**Гемолитическая болезнь плода и новорожденных** - заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам. Наблюдается у плодов, детей с момента рождения или выявляется в первые часы и дни жизни. В России регистрируется у 0,6% новорожденных. Удельный вес ГБП и Н в структуре перинатальной смертности составляет 3,5%.

Существует три основных вида Rh- фактора: антигены D (Rh), C (Rh1), E (Rh2) и три разновидности антигена Hr: d, c, e. Наиболее выраженными антигенными свойствами обладает фактор D. Из Hr- факторов большей способностью вызывать образзование антител отличается фактор c.

**Этиология**. В 1940 году после иммунизации кроликов и морских свинок эритроцитами крови обезьяны макаки резус (M.mulatta) Ландштейнер и Винер получили антитела, агглютинировавшие не только эритроциты крови этой обезьяны, но и эритроциты крови приблизительно 85% белых жителей Нью-Йорка. Найденные антитела были обозначены анти-Rh, а выявленный с их помощью антиген - антиген резус (Rh). Эритроциты, содержащие этот антиген, были названы резус-положительными Rh(+), а не содержащие его - резус-отрицательными Rh(-).
В 1939 г. Левин и Стетсон выяснили, что система Rhesus связана с тяжелым заболеванием новорожденных. Уже в 1941 г. они обнаружили связь между Rh-фактором и гемолитической болезнью новорожденных (фетальный эритробластоз), возникающей при иммунизации Rh(-) матери Rh(+) плодом. В силу того, что иммунные антитела анти-Rh являются иммуноглобулинами класса G, относительно небольшой размер которых позволяет проникать через плацентарный барьер, иммунизация материнского организма ведет к гемолитической болезни новорожденного (ГБН). Острота иммунологического конфликта возрастает с каждой последующей беременностью, любым оперативным вмешательством, приводя к более тяжелой форме гемолитической болезни ребенка и возможной внутриутробной гибели плода. Более высокая частота возникновения ГБН на почве Rh-конфликта наблюдается у матерей с группой крови A по сравнению с женщинами, имеющими группу крови 0 системы AB0. В настоящее время иммунизацию матери предотвращают с помощью введения анти-D-иммуноглобулина в первые 12 часов после родов, который разрушает D-положительные клетки плода в кровотоке матери.
Выраженная особенность Rh-несовместимых беременностей вместе с осложнениями при переливании Rh-несовместимой крови послужили причиной интенсивного изучения групп крови Rh, что привело к открытию новых антигенов и генов этой системы генетического полиморфизма - C, c, E и е. Затем был обнаружен целый ряд антигенов, входящих в эту систему.

Следует отметить, что рождение ребенка с резус-положительной кровью, не совместимой с кровью матери по системе АВ0, снижает возможность иммунизации. Механизм этого действия до конца не ясен. Возможно, защитное действие связанно с клональным соревнованием за антиген. Существует гипотеза, что суть этого механизма состоит в разрушении групповыми антителами несовместимых клеток в местах ретикулоэндотелиальной системы, где нет иммунокомпетентных клеток.

**Патогенез**
Гемолитическая болезнь развивается в результате проникновения материнских антител через плаценту к плоду. Во время первой беременности эритроциты плода, имеющие D-антиген, приводят к синтезу вначале резус-антител, относящихся к иммуноглобулинам класса М, которые через плаценту не проникают, а затем и антител класса G, которые могут проникать через плаценту. Во время беременности из-за малого количества эритроцитов плода, а также вследствие активных иммуносупрессивных механизмов первичный иммунитет у матери снижен, но после рождения ребенка и в связи с большим количеством эритроцитов ребенка в кровотоке матери, проникших в родах, и из-за снятия иммуносупрессии происходит активный синтез резус-антител. Они вступают в реакцию с резус-положительными эритроцитами плода, что ведет к их гемолизу. В результате развивается анемия, которая в свою очередь приводит к появлению очагов экстрамедуллярного кроветворения с последующей гепатоспленомегалией.
Появление и усиление желтухи при ГБН связаны с увеличением в крови новорожденного содержания непрямого билирубина. Возможность печени в отношении связывания непрямого билирубина в нетоксическую форму крайне ограничена, соответственно происходит накопление его в крови и тканях организма. Так непрямой билирубин не выводится из организма, то наступает нарушение процессов метаболизма, включая фосфорилирования. У плода нарушается белковообразовательная функция печени, наступает гипо- и диспротеинемия, которая приводит к изменению онкотического давлнения в плазме крови, повышается проницаемость сосудистой стенки. Нарастает отечность, сердечная недостаточность. Застой в большом круге кроообращения приводит к выпотеванию жидкости в брюшную и грудную полости- развивается анасарка. При разрушении эритроцитов у плода выделяется значительное количество ферментов тромбогенеза и фибринолиза. Под воздействием тромбопластических факторов у плода развивается ДВС- синдром, который усугубляет нарушение микроциркуляции в паренхиматозных органах. Тяжесть состояния плода возрастает с развитием гемической гипоксии вследствие снижения содержания фетального гемоглобина. Процесс иммунизации беременной женщины начинается с момента дифференциации резус- антигена в эритроцитах плода. Поскольку антигены системы Rh содержатся в крови плода с 9-10 недели, а групповые – с 5-6 , то при соответствующих условиях возможна ранняя сеснсибилизация организма матери, в результате чего в ее крови вырабатываются резус- антитела. Материнские антитела могут попадать к плоду и связываться с резус-антигеном, находящимся в липопротеидной оболочке эритроцитов, что в конечном итоге приводит к гемолизу эритроцитов. Этот механизм лежит в основе развития гемолитической болезни.

На степень выраженности иммунного конфликта влияет наличие экстрагенитальных заболеваний у матери. Усугубляет течение конфликта и патология второй половины беременности (ОПГ-гестозы).

**Клиника** **:**
**Отечная форма** - наиболее тяжелое проявление ГБН. Уже при рождении отмечается резкая бледность кожи, редко с иктеричным оттенком, и общий отек. Живот имеет бочкообразную форму и резко увеличен в объеме, выражены гепато- и спленомегалия, расширение границ сердца, приглушение сердечных тонов. Асцит значительный даже при отсутствии общего отека плода. Часто сразу после рождения развиваются расстройства дыхания из-за гипопластических легких или болезни гиалиновых мембран. Нередок геморрагический синдром.
Характерны гипопротеинемия, тяжелая анемия, нормобластоз, эритробластоз, тромбоцитопения. Анемия настолько тяжелая, что влечет за собой сердечную недостаточность. Одним из патогенетических факторов асцита, накопления жидкости в плевральной полости является снижение дренажной функции лимфатической системы. Нередко развиваются тяжелые неонатальные инфекции.
**Желтушная форма** - самая частая клиническая форма; она проявляется на 1-2-й день жизни ребенка. Отмечается желтуха, увеличиваются печень и селезенка, наблюдается пастозность тканей. Дети вялые, адинамичные, плохо сосут. Рефлексы снижены. Выражена анемия (уровень гемоглобина ниже 160 г/л), псевдолейкоцитоз, ретикулоцитоз, эритро- и нормобластоз. Ярким призраком является увеличенное содержание непрямого билирубина в крови (100-265-342 мкмоль/л и более). Моча темная, кал обычной окраски. В дальнейшем может наблюдаться повышенное содержание и прямого билирубина. Билирубиновая интоксикация характеризуется вялостью, срыгиваниями, рвотой, патологическим зеванием, снижением мышечного тонуса. Затем появляются классические признаки ядерной желтухи: мышечный гипертонус, ригидность затылочных мышц, опистотонус, резкий "мозговой" крик, гиперестезия, выбухание большого родничка, подергивание мышц, судороги, положительный симптом заходящего солнца, нистагм, апноэ и полная остановка дыхания. Через 2-3 недели состояние больного улучшается, однако в последующем выявляются признаки детского церебральной паралича (атетоз, хореоатетоз, параличи, парезы, задержка психофизического развития, глухота, дизартрия и др.)
**Анемическая форма** - наиболее доброкачественная, встречается в 10-15% случаев и проявляется бледностью, плохим аппетитом, вялостью, увеличением печени и селезенки, анемией, ретикулоцитозом, нормобластозом, умеренным повышением билирубина.

**Осложнения:**

Биллирубиновая энцефалопатия. Вероятность возрастает при гипоальбуминемии, сепсисе, ацидозе, гипогликемии, приеме сульфаниламидов. Основные показатели - масса при рождении, уровень непрямого билирубина.

##### Степени тяжести по уровню биллирубина (мкмоль/л):

* 50-70 - первая степень.
* 85-150 - вторая степень
* 170 и выше - 3 степень. 3 форма (5%).
Проявляется на 1-2 недели.

###### Риск энцефалопатии возрастает при наличии хотя бы одного пункта:

* масса менее 1000гр.
* по Апгар на 5-й минуте не более 3-х балов.
* рО2 ниже 40 мм. рт.ст. в течении 2-х часов.
* рН меньше 7,15 в течении 1-го часа
* Ректальная Т менее 35 в течение 4-х часов.
* Общий белок менее 4 гр% в 2х пробах сыворотки крови.
* есть гемолиз
* ухудшение состояния.

Поражение ЦНС легкой степени принято называть билирубиновой энцефалопатией, а более тяжелое - ядерной желтухой, которая встречается в 2,3%. перинатальных вскрытий. Основная роль в возникновении ядерной желтухи принадлежит ГБН и только в 20,4 % - другим заболеваниям (сепсис, резорбция массивных кровоизлияний, внутриутробные инфекции, родовая травма с кровоизлияниями и др.).

Отложения кристаллов практически нерастворимого в водных средах билирубина при данном заболевании обнаруживают не только в головном мозгу (палеокортекс, базальные ядра, субталамические ядра, продолговатый мозг, мозжечок), но и в стенке дыхательных путей, стенке желудочно-кишечного тракта, селезенке, почках, надпочечниках, семенных железах, костном мозгу. Это позволяет рассматривать билирубиновую энцефалопатию как проявление общей билирубиновой интоксикации организма. Здесь уместно было бы предположить, что нарушение собственно барьерной функции ГЭБ может являться следствием повреждения мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов билирубином, который относится к токсическим продуктам метаболизма. Спорным является вопрос о роли печени в нарушении проницаемости ГЭБ при гемолитической болезни. Наличие отчетливых морфологических изменений при нарушении детоксикационной роли печени впервые отметил Zammora (отек, вакуолизация, конечные разветвления астроцитарных отростков при экспериментальном выключении печени крыс из кровотока). Причиной билирубиновой интоксикации может быть дефект микросомальной ферментной системы гепатоцитов, катализирующей конъюгацию билирубина, а также конъюгацию различных иных субстанций алифатического, ароматического и/или стероидного ряда, способных тоже оказывать токсическое действие на организм.
Гипоксия предрасполагает к развитию БЭ в первую очередь из-за угнетения активности системы глюкоронил-трасферазы. Известно, что митохондрии мозга, равно как и других органов и тканей, содержат билирубиноксидантную систему, окисляющую в присутствии кислорода билирубин. В связи с тем, что процесс гипоксии вызывает повреждение митохондрий и инактивацию оксидаз, может нарушиться механизм окисления билирубина, попадающего в капиллярные субстанции. Этот механизм в норме "срабатывает" у новорожденных в случае достаточной ферментативной активности, тогда как гипоксия нарушает этот процесс. Сочетание желтухи с гипоксией особенно опасно из-за повышенной чувствительности нервных клеток к гипоксии, когда недостаток кислорода вызывает локальный тканевый ацидоз, который может существовать еще некоторое время после коррекции рН крови. В результате многочисленных исследований было установлено, что связанный с сывороточным альбумином билирубин в клетки мозга не проникает, однако следует отметить, что каждая молекула альбумина может связать две молекулы непрямого билирубина, но первую очень прочной связью, а вторую рыхло. Непрямой билирубин в кислой форме находится в рыхлой связи с альбумином и токсичен для мозга.
Установлено, что токсическое действие НБ связано с нарушением поглощения кислорода клеткой. НБ, обладая липофильностью, проявляет свою токсичность путем нарушения метаболических процессов внутри липидных структур мембран клеток.

Манифестные признаки поражения мозга на фоне тяжелой гемолитической желтухи проявляются нередко на 2-3-й день, при конъюгационной желтухе - на 6-й день. Наблюдаются общемозговые и локальные проявления. Нарастает гипотония мышц, угнетаются физиологические рефлексы. У некоторых детей синдрому угнетения ЦНС предшествует период повышенной нервно-рефлекторной возбудимости: ребенок становится беспокойным, появляются срыгивание, тремор подбородка и верхних конечностей, нарастает мышечная дистония с постепенным переходом к гипотонии, адинамии, гипо- или арефлексии. По мере ухудшения состояния ребенок перестает сосать, начинает терять массу тела. Характерным является симптом Греффе (как показатель внутричерепной гипертензии) и исчезновение рефлекса Моро. При дальнейшем ухудшении состояния клиническая картина дополняется общемозговыми симптомами вследствие нарастания отека мозга. На фоне адинамии, угнетения ЦНС появляются "мозговой крик", гиперестезия, тремор, генерализованные клонические или клонико-тонические судороги, приступы цианоза, апноэ, нарушение ритма сердечной деятельности (тахи-, брадикардия, экстрасистолия), нарушение периферического кровообращения и терморегуляции. Наблюдается очаговая симптоматика: косоглазие, нистагм, "мутный взгляд", симптомы "заходящего солнца" и спонтанно-орального автоматизма, "беспокойство" языка. Как правило, снижается или отсутствует реакция на звук.
Состояние новорожденных очень тяжелое, вследствие угнетения церебральных и, отчасти, стволовых структур с нарушением функции жизненно важных органов. Отмечается глубокое угнетение физиологических рефлексов. Тяжесть состояния новорожденных максимально проявляется на 2-4-й дни жизни, и нередко заболевание заканчивается летальным исходом. При благоприятном течении заболевания состояние новорожденных стабилизируется. Об этом свидетельствует появление сосательного рефлекса у большинства новорожденных к 7-8-му дню жизни, у остальных - позднее. Отсутствие сосательного рефлекса в течение периода новорожденности свидетельствует о тяжелом неврологическом прогнозе.
Своеобразные особенности наблюдаются у больных в эмоционально-волевой сфере. В раннем возрасте у многих детей отмечаются повышенная эмоциональная лабильность и возбудимость, в подростковом - черты психопатогенного патологического формирования личности дефицитарного типа со склонностью к паранойяльной настроенности.
В клинической картине БЭ можно выделить несколько ведущих неврологических синдромов: синдром вегетовисцеральных расстройств с ликворной гипертензией, судорожный синдром, синдром двигательных нарушений и задержки психического развития. Как правило, у каждого больного отмечается сочетание нескольких синдромов, но у всех без исключения больных имеется синдром двигательных нарушений, что обусловлено вовлечением в процесс пирамидной и экстрапирамидной систем.

**Диагностика**. В настоящее время, ведущее место в диагностике, оценке степени тяжести и лечении ГБ плода занимают инвазивные внутриматочные процедуры, проводимые под ультразвуковым (УЗ) контролем. Такие процедуры, как амниоцентез с целью спектрофотометрии околоплодных вод и пункция сосудов пуповины плода для получения его крови и оценки ее показателей в сочетании с данными анамнеза беременной и УЗ-обследования состояния плода в динамике, дают возможность прогнозировать исход беременности для плода и выбрать тактику ведения, а при необходимости и метод лечения плода. Показаниями к кордоцентезу C.Weiner, K.Nikolaides считают наличие неполных антирезус-антител, отягощенный акушерский анамнез (рождение детей с гемолитической болезнью) оптическая плотность билирубина (ОПБ) в околоплодных водах более 0,2, увеличение живота плода по данным ультразвукового исследования, асцит, анасарку плода.
Кордоцентез возможно расценить как альтернативу рутинному диагностическому амниоцентезу, так как он обеспечивает точное определение показателей гематокрита плода, количества ретикулоцитов, группы крови, резус-фактора и прямой пробы Кумбса. Кроме того, показатели ОПБ в околоплодных водах в 21% случаев дали ложноотрицательные результаты, в то время как исследование крови плода позволило правильно диагностировать гемолитическую болезнь плода (ГБП) в 100% наблюдений.
**Лечение**
Предпочтительным методом лечения тяжелых форм ГБ плода до 32-й недели беременности являются внутриматочные переливания ему донорской крови, проводимые внутрибрюшинно или, что более эффективно, в сосуды пуповины. Объективная оценка осложнений, возникающих в связи с проведением внутриматочных вмешательств на плоде, затруднена в связи с тем, что эти операции проводят лишь при тяжелых осложнениях беременности и нарушениях состояния плода. Уровень перинатальных потерь во многом зависит от показаний к кордоцентезу. При этом следует учитывать внутриутробное страдание части плодов к моменту исследования, что и без проведения пункции пуповины может привести к их внутриутробной гибели. В настоящее время остается недостаточно изученным вопрос о влиянии внутриматочных диагностических вмешательств на развитие и состояние плода, в частности о его компенсаторно-приспособительных реакциях в ответ на проведение кордоцентеза и извлечение его крови в различные сроки беременности. Рядом авторов проведены допплерометрические исследования кровотока в артерии пуповины, аорте, мозговой артерии плода и маточных артериях у женщин, а также скорости мочеобразования плодов до и после проведения диагностического кордоцентеза в период от 18 до 37 недель беременности. Производили забор 2-3 мл крови плода, что составляет в зависимости от срока беременности от 1 до 10% общего фетоплацентарного объема крови. При проведении кордоцентеза до 30-й недели беременности выявлено достоверное снижение индексов периферического сопротивления кровотоку в артерии пуповины, их повышение в аорте. При кордоцентезе до 25-й недели беременности снижение индексов периферического сопротивления кровотоку в средней мозговой артерии сочеталось с уменьшением мочепродукции плода. Влияния кордоцентеза на частоту сердечных сокращений и показатели кровотока в маточных артериях не выявлено. Изменения гемодинамики и мочеобразования у плода после вмешательства во втором триместре беременности, вероятно, в большей степени связаны с кровопотерей и могут рассматриваться как адаптивные реакции на комплексное стрессорное воздействие. Осложнения считаются связанными непосредственно с внутриматочными переливаниями крови, если они возникают в течение 48 часов после операции.
Наиболее часто осложнения у плода бывают связаны с травматизацией его жизненно важных органов и крупных сосудов, тромбозом пупочной вены, тромбоэмболией a.axillaris, у новорожденных с отечной формой ГБП и острой гипоксией у плодов после трансфузии.
В последние годы значительное развитие получили новые методы удаления из организма проникших в него ксенобиотиков или образовавшихся эндотоксинов в период их циркуляции в жидкостных средах. Некоторый эффект имели сорбционные методы детоксикации и, в частности, экстракорпоральная гемосорбция (ГС). Вместе с тем широкому внедрению ГС в клиническую неонатологию препятствует ряд нерешенных вопросов. Значительный успех имеет широкое профилактическое применение анти-Rh-иммуноглобулина у женщин с Rh-отрицательной кровью после первых родов, переливания крови без учета резус-фактора и оперативных вмешательств.
Фототерапия является наиболее широко используемым методом лечения гипербилирубинемий различной этиологии у новорожденных. Билирубин под воздействием света превращается в структурный и конфигурированный водорастворимый изомер, который выводится из организма без конъюгации в печени. Формация ламирубина, возможно, является наиболее важным шагом в снижении уровня билирубина у детей, получавших фототерапию. Существуют противопоказания для проведения фототерапии: значительное повышение конъюгированного билирубина или наличие в анамнезе светочувствительной порфирии. При проведении операции ОЗПК могут иметь место следующие осложнения: 1) внезапная остановка сердечной деятельности (синкопе) в связи с перегрузкой правого сердца; 2) гипокальциемия; 3) тромбоцитопения (вторично возникшее уменьшение количества тромбоцитов при использовании консервированной крови); 4) гиперкалиемия (вторично возникшая из-за более высокого уровня калия в переливаемой крови); 5) гиповолемия (если переливание крови неадекватно); 6) снижение транспорта кислорода (если используется кровь сроком давности более 5-7 дней); 7) тромбоз пупочной вены; 8) абсцесс печени.

В комплексной терапии большое значение имеет адекватное назначение инфузионной терапии, методика которой основана на принципе гемодилюции. Учитывая высокий риск инфицирования при введении растворов через пуповинный катетер, показано проведение антибактериальной терапии. В последние годы особое внимание исследователей привлекли дикарбоновые аминокислоты и их амиды - соединения, играющие важную роль в процессах межуточного обмена. Эти соединения принимают участие в синтезе аминокислот, мочевины, в процессах биосинтеза белка и нуклеиновых кислот, в связывании и транспорте аммиака, детоксикации различных продуктов метаболизма, влияют на окислительные процессы в тканях, являясь субстратами цикла трикарбоновых кислот. Поэтому дикарбоновые аминокислоты и глутамин используются в клинике как гепатопротекторы.

**Список литературы:**

1. Акушерство под редакцией Бодяжина В.И.
2. Акушерство под редакцией Э.К. Айламазяна
3. Русский Медицинский Сервер, статья: Гемолитическая болезнь новорожденных,Лейла ТИМОФЕЕВА, кандидат медицинских наук.
4. Ресурсы Интернет. Сайты:
* [www.pedklin.ru/](http://www.pedklin.ru/)
* [www.med2000.ru](http://www.med2000.ru)/
* [www.materinstvo.ru](http://www.materinstvo.ru)/
* www.mama.ru/