе I степени - содержание билирубина в пуповинной крови 3-4мг%; при II степени - 5-9мг% и при III степени - 10мг% и выше.

Анемия I степени, когда гемоглобина в крови - до 90ед., II степени - 90-70ед, III степени - ниже 70ед.

Значительный гемолиз эритроцитов плода, как правило, приводит к развитию тяжелой формы ГБ, завершающейся антенатальной гибелью плода или смертью ребенка в первые часы жизни из-за сердечно-легочной недостаточности. Однако в большинстве случаев заболевание быстро развивается после рождения, чему способствует поступление большого количества антител в кровь ребенка при нарушении целости сосудов плаценты, а также повышение конглютинационной активности крови ребенка.

Внутриутробная смерть с мацерацией наблюдается при раннем (5-7 месяцев внутриутробного развития) изоиммунологическом конфликте и при достаточно массивном проникновении антител. В связи с незрелостью различных функциональных систем плода, недостаточной иммунологической защитой, при отсутствии или недостаточном количестве комплемента, высокой проницаемости сосудистой стенки действие изоантител приводит к быстрому и глубокому нарушению обменных процессов и к смерти плода в более поздние сроки беременности может наступить внутриутробная смерть только при переходе очень больших доз антител.

Морфологические изменения при этом минимальны или совсем отсутствуют. Аутолиз тканей под действием тканевых ферментов идет активно в течение 1-2 суток, затем ферменты сами разрушаются и дальнейшая мацерация происходит медленнее.

Отечная форма - наиболее тяжелое проявление заболевания. Типичным является отягощенный анамнез матери: рождение предыдущих детей в семье с ГБН, выкидыши, мертворождения, недоношенности, переливание резус-несовместимой крови, повторные аборты. Появление отеков обусловлено нарушением дренажной функции лимфатической системы и снижением содержания белка в крови ребенка. Такие нарушения развиваются еще в период внутриутробного развития плода и могут приводить к выкидышу. УЗИ плода выявляет позу Будды: голова вверху, нижние конечности согнуты в коленях, "ореол" вокруг свода черепа, увеличение массы плаценты из-за отека (в норме она составляет 1/6-1/7 массы тела плода, а при отеке 1/3 и даже равна массе плода). Характерен полигидроамнион. Течение беременности часто осложняется гестозом в форме преэклампсии и эклампсии.

Уже при рождении у ребенка имеются: асцит даже при отсутствии общего отека плода, резкая бледность и общий отек (анасарка с выраженным отеком наружных половых органов, ног, головы), снижение мышечного тонусу, угнетение рефлексов, резко увеличенный в объеме бочкообразный живот, значительные гепато- и спленомегалия за счет эритроидной метаплазии и фиброза печени, со стороны мочевыделительной системы олигурия. Имеются признаки расстройств центральной и периферической гемодинамики в виде расширения границ относительной сердечной тупости, приглушения тонов сердца. Характерны также после рождения расстройства дыхания (дыхательная недостаточность) из-за гипопластических легких или болезни гиалиновых мембран; часто геморрагический синдром (кровоизлияние в мозг, легкие, ЖКТ, кожу), бывает ДВС-синдром, у всех новорожденных низкий уровень в плазме крови прокоагулянтов, синтез которых осуществляется в печени.

Типичны тяжелая анемия со снижением уровня гемоглобина ниже 100г/л, много ретикулоцитов и ядерных эритроцитов (фетальный эритробластоз) в мазке крови, разной степени выраженности нормобластоз, число эритроцитов не превышает 1,5х1012/л. Часто тромбоцитопения, гипопротеинемия (белок ниже 40-45г/л), в основном, за счет гипоальбуминемии. В пуповинной крови повышается общий билирубин (как за счет прямого, так и непрямого) более 51мкмоль/л (по Ван-ден-Бергу). Дети при этой форме ГБН обычно погибают внутриутробно, рождаются преждевременно, иногда еще на 26-28 неделе беременности с признаками глубокой незрелости развития, в большинстве случаев мертвыми, мацерированными, а немногие родившиеся живыми погибают в первые часы жизни. Непосредственной причиной внутриутробной гибели обычно является асфиксия. У выживших после активного лечения детей с врожденной отечной формой ГБН нередко развиваются тяжелые неонатальные инфекции, цирроз печени, энцефалопатии.

Желтушная форма наиболее часто диагностируется. Желтуха у части детей имеется уже при рождении (врожденная желтушная форма), но чаще появляется у большинства в первые сутки жизни. Чем раньше появилась желтуха, тем тяжелее течение ГБН. Желтушная форма может иметь легкое течение с умеренным, но длительным повышением уровня билирубина без увеличения печени и селезенки, но часто с последующей умеренной анемий (чаще легкая форма наблюдается АВО-конфликте).

Желтуха обусловлена повышенным количеством билирубина. Жесткой зависимости между уровнем НБ и степенью иктеричности кожи нет, хотя и считают, что прокрашивание ладоней характерно для уровня более 205мкмоль/л. При АВО-конфликте гипербилирубинемия появляется на 2-3 день жизни и даже позже. Интенсивность и оттенок желтухи постепенно меняются - вначале апельсиновый, потом бронзовый, лимонный, и, наконец, цвет неспелого лимона. Для тяжелой формы характерны гепатоспленомегалия, желтушное прокрашивание склер и слизистых, пастозность живота. По мере повышения уровня НБ в крови у детей нарастают признаки синдрома угнетения ЦНС (билирубиновая энцефалопатия), связанные с билирубиновой интоксикацией (вялость, адинамичность, снижение мышечного тонуса, плохо сосут, снижаются рефлексы, появляется характерный монотонный крик, патологическое зевание, срыгивание, рвота). Моча приобретает темную окраску. При повышении билирубина в крови до критического уровня наблюдается гиперестезия, беспокойство, вскрикивания, глазодвигательные нарушения («симптом заходящего солнца»), появление судорог, выбухание родничков, отмечается ригидность затылочных мышц, расстройство дыхания, сердцебиения, резкое повышение температуры тела до 40-41оС (пирогенное действие билирубина), и наступает смерть. В агональном периоде нередко отмечают геморрагические явления - кровоизлияния в кожу, кишечник, легкие. Перед смертью может развиться отек легких и пневмония, чаще геморрагического характера. В анализе крови - разной степени выраженности гиперрегенераторная анемия с ретикулоцитозом (более 7%), нормобластозом и эритробластозом, что отражается в виде повышенного количества ядросодержащих клеток крови (псевдолейкоцитоз), тромбоцитопения. Иногда наблюдается и истинный лейкоцитоз с лейкемоидной реакцией. Симптомы наблюдаются на протяжении 2-3 месяцев, но прогноз для таких детей благоприятный. Даже при тяжелом течение болезни ребенок при рождении может выглядеть здоровым, розовым, однако уже в первые часы жизни появляется желтушность кожи, которая быстро усиливается. Основным показателем тяжести заболевания является интенсивность прироста билирубина в крови.

Врожденная желтушная форма ГБН отличается от желтушной послеродовой формы тем, что при первой билирубиновая интоксикация развивается на фоне предшествующего повреждения. Ребенок рождается с той или иной степенью анемии. Уже при рождении увеличены печень, селезенка, лимфатические узлы, иногда и сердце.

Наблюдается пастозность подкожножирового слоя, умеренная задержка развития, т. е. развивается аналогичный симптом, как и при отечной форме ГБН в стадии компенсации, что соответствует, по классификации В.М. Сидельниковой и соавторов, отечной форме болезни I степени. В более тяжелых случаях, наряду с внутриклеточным разрушением, отмечается внутрисосудистый гемолиз.

При врожденной желтушной форме у ребенка часто имеется иммунодефицит и, как следствие, тяжелые инфекционные процессы (пневмония, сепсис и др.).

Повышенная проницаемость сосудистой стенки обусловливает более значительную интоксикацию непрямым билирубином и нередко приводит к развитию билирубиновой энцефалопатии. Значительная часть таких детей умирает, несмотря на проводимое активное лечение.

Послеродовая желтушная форма развивается при хорошей барьерной функции плаценты в течение беременности. Внутриутробно развитие плода происходит нормально. Лишь во время родов проникают антитела в организм ребенка. Дети в таких случаях рождаются без клинических проявлений ГБН - внешне здоровыми. Картина болезни развивается остро, через несколько часов или к концу 1-х, началу 2-х суток. Кратковременность действия антител, высокая барьерная функция сосудов препятствуют проникновению антител в ткани, их действие ограничивается сосудистым руслом. Наступает реакция антиген-антитело на эритроцитах, происходит фагоцитоз и внутриклеточное разрушение эритроцитов. Образующийся билирубин частично конъюгируется печеночными клетками. Незрелость ферментативных систем новорожденного приводит к накоплению в крови непрямого билирубина и к развитию желтухи различной интенсивности. Тяжесть болезни определяется темпом почасового прироста билирубина. При почасовом приросте билирубина 0,25-0,3мг% заболевание протекает в среднетяжелой форме, но может наблюдаться переход и в тяжелую форму (0,35-0,5мг% и более). Если концентрация билирубина у недоношенных достигает 15мг%, а у доношенных детей 18-20 мг%, может развиться билирубиновая энцефалопатия. Признаки поражения нервных клеток могут наблюдаться при содержании 10-11мг% непрямого билирубина. Вначале эти изменения обратимы. Затем пропорционально повышению концентрации непрямого билирубина в крови и длительности экспозиции тяжесть состояния и морфологические изменения быстро возрастают. В первую очередь наступает повреждение вегетативных, чувствительных центров и ретикулярной формации, меньше - нервных клеток двигательных ядер. Поражение нейронов заканчивается их гибелью, происходит опустошение многих отделов мозга. Смерть от билирубиновой энцефалопатии может наступить через 36ч после рождения, наиболее часто - на 3-5-е сутки. Окрашивание ядер мозга в желтый цвет является поздним и необязательным проявлением тяжелой билирубиновой интоксикации. Непосредственной причиной смерти является тяжелое поражение мозга. Билирубиновая интоксикация снижает иммунозащитные свойства организма, поэтому часто наблюдаются инфекционные осложнения.

При нарушении выделительной функции печени может развиться синдром «сгущения желчи», который протекает по типу механической желтухи. Кроме того, при ГБН наблюдается ряд метаболических нарушений; электролитного и белкового обмена веществ, минерального, водного, кислотно-щелочного состояния.

При постнатальном ГБН как при резус-, так и при АВО-несовместимости анемии при рождении и в первые дни жизни не выявляются, часто отмечается высокий лейкоцитоз (псевдолейкоцитоз) за счет молодых форм эритроцитов, моноцитов. Анемия проявляется после уменьшения желтухи - к концу 1-ой недели или на 4-5-е сутки жизни. Печень и селезенка к моменту рождения не увеличены. Наступает их увеличение с 1-2 суток, а в период максимальной гипербилирубинемии (3-5-е сутки) могут увеличиваться до значительных размеров.

Тяжесть ГБН при резус-конфликте зависит не только от степени иммунизации, титра антител, проницаемости плаценты и степени гемолиза, но и от конкуренции между антигенами резус и АВО. Поэтому более тяжело протекает ГБН при наличии 0(I) группы крови матери и при одноименных группах матери и ребенка.

Билирубиновая энцефалопатия (БЭ) клинически редко выявляется в первые 36 часов жизни, обычно диагностируется на 3-6 день. Характерны 4 фазы ее течения:

. Доминирование признаков билирубиновой интоксикации - нарастание симптомов угнетения ЦНС; вялость, снижение мышечного тонуса и аппетита вплоть до отказа от пищи, бедность движений, монотонный крик, неполная выраженность рефлекса Моро, срыгивание, рвота, патологическое зевание, "блуждающий взгляд".

. Появление клинических признаков ядерной желтухи - спастичность, ригидность затылочных мышц, опистотонус, отсутствие реакции на звуковое раздражение, периодическое возбуждение и пронзительный "мозговой" крик, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица или полная амимия, крупноразмашистый тремор рук, судороги, симптом "заходящего солнца", исчезновение рефлекса Моро и сосательного рефлекса, нистагм, симптом Грефе, остановка дыхания, брадикардия, летаргия, иногда повышение температуры.

. Период мнимого благополучия - обратное развитие неврологической симптоматики, когда исчезает спастичность со 2 недели жизни и создается впечатление, что возможна полная реабилитация.

. Период формирования клинической картины неврологических осложнений - начинается в конце периода новорожденности или на 3-5 месяце жизни: клиника детского церебрального паралица (ДЦП), атетоз, хореоатетоз, параличи, парезы, глухота, задержка нервно-психического развития, дизартрия и др.

Летальный исход, как следствие поражения мозга, развитие дыхательной и/или сердечно-сосудистой недостаточности, нередко на фоне геморрагического синдрома, может быть в первые две фазы билирубиновой энцефалопатии. В некоторых случаях после «ядерной желтухи» наступает выздоровление, все симптомы исчезают, ребенок становится активным, хорошо сосет, увеличивается масса тела, однако в большинстве случаев в дальнейшем выявляются неврологические последствия: от небольших моторных нарушений (координация движений, походка) до значительных расстройств, сочетающихся с глухотой и нарушением интеллекта.

Отмечено, что не всегда у новорожденных, особенно у недоношенных, имеются клинические признаки «ядерной желтухи», поэтому в настоящее время разрабатываются различные инструментальные методы ее диагностики.

Анемическая форма. Эта форма является результатом непродолжительного внутриутробного воздействия изоантител в небольшой дозе на достаточно зрелый плод. Вследствие умеренного действия антител и высоких компенсаторных возможностей плода возникающие повреждения невелики, продукты гемолиза удаляются плацентой. После рождения, в связи с достаточно зрелой глюкуронилсвязывающей функцией печени, желтуха не развивается или протекает в легкой форме. Диагностируется у 10-20% больных с ГБН. В чистом виде встречается редко. Дети бледные, вялые, плохо сосут и плохо прибавляют в массе тела. У них обнаруживают гепатоспленомегалию. Могут быть расстройства дыхания (тахипноэ вследствие гемической гипоксии). В анализе крови - анемия разной степени выраженности, чаще она сочетается с нормобластозом, ретикулоцитозом, т.е. является регенераторной, сфероцитоз (при АВО-конфликте); так как в этом случае эритроциты не успевают полностью гемоглобинизироваться, то наблюдается гипохромия и относительная микроцитарность.

Иногда отмечают гипорегенераторную анемию (без ретикулоцитоза и нормобластоза), т.е. она связана не с гемолизом, а с торможением функции костного мозга и задержкой выхода из него зрелых и незрелых форм эритроцитов, по-видимому вследствие недостатка гемопоэтических факторов (возможно, цитокинов).

Количество эритроцитов снижается до 2х1012/л, гемоглобина - до 60-80г/л. Нет гипербилирубинемии: уровень НБ обычно нормальный или умеренно повышенный. Часто анемия бывает случайной находкой и впервые обнаруживается в конце 2-3 неделе жизни и быстро прогрессирует. Необходимо подчеркнуть, что анемия может усиливаться на фоне естественного вскармливания (потенциальный источник изоантител), при воздействии ОРВИ и других инфекция, лекарственных препаратов, что может привести к резкому усилению гемолиза и даже развитию желтухи, геморрагического диатеза и ДВС-синдрома. Прогноз благоприятный.

Особенности ГБН при АВО-несовместимости

Иммунизация по АВО-системе развивается при сочетаниях, если мать имеет группу крови 0(I), а ребенок А(II) (90%) или В(III) (10%) и в отдельных случаях АВ(IV). Сам факт различий матери и ребенка по эритроцитарным антигенам является лишь предпосылкой к возможному конфликту (ГБН) и возникает в 5-6% таких случаев.

Принято считать, что ГБН при АВО-несовместимости протекает более легко, чем при резус-конфликте. До настоящего времени при ГБН, обусловленной АВО-несовместимостью, не описаны случаи отечной формы болезни. Однако, при АВО-ГБН возможно развитие внутрисосудистого гемолиза с ДВС-синдромом и ядерной желтухой.

Гетероспецифическая беременность наблюдается от 25 до 47% (А.В. Владыкин, А.А. Беляев), ГБН развивается в 1 случае на 45 несовместимых по группе крови и 1 на 20-25 при резус-несовместимых беременностях.

По мнению А.С. Волковой, при гетероcпецифической беременности по системам АВО существуют предохранительные механизмы: хорион содержит антиген матери, а амнион - антигены крови плода, поэтому плацента и амниотические оболочки препятствуют проникновению иммунных и естественных антител к плоду. Другим предохранительным механизмом от воздействия альфа- и бета-агглютининов является недостаточное развитие к моменту родов А- или В-рецепторов на эритроцитах ребенка. Поэтому эритроциты не так легко агглютинируются и разрушаются поступившими антителами. Подтверждением этого является в большинстве случаев отрицательная прямая реакция Кумбса в первые дни жизни. С созреванием этих механизмов наступает быстрое взаимодействие антиген-антитело (со зрелыми эритроцитами), и реакция Кумбса становится положительной (Fisaher), наступает усиленный гемолиз, развивается желтуха. Выраженность ее и степень тяжести болезни определяются количеством зрелых эритроцитов, степенью их гемолиза и глюкуронилсвязывающей и выделительной способностями печени. Поэтому вполне объяснимо более позднее проявление желтухи у детей при АВО-несовместимости.

Хотя при ГБН, связанной с АВО-несовместимостью, имеется тот же механизм иммунизации, что и при резус-несовместимости, однако наличие естественных агглютининов альфа и бета способствует развитию гемолитической болезни без предварительной сенсибилизации, т.е. у первобеременных. Причем ГБН при АВО-несовместимости, в отличие от резус-несовместимости, более часто бывает у первобеременных. Титр агглютининов альфа или бета при изоиммунизации может достигать очень высоких Цифр - 1:512-1:2048 (в норме у взрослых титр альфа - 1:32-1:128, бета - 1:16-1:64).

Клинически основным симптомом является желтуха, проявляющаяся на 1-е или в начале 2-х суток, с характерным медным оттенком (при среднетяжелых и тяжелых формах болезни), высоким гемоглобином, отсутствием эритробластемии, высоким ретикулоцитозом, наличием сфероцитов, сниженной осмотической стойкостью, оседанием эритроцитов в поливинилпирролидоновой среде (в норме 5мм в первые 10мин, увеличиваясь на 5мм через каждые 5мин) до 90мм и более в первые 10мин. СОЭ прямо пропорциональна тяжести болезни (Lewis, Clark). По мнению авторов, эта реакция является специфической для ГБ вызванной групповой несовместимостью. Специфичным тестом является также АВ-гамма-глобулин-нейтрализующий тест или АВ-гамма-тест, который ставится по типу реакции Кумбса (Fisher).

Особенности клиники:

) почти никогда не развивается гемолитическая анемия в тяжелой форме и в неонатальном периоде не угрожает ребенку;

) желтушная форма развивается только у доношенных и лишь в исключительных случаях у недоношенных;

) гемолизу подвергается только часть эритроцитов в кровотоке новорожденного, поэтому интенсивность желтухи не достигает такой степени выраженности, как при резус-несовместимости. Тем не менее уровень НБ может быть высоким и возможна ядерная желтуха;

) клиника ГБН при последующих беременностях не ухудшается. Течение и прогноз при отечной форме часто неблагоприятный. У большинства детей с желтушной формой прогноз благоприятный. Больные при мнимом благополучии при БЭ и гипербилирубинемии более 343-400мкмоль/л должны быть под наблюдением невропатолога для проведения реабилитационных мероприятий. У 5-30% больных с гипербилирубинемией 247-342мкмоль/л в дальнейшем возможна задержка психомоторного развития, астенический синдром, неврозы. У больных, перенесших желтушную форму ГБН отмечают высокую инфекционную заболеваемость на первом году жизни.

Течение и прогноз

гемолитическая болезнь новорожденный

Перинатальная летальность при ГБН была в 40-е годы прошлого века 40-45%, в настоящее время составляет 2,5%, однако в некоторых странах мира она несколько выше. Катамнестические исследования показывают, что у большинства детей, перенесших желтушную форму ГБН, физическое и психомоторное развитие соответствуют средним возрастным нормативам. У 4,9% детей физическое развитие ниже среднего, а у 8% - отмечаются патологические проявления со стороны ЦНС. Важно отметить, что у детей, перенесших ГБН, повышена инфекционная заболеваемость («индекс здоровья» на первом году - 12%, на втором году - 29% и на третьем году жизни - 37%). Кроме того, у 52% детей развивается экссудативно-катаральный диатез.

Течение и прогноз ГБН зависят от клинической формы и тяжести болезни, степени иммунологической недостаточности, своевременности и правильности лечения.

При отечной форме прогноз нередко неблагоприятный, при желтушной форме - хороший. Вместе с тем всех детей с гипербилирубинемией 342мкмоль/л и более необходимо направлять в неонатальные неврологические отделения для проведения реабилитации, т.к. у 5-30% больных детей, не имеющих выраженных неврологических расстройств на пике гипербилирубинемии, имеется задержка психомоторного развития. При уровне билирубина 257-342 мкмоль/л и более, даже если не развилась ядерная желтуха, почти у 1/3 детей имеют место отклонения в нервно-психическом статусе. Если проведено заменное переливание крови, то в течение 1-2 месясев наблюдается нормохромная гипо- или норморегенераторная анемия.

Течение АВО-ГБН чаще более легкое, чем резус-ГБН. Однако, при АВО-ГБН возможно развитие внутрисосудистого гемолиза с ДВС-синдромом и ядерной желтухой.

Часто у детей, перенесших операцию заменного переливания крови, в возрасте 1-3 месяцев развивается нормо- или гипохромная анемия (по цветовому показателю) и нормо- или гипорегенераторная (по реакции костного мозга) анемия, обусловленная как транзиторной недостаточностью эритропоэтинов, так и дефицитом железа и витамина Е.

Поэтому считается, что детям, перенесшим ГБН, с 3 недель нужно профилактически назначать препараты железа (2мг/кг в сутки по утилизируемому элементарному железу). Оптимальным методом лечения таких анемий является назначение препаратов эритропоэтина (например, отечественного - Эпокрина). Витамин Е назначается только при доказанном его дефиците. В патогенезе анемий после заменного переливания крови нельзя исключить реакцию «трансплантат против хозяина», направленную против костного мозга.

Диагностика

Диагностировать заболевание возможно антенатально. Иммунологическая диагностика ГБН является наиболее доступной и точной. У всех женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови не менее 3 раз исследуют титр антител. Первое обследование необходимо делать при первом обращении женщины и постановке на учет в женскую консультацию, второе на 18-20 неделе беременности. Третье в III триместре беременности (оптимально производить обследование ежемесячно). Если титр антител 1:16-1:32 и больший, то показано проведение амниоцентеза в 26-28 недель беременности и определение концетрации билирубиноподобных веществ в околоплодных водах. Далее решается вопрос о необходимости во внутриутробном заменном переливании крови (ЗПК).

Возможно проведение ЗПК внутриутробному плоду, но не позднее 32-й недели беременности.

Отечную форму заболевания возможно диагностировать и при УЗИ (выявляют отек плода). Последний развивается при дефиците уровня гемоглобина у плода 70-100 г/л. В этом случае производят кордоцентез с помощью фетоскопии и определяют уровень фетального гемоглобина у ребенка и по показаниям переливают эритроцитарную массу и ЗПК.

План обследования при подозрении на ГБН:

Учитываются группы крови родителей, их совместимость по системе резус-антигенов. Большую роль играет акушерский анамнез у женщины (количество беременностей, родов, исходы предыдущих беременностей и развитие детей, гемотрансфузии, аборты, выкидыши, мертворождения в анамнезе).

Определение группы крови и резус-принадлежности матери и ребенка.

Анализ периферической крови с подсчетом ретикулоцитов.

Динамическое определение концетрации билирубина в сыворотке крови ребенка.

Определения билирубина в околоплодных водах по оптической плотности с помощью спектрофотометра. Плотность околоплодных вод в норме к 32-38-й неделям беременности ниже 0,15 относительных ед, при легкой форме ГБН - 0,15-0,22ед, при средней тяжести - 0,23- 0,34ед, при тяжелой форме - 0,7ед, больше 0,7ед (универсальный отек) наступает гибель плода.

Определение уровня трансаминаз.

Иммунологические исследования включающие:

При резус-несовместимости:

определение титра противорезусных антител в крови и молоке матери,

прямую реакция Кумбса с эритроцитами ребенка,

непрямую реакцию Кумбса с эритроцитами ребенка,

непрямую реакцию Кумбса с сывороткой крови матери, в динамике.

Реакция Кумбса - антиглобулиновый тест для определения неполных антиэритроцитарных антител; используется для выявления антител к резус-фактору <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B7%D1%83%D1%81-%D1%84%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80> у беременных женщин и определения гемолитической анемии <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F\_%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F> у новорождённых детей с резус-несовместимостью, влекущей разрушение эритроцитов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%80%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82>. Прямая реакция - антитела <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0>, находящиеся на поверхности эритроцитов, могут быть как в статичном, так и в свободном состоянии в плазме крови <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D0%B0\_%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B8>. В зависимости от состояния антител проводится прямая или непрямая реакция Кумбса. Если есть основания для предположения, что антитела зафиксированы на поверхности эритроцитов, проводится прямой тест Кумбса. В этом случае тест проходит в один этап - добавляется антиглобулиновая сыворотка <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%BB%D0%BE%D0%B1%D1%83%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F\_%D1%81%D1%8B%D0%B2%D0%BE%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BA%D0%B0&action=edit&redlink=1>. Если на поверхности эритроцитов присутствуют неполные антитела, происходит агглютинация <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B3%D0%B3%D0%BB%D1%8E%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F> эритроцитов. Непрямая реакция протекает в 2 этапа. Сначала необходимо искусственно осуществить сенсибилизацию <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BD%D1%81%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F> эритроцитов. Для этого эритроциты и исследуемую сыворотку крови инкубируют, что вызывает фиксацию антител на поверхности эритроцитов. После чего проводится второй этап теста Кумбса - добавление антиглобулиновой сыворотки.

При АВО-несовместимости:

определение титра аллогемагглютининов в крови и молоке матери, в белковой и солевой средах, для того чтобы отличить естественные агглютинины от иммунных (при наличии иммунных антител титр аллогемагглютининов в белковой среде на две ступени выше, чем в солевой).

В дальнейшем определение уровня гликемии не менее 4 раз в сутки в первые 3-4 дня жизни; НБ - не реже 2-3 раз в сутки до момента начала снижения уровня конъюгированного билирубина в крови; плазменного гемоглобина, количества тромбоцитов, активности трансаминаз и другие исследования в зависимости от клиники.

Анализ крови новорожденного - проводится сразу же после рождения ребенка, может указывать на повышение концетрации билирубина, анемию, ретикулоцитоз, эритробластоз, нормабластоз. Наблюдается почасовой прирост билирубина.

Ранние клинические симптомы ГБН (отечность подкожной клетчатки, увеличение печени и селезенки, степень недоношенности и функциональной незрелости, время появления желтухи). Необходимо учитывать и осложниния в родах (асфиксию и родовые травмы), исследование периферической крови.

В случае конфликта ребенка и матери по другим редким эритроцитарным антигенным факторам отмечается гемагглютинация эритроцитов ребенка при добавлении сыворотки матери (тест на индивидуальную совместимость).

Наиболее достоверный индикатор уже состоявшегося поражения мозга - нарушение слуха, которое возможно выявить с помощью специальных методик уже в периоде новорожденности.

Дифференциальный диагноз

ГБН, развившаяся на фоне резус-несовместимости, не представляет трудности при наличии своевременно проведенных и достоверных результатов серологических реакций.

Прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику с физиологической желтухой новорожденных. Признаки физиологической желтухи:

.Физиологическая желтуха не появляется в первые 12 часов жизни.

.Физиологическая желтуха не течет волнообразно.

.Длительность не более 10 дней.

.Темп прироста билирубина не превышает 6мкмоль в час или 85мкмоль в сутки.

.Абсолютный уровень непрямого билирубина не превышает 205-221мкмоль/л, а прямого билирубина - 25мкмоль/л.

.Положительная прямая проба Кумбса.

Отечную форму ГБН в антенатальном периоде необходимо дифференцировать с врожденной водянкой плода, которая может возникать при внутриутробной инфекции, врожденных пороках циркуляторной и респираторной систем, врожденном нефротическом синдроме.

У новорожденных в тяжелом состоянии ГБН дифференцируют с:

анемией, при которой нет других признаков гемолитической болезни - субиктеричности, гепатоспленомегалии, измененной плаценты;

тяжелой асфиксией в родах - для нее характерны циркуляторный шок, дыхательная недостаточность, апноэ, отсутствуют характерные признаки ГБН;

внутриутробной инфекцией, особенно цитомегалией, 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;

инфекционными гепатитами;

другими формами гемолитических анемий (редко);

наследственными гипербилирубинемиями.

Лечение

Лечение ГБН проводится в первые часы жизни новорожденного. Направлено на борьбу с гипербилирубинемией, выведение антител и ликвидацию анемии.

При врожденной отечной форме ГБН необходимо немедленно, во избежание гиперволемии (исключение необходимости во флеботомии и кровопускании), пережать пуповину и срочно (в течение часа) начать заменное переливание крови (ЗПК) или переливание эритроцитарной массы, если дети не желтушны. У детей при гиперволемии очень легко развивается сердечная недостаточность, поэтому вначале эритроцитарную массу переливают лишь в объеме 10мл, а при проведении первого ЗПК резус-отрицательной эритроцитарной массой (взвешенной в свежезамороженной плазме так, чтобы гематокрит был 0,7), ее общий объем иногда снижают до 75-80мл/кг или, если проводят ЗПК в полном объеме (2 ОЦК на 1кг, т.е. 170мл/кг), то выпускают крови на 50мл больше, чем вводят. Переливание необходимо делать очень медленно, контролируя ЦВД (3-5см вод.ст.), частоту сердечных сокращений и АД. Часто у таких детей развивается дыхательная недостаточность (на фоне гипоплазии легких или синдрома дыхательных расстройств) и им требуется дополнительная подача кислорода с созданием положительного давления на выдохе, проведение ВИВЛ или ИВЛ.

Наличие геморрагического синдрома требует переливания свежезамороженной плазмы (10-15мл/кг), Викасола (1мг/кг), при тяжелой тромбоцитопении (менее 30000 в 1мкл) необходимо переливание тромбоцитной массы. При очень резкой гипопротеинемии (менее 40г/л) показано введение 12,5% раствора альбумина (1г/кг). При развитии сердечной недостаточности назначают Дигоксин (доза насыщения 0,03мг/кг дается за 2-3 дня). При отеках на 2-3 день жизни назначают Фуросемид. Как правило, необходимы повторные ЗПК.

При желтушной форме кормление донорским молоком начинают через 2-6 часов после рождения в количестве, соответствующем возрасту, до исчезновения аллоантител в молоке матери, что обычно бывает на 2-3-й неделе жизни.

Терапия гипербилирубинемий с НБ в крови включает консервативное и оперативное лечение.

Консервативное лечение

В консервативной терапии ГБН используют фототерапию и лекарственные препараты, действие которых направлено на ускорение выведения НБ из организма, а также на снижение токсичности его воздействия.

Очистительная клизма в первые 2 часа жизни достоверно уменьшает выраженность максимального подъема уровня непрямого билирубина крови. После 12 часов жизни такое лечение неэффективно.

Фототерапия

Фототерапия - в настоящее время наиболее широко используемый, эффективный и практически безопасный метод консервативного лечения гипербилирубинемий. Метод предложен в 1958 году Р.Дж. Кремером и соавт.

Положительный эффект фототерапии связывают с увеличением экскреции НБ с мочой и стулом, уменьшении его токсичности вследствие фотоокисления в поверхностных слоях кожи с образованием нетоксических продуктов. Таким образом, снижается риск развития ядерной желтухи. Фототерапия высокоэффективна и при желтухе «от материнского молока».

Показания:

У доношенных новорожденных: уровень НБ в сыворотке крови в конце первых суток - 145мкмоль/л и более, а далее - 205мкмоль/л и более.

У недоношенных: уровень НБ - 171мкмоль/л и более.

У детей с очень низкой массой тела при рождении: уровень НБ в сыворотке крови 100мкмоль/л.

Побочные эффекты:

)Большие, чем в норме, неощутимые потери воды, поэтому дети должны получать дополнительно к физиологической потребности 25% жидкости.

)Диарея с зеленого цвета стулом, связанным с присутствием фотодериватов НБ (не требует лечения).

)Транзиторная сыпь на коже.

)Синдром угнетения ЦНС.

)Растяжение мышц живота (лечения не требует).

)Синдром «бронзового ребенка» встречается у детей с поражением печени. Прогноз определяется степенью поражения.

)Тенденция к тромбоцитопении, обусловленная повышенным их разрушением (лечения не требует).

)Замедление роста ребенка при использовании фототерапии.

)У маловесных детей увеличена частота персистирования боталлова протока.

)Транзиторный дефицит рибофлавина при продолжительной фототерапии, не снижающий, однако, её эффективности.

Длительность фототерапии определяется темпами снижения уровня НБ в крови. Эффективность фототерапии увеличивается при сочетании ее с инфузионной, т.к. ускоряется выведение водорастворимых дериватов билирубина.

Методика проведения:

Фототерапию целесообразно начинать в первые 24-48 часов жизни. Ребенка помещают в кювез, снабженный источником голубого света (длина волны 450нм), расположенным на расстоянии 45-50см над ребенком. Освещенность - 5-30мкВт/см2/мин. Обеспечивается оптимальная температура и влажность.

Фототерапию обычно проводят непрерывно, в течение 72-96 часов (однако установлено, что перерывы на 1-2 часа через каждые 4-5 часов не снижают эффективности фототерапии). Необходимо использование защитной повязки на глаза (светозащитные очки) и половые органы (светонепроницаемая бумага), хотя повреждающего эффекта на половые железы фототерапии не установлено. Длительность фототерапии определяют на основании анализа темпов снижения уровня НБ в крови. С целью повышения эффективности лечения целесообразно применение инфузионной терапии (5% раствор глюкозы и изотонический раствор натрия хлорида).

Медикаментозное лечение

Очистительная клизма первые 2 часа жизни или свечи с глицерином с целью раннего

отхождения мекония и уменьшения уровня НБ в крови.

Инфузионная терапия с целью ускоренного выведения водорастворимых фотодериватов и фотоизомеров билирубина. В первый день жизни обычно вливают 50-60мл/кг 5% раствора Глюкозы, далее добавляя по 20мл/кг ежедневно, доводят к пятому дню объем до 150г. При этом учитываются объем энтерального питания, потери массы ребенка за предыдущие сутки. Со вторых суток жизни на каждые 100мл 5% раствора глюкозы добавляют 1 мл 10% раствора Кальция глюконата, 13мл изотонического раствора Натрия хлорида и 1мл 7% раствора Калия хлорида. Раствор альбумина добавляют лишь при доказанной гипопротеинемии.

Холестирамин (1,5г/кг/сут), Карболен и Агар-агар (0,3г/кг/сут) уменьшают возможность обратного всасывания из кишечника билирубина. Назначенные в первые сутки жизни эти препараты уменьшают вероятность развития высоких гипербилирубинемий, увеличивают эффективность фототерапии, снижают ее длительность. Суточные дозы препаратов делят на 3 приема и дают внутрь после еды.

Фенобарбитал, Зиксорин, назначенные после рождения, способствуют активации образования билирубин-диглюкуронида (БДГ) и улучшают отток желчи, тем самым ускоряя метаболизм и выведение билирубина. В первый день терапии фенобарбитал назначают в дозе 20мкг/кг/сут (разделить на 3 приема) и далее - по 3,5-5мг/кг/сут.

Препараты, снижающие темпы гемолиза (Альфа-токоферол, АТФ, Глюкоза).

Для лечения холестаза (синдром «сгущения желчи») дают внутрь желчегонные средства (Сульфат магния и Аллохол).

Иммуноглобулины внутривенно. R. Goffstein, R.W. Cooke (2003) обобщая результаты 6 рандомизированных контролируемых исследований использования внутривенных иммуноглобулинов в высоких дозах в лечении детей с резус«-» или АВО-ГБН пришли к заключению, что такая терапия снижает потребность в заменных трансфузиях, а также уменьшает длительность фототерапии и госпитализации, потребность в гемотрансфузиях при поздней анемии после перенесенной ГБН. Обычно достаточно одного введения в дозе 0,5г/кг массы тела как только поставлен диагноз. Однако есть мнение и о целесообразности повторного введения в той же дозе через 12-24ч. Серьезные побочные эффекты такой терапии в периоде новорожденности очень редки.

Иногда применяются глюкокортикоиды.

Оперативное лечение

Применяется при тяжелом течении заболевания, когда концентрации билирубина достигает критического значения, а содержание эритроцитов в крови очень мало. Оперативное лечение ГБН заключается в использовании инвазивных методов лечения, направленных на удаление НБ из кровеносного русла. К этим методам относятся заменное переливание крови (ЗПК) и методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, гемосорбция), чаще используемы при желтушных формах ГБН.

Заменное переливание крови

Метод ЗПК предложен в 1948г. (Mollison с соавт.). Суть метода в том, чтобы заменить кровью донора кровь ребенка, содержащую неполноценные, гемолизированные эритроциты, иногда и свободные антитела и, главным образом, продукты распада гемоглобина (билирубин). Кровь донора временно выполняет обычную функцию крови. Собственное кроветворение ребенка в первое время подавляется.

ЗПК проводится при тяжелых формах заболевания. При выраженной анемии применяют эритроцитарную массу. Пока нет метода, который смог бы полностью ликвидировать необходимость ЗПК при очень высоких неконъюгированных гипербилирубинемиях.

Абсолютные показания для ЗПК у доношенных:

)Положительная проба Кумбса.

)Гипербилирубинемия выше 342мкмоль/л.

)Темп нарастания билирубина выше 6мкмоль/л/час.

)Уровень его в пуповинной крови выше 60мкмоль/л.

У недоношенных детей максимальные уровни билирубина в крови в мкмоль/л (Р.Е. Берман, 1991 г.):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса тела при рождении | Осложнений нет | 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 |

Показания к ЗПК в 1-е сутки жизни ребенка:

появление желтухи или выраженной бледности кожи в первые часы жизни у ребенка с увеличением размеров печени и селезенки;

наличие в анализах крови тяжелой анемии (гемоглобин менее 100г/л), нормобластоза и доказанной несовместимости крови матери и ребенка по группе или резус-фактору, особенно при неблагоприятном анамнезе.

При резус-конфликте для ЗПК используют кровь той же группы, что и ребенка, резус-отрицательную, не более 2-3 дней консервации, в количестве 170-180мл/кг (при НБ сыворотки крови более 400мкмоль/л - в объеме 250-300мл/кг).

При АВО-конфликте переливают кровь 0(I) с низким титром агглютининов, но в меньшем объеме (250-400мл), помня, что как правило на следующий день надо сделать повторное ЗПК в том же объеме. Возможно использование сухой плазмы, совместимой с группой крови ребенка.

Если у ребенка имеется одновременно несовместимость по резус- и АВО-антигенам, то обычно ГБН возникает по групповым антигенам, переливают 0(I) группы.

При ГБН с конфликтом по редким факторам для переливания используют донорскую кровь, не имеющую «конфликтного» фактора. Объем крови для ЗПК должен быть равен 2 объемам циркулирующей крови (у новорожденных с ОЦК - 85-90мл/кг массы тела), что обеспечивает при правильном проведении операции замену 85% циркулирующей у ребенка крови.

При антенатально диагностированной тяжелой ГБ достаточно широко используют переливания крови плоду, хотя эти методы имеют достаточно большое количество осложнений.

Методика проведения:

В большинстве случаев ЗПК проводят по способу Даймонда через пуповинную вену с помощью полиэтиленового или металлического катетера. При проведении заменного переливания: кончик установленного пупочного катетера должен находиться в полой вене между диафрагмой и правым предсердием; длина пупочного катетера должна быть равна расстоянию в сантиметрах от плеча до пупка минус 5см, наиболее точно ее можно определить по специальной номограмме, обычно приложенной к инструкции по применению катетера.

Перед началом ЗПК подогревают кровь (до 35-37оС), отсасывают желудочное содержимое, делают очистительную клизму и пеленают ребенка в стерильное белье, оставляя открытой переднюю стенку живота. Ребенка укладывают на подготовленные грелки (или в кувез) и следят за температурой и основными жизненными функциями. Начинают процедуру с выведения 30-40 (у недоношенных 20) мл крови ребенка; количество введенной крови должно быть на 50мл больше выведенной; операция должна проводиться медленно: 3-4мл в 1мин с чередованием выведения и введения по 20мл крови (у недоношенных 10мл). Длительность всей операции должна быть не менее 2 часов. На каждые 100мл введенной крови вводится 1мл 10% раствора кальция глюконата. В сыворотке крови ребенка до ЗПК и сразу после него определяют уровень билирубина.

После операции необходимо выполнение анализов мочи, а через 1-2 часа - определение уровня глюкозы в крови. Недоношенным ЗПК производят шприцами емкостью 5 мл.

Показания к фототерапии и ЗПК у новорожденных детей 24-168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении (Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2006г.).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса тела при рождении, г | Фототерапия, мкмоль/л\* | ЗПК, мкмоль/л\* |
| Менее 1500 1500-1999 2000-2500 Более 2500 | 85-140 140-200 190-240 255-295 | 220-275 275-300 300-340 340-375 |

Минимальные значения билирубина являются показанием для начала соответствующего лечения в случае, когда на организм ребенка действуют патологические факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии: гемолитическая анемия, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 4 баллов, РаО2 менее 40мм.рт.ст. длительностью более 1 часа, рН крови менее 7,!5 длительностью более 1 часа, ректальная температура менее 36оС, концетрация альбумина менее 25г/л плазмы, ухудшение неврологического статуса на фоне гипербилирубинемии, генерализованное инфекционное заболевание или менингит.

Осложнения ЗПК:

)Сердечные: правожелудочковая сердечная недостаточность из-за быстрого введения больших объемов крови, развития гепирволемии и перегрузки сердца объемом; сердечные аритмии и остановка сердца из-за гиперкалиемии, гипокальциемии, ацидоза или избытка цитрата в крови.

)Сосудистые: воздушные эмболы; тромбозы воротной вены; перфорации сосуда.

)Инфекционные: вирусные, протозойные и бактериальные инфекции (желательно после ЗПК проверить кровь на гепатит, ВИЧ, сифилис, цитомегалию).

)Язвенно-некротический энтероколит без или с перфорацией кишечника (из-за ишемии).

)Анемия.

)Геморрагический синдром.

)Метаболические нарушения (гипогликемия, ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия).

)Гипотермия.

)Посттрансфузионные осложнения в виде внутрисосудистого гемолиза, ОПН, шок и т.д.

)Реакция «трансплантат против хозяина».

После операции дети подлежат интенсивному наблюдению и проведению фототерапии. В течение 2-3 дней после оперативного вмешательства (ЗПК, гемосорбции, плазмафереза) назначают антибиотики, обычно из группы пенициллинов (Ампициллин), и проводят консервативную терапию в полном объеме. Энтеральное питание начинают через 6-8 часов. В первые 3-5 дней новорожденных кормят донорским молоком, так как физическая нагрузка может усилить гемолиз. Наличие антител в молоке не является противопоказанием к вскармливанию грудным молоком, поскольку в желудочно-кишечном тракте антитела разрушаются. Ребенка прикладывают к груди после снижения содержания билирубина в крови и уменьшения желтухи.

Показанием к повторному ЗПК является прирост билирубина 6мкмоль/л/час. Его делают не ранее, чем через 12 часов после первого.

Гемосорбцию и плазмаферез производят по тем же показаниям, что и заменное переливание. Противопоказанием к гемосорбции служит геморрагический синдром, а также лабораторные изменения в системе гемостаза (тромбоцитопении, удлинение времени свертывания крови и др.).

Профилактика

Необходимо отметить 2 важнейших обстоятельства, повышающих риск возникновения ГБН:

Каждую девочку необходимо рассматривать как будущую мать, и поэтому переливание крови и ее препаратов в детском возрасте в связи с опасностью сенсебилизации должно проводиться только по жизненным показаниям.

Риск развития ГБ (как и других форм тяжелой перинатальной патологии) значительно возрастает после абортов. Разъяснение женщинам вреда аборта может служить целям профилактики.

Основным методом профилактики можно считать обеспечение нормального течения беременности, предотвращающее нарушение плацентарного барьера, чему способствуют инфекции, гипоксия любой этиологии, стресс, голодание и др. Именно повреждение плацентарного барьера является главной причиной АВО-конфликта уже при первой беременности. Это же обстоятельство приводит к сенсибилизации женщины Rh+ эритроцитами не в момент родов (небольшая фето-материнская трансфузия имеет место при нормальном течение родового акта), а в динамике беременности и мешает проведению специфической профилактики анти-D-гаммаглобулином.

Анти-D антитела применяют уже 25 лет, что позволило снизить частоту развития ГБ у последующих детей резус-отрицательных матерей минимум на 90%. Сущность специфической профилактики заключается во введении всем резус-отрицательным женщинам в первые часы после родов или аборта (постнатально, но не позднее 72 часов) антител против D антигена системы резус (по 300мг или 1500МЕ) с целью связывания резус-положительных эритроцитов плода в организме матери и предотвращения инициации первичного иммунного ответа, то есть сенсибилизации матери. Также это применяется после внематочной беременности и инвазивных манипуляций во время беременности. Такая тактика снижает вероятность развития иммунизации родильниц с 7,5 до 0,2%о.

Антенатальная профилактика заключается в плановом назначении анти-D иммуноглобулина беременным 28 недель при отрицательном тесте на антитела.

Обязательным условием является отсутствие в момент родов резус-антител.

В настоящее время считают, что минимальная доза должна составлять 100мкг анти-D сыворотки на каждые 5мл крови плода, перешедшей к матери.

Беременных с высоким титром резус-антител госпитализируют на 12-14 дней в стационар в сроки 8, 16, 24, 28 и 32 нед. беременности. Родоразрешение таким женщинам проводят на 37-39-й неделе беременности путем операции кесарева сечения. Данные мероприятия в сочетании с послеродовой профилактикой снижает вероятность изоиммунизации до 0,06%о.

Рекомендуется сохранение первой беременности и перерыв 4-5 лет перед последующей. Дети, перенесшие гемолитическую болезнь новорожденных, находятся на диспансерном учете с ежемесячным осмотром невропатолога, ортопеда, окулиста. Дается отвод от прививок продолжительностью до 1 года.

Выводы

. В условиях отсутствия профилактики резус-сенсибилизации у женщин репродуктивного периода ГБН сохраняет свое значение в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации детей первого года жизни: 56,1% средне-тяжелая и тяжелая формы заболевания, в том числе в 7,2% - отечная форма ГБН.

. Факторами риска ГБН являются повторнородящие женщины с анамнезом, отягощенным рождением детей с ГБН или антенатальной гибелью плода. У всех первородящих женщин в анамнезе отмечены аборты, в том числе и ранние (с 5 недель) или гемотрансфузии.

. Современный комплекс диагностических мероприятий, включая УЗ-исследование, определение титра антител, амнио- и кордоцентез убедительны при выявлении тяжелых форм ГБ плода, и прежде всего отечной, но не всегда выявляют степень тяжести желтушной формы. Полная корреляция уровня титра резус-антител и тяжести ГБН отсутствует.

. Определение концентрации гемоглобина и гематокрита при кордоцентезе является наиболее эффективным методом определения тяжести анемии плода и служит основанием для внутриутробной трансфузии, что позволяет пролонгировать беременность до сроков жизнеспособности плода.

. Анализ перинатальных исходов и состояния здоровья детей в возрасте 12 месяцев показал целесообразность расширения показаний к кесареву сечению у рожениц при невынашивании и тяжелых формах ГБН.

. К году жизни у каждого четвертого ребенка (25,3%) сохраняются поражения ЦНС: тяжелые у 5,7%, минимальные мозговые дисфункции у 19,5%. Железодефицитная анемия как следствие заменных трансфузий эритроцитов в раннем неонатальном периоде, успешно корригируется препаратами железа. У одного из 10 детей старше 6 месяцев сохраняется анемия с концентрацией гемоглобина <110 г/л.

. Внутриутробные переливания эритроцитов позволяют пролонгировать беременность, обеспечить рождение жизнеспособного ребенка, улучшить перинатальные исходы и отдаленные результаты при наиболее тяжелых формах ГБН.

Практические рекомендации:

. Внутриутробное переливание эритроцитов, а также адекватная терапия ГБ в раннем неонатальном периоде имеет большое значение для улучшения перинатальных исходов и отдаленных результатов развития детей.

. При ГБ плода ведение родов через естественные родовые пути возможно при наличии доношенной беременности, при удовлетворительном состоянии плода по данным КТГ и допплерометрии, при соответствии значений ОПБ I, IIA зонам шкалы Лили, а также при наличии изолированных УЗИ критериев ГБ плода (утолщение плаценты, гепатомегалия, многоводие).

. С целью предупреждения тяжелых церебральных поражений показаниями к кесареву сечению при ГБП являются отечная форма заболевания независимо от срока гестации и сочетание ГБ желтушной формы средне-тяжелого и тяжелого течения с недоношенностью.

. Все дети, перенесшие ГБН, нуждаются в динамическом наблюдении с использованием комплексной терапии, начиная с 1 месяца до 1 года жизни (витаминотерапия, коррекция ЖДА и рахита, терапия, направленная на улучшение мозгового кровообращения, физиотерапия и д.т.).

. Учитывая повышенную заболеваемость детей с ГБ в раннем неонатальном периоде и в течение первого года жизни, необходимо внедрение технологий, направленных на профилактику резус-сенсибилизации и рождения детей с ГБ.

Список использованной литературы

1. Авратинский О.И. Структурно-функциональной состояние мембран эритроцитов у здоровых новорожденных в первые дни жизни // Акушерство и гинекология.-1986 .-№3.-с.33-34.

. Айламазян Э.К. Кордоцентез в антенатальной диагностике, терапии, и хирургии болезней плода. // Вестник PAMH.-1998.-N 1.-С.6-11

. Акулова К.Г., Бадюк Е.Е. Значение иммунологического фактора в развитии анемии у новорожденных с гемолитической болезнью // Вопросы охраны материнства и детства.-1977.-№ 6.-С.64.

. Атаулааханов Ф.И. Регулирование внутриклеточных процессов в эритроцитах // Физика живого.-1985.-№10.-с.12

. Васильева З.Ф. Антиген-несовместимая беременность и методы защиты плода и новорожденного при иммунологическом конфликте // Автореф. Докт. Мед. Наук., М., 1972.

. Современные проблемы профилактической педиатрии: Материалы VIII Конгресса педиатров России. М.; 2003; 58.

. Гомелла Т., Каннигам М. Неонатология // М. «Медицина».-с.339-628

. Гуревич П.С. Гемолитическая болезнь новорожденного. Патоморфология, патогенез, онтогенез иммуноморфологических реакций, механизм гемолиза// Дисс. . докт. мед. наук. Казань., 1970. ,

. Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика отечной формы гемолитической болезни плода. // Сов. Медицина.-1980.-№1.-С.49-52.

. Емельяненко А.И., Давлетшина Л.Х. Применение фототерапии синим светом при гипербилирубинемии новорожденных // Беременность и экстрагенитальная патология. -Алма-Ата.-1985.-С.59-62.

. Ерина С.А., Желябин А.В., Гуревич П.С., Осипов А.И., Барсуков B.C. Методика ранней диагностики гемолитической болезни плода и новорожденного // Педиатрия.- 1986.-№5 с.31-33

. Кабаков А.Е. Место плазмофереза в лечении гипербилирубинемии новорожденных. Неотложные состояния у детей. // VI Конгресс педиатров России.- М.-2000.-С.216.

. Коноплянников А.Г. Гемосорбция в профилактике тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных у беременных с резус-сенсибилизацией.//Дисс. . канд. мед. наук. М., 1993.

. Коноплянников А.Г., Евтеев В.Б., Лукашина М.В., Черепнина Н.Ю. Современные методики диагностики и лечения гемолитической болезни плода. // Акушерство и гинекология.-1999.-№ 6.- С.-22-26.

. Новаковский A. JT. Лазерная фототерапия гипербилирубинемии новорожденных детей // Дисс. канд. мед. наук.М.,-2000.-139с.

. Панченко А.И., Калиничева В.И., Башнина Е.В. и др. Опыт применения зиксорина при гемолитической болезни новорожденного // Педиатрия.-1988.-№6.-С.77-80.

. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Демин В.Ф., Ключникова С.О. (ред.). В кн.: Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. М.; 2001; 1: 54-63.

. Чистозвонова Е.А. Отечная форма гемолитической болезни новорожденных (диагностика, лечение, отдаленные результаты).// Автор. .дисс.канд.мед.наук.,М.,-2004.

. Шалимова М.А. Диагностика, тактика лечения и родоразрешения при гемолитической болезни плода // Авт. дисс. . канд. мед. наук., М., 1985.

20. Calda P, Zizka Z, Rezabek K, Masata J, Bendl J. Diagnosis and therapy in fetuses at risk in Rh isoimmunization//Cesk Gynekol 1993 Dec;58(6):278-82

. Odendaal HJ, Tribe R, Kriel CJ, Meyer M, Thom JC. Successful treatment of severe Rh iso-immunization with immunosuppression and plasmapheresis.// Vox Sang 1991;60(3):169-73.

22. <http://www.neonatology.narod.ru/neonatology/hemolytic\_disease.html> Попов Денис Владимирович robloc@list.ru <mailto:robloc@list.ru>