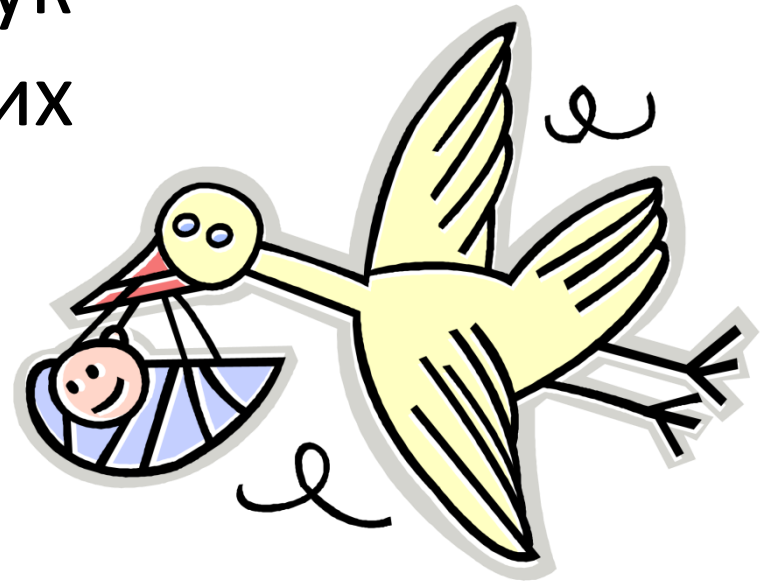


Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН)

кандидат медицинских наук
доцент 1-й кафедры детских
болезней
А.К. Ткаченко

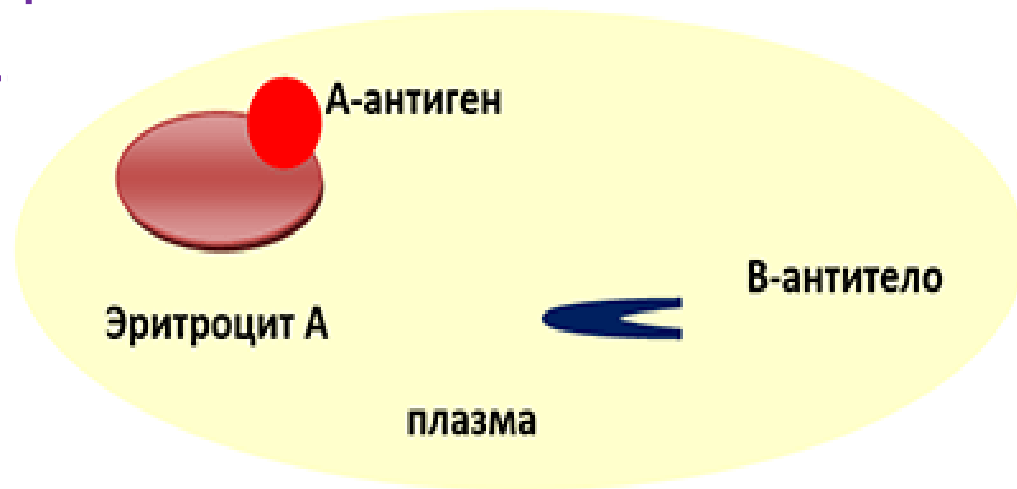


ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (ГБПиН) - врожденное заболевание плода и новорожденного, возникающее внутриутробно или в первые часы, либо дни жизни, обусловленное **изоиммунологической** несовместимостью крови плода и матери по **эритроцитарным антигенам**

- **Частота:** 3-6%
- **Летальность:** 2,5%
- **Смертность:** 0,01-0,02‰

- ✓ В **V-VI в.** до н.э. впервые в трудах Гиппократата упоминается ГБПиН
- ✓ В **1609 г.** впервые описано заболевание
- ✓ В **1950 г.** установлена основная причина ГБПиН

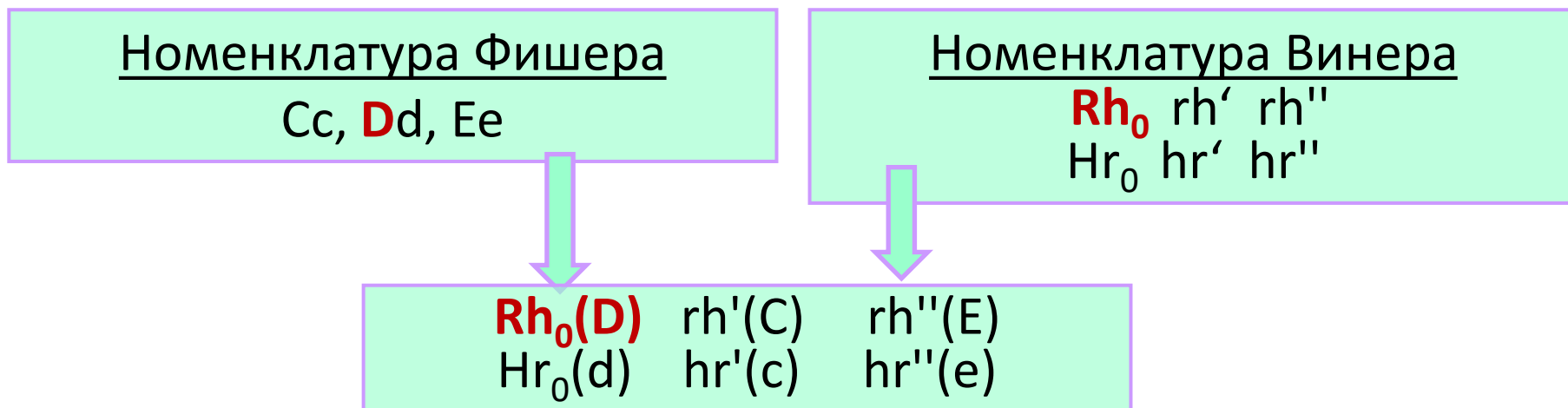


- На сегодняшний день известно **30** основных генетических эритроцитарных систем, объединяющих более **500** антигенов эритроцитов
- Большинство случаев (**95%**) развитие ГБПиН обусловлено несовместимостью крови плода и матери по эритроцитарным антигенам системы «Резус» и его подтипам, системы «**ABO**» и редким антигенным системам (**5%**) – «**MNS**», «**P**», «**Kell**» (4,5%), «**Kidd**», «**Duffy**» и др
- Эритроциты плода регулярно обнаруживаются в кровотоке матери с **16-18** недель беременности, но их общее количество не превышает более **0,1-0,2 мл**

Перечень систем антигенов эритроцитов			
Название системы	ISBT символ системы	Номер системы	Количество антигенов в системе
ABO	ABO	001	4
MNS	MNS	002	43
P	P1	003	1
Rh	RH	004	48
Lutheran	LU	005	19
Kell	KEL	006	24
Lewis	LE	007	6
Duffy	FY	008	6
Kidd	JK	009	3
Diego	DI	010	21

Резус-система

Резус-система была открыта в **1940 г.** Карлом Ландштейнером и Александром Винером, Фишером и Рейсом. Резус-система состоит из **55 антигенов**, но клинически значимыми являются **6 антигенов**, связанные по 3 на хромосоме



- Условно принято, что именно **D(Rh₀)-антиген** (липопротеин) определяет принадлежность крови к резус-положительной и обладает выраженной изоантигенной активностью
- Резус-система кодируется 2-я парами генов, расположенных на 1-й хромосоме

Резус-система

- Дифференцировка D (C,E) – антигенов у плода начинается **в 5-6 недель** внутриутробного развития
- К **5-6 месяцу** внутриутробного развития антигенная активность D-антигена становится очень выраженной по сравнению с C и E антигенами
- D-антиген, как и другие (C,E), находится на **внутренней** поверхности мембраны эритроцитов
- D,C, E -антигены **не содержатся** в других органах и тканях и **не имеют** к себе естественных антител
- Гены системы – резус могут находиться в **гомозиготном** варианте наследования **DD (44%)** и **гетерозиготном Dd (56%)**
- В **гомозиготном** варианте ген-D доминирует над геном-d, в **гетерозиготном** – ген-D утрачивает свое доминирование

Резус-система

- Если мужчина резус-положительный **гомозиготный (DD)** в браке с резус-отрицательной женщиной **(dd)** все дети будут Rh-положительные **(Dd)**
- В **гетерозиготном (Dd)** варианте: 50% вероятности рождения детей Rh-положительными **(Dd)** или Rh-отрицательными **(dd)**
- Если оба родителя Rh-положительные **гетерозиготные (Dd)**, в 25% случаев вероятность рождения у них Rh-отрицательных детей **(dd)**

Резус-фактор матери ↓	Резус-фактор отца →		
	Rh+ (DD)	Rh+ (Dd)	Rh- (dd)
Rh+ (DD)	Rh+ (DD) - 100%	Rh+ (DD) - 50% Rh+ (Dd) - 50%	Rh+ (Dd) - 100%
Rh+ (Dd)	Rh+ (DD) - 50% Rh+ (Dd) - 50%	Rh+ (DD) - 25% Rh+ (Dd) - 50% Rh- (dd) - 25%	Rh+ (Dd) - 50% Rh- (dd) - 50%
Rh- (dd)	Rh+ (Dd) - 100%	Rh+ (Dd) - 50% Rh- (dd) - 50%	Rh- (dd) - 100%

Резус-система

Необходимо помнить, что изоантигенной активностью обладает не только D-антиген, но и C, E-антигены, которые могут также привести к развитию данного заболевания

ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АНТИГЕНОВ Rh-СИСТЕМЫ

D – 85%

C – 70%

E – 30%

No Rh antigen



Rh - ve
red blood cell

Rh antigen



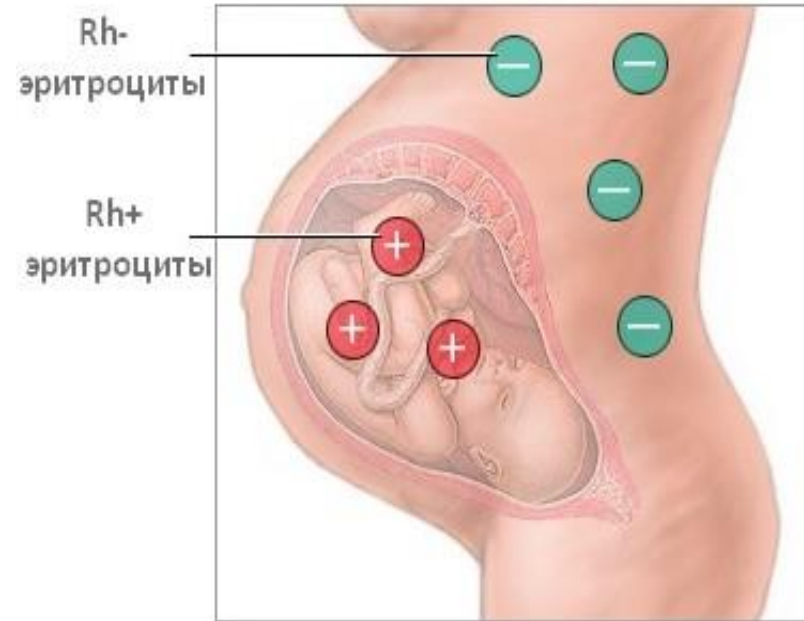
Rh + ve
red blood cell

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГБПИН ПО Rh-СИСТЕМЕ

Причиной развития ГБПИН, является резус-отрицательная мать и резус-положительный плод

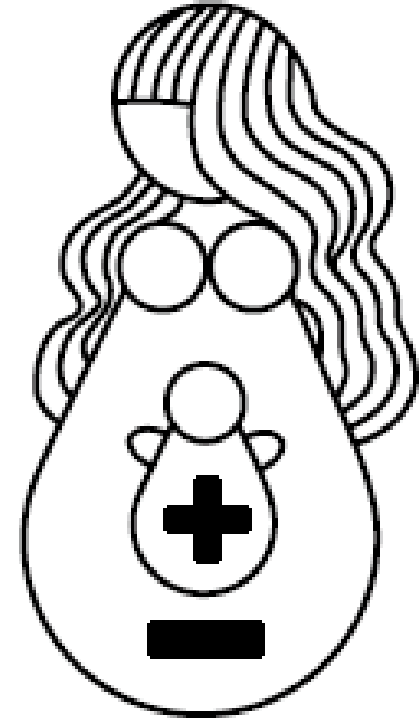
Факторами риска развития ГБПИН, обуславливающие сенсбилизацию организма женщины являются:

- Аборты
- Выкидыши
- Последующие беременности и роды Rh-положительным плодом
- Гемотрансфузии, кровотечения при предыдущих беременностях
- Пересадка органов и тканей
- Инвазивные процедуры при предыдущих беременностях
- Проявление ГБПИН у предыдущих детей



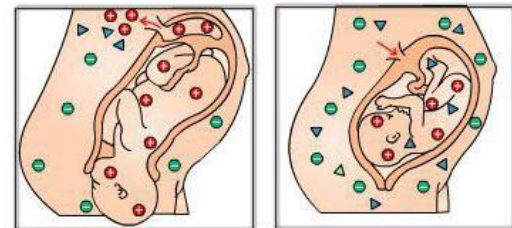
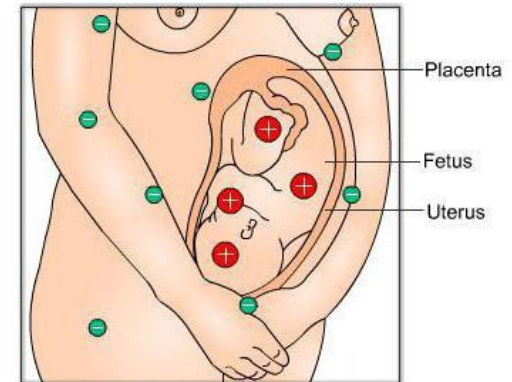
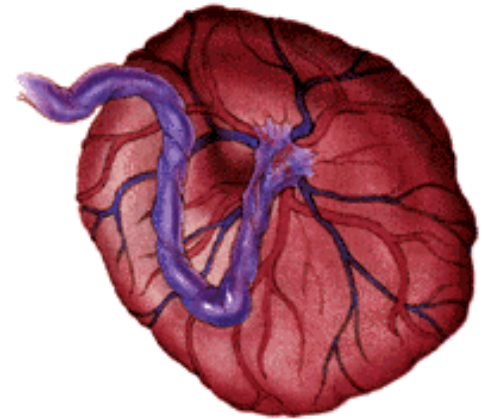
ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГБПИН ПО Rh-СИСТЕМЕ

- Вероятность развития конфликта при 1-й беременности **несенсибилизированной** женщины составляет **1 – 1,5%**
- После родов, у Rh- отрицательных женщин, родивших Rh- положительного ребенка, сенсibilизация развивается в **10-15%** случаев
- При каждой последующей беременности Rh- положительным плодом вероятность развития заболевания возрастает на **8-10%**
- Частота встречаемости резус-несовместимости матери и плода составляет 9 – 13%, а ГБПИН развивается у **1:20-25** новорожденных, рожденных резус-отрицательными матерями



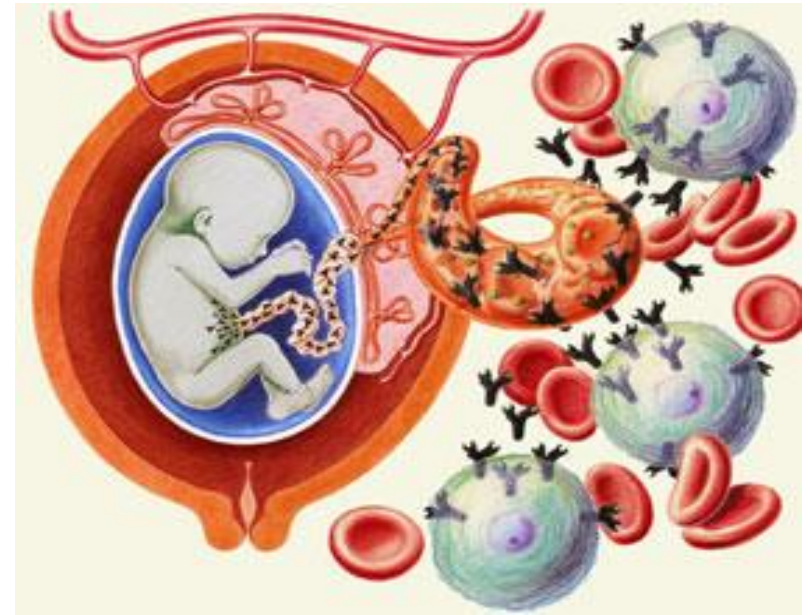
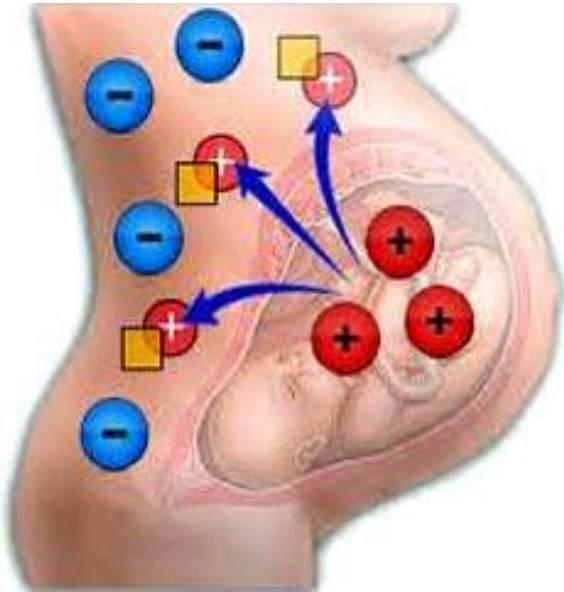
Защитные механизмы в развитии конфликта по Rh-системе

- **Плацента** за время беременности в норме пропускает **не более 0,1-0,2 мл** плодовой крови. Для сенсбилизации необходимо около **0,5-5мл** плодовой крови. Усиленное поступление плодовых Er к матери происходит с 37 недель, во время родов, при отслойке плаценты – от 3-4 до 10мл
- **Сопутствующая групповая несовместимость** (двойной конфликт) – риск развития заболевания снижается до **30%**, в силу **блокирования Er плода естественными групповыми материнскими антителами** (α,β агглютинины – IgM)
- Если **Rh-отрицательная женщина, родилась от гетерозиготной Rh-положительной матери** (организм женщины обладает **относительной толерантностью к D-антигену плода**)



Защитные механизмы в развитии конфликта по Rh-системе

- Если отец ребенка является гетерозиготным риск развития заболевания снижается в 2-4 раза в следствии снижения изоиммунной активности D-антигена плода и 50% вероятности, что плод Rh-отрицательный
- Иммуносупрессивное состояние женщины во время беременности
- 20-35% Rh-отрицательных людей, вообще не способны к ответу на D-антиген




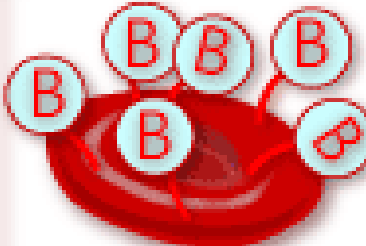

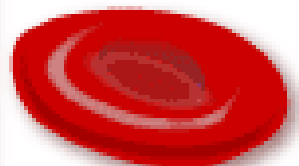
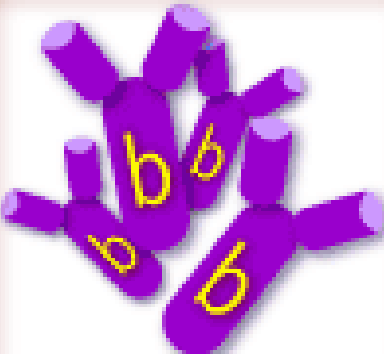

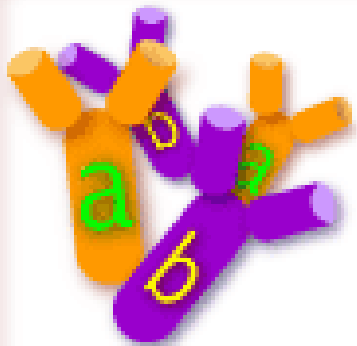
ABO-система

В 1900г. **Карлом Ландштейнером** было установлено, что человек имеет **IV** группы крови

- Группы крови наследуются по трем аллельным генам **O, A, B**. Ген **A** доминирует над генами **O** и **B**, ген **B** доминирует над геном **O** (**A>B>O**)
- Групповые антигены находятся на **наружной** поверхности мембраны эритроцита
- Дифференцировка групповых антигенов у плода начинается **на 5 – 6 неделях** гестации
- Антигены **A** и **B** находятся не только на наружной поверхности мембраны эритроцитов, но и **во всех тканях** плода, новорожденного, **околоплодных водах, амниотической оболочке** плаценты

ABO-система

The ABO Blood System

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 <p>A agglutinogens only</p>	 <p>B agglutinogens only</p>	 <p>A and B agglutinogens</p>	 <p>No agglutinogens</p>
Plasma Antibodies (phenotype)	 <p>b agglutinin only</p>	 <p>a agglutinin only</p>	<p>NONE.</p> <p>No agglutinin</p>	 <p>a and b agglutinin</p>

ABO-система

- Люди с O(I) группой крови имеются **естественные антитела**, представленные изогемагглютинаинами (α и β -класс **IgM**), которые способны блокировать антигены A(II) и B(III)

Вероятность развития конфликта при групповой несовместимости составляет **5 (10-12) %**

- Конфликт наиболее чаще развивается при **O(I)** группе крови матери и **A(II)** или **B(III)** группах крови плода и новорожденного
- Чаще **(70%)** конфликт развивается при **A(II)** группе крови, т.к. антиген – A обладает высокой антигенной активностью и большинство людей имеют A(II) группу крови (до 70%) антитела– α , образуются в большем количестве нежели β -антитела, кроме того, они имеют в 5 раз меньшую молекулярную массу.
- Конфликт при **B(III)** группе крови протекает тяжелее нежели при **A(II)**

РАЗЛИЧАЮТ 2 ТИПА ГРУППОВЫХ АНТИТЕЛ

1-й – естественные

α и β агглютинины-класса **IgM**
– наследственно обусловленные, имеют высокомолекулярную массу, **не проходят через плаценту**, но 5% из них являются гемолизинами, обладающие свойствами IgG

2-й – иммунные

α и β агглютинины-класса **IgG**.
Данный тип антител образуется вследствие:

- **скрытой сенсibilизации**, которая происходит у женщины до наступления беременности (вакцинация, употребление в пищу животных белков, инфекционные заболевания, кишечные бактерии)
- **во время беременности** плодовыми эритроцитарными антигенами А или В

ABO-система

Конфликт по **ABO-системе** протекает более **легко**, чем при **Rh-несовместимости**, что обусловлено следующими защитными механизмами:

- Для сенсibilизации организм беременной женщины требуется **большой объем плодовой крови**, нежели при Rh – конфликте
- Антигены А и В содержатся **не только на эритроцитах**, но и в околоплодных водах, плаценте, тканях плода, что способствует нейтрализации материнских антител
- **Блокада фетальных эритроцитов**, попавших в организм беременной женщины, собственными естественными антителами- изогемагглютинами (α, β - IgM)

ПАТОГЕНЕЗ ГБПиН

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного относится ко **II типу** иммунологических реакций (**цитотоксическому**)

Выделяют **3 стадии** иммунологической реакции:

I. Иммунологическая стадия

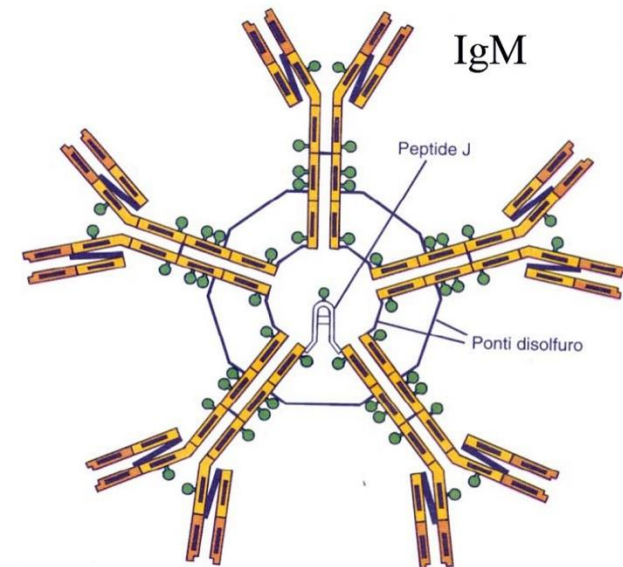
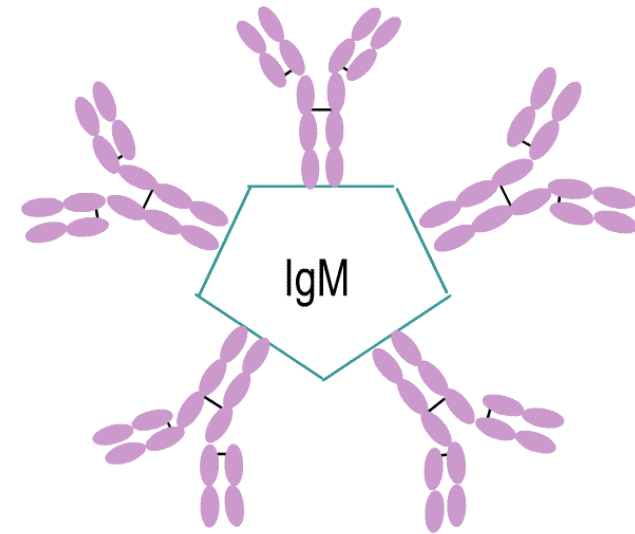
Вследствие **первичной сенсibilизации матери**, обусловленной резус или АВО-несовместимостью, происходит:

- образование антител класса **IgM** (**первичный** иммунный ответ)
- при продолжающейся сенсibilизации образуются антитела класса **IgG** (**вторичный** иммунный ответ, подклассы IgG_1 IgG_2 IgG_3 IgG_4) и **IgM**, которые доминируют над IgM, при последующих беременностях идет образование одновременно двух классов антител **IgG** и **IgM**

Характеристика антител

IgM – анти-резус, АВО-антитела

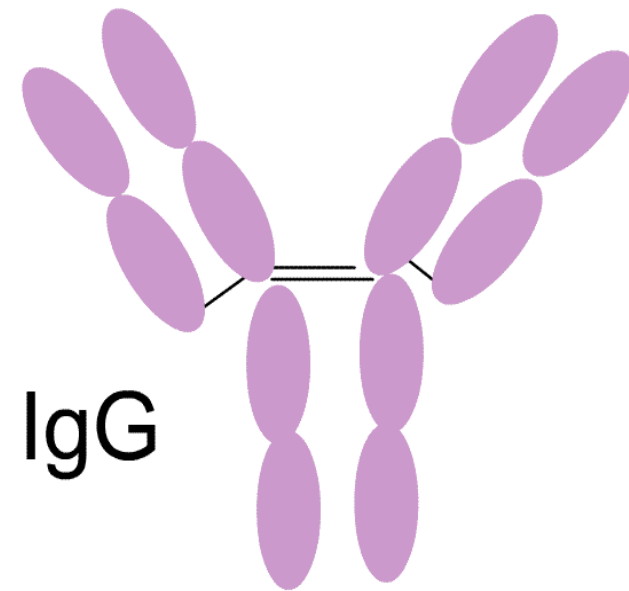
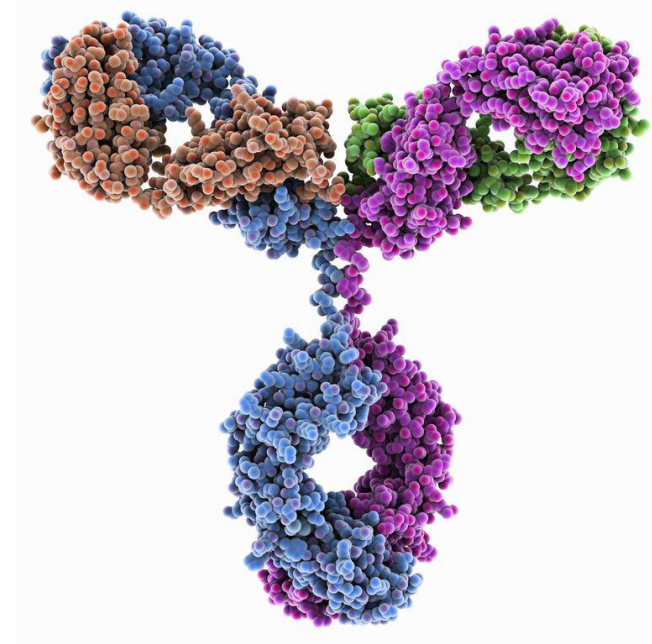
- Полные
- Бивалентные
- Высокомолекулярные (900000 D)
- **Не проникают** через плацентарный барьер
- Способны в солевой среде **агглютинировать, преципитировать и связывать комплемент**



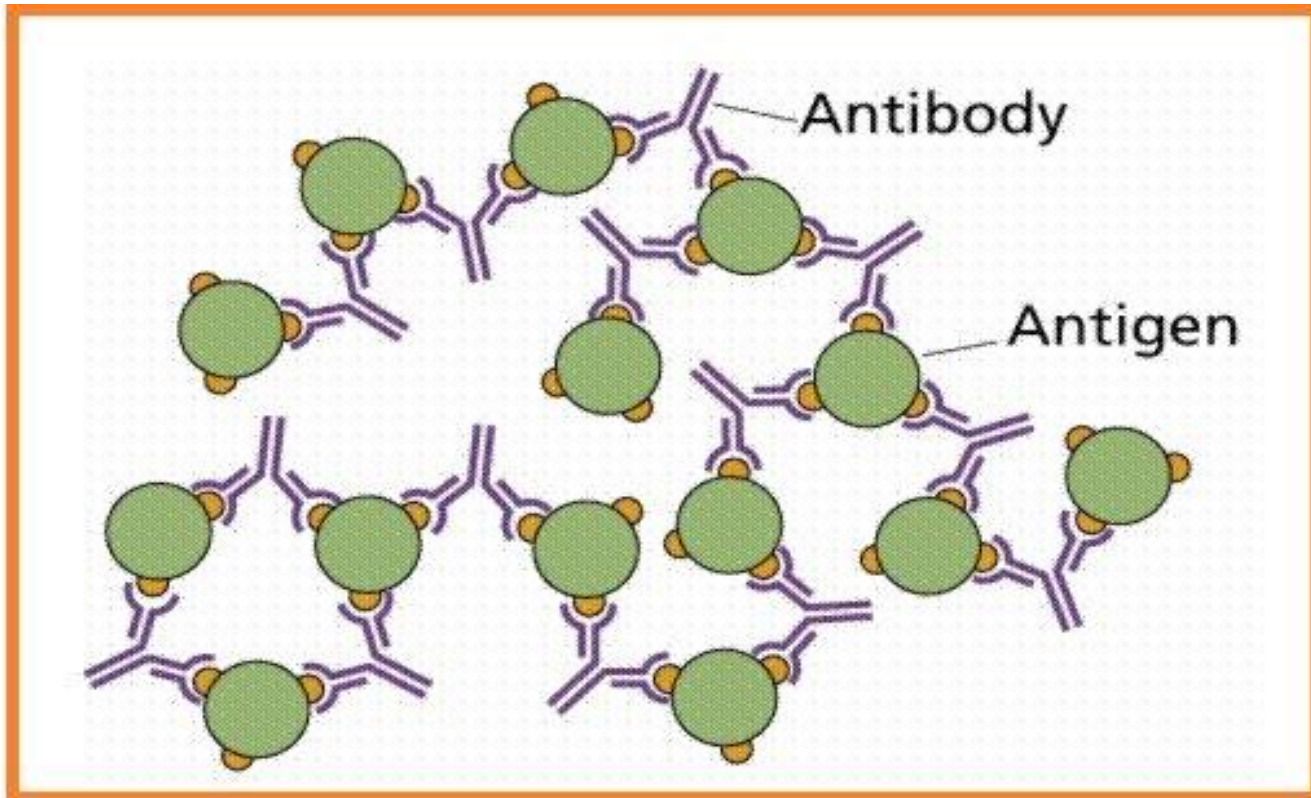
Характеристика антител

IgG гипериммунные анти-резус, АВО-антитела (подклассы **IgG₁** **IgG₂** **IgG₃** **IgG₄**)

- Неполные
- Одновалентные
- Низкомолекулярные
- Свободно **проходят** через плаценту, попадая в организм плода
- Не способны агглютинировать в солевой среде
- Умеренно агглютинируют в коллоидной среде



- Подклассы **IgG₁** **IgG₃** обладают гемолитической активностью, способны к активации комплемента, вызывать гемолиз Er, являясь основными в развитии ГБПиН
- Длительность циркуляции их в крови матери в послеродовом периоде **до 3-4 недель**



II. Патохимическая стадия

Направлена на удаление иммунных комплексов

Образовавшиеся иммунные комплексы **активируют фагоцитарную активность:**

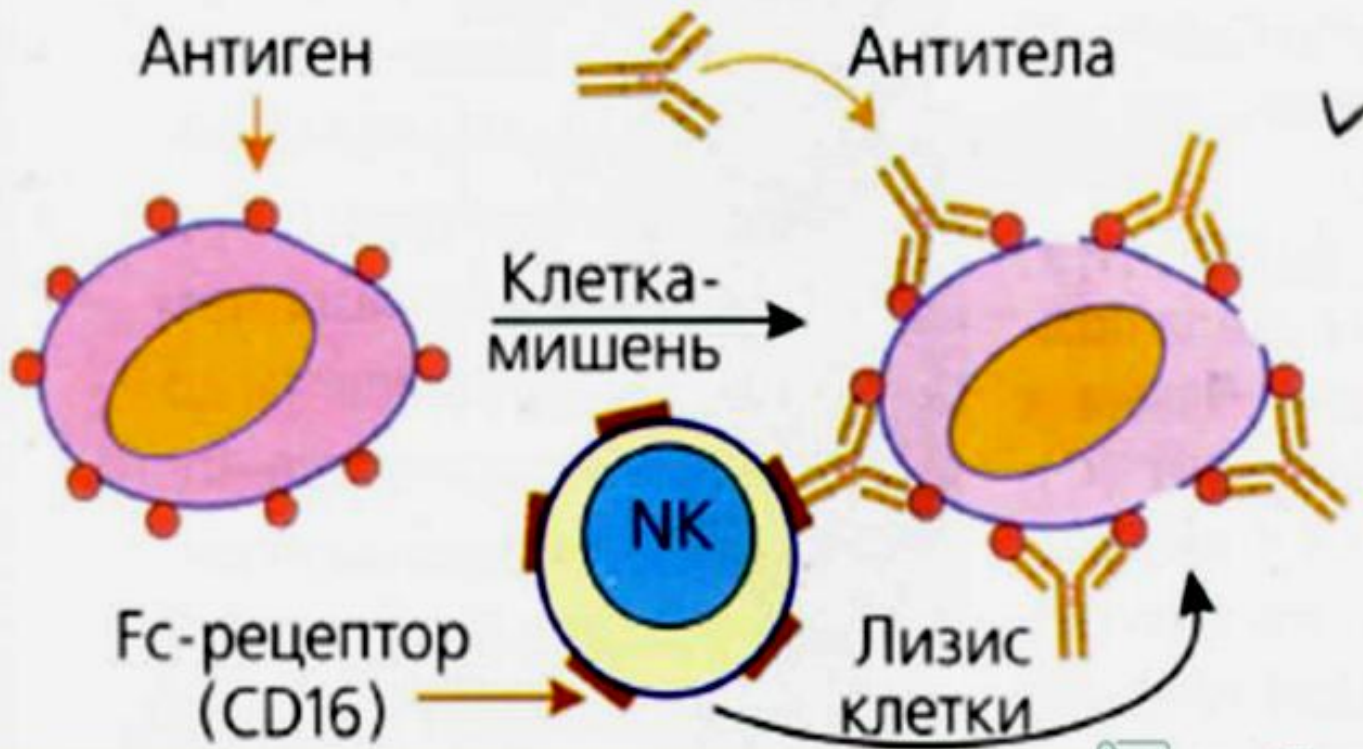
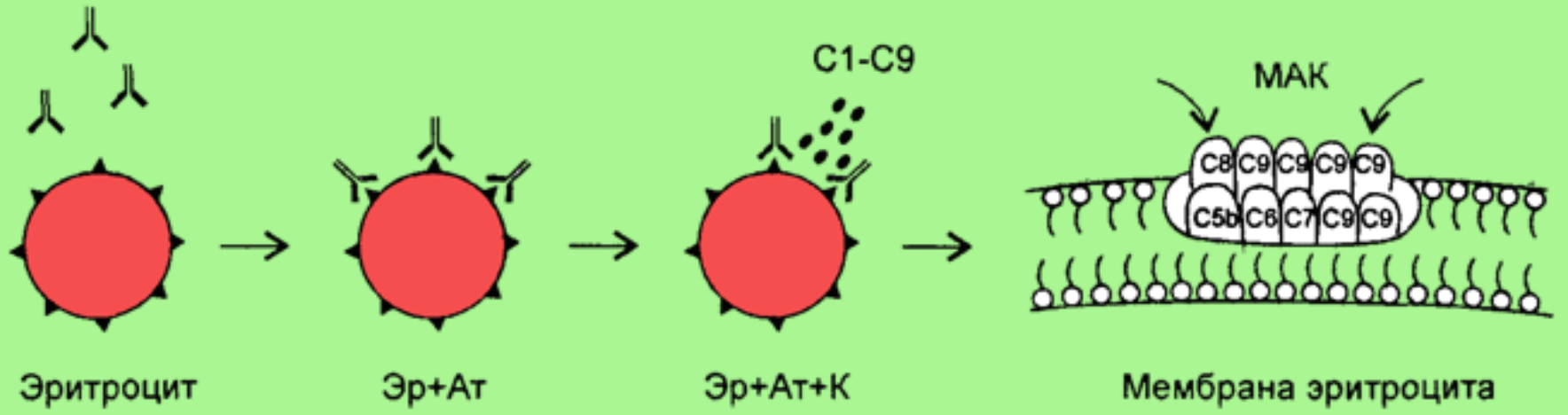
- Макрофагов, моноцитов, нейтрофилов с образованием ИЛ
- Систему комплемента с образованием C3, C5



Это ведет к **лизису** образовавшихся **иммунных комплексов** АГ(Er)-АТ(IgG)

Кроме того, в уничтожении иммунных комплексов принимают участие **НК-клетки** (естественные киллеры). Наряду с активацией выше указанных факторов защиты, происходит повышенное образование **цитотоксических Т-лимфоцитов**

Антиэритроцитарные антитела IgG, IgM



III. Патолофизиологическая стадия

Последствия иммунного повреждения, которые зависят от:

- Проницаемости плаценты
- Времени воздействия на плод
- Длительности воздействия на плод
- Количества и степени повреждающего действия антител
- Реактивности плода и его компенсаторных механизмов



КЛАССИФИКАЦИЯ ГБПИН

Клиническая (Л.С. Персианинова и Г.М. Савельевой)

От вида иммунологической
несовместимости

- По системе резус
- По системе АВО
- По антигенам других систем



Клинико-морфологические формы

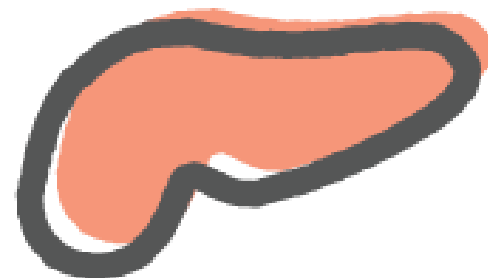
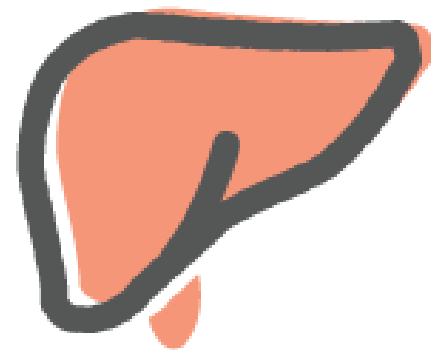
- Внутриутробная смерть плода с мацерацией.
- Отечная – 2%
- Желтушная – 90%
- Анемическая – 10-20%

По степени тяжести

- Легкая – 50%
- Средней тяжести – 25-30%
- Тяжелое – 20-30%

Осложнения

- ДВС-синдром
- Кардиопатия
- Билирубиновая энцефалопатия
- Гипогликемия
- Синдром сгущения желчи
- ОПН



МКБ X пересмотра

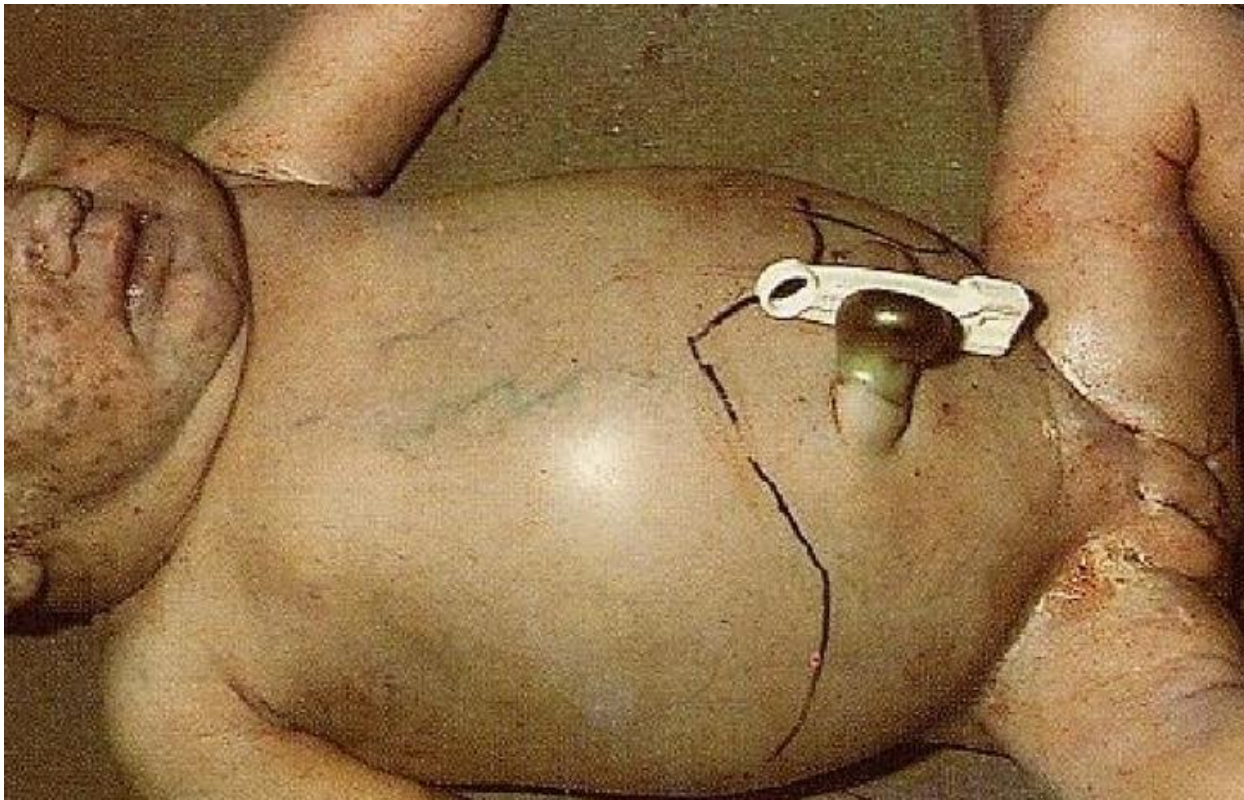
P55 ГБПиН

P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного

P55.1 ABO-изоиммунизация плода и новорожденного

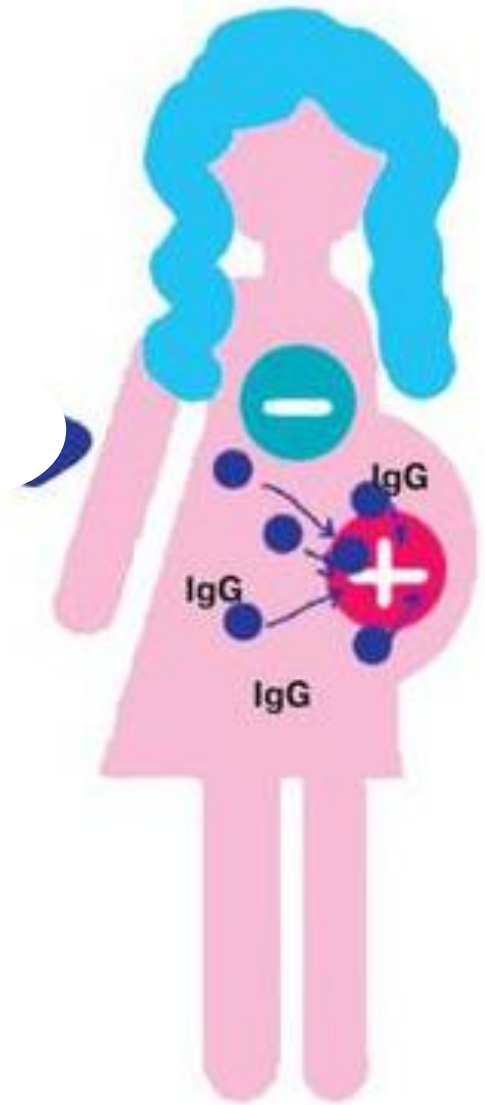
P56 Водянка плода, обусловленная ГБПиН

P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией

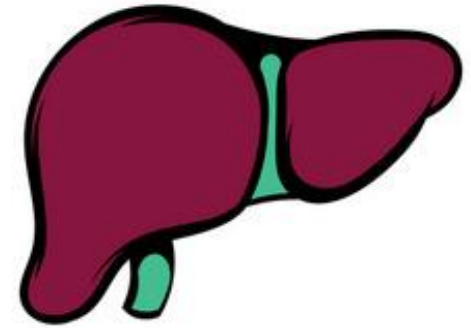


ВОДЯНКА ПЛОДА

- Возникает в сроке гестации **20-29 недель**
- Наиболее характерна для **резус-конфликта** и редко при групповой несовместимости
- Развивается при длительном воздействии большого количества **антител** на незрелый плод
- Характерен **внутрисосудистый гемолиз** эритроцитов



Патогенез



А. Гипербилирубинемия

- Вследствие гемолиза эритроцитов
- Образовавшийся **НБ** у плода выводится через плаценту, что обуславливает отсутствие желтухи при рождении

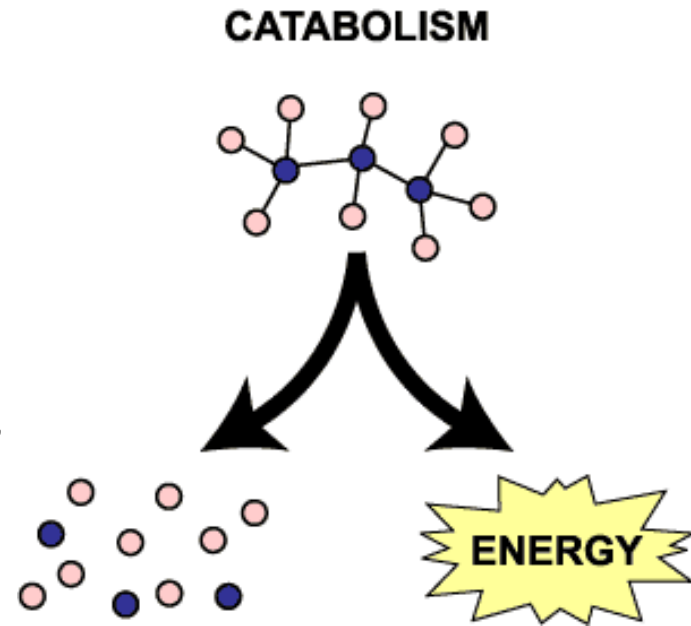
Б. Гемолитическая анемия

- Вследствие гемолиза эритроцитов
- Активация экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке, с выбросом в кровяное русло плода **незрелых форм эритроцитов** (ретикулоцитов и нормобластов)
- **Увеличение печени (СДР** - врожденная простая вторичная гипоплазия легких) и **селезенки**

В. Гемическая гипоксия

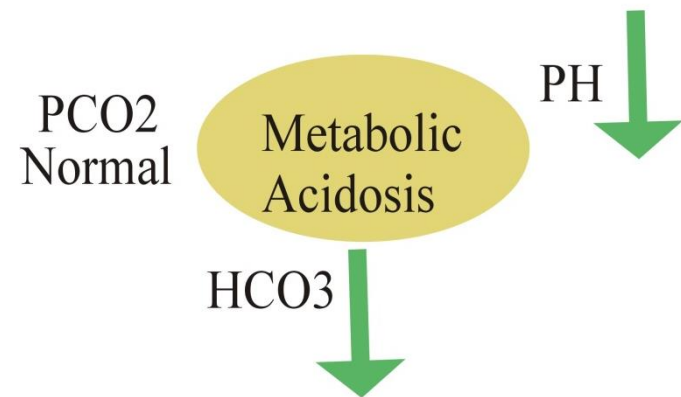
Вследствие гемолитической анемии

- **Катаболическая направленность** обменных процессов (повышенное образование креатинина, мочевины, мочевой кислоты)
- Нарушается **углеводный обмен** и **процессы метаболизма** с развитием лактат и метаболического ацидоза и



Г. Развитие ССВО асептического характера

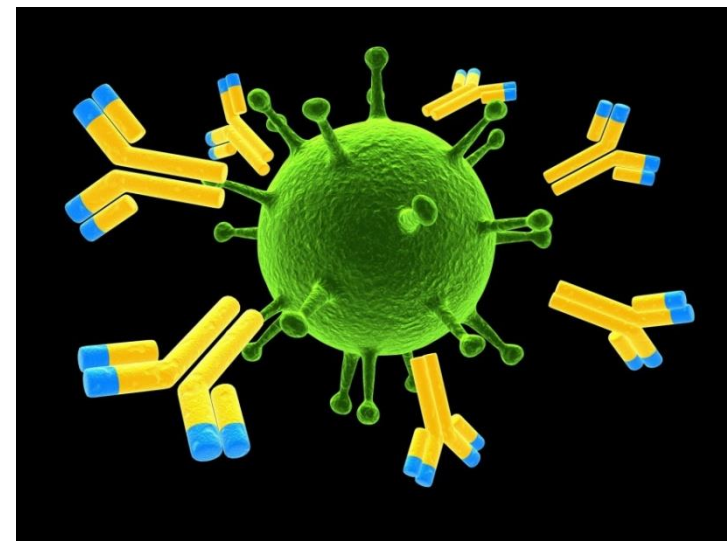
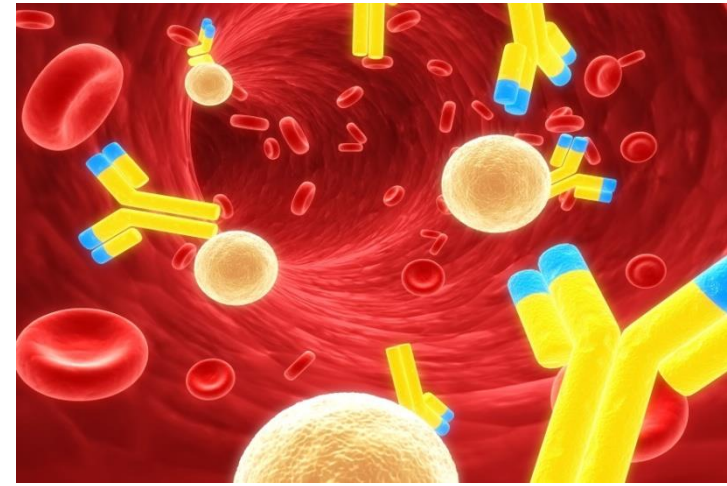
в следствии воздействия антител, иммунных комплексов на моноциты, макрофаги, нейтрофилы с образованием **ИЛ**



Д. Повреждающее воздействие на сосудистую стенку антителами, иммунными комплексами, провоспалительными цитокинами и метаболического ацидоза

Приводит к:

- Выходу иммунных комплексов, антител, цитокинов, продуктов катаболизма из кровяного русла в интерстиций
- Их оседанию на органах (печень, сердце, почки, селезенка) и тканях с нарушением их функции



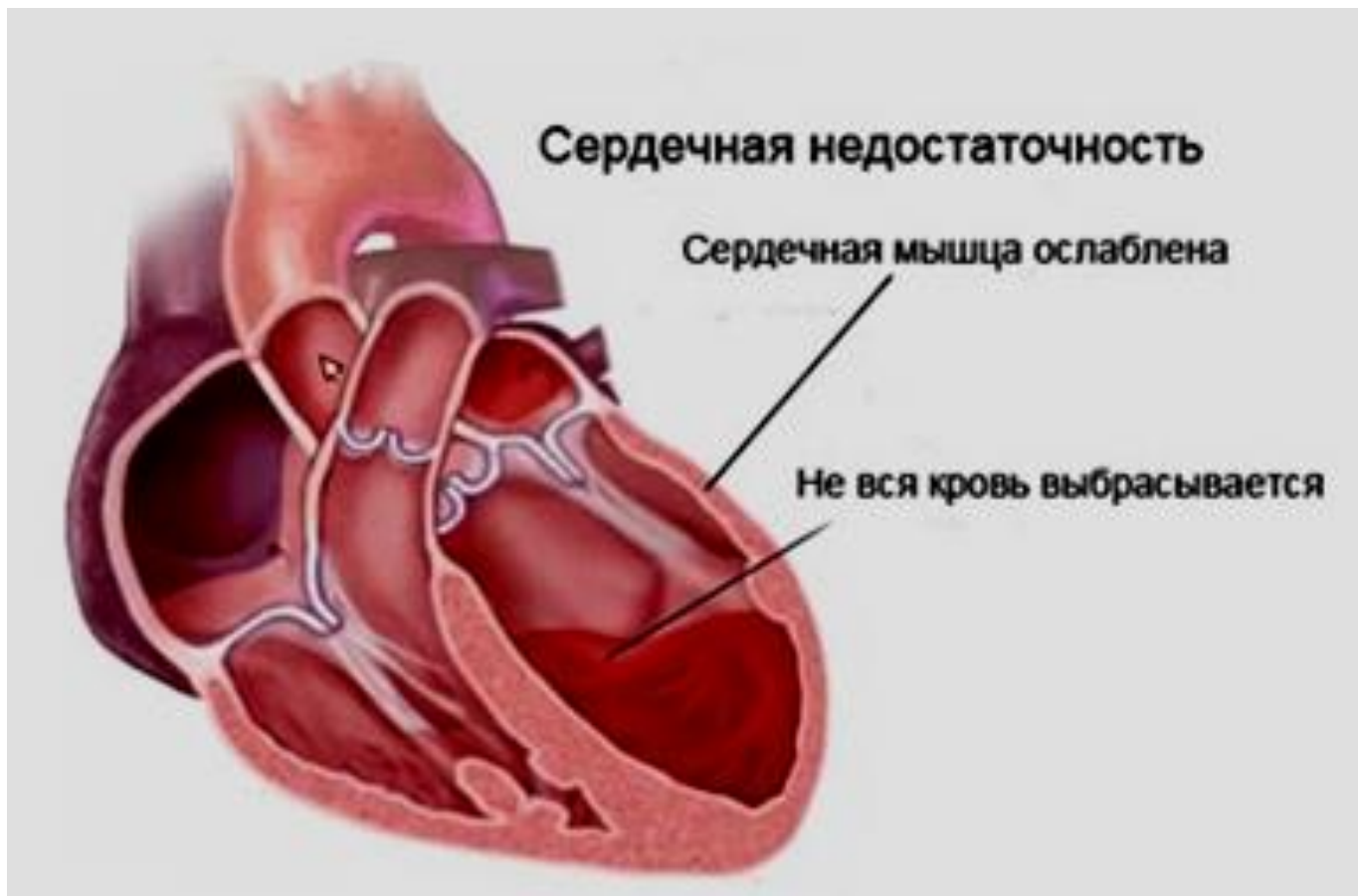
Е. Развитие отечного синдрома (водянки плода)

Происходит вследствие:

1. **Гипоальбуминемии** 45-40 г/л (\downarrow синтез - незрелость печени, токсическое действие НБ, транспорт НБ через плаценту), как результат **снижение онкотического давления** в сосудистом русле
2. **Повышения проницаемости** сосудистой стенки под воздействием иммунных комплексов, цитокинов, метаболического ацидоза с выходом жидкости из сосудистого русла в интерстиций, что ведет к развитию гиповолемии и дисэлектrolитного баланса
3. Вследствие **снижения уровня Na** развивается **альдостеронизм** с активацией **АДГ**, что ведет к нарушению диуреза
4. Снижения дренажной функции лимфатической системы
5. Снижения фильтрационной функции почек с развитием олигурии, анурии

Ж. Развитие сердечной недостаточности

3. Развитие геморрагических расстройств в следствии низкого уровня прокоагулянтов, синтез которых осуществляется в печени



Клиника

- Резкая **бледность** кожных покровов при рождении
- Выраженные **общие отеки**
- Значительно увеличенный в объеме живот (**асцит**)
- **Гепатоспленомегалия**
- Острая сердечная недостаточность с расширением границ относительной сердечной тупости
- Дыхательные расстройства
- Синдром церебральной депрессии
- Развитие острой почечной недостаточности
- Геморрагический синдром



ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Развивается **после 29-ой недели** внутриутробного развития

Формы:

- ❖ Желтушная (90%)
- ❖ Анемическая (10 – 20%)
- ❖ Отечная форма (2%)
- ❖ Смешанная



ЖЕЛТУШНАЯ ФОРМА

Желтушная форма - наиболее чаще (90%) встречающаяся, обусловлена **гемолизом эритроцитов** и накоплением в тканях **непрямого билирубина**. Визуально проявляется при уровне НБ – 60-80мкмоль/л у доношенных, 95-100 мкмоль/л у недоношенных новорожденных

Клинически характеризуется: распространенностью (шкала Крамера), интенсивностью (субиктеричность, иктеричность), интоксикацией



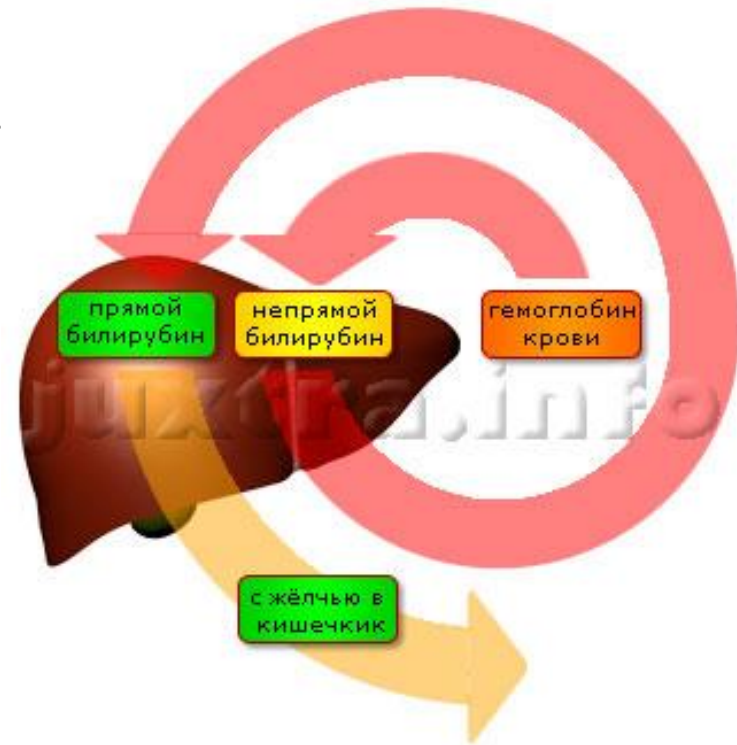
Шкала Крамера



Степень желтухи	Желтушные участки кожи	Уровень билирубина мкмоль/л
I	Лицо, шея.	>80
II	Лицо, шея, спина, грудь, живот до пупка.	150
III	Вся кожа до локтевых сгибов и колен.	200
IV	Всё тело, кроме кожи на ладонях и подошвах.	>250
V	Всё тело	>350

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА:

- НЕ растворим в воде
- Обладает сродством к липидам, что приводит к поражению клеток головного мозга
- В несвязанном с альбумином виде свободно проникает через гематоэнцефалический барьер
- Оказывает **цитотоксическое** действие на структуру клеточных мембран
- **Инактивирует сурфактант**
- Воздействуя на поджелудочную железу ведет к снижению выработки инсулина с развитием **гипергликемии**
- В высоких концентрациях обладает **пирогенным** эффектом



АНЕМИЧЕСКАЯ ФОРМА

Встречается в 10 - 20% случаев заболевания.

Клинически проявляется:

- **Бледностью** кожи и слизистых
- Умеренной гепатоспленомегалией
- Может выслушиваться **систолический шум**
- Желтуха может отсутствовать или носить невыраженный характер
- По мере повышения уровня НБ в кровяном русле нарастает **билирубиновая интоксикация**, дети становятся вялыми, адинамичными, снижаются физиологические рефлексы



СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ГБПИН

ПОКАЗАТЕЛИ	СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ		
	легкая	средняя	тяжелая
Гемоглобин (г/л)	140-120	110-90	80-70
Билирубин (мкмоль/л)	51(61)- 85,6	85,7-136,8	более 136,8
Отеки	Отечный синдром	Асцит	Анасарка

ЯДЕРНАЯ ЖЕЛТУХА

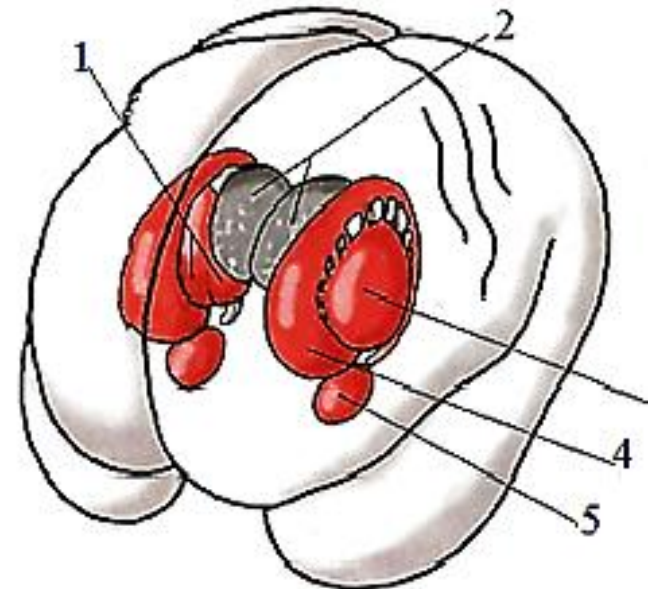
У доношенных новорожденных развивается:

- 10% при уровне НБ 310-340мкмоль/л
- 30% при уровне НБ 428-496мкмоль/л
- 70% при уровне НБ 518-684мкмоль/л

У недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500г развивается:

при уровне НБ
171 мкмоль/л и более

- Повреждение **базальных ганглиев** серого вещества, мозжечка, продолговатого мозга и гипоталамических центров
- Развитие **глиоза, разрушение** нейронов базальных и субталамических ядер



КЛИНИКА

1 стадия – апноэтическая или асфиксическая (билирубиновая интоксикация)

- Снижение рефлексов и мышечного тонуса
- Гиподинамия
- Срыгивание
- Отказ от пищи
- Приступы апноэ
- Приступы цианоза
- Патологическое зевание



2 стадия - спастическая или манифестных клинических проявлений (2-3-е суток)

- Беспокойство
- «Мозговой» крик
- Скованность
- Гипертонус
- Голова запрокинута кзади
- Выбухание большого родничка
- Судороги
- Эпистотонус
- Широко раскрытые глазные щели
- Плавающие глазные яблоки
- Симптом “заходящего солнца”, Грефе
- Нарушение сердечного ритма
- Гипертермический синдром
- Гипергликемия



3 стадия - мнимого благополучия

- Может длиться от нескольких дней до 3 - 4 недель
- Снижается интенсивность патологической неврологической симптоматики

4 стадия - остаточных явлений

- Нарушения речевого и психомоторного развития
- Глухота
- Парезы, дизартрия
- ДЦП, эпилепсия и т.д.



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГБПИН по АВО-системе

- Наиболее чаще развивается при группе крови **матери 0(I)**, а **ребенка A(II)**
- Развитие заболевания **чаще при первой беременности** без сенсibilизации организма женщины (в следствии скрытой сенсibilизации)
- ГБН по АВО-системе **протекает легче**, чем при любом другом конфликте (наличие естественных антител, способные блокировать плодовые антигены А,В; антигены А и В находятся также в плаценте, в околоплодных водах и самих тканях плода и ребенка)
- **Желтуха появляется позднее**, к концу 2-3 суток жизни (позднее созревание рецепторов антигенов А и В)
- Ранней желтушной, отечной форм и водянки плода при данном конфликте фактически не бывает, т.к. **антитела попадают к плоду только во время родов**
- **Не характерен гепатолиенальный синдром**

ДИАГНОСТИКА ГБПиН

ПРЕНАТАЛЬНАЯ

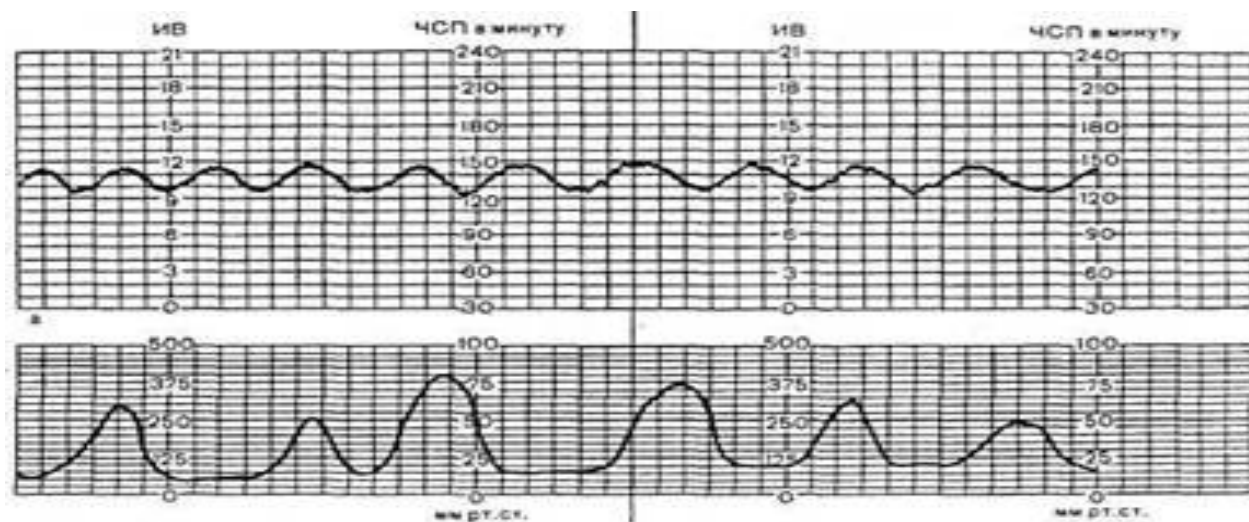
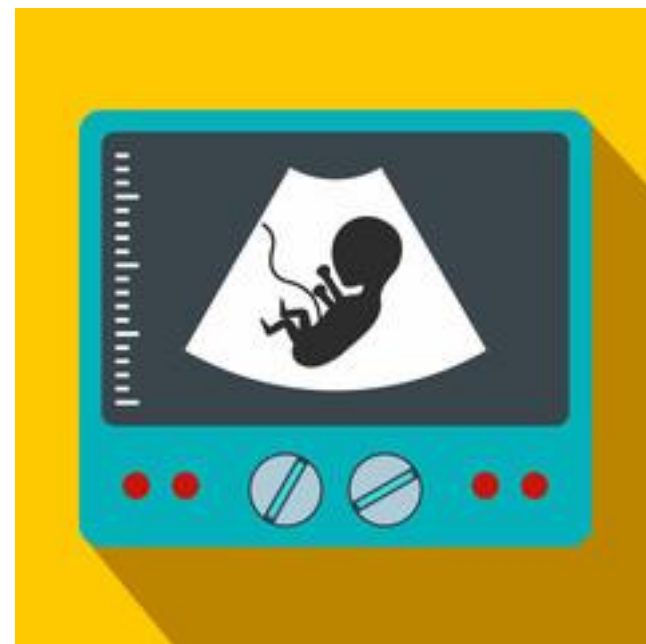
- Тщательный сбор акушерского анамнеза анамнез
- Обследование всех беременных женщин на наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител не зависимо от резус-принадлежности
- Определение специфичности (фенотипирование) выявленных антител
- Определение титра антител во время беременности проводят не менее 3-х раз (при постановке на учет, в 18-20 недель и далее по показаниям). При **росте титра** антител – **еженедельно**
- **Обнаружение иммунных антител в любом титре свидетельствует о конфликте !!!**
- При необходимости, определение классов IgG₁ и IgG₃

ДИАГНОСТИКА ГБПиН

ПРЕНАТАЛЬНАЯ

- **Индекс «фетальных клеток» Клейхауэра**– определение в мазке крови матери числа окрашенных плодовых эритроцитов, материнские не окрашиваются - тени (индекс 5 – соответствует 25 мл плодовой крови)
- Определение **плодовой ДНК** в периферической крови матери
- **Амниоцентез** – (↑ оптической плотности околоплодных вод, белка, билирубина, глюкозы, IgG; ↓ эстрогенов)
- **Допплерометрия** кровотока средней мозговой артерии плода
- На **КТГ** - гипоксия плода (синусоидальный тип кривой)

- **УЗИ плода и плаценты** (начиная с 18-20 недели) - плацента утолщена, многоводие, расширение вены пуповины, гепатоспленомегалия, асцит, отеки кожи головы, конечностей, поза Будды, «нимб» вокруг головы, кардиомегалия, гидроторакс
- **Кордоцентез** - 2 – 3 мл крови плода (инвазивный метод исследования).



Кордоцентез

ДИАГНОСТИКА ГБПиН

ПОСТНАТАЛЬНАЯ

- Выделение новорожденных группы риска развития ГБПиН
- Клинические проявления

Лабораторная диагностика:

- ❖ Определение **группы крови** и **резус-фактора** у новорожденных, родившихся от матерей с O (I) группой и Rh - отрицательной принадлежностью крови
- ❖ Определение **уровня общего билирубина в пуповинной крови** при рождении (51 мкмоль/л и более – патология)
- ❖ Контроль за динамикой уровня билирубина и его фракций с использованием шкал Полячека или Кахинстоуна

ДИАГНОСТИКА ГБПиН

ПОСТНАТАЛЬНАЯ

- ❖ Определение почасового прироста **общего билирубина** (более 5-6 мкмоль/л/ч) в течение первых 3-х суток жизни
- ❖ **Общий анализ крови** (снижение Er, Hb, Tr; увеличение ретикулоцитов >7%(70‰) и нормобластов > 50)
- ❖ **Биохимический анализ крови** (АсАТ, АлАТ, ЩФТ, СРБ, ГГТП, КОС)
- ❖ **Коагулограмма**

Все иммунологические исследования крови новорожденного при подозрении на ГБПиН следует проводить параллельно с материнскими

ДИАГНОСТИКА ГБПИН

ПОСТНАТАЛЬНАЯ

- ❖ Прямая проба Кумбса выявляет **наличие иммунных комплексов** АГ-АТ в сыворотке крови новорожденного
- ❖ Непрямая проба Кумбса свидетельствует о наличии **свободных блокирующих антител-IgG** в сыворотке крови матери

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ПРОБА КУМБСА, НЕ ИСКЛЮЧАЕТ ГБПИН !!!



ДИАГНОСТИКА ГБПиН

ПОСТНАТАЛЬНАЯ

- Одним из основных диагностических тестов конфликта по АВО-системе, является определение **титра изогемагглютининов в крови и молоке матери**
- Проба Мунка-Андерсена
- В случае конфликта между матерью и ребенком по другим редким эритроцитарным антигенам проводится **тест на индивидуальную совместимость** (эритроциты ребенка + сыворотка крови матери → отмечается гемагглютинация)



ДИАГНОСТИКА ГБПин

ПОСТНАТАЛЬНАЯ

**ОТСУТСТВИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ГЕМОЛИЗА
СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ НЕ В ПОЛЬЗУ ГБПин**



ЛЕЧЕНИЕ ГБПИН

КОНСЕРВАТИВНОЕ



ЛЕЧЕНИЕ ГБПИН

КОНСЕРВАТИВНОЕ

- Фототерапия лампами **синего**, голубого, **зеленого**, дневного света, галагеновыми, вольфрамовыми длина волны 440-460нм, расстояние 45-50см, курсовая доза 60 – 70 часов
- При почасовом приросте билирубина $> 6,8$ мкмоль/л в первые 3-е суток жизни на фоне проведения фототерапии, показано в/венное введение **иммуноглобулинов** 0,5 - 1,0 г/кг, при необходимости повторное введение препарата ч/з 12 ч. Средняя суточная доза 800мг/кг
- Инфузионная терапия (глюкоза 5-10%, альбумин 10%)

ЛЕЧЕНИЕ ГБПИН

КОНСЕРВАТИВНОЕ

- Активация конъюгационной системы печени плода, новорожденного назначением **фенобарбитала**. За 7-10 суток до родоразрешения беременной женщине по 100 мг 3 раза в сутки, затем продолжить новорожденному по 5-10 мг/кг/сут. Основанием для назначения фенобарбитала - затяжное течение желтухи
- **Антигеморрагическая терапия** (дицинон, адроксон, этамзилат)

ЛЕЧЕНИЕ ГБПИН

КОНСЕРВАТИВНОЕ

- **Желчегонные препараты (при холестазах)**- хофитол, урсодезоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан), 12,5% сернокислая магнезия, холестерамин, электрофорез на область печени 2% и 6% сернокислой магнезией курсом 5 дней
- **Сорбенты:** агар-агар по 0,4-0,5 г, карболен по 0,25 3раза per os
- **Очистительные клизмы** в первые 12 часов жизни для удаление билирубина из кишечника, который в высоких концентрациях содержится в меконии

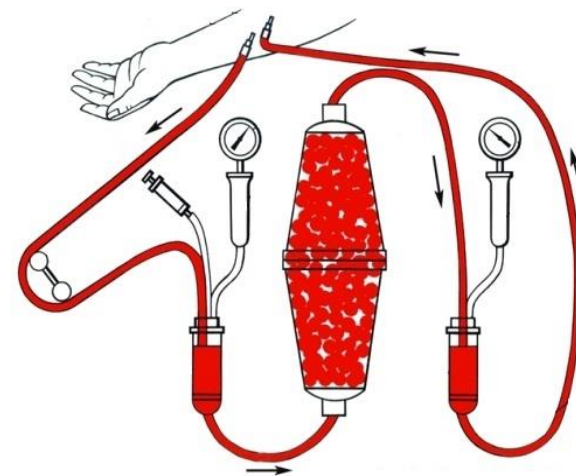
ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



**Заменное
переливание
крови**



Плазмаферез



Гемосорбция

Показания к ОЗПК

- Уровень непрямого билирубина в пуповинной крови при рождении более 76,5 мкмоль/л (доношенные), 59,9 мкмоль/л (недоношенные)
- 1-е сутки 170 мкмоль/л
- 2-е сутки 256 мкмоль/л

С 3-Х СУТОК ЖИЗНИ ОРИЕНТИРУЕМСЯ ТОЛЬКО НА
АБСОЛЮТНЫЕ ЦИФРЫ НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА БЕЗ
УЧЕТА ЕГО ПОЧАСОВОГО ПРИРОСТА

течение 4-6 часов

- Положительная прямая проба Кумбса
- Тяжелое течение ГБПиН с проведением ОЗПК у предыдущих детей, нарастание признаков билирубиновой интоксикации
- При появлении признаков острой билирубиновой энцефалопатии, независимо от уровня билирубина

Подбор крови для операции ЗПК

Операция ЗПК проводится в 2-х или 3-х кратном объеме циркулирующей крови: **ОЦК – 80(85) – 90 мл/кг**

ФОРМУЛА РАСЧЕТА

$$80-90 \text{ (мл)} \times \text{массу тела (кг)} \times 2(3)$$

или **180** мл/кг, **240** мл/кг для доношенных новорожденных и **150-170** мл/кг для недоношенных детей

Компоненты переливаемой крови зависят от вида конфликта

При Rh–несовместимости

Переливается эритроцитсодержащая среда резус-отрицательная и СЗП, одногруппная с кровью ребенка в соотношении 2 : 1

При ABO–несовместимости

Переливается эритроцитсодержащая среда 0(I) группы крови, резус принадлежности ребенка и плазма AB(IV) группы в соотношении 2:1. В случае отсутствия AB(IV) группы плазмы, можно использовать плазму групповой принадлежности ребенка

При двойном конфликте

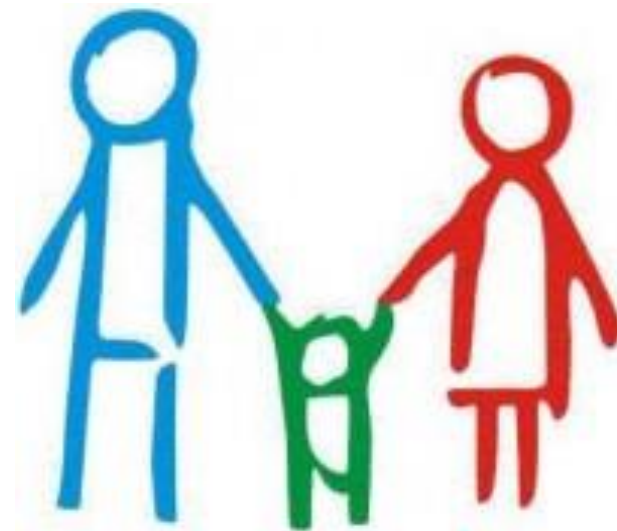
Переливается эритроцитсодержащая среда 0(I) группы, резус-отрицательная и плазма AB (IV) группы в соотношении 2:1

Осложнения при ОЗПК

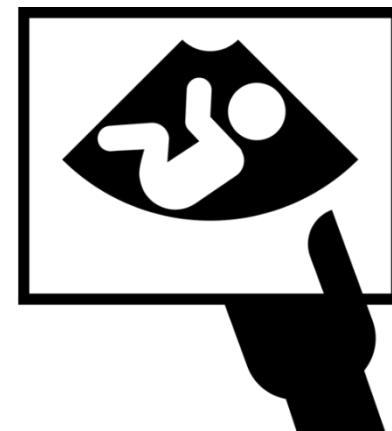
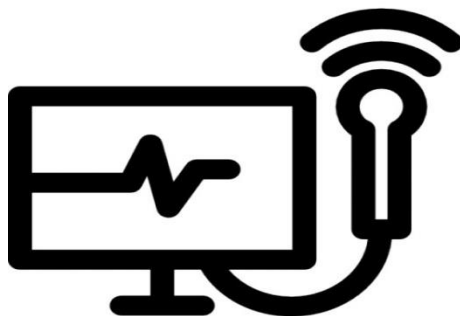
- ✓ Сердечная недостаточность
- ✓ Инфицирование
- ✓ Тромбоземболия
- ✓ Перфорация пупочной вены и кишечника
- ✓ Портальная гипертензия
- ✓ Анафилактический шок
- ✓ ДВС-синдром
- ✓ Гипогликемия
- ✓ Метаболические нарушения

ПРОФИЛАКТИКА ГБПИН

- Планирование семьи
- Введение **человеческого анти-D иммуноглобулина (Ig G)** в 28 недель гестации женщинам, у которых отсутствуют резус-антитела, в дозе 300 мкг
- **Немедленное клеммирование пуповины** у ребенка при рождении
- Свободное истечение крови по пуповине из плаценты в III периоде родов
- Введение первобеременным и первородящим женщинам, несенсибилизированным, родивших резус-положительных детей **анти-резус-глобулиновой сыворотки** в первые 3 суток после родов или аборта



- Подсадка “**кожного лоскута**” мужа в подмышечную область на 16-32 неделях гестации , или **лимфавзвеси** беременной женщине
- **ОЗПК** плода методом кордоцентеза (Ht плода <30%)
- **УЗИ плода** в сроке 18-20, 24-26, 30-32, 34-36 недель, женщины которые находятся в группе риска по развитию ГБН плода и новорожденных
- Определение титра антител и проведение непрямой **пробы Кумбса**
- Плазмаферез
- В случае высокого титра антител, родоразрешение в сроке 36-37 недель
- Не допускать перенашивания беременности



РЕАБИЛИТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГБПИН

- Диспансерное наблюдение 3 месяца
- Общий анализ крови в течении первых 3-х месяцев жизни
- Контроль билирубина по фракциям в 1 месяц
- Консультация невролога и иммунолога по показаниям
- Вакцинация для каждого ребенка индивидуальная
- Медикаментозная реабилитация анемии, энцефалопатии, поражения печени по показаниям





**Спасибо за
внимание!**