

Избранные клинические рекомендации по неонатологии

**Под редакцией
Е.Н. Байбариной,
Д.Н. Дегтярева**



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016**

Глава 4

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Коллектив авторов

Антонов Альберт Григорьевич, Дегтярев Дмитрий Николаевич, Дегтярева Анна Владимировна, Карпов Николай Юрьевич, Карпова Анна Львовна, Нароган Марина Викторовна, Сенькевич Ольга Александровна, Сон Евдокия Даниловна

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 25 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценки степени обоснованности (силы) рекомендаций представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Уровни доказательности

1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные метаанализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок

Окончание табл. 4.1

2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа «случай–контроль» или когортных исследований. Исследования типа «случай–контроль» или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа «случай–контроль» или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2–	Качественные исследования типа «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности (силы) рекомендаций представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или Доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики:

- рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Получены комментарии со стороны врачей-неонатологов из нескольких регионов первого и второго этапов выхаживания новорожденных детей (г. Москва, г. Ярославль, г. Якутск, г. Хабаровск, г. Казань) в отношении доступности, доходчивости и возможности применения рекомендаций в повседневной практике.

Все комментарии, полученные от экспертов, анализировались председателем и членами рабочей группы, вносились изменения с учетом рекомендаций.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была размещена для обсуждения на сайте <http://neonatology.pro>, для того чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Степень обоснованности рекомендаций (A–D), уровни доказательности (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

Определение и ключевые звенья патогенеза

ГБН (код по МКБ-10: P55) — изоиммунная гемолитическая анемия, возникающая в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, при этом антигены локализуются на эритроцитах плода, а антитела к ним вырабатываются в организме матери [1, 7, 14, 15].

В России в 2013 г. ГБН была диагностирована у 0,83% новорожденных.

Возникновение иммунологического конфликта возможно, если на эритроцитах плода присутствуют антигены, отсутствующие на мембранах клеток у матери. Так, иммунологической предпосылкой для развития ГБН является наличие резус-положительного плода у резус-отрицательной беременной. При иммунологическом конфликте вследствие групповой несовместимости у матери в большинстве случаев определяется О (I) группа крови, а у плода А (II) или (реже) В (III). Более редко ГБН развивается из-за несовпадения плода и беременной по другим групповым (Дафф, Келл, Кидд, Льюис, MNSs и т.д.) системам крови.

К попаданию эритроцитов плода в кровотоки матери и возникновению иммунологического конфликта в случаях антигенной несовместимости по факторам крови предрасполагает предшествовавшая

изосенсибилизация вследствие аборт, выкидышей, внематочной беременности, родов, при которых иммунная система матери вырабатывает антитела к эритроцитарным антигенам. Если антитела относятся к иммуноглобулину (Ig) класса G (к подклассам IgG1, IgG3, IgG4), они беспрепятственно проникают через плаценту. С увеличением их концентрации в крови повышается вероятность развития гемолитической болезни плода и ГБН. Антитела подкласса IgG2 обладают ограниченной способностью трансплацентарного транспорта, антитела класса IgM, к которым относятся в том числе α - и β -агглютинины, не проникают через плаценту.

Реализация ГБН по резус-фактору, как правило, происходит обычно при повторных беременностях, а развитие ГБН в результате конфликта по групповым факторам крови возможно уже при первой беременности. При наличии иммунологических предпосылок для реализации обоих вариантов ГБН чаще развивается по системе АВ0. При этом возникновение гемолиза вследствие попадания в кровь ребенка II группы материнских анти-А-антител встречается чаще, чем при попадании в кровь ребенка III группы анти-В-антител. Однако в последнем случае проникновение анти-В-антител приводит к более тяжелому гемолизу, нередко требующему заменного переливания крови [17]. Тяжесть состояния ребенка и риск развития ядерной желтухи при ГБН по АВ0-системе менее выражены по сравнению с ГБН по резус-фактору. Это объясняется тем, что групповые антигены А и В экспрессируются многими клетками организма, а не только эритроцитами, что приводит к связыванию значительного количества антител в некроветворных тканях и препятствует их гемолитическому воздействию [17].

Классификация

В отечественной и зарубежной литературе опубликовано несколько различных классификаций гемолитической болезни плода и ГБН. Наиболее известные — классификации акад. Л.С. Персианинова и акад. Г.М. Савельевой.

Для формулировки окончательного клинического диагноза ГБН у новорожденного рекомендуется следующая классификация.

- В зависимости от **вида** иммунологической несовместимости эритроцитов матери и плода, являющегося **причиной** ГБН, выделяют:
 - ✧ несовместимость по резус-фактору;
 - ✧ несовместимость по системе АВ0 (групповая несовместимость);
 - ✧ несовместимость по редким факторам крови.
- По **ведущим клиническим проявлениям**:
 - ✧ отечная форма (гемолитическая анемия с водянкой);
 - ✧ желтушная форма (гемолитическая анемия с желтухой);
 - ✧ анемическая форма (гемолитическая анемия без желтухи и водянки).

- Отечная форма ГБН представляет собой наиболее тяжелую форму ГБН. Анемическая форма ГБН (для которой не характерна патологическая желтуха и водянка) чаще всего соответствует легкой степени тяжести ГБН. Желтушная форма ГБН может различаться по степени выраженности желтухи — от легкой до тяжелой степени.
- По наличию или отсутствию **осложнений выделяют**:
 - ✧ осложненную форму (возможные осложнения: ядерная желтуха, синдром сгущения желчи, геморрагический синдром и другие состояния, требующие дополнительного патогенетического лечения);
 - ✧ неосложненную форму.

В зависимости от причины ГБН, формы и наличия осложнений могут быть использованы следующие коды по МКБ-10.

- P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.
 - ✧ P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.
 - ✧ P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорожденного.
 - ✧ P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного.
 - ✧ P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.
- P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью.
 - ✧ P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.
 - ✧ P56.9 Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью.
- P57 Ядерная желтуха.
 - ✧ P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.
 - ✧ P57.8 Другие уточненные формы ядерной желтухи.
 - ✧ P57.9 Ядерная желтуха неуточненная.

Клиническая картина

- **Отечная форма ГБН** — наиболее тяжелая форма, для которой с первых минут жизни ребенка характерны следующие признаки:
 - ✧ в момент извлечения часто выявляются желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка;
 - ✧ отмечается наличие распространенных отеков, включающих анасарку, асцит, гидроперикард (соответствие отечному синдрому II–III степени);
 - ✧ выраженная бледность кожи и видимых слизистых; в части случаев — слабовыраженная желтуха;
 - ✧ гепатомегалия и спленомегалия.
- Большинство детей имеют низкую оценку по шкале Апгар, в связи с наличием тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности большинству из них требует проведение комплекса первичных реанимационных мероприятий в родильном зале. Данная