



Российское общество
неонатологов



Российская ассоциация
специалистов
перинатальной медицины

**Клинические
рекомендации**

Неонатология

**Под редакцией
Н.Н. Володина,
Д.Н. Дегтярева,
Д.С. Крючко**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Согласовано и утверждено Российским обществом неонатологов
и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины*

*Авторы: Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н. (модератор рабочей группы),
Нароган М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Сафаров А.А.,
Сон Е.Д., Малютина Л.В.*

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) — 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.

Билирубиновая энцефалопатия (БЭ), или ядерная желтуха, — поражение нервной системы, возникающее вследствие повреждения неконъюгированным билирубином нейронов, составляющих ядра головного мозга [1–4].

Синдром холестаза — состояние, характеризующееся нарушением оттока желчи, которое сопровождается повышением уровня прямой фракции билирубина в крови [5, 6].

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

ГБН — изоиммунная гемолитическая анемия, возникающая в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, при этом антигены локализуются на эритроцитах плода, а антитела (АТ) к ним вырабатываются в организме матери [1, 3, 5].

Этиология и патогенез

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-отри-

цательной беременной. При иммунологическом конфликте вследствие групповой несовместимости у матери в большинстве случаев определяется O(I) группа крови, а у плода A(II) или реже B(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 иммуноглобулинам (Ig) класса G (к подклассам IgG₁, IgG₃, IgG₄), они беспрепятственно проникают через плаценту. С увеличением их концентрации в крови повышается вероятность развития 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 с A(II) группой крови материнских анти-A-антител встречается чаще, чем при попадании в кровь ребенка с B(III) группой крови анти-B-антител. Однако в последнем случае проникновение анти-B-антител приводит к более тяжелому гемолизу, нередко требующему заменного переливания крови. 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 A и B экспрессируются многими клетками организма, а не только эритроцитами, что приводит к связыванию значительного количества антител в некроветворных тканях и препятствует их гемолитическому воздействию [3, 7].

Эпидемиология

ГБН в России в 2014–2016 гг. диагностировалась у 0,9–1,0% новорожденных согласно 32-й форме Росстата.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P55).
 - ✧ P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.
 - ✧ P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорожденного.
 - ✧ P55.8 Другие формы ГБН.
 - ✧ P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.

- Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью (P56):
 - ✧ P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.
- Ядерная желтуха (P57):
 - ✧ P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.

Классификация

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

- Несовместимость по системе ABO.
- Несовместимость эритроцитов матери и плода по резус-фактору.
- Несовместимость по редким факторам крови.

По клиническим проявлениям выделяют формы заболевания

- Отечная (гемолитическая анемия с водянкой).
- Желтушная (гемолитическая анемия с желтухой).
- Анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки).

По степени тяжести [1–3, 5, 8]

- Легкое течение диагностируется при наличии умеренно выраженных клинико-лабораторных или только лабораторных данных. В пуповинной крови определяется уровень гемоглобина более 140 г/л, билирубина — менее 68 мкмоль/л. Для лечения может требоваться лишь фототерапия (ФТ).
- При средней тяжести ГБН в пуповинной крови определяется уровень гемоглобина 100–140 г/л, билирубина — 68–85 мкмоль/л. Требуются интенсивная ФТ и часто операция заменного переливания крови (ОЗПК).
- Тяжелая степень соответствует отечной форме ГБН, тяжелой анемии — гемоглобин менее 100 г/л, или тяжелой гипербилирубинемии — более 85 мкмоль/л при рождении, может сопровождаться нарушением дыхания и сердечной деятельности, развитием БЭ.

Комментарии. Классификация по степени тяжести основана на обобщенных данных указанных источников литературы.

По наличию осложнений

- Неосложненная.
- С осложнениями:
 - ✧ БЭ (ядерная желтуха);
 - ✧ синдром холестаза;
 - ✧ другие состояния, требующие патогенетического лечения.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза обращают внимание на резус-принадлежность и группу крови матери и новорожденного, соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери, наличие ГБН в текущей или предыдущих беременностях, выявление во время беременности прироста титра анти-D-антител у Rh(–) женщины, наличие ультразвуковых призна-

ков ГБН, гестационный возраст (ГВ) и антропометрические показатели новорожденного.

Физикальное обследование

Отечная форма гемолитической болезни плода и новорожденного

С первых минут жизни характерны общий отечный синдром (анасарка, асцит, гидроперикард, гидроторакс), выраженная бледность кожи и слизистых оболочек, гепатомегалия и спленомегалия; желтуха отсутствует или слабо выражена. Большинство детей имеют низкую оценку по шкале Апгар в связи с наличием тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Данная форма часто сопровождается шоком и геморрагическим синдромом за счет тромбоцитопении и/или развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Желтушная форма гемолитической болезни плода и новорожденного

При рождении могут быть желтушно прокрашены околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка. Характерны раннее развитие желтухи (до 24 ч жизни) на фоне побледнения кожного покрова и видимых слизистых оболочек, увеличение печени и селезенки.

Визуальный осмотр не является надежным показателем уровня билирубина [9, 27, 31].

Анемическая форма гемолитической болезни плода и новорожденного

Степень выраженности клинических проявлений зависит от степени снижения гемоглобина. Развиваются бледность кожного покрова, увеличение размеров печени и селезенки. При выраженной анемии отмечают вялость, плохое сосание, тахикардию, возможны приглушенность тонов сердца, систолический шум.

Отдаленные проявления гемолитической болезни плода и новорожденного

У 83% детей с ГБН, родившихся после 34-й недели, развивается поздняя анемия (после 7-го дня жизни, в течение первых 3 мес жизни) [10]. Проявляется бледностью кожного покрова, увеличением размеров печени и селезенки. При выраженной анемии характерны вялость, плохое сосание, тахикардия, систолический шум.

Осложнения гемолитической болезни плода и новорожденного

Ядерная желтуха. Вначале развивается клиническая картина билирубиновой интоксикации: вялость, снижение мышечного тонуса, снижение аппетита, срыгивания, рвота, патологическое зевание, монотонный крик, ротаторный нистагм, блуждающий взгляд. При оказании немедленной помощи (ОЗПК) возникшие изменения могут быть обратимы. Далее развивается клиническая картина острой БЭ: опистотонус, пронзительный крик, невозможность сосания, апноэ, взбухание большого родничка, патологическая глазовдвигательная симптоматика (симптом

заходящего солнца, нистагм), судороги. У недоношенных детей клиническая картина может быть стертой. Классические признаки хронической БЭ могут проявляться отсроченно — через 4–6 мес.

Синдром холестаза — желтуха с зеленоватым оттенком, печень увеличена, насыщенный цвет мочи.

Комментарии. При ГБН по системе АВ0 отечная форма практически не встречается (описана в единичных случаях), и, как правило, заболевание протекает более легко, чем ГБН по резус-фактору [1, 3, 5, 11].

Лабораторная диагностика

Если кровь матери характеризуется отрицательным резус-фактором, новорожденному рекомендуется обязательно проводить определение группы крови и резус-фактора, прямой пробы Кумбса в крови из пуповины [31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии. Прямая проба Кумбса является положительной при наличии фиксированных антител на поверхности эритроцитов, что, как правило, наблюдается при ГБН по резус-фактору [5, 35]. Следует учитывать, что контаминация вартоновым студнем, спонтанная агглютинация эритроцитов, технические погрешности могут приводить к ложноположительной пробе Кумбса, а незначительное количество IgG и технические погрешности — к ложноотрицательной [35]. Введение анти-D-иммуноглобулина на 28-й неделе беременности может привести к положительному результату прямой пробы Кумбса за счет пассивной передачи антител плоду (около 15% случаев) [4, 5, 35]. Следует помнить, что выраженность пробы Кумбса не коррелирует с тяжестью ГБН [5, 12].

Если кровь матери 0 (I) и резус-положительная, то рекомендуется определение группы крови новорожденного и прямой пробы Кумбса в крови из пуповины. Однако более важное значение имеют надлежащее наблюдение за новорожденным, выявление ранней гипербилирубинемии [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. В очень редких случаях возможны затруднения интерпретации или ошибочные результаты определения группы по системе АВ0 в крови пуповины, что связывают с различными причинами: слабой агглютинацией, контаминацией вартоновым студнем, техническими погрешностями [32–34]. Необходимо соблюдать правильную технику забора крови из пуповины, избегать контаминации крови вартоновым студнем и использовать правильную лабораторную подготовку пуповинной крови к исследованию. В сомнительных случаях рекомендуется повторное определение группы крови по системе АВ0 у ребенка [32, 33].

Определение прямой пробы Кумбса для диагностики ГБН по системе АВ0 имеет ограниченное значение. Как положительный, так и отрица-

тельный результат не имеют определяющей роли в установлении данного диагноза. Положительная прямая проба Кумбса при отсутствии симптомов гемолиза не является критерием диагностики ГБН по системе АВ0. Отрицательная прямая проба Кумбса не исключает этот диагноз. Кроме того, положительная прямая проба Кумбса встречается при аутоиммунной гемолитической анемии, сенсибилизации эритроцитов лекарственными препаратами [35–37].

В случаях, когда причина гемолиза неясна, рекомендуется непрямая проба Кумбса, предназначенная для выявления антител, присутствующих в исследуемой сыворотке. Это более чувствительный тест для выявления материнских изоантител, чем прямая проба Кумбса [5, 11].

Новорожденным, имеющим факторы риска развития ГБН по резус-фактору, рекомендуется контроль за уровнем общего билирубина (ОБ) и гемоглобина в крови пуповины [5, 11].

Комментарии. В случаях невозможности выполнения анализов из крови пуповины осуществляется взятие крови ребенка непосредственно после рождения.

Всем новорожденным с подозрением на развитие ГБН показано исследование гемоглобина и ОБ в крови. Если желтуха появилась в первые 24 ч, необходимо неотложное исследование уровня ОБ [1–3, 5, 13, 18].

Уровень билирубина интерпретируется с учетом ГВ и постнатального возраста ребенка [5, 15, 27, 30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Новорожденным с ГБН рекомендуется общий анализ крови с исследованием тромбоцитов. По показаниям, в зависимости от тяжести состояния и формы ГБН, — определение в крови фракций билирубина, уровня глюкозы, общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, электролитов, газового состава и кислотно-основного состояния крови, коагулограммы. Наиболее тяжелые нарушения метаболизма и свертывания крови (гипопротеинемия, гипогликемия, гипоксемия, ацидоз, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) характерны для отечной формы ГБН [1, 3, 5, 8, 11].

Для ГБН характерно повышение уровня ретикулоцитов, отражающее компенсаторную реакцию эритроидного ростка костного мозга на течение гемолиза, что может быть использовано как дополнительный, подтверждающий диагноз тест течения гемолиза [5].

Комментарии. Нормальные значения уровня ретикулоцитов в первые дни составляют: у доношенных детей — 4–7% (200 000–400 000/ μ L), у недоношенных — до 6–10% (до 400 000–550 000/ μ L). К 4-му дню количество ретикулоцитов снижается до 1% (до 50 000/ μ L) [13]. При ГБН уровень ретикулоцитов достигает 10–40% [5].

Повышение прямой фракции билирубина более 17 мкмоль/л при уровне ОБ менее 85,5 мкмоль/л или более 20% при уровне ОБ более

85,5 мкмоль/л характеризует развитие синдрома холестаза, что также часто сопровождается повышением уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы [5, 6].

Инструментальная диагностика

При среднетяжелых и тяжелых формах ГБН рекомендуются:

- ультразвуковое исследование брюшной полости;
- нейросонография (НСГ).

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Лабораторными критериями для выбора консервативной или оперативной тактики лечения в первые часы жизни ребенка являются исходная концентрация ОБ и гемоглобина в пуповинной крови [1, 5, 8, 9, 11].

В первые сутки жизни тактика ведения новорожденных с ГБН и риском ее развития осуществляется в соответствии с алгоритмом (приложение Б). В последующий период важным лабораторным критерием выбора тактики лечения является уровень билирубина (приложение 2–4).

Ведение новорожденных, у которых была выполнена внутриутробная трансфузия крови, осуществляется по общим правилам и принципам лечения ГБН [14].

Фототерапия (ФТ) является наиболее эффективным методом консервативной терапии ГБН.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

Комментарии. Особенности проведения ФТ при ГБН [2–5, 9].

- ФТ проводится в соответствии с показаниями (приложения 1–2).
- Для ФТ используются предназначенные для лечения гипербилирубинемии новорожденных лампы и устройства. Расстояние между ребенком и источником ФТ должно быть по возможности минимальным в соответствии с инструкцией производителя.
- Если используется один источник ФТ, то рекомендуется менять положение ребенка для облучения живота и спины каждые 3–4 ч.
- У детей с риском ОЗПК рекомендуется интенсивная ФТ — одновременно сверху, сбоку и снизу с помощью нескольких источников или с помощью специального устройства с встроенными несколькими лампами.
- Поверхность тела ребенка на фоне ФТ должна быть максимально открыта. Подгузник может быть оставлен на месте.
- Глаза и половые органы (у мальчиков) должны быть защищены светонепроницаемым материалом, при защите глаз следует отдавать предпочтение специальным очкам.
- При проведении ФТ контролируются температура тела ребенка, адекватность питания, динамика массы тела, регулярность мочеиспускания/диурез.

- Грудное вскармливание на фоне ФТ должно быть продолжено.
- Детям с низкой массой тела может потребоваться увеличение суточного объема жидкости на фоне ФТ на 10–20 мл/кг в сутки по сравнению с физиологической потребностью. Доношенным детям дополнительного введения жидкости чаще не требуется.
- ФТ проводится до и после ОЗПК, а также, при наличии технических возможностей, — во время процедуры ОЗПК (с помощью фиброоптической системы).
- Универсальных критериев для прекращения ФТ нет. Ориентиром служит отсутствие патологического прироста билирубина, а также снижение его уровня на 17–34 мкмоль/л ниже значений, которые являются показанием к ФТ [2, 5, 15].
- Спустя 12–24 ч после окончания ФТ необходимо выполнить контрольное исследование билирубина.
- При внутривенном введении жировых эмульсий на фоне ФТ необходимо проводить светозащитные мероприятия, так как воздействие света на жировую эмульсию способствует образованию токсичных гидроперекисей [16]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**
- Не допускается переливание вирусиноактивированной (патогениноактивированной) свежезамороженной плазмы (СЗП) реципиентам детского возраста, находящимся на ФТ [17].
- К побочным явлениям ФТ относятся:
 - ✧ синдром бронзового ребенка у детей с холестазом (не является противопоказанием к ФТ, но снижает ее эффективность);
 - ✧ частый жидкий стул;
 - ✧ эритематозно-папулезная сыпь;
 - ✧ пурпура и буллезные изменения кожи (очень редко).

Трансфузия эритроцитарной массы показана:

- при ранней анемии (до 7 дней), если после ОЗПК почасовой прирост и абсолютный уровень гипербилирубинемии не достигают критических значений [13, 18];
- при поздней анемии [5, 10, 13].

Комментарии. Показания к гемотрансфузии определяются клиническими рекомендациями по лечению анемии с учетом возраста; гемотрансфузия проводится в соответствии с правилами подбора компонентов крови у детей с ГБН [17, приложение 5].

Препараты внутривенных Ig класса G. Данные об их эффективности при ГБН противоречивы.

Предполагается, что высокие дозы Ig блокируют Fc-рецепторы клеток ретикулоэндотелиальной системы и тем самым позволяют снизить гемолиз и, следовательно, уровень билирубина, что, в свою очередь, уменьшает число ОЗПК [1, 5, 9, 19, 20]. Однако ряд последних исследований, которые характеризовались возможностью применения современных методов интенсивной ФТ и лучшим качеством исследований, не выявили положительных эффектов от назначения Ig. Кроме того, в

ряде исследований, опубликованных после 2012 г., обращается внимание на возможность развития тяжелых осложнений, ассоциированных с использованием Ig [некротизирующий энтероколит (НЭК), тромбоз, перфоративный аппендицит, гемолиз, почечная недостаточность, анафилаксия] [5, 10, 13, 21, 22].

Рутинное применение препаратов внутривенных Ig при ГБН не показано. Вместе с тем их применение может быть рекомендовано консилиумом врачей, если он придет к выводу, что польза от этого в конкретном случае ГБН превышает потенциальные риски. Применение препаратов внутривенных Ig класса G в индивидуальных случаях по решению консилиума возможно после получения добровольного согласия родителей [22].

Инфузионная терапия. Токсическим действием обладает непрямой жирорастворимый билирубин, поэтому его уровень не может быть снижен путем избыточного перорального или внутривенного введения раствора декстрозы (Глюкозы[®]). Инфузионная терапия проводится только в том случае, если состояние ребенка с риском развития дегидратации и гипогликемии не позволяет увеличить объем жидкости энтерально в соответствии с потребностью ребенка [5, 10].

Желчегонная терапия. Может быть рекомендована только в случае развития синдрома холестаза [10, 23]. Проводится препаратом урсодезоксихолевой кислоты в виде суспензии из расчета 20–30 мг/кг в сутки в два приема.

Введение раствора альбумина человека. Доказательств, что инфузия альбумина человека улучшает долгосрочные исходы у детей с тяжелой гипербилирубинемией, нет, поэтому его рутинное применение не рекомендуется [10].

Фенобарбитал. Эффект при ГБН не доказан, применение в целях лечения ГБН недопустимо.

Применение других медикаментозных средств из группы гепатопротекторов. При ГБН не доказано и недопустимо.

Эпоэтин бета (Эритропоэтин[®]). Рутинное использование не рекомендуется в виду наличия ограниченных данных о его эффективности при поздней анемии, связанной с ГБН [10].

Препараты железа. У новорожденных с ГБН имеется тенденция к избытку железа из-за гемолиза и проведенных гемотрансфузий. Избыток железа имеет множественные неблагоприятные последствия для здоровья. Назначений препаратов железа в первые 3 мес у детей с ГБН, особенно перенесших гемотрансфузии и ОЗПК, следует избегать. Назначение показано только при доказанном железодефиците (отсутствии повышения уровня ферритина) [10].

Фолиевая кислота. Нет доказательств эффективности. Однако часто применяется, учитывая затяжную анемию, в дозе 0,1–0,25 мг/сут [10].

Хирургическое лечение

Операция заменного переливания крови

Показания к ОЗПК определяются в соответствии приложениями 1–2.

В случае появления клинических симптомов острой БЭ заменное переливание крови проводится независимо от уровня билирубина.

ОЗПК в первую очередь направлена на удаление свободного (непрямого) билирубина, цель операции — предотвратить развитие ядерной желтухи при неэффективности консервативной терапии.

Наиболее эффективное удаление билирубина из крови достигается при замене крови пациента компонентами крови донора (эритроцитарная масса и плазма) в объеме двух ОЦК.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

При наличии показаний к ОЗПК у детей с желтушной формой ГБН операция всегда проводится в стандартном объеме (замена двух ОЦК).

Подготовка и проведение операции.

1. Обязательно получение от родителей информированного согласия на проведение ОЗПК.
2. Манипуляцию выполняют в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ПИТН/ОРИТН).
3. До начала операции у новорожденных в тяжелом состоянии стандартными методами интенсивной терапии должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия и т.д.
4. ОЗПК проводит бригада, состоящая как минимум из двух человек: врача и детской медицинской сестры.
5. Дети не должны получать энтеральное питание (ЭП) в течение последних 3 ч до предполагаемого начала операции.
6. Непосредственно перед операцией в желудок должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка.
7. Операция выполняется при строгом соблюдении правил асептики и антисептики.
8. В течение всего процесса подготовки к ОЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций [частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания, сатурация кислорода, артериальное давление, температура тела].
9. Донорскую кровь и/или ее компоненты при ОЗПК переливают из расчета 160–180 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170–180 мл/кг для недоношенного (пример расчета объема замещения представлен в приложении 6).
10. Соотношение эритроцитарной массы/взвеси и СЗП составляет 2:1.
11. Согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов» [17], при трансфузии (переливании) донор-

ской крови и/или эритроцитсодержащих компонентов новорожденным:

- ✧ переливаются эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитарная взвесь, эритроцитарная масса, отмые эритроциты, размороженные и отмые эритроциты);
- ✧ при подборе компонентов донорской крови для трансфузии (переливания) учитывается, что мать является нежелательным донором СЗП для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитсодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;
- ✧ наиболее предпочтительной является трансфузия негативного по цитомегаловирусу эритроцитсодержащего компонента;
- ✧ не допускается переливание вирусинактивированной (патогенинактивированной) СЗП;
- ✧ для заменного переливания крови используются эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки компонента;
- ✧ подбор компонентов донорской крови в зависимости от специфичности аллоантител осуществляется следующим образом:
 - при ГБН, вызванной аллоиммунизацией к антигену D системы резус, используются одноклассовые резус-отрицательные эритроцитсодержащие компоненты и одноклассовая резус-отрицательная СЗП;
 - при несовместимости по антигенам системы АВ0 переливаются отмые эритроциты или эритроцитарная взвесь и СЗП согласно приложению 5, соответствующие резус-принадлежности и фенотипу ребенка;
 - при одновременной несовместимости по антигенам систем АВ0 и резус переливают отмые эритроциты или эритроцитарную взвесь 0(I) группы резус-отрицательные и СЗП АВ (IV) резус-отрицательную;
 - при ГБН, вызванной аллоиммунизацией к другим редким антигенам эритроцитов, осуществляется индивидуальный подбор донорской крови.

Порядок проведения ОЗПК:

- уложить ребенка под источник лучистого тепла;
- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;
- установить пупочный катетер со строгим соблюдением правил асептики и антисептики и зафиксировать его;
- при наличии противопоказаний к катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену;
- компоненты донорской крови предварительно необходимо согреть до температуры 36–37 °С;
- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для биохимического исследования на уровень билирубина;

- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;
- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов крови) не должен превышать 5 мл/кг под обязательным контролем за показателями гемодинамики, дыхания и функций почек;
- скорость одного замещения — 3–4 мл/мин;
- на два шприца эритроцитарной массы вводится один шприц СЗП;
- после каждых 100 мл замещающей среды (эритроцитарной массы и плазмы) ввести 1–2 мл 10% раствора кальция глюконата, предварительно разведенного в 5 мл 5% декстрозы (Глюкозы*) (только между шприцами с эритроцитарной массой!);
- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;
- длительность операции — не менее 2 ч;
- в результате операции (с учетом крови, взятой на биохимическое исследование) суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка.

NB! О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем двукратное снижение билирубина к концу операции.

В послеоперационном периоде:

- продолжить мониторинг витальных функций;
- ЭП начинать не ранее чем через 3–4 ч после ОЗПК;
- продолжить ФТ;
- продолжить поддерживающую терапию;
- удаление пупочного катетера сразу после операции не рекомендуется в связи с вероятностью повторного проведения ОЗПК;
- контроль за уровнем билирубина выполняется через 12 ч после ОЗПК, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 24 ч до 7 сут жизни;
- контроль за гликемией — через 1 ч после ОЗПК, далее по показаниям;
- после окончания трансфузии (переливания) донорской крови и/или ее компонентов донорский контейнер с оставшейся донорской кровью и/или ее компонентами (5 мл), а также пробирка с кровью реципиента, использованная для проведения проб на индивидуальную совместимость, подлежат обязательному сохранению в течение 48 ч при температуре 2–6 °С в холодильном оборудовании [17].

На фоне ОЗПК возможно развитие **осложнений** [5, 9, 18, 24, 25].

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ✧ аритмия;
- ✧ объемная перегрузка;
- ✧ застойная сердечная недостаточность;
- ✧ остановка кровообращения.

2. Гематологические:

- ✧ нейтропения;
- ✧ тромбоцитопения;
- ✧ реакция «трансплантат против хозяина».

3. Инфекционные:

- ✧ бактериальные и вирусные инфекции.

4. Метаболические:
 - ✧ ацидоз;
 - ✧ гипокальциемия;
 - ✧ гипогликемия;
 - ✧ гиперкалиемия;
 - ✧ гипернатриемия.
5. Сосудистые:
 - ✧ эмболии;
 - ✧ тромбозы;
 - ✧ НЭК;
 - ✧ портальная гипертензия;
 - ✧ перфорация сосудов пуповины.
6. Системные:
 - ✧ гипотермия.

Операция частичного заменного переливания крови

Проводится у новорожденных с отечной формой ГБН в максимально короткие сроки после рождения. У наиболее тяжелых пациентов процедура проводится в родильном зале [5, 13, 18, 26].

Учитывая тяжелую анемию и гемическую гипоксию тканей и органов ребенка с отечной формой ГБН, сразу после первичной стабилизации в родильном зале необходимо осторожно провести частичное заменное переливание крови, избегая перегрузки кровообращения в условиях сердечной недостаточности (гипоксическое повреждение миокарда). Частичное заменное переливание осуществляется с заменой 45–90 мл/кг крови ребенка аналогичным объемом эритроцитарной массы 0(І) резус-отрицательной группы. Исходный уровень гемоглобина при этом у ребенка может не учитываться. Технология проведения аналогична вышеописанной ОЗПК, только выведенный объем крови замещается исключительно эритроцитарной массой.

После стабилизации общего состояния ребенка, на которую может потребоваться от 1 до 12 ч, операция должна быть продолжена для замены крови ребенка донорской в объеме, эквивалентном двум ОЦК [18].

Иное лечение

Стабилизация состояния и интенсивная терапия при отечной форме гемолитической болезни плода и новорожденного

После рождения ребенка немедленно (в течение 5–10 с) пережимают пуповину в целях предупреждения развития гиперволемии. Стабилизация состояния таких пациентов требует высокого уровня интенсивного ведения и координации неонатальной команды. Риск токсического воздействия билирубина сразу после рождения не является их проблемой. Показаны немедленная интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с положительным давлением на вдохе. У недоношенных детей рассматривается введение препаратов сурфактанта [5, 18].

После частичного заменного переливания крови продолжается посиндромная терапия, направленная на стабилизацию функции дыхания, показателей центральной гемодинамики, коррекцию основных метаболических нарушений (гипогликемии, гипокальциемии, гипонатриемии, гиперкалиемии, гипопроteinемии, ацидоза), улучшение функций почек, профилактику и лечение геморрагических осложнений [1–3, 5, 18].

Торакоцентез и лапароцентез

Неэффективность ИВЛ на фоне выраженной анасарки у детей с отеочной формой ГБН является показанием к проведению торако- и лапароцентеза в целях дренирования полостей и улучшения респираторной функции. При этом избегают избыточного и быстрого удаления асцитической жидкости из-за опасности системной гипотензии [5, 13, 26]. При пункции учитывают, что печень и селезенка увеличены.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Рекомендуются:

- физиологический и развивающий уход с учетом ГВ, постконцептуального возраста (ПКВ) и индивидуальных особенностей ребенка (GPPs);
- грудное вскармливание [27].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактика ГБН по резус-фактору проводится с помощью назначения антирезусного Ig [анти-Rh(D)-Ig] резус-отрицательной матери, не имеющей резус-иммунизации, с учетом современных клинических рекомендаций [28, 29].

Диспансерное наблюдение

1. Наблюдение участкового врача-педиатра.
2. В связи с высокой частотой развития поздней анемии, которая может потребовать трансфузии эритроцитов, после выписки из стационара рекомендуется проводить контроль за гемоглобином 1 раз в 2–4 нед (по показаниям чаще) в течение первых 3 мес жизни.
3. Вопрос о профилактических прививках решают индивидуально с учетом противопоказаний, имеющихсх в инструкциях к вакцинам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дополнительные факторы, повышающие риск развития БЭ.

- Факторы, повышающие проницаемость гематоэнцефалического барьера для билирубина: гиперосмолярность крови, ацидоз, кровоизлияния в мозг, нейроинфекции, артериальная гипотензия.
- Факторы, повышающие чувствительность нейронов головного мозга к токсическому действию неконъюгированного билирубина: недоношенность, тяжелая асфиксия, голодание, гипогликемия, анемия.

- Факторы, снижающие способность альбумина в крови прочно связывать неконъюгированный билирубин: недоношенность, гипоальбуминемия, инфекция, ацидоз, гипоксия, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот в крови, использование сульфаниламидов, фуросемида, фенитоина (Дифенина*), диазепамы, индометацина, салицилатов, полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
2. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. 5-е изд., испр. и доп. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. 1504 с.
4. Рооз Р., Генцель-Боровичеши О., Прокитте Г. Неонатология: практические рекомендации. М.: Медицинская литература, 2011. 568 с.
5. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. Medical Publishing Division, 2013. 1113 p.
6. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal cholestasis // *Neoreviews*. 2013. Vol. 14, N 2. doi: 10.1542/neo.14-2-e63.
7. Kaplan M., Na'amad M., Kenan A. et al. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, N 1. P. e132–e137.
8. Gleason C.A., Devaskar S.U. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders, 2011. 1520 p.
9. Hansen A.R., Eichenwald E.C., Stark A.R., Martin C.R. *Cloherly and Stark's Manual of Neonatal Care*. 8th ed. Wolters Kluwer, 2016. 1124 p.
10. Ree I.M.C., Smits-Wintjens V.E.H.J., van der Bom J.G., van Klink J.M.M. et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease // *Expert Rev. Hematol*. Published online 05 Jun 2017. doi: 10.1080/17474086.2017.1331124.
11. Sinha S., Miall L., Jardine L. *Essential Neonatal Medicine*. 5th ed. Chichester: Wiley; Blackwell, 2012. 388 p.
12. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии: пер. с англ. / под общ. ред. Н.Н. Володина. М.: БИНОМ, 2011. 622 с.
13. Alarcon P., Werner E., Christensen R.D. *Neonatal Hematology Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems*. 2nd ed. Cambridge University Press, 2013.
14. Altunyurt S., Okyay E., Saatli B., Canbahishov T., Demir N. et al. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2012. Vol. 117, N 2. P. 153–156.
15. Maisels M.J., Watchko J.F., Bhutani V.K., Stevenson D.K. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation // *J. Perinatol*. 2012. Vol. 32, N 9. P. 660–664. doi: 10.1038/jp.2012.71.
16. Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K. et al.; for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

(ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005. Vol. 41. P. 1–87.

17. Приказ Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

18. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 237 с.

19. Alcock G.S., Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, 2004.

20. Miqdad A.M., Abdelbasit O.B., Shaheed M.M., Seidahmed M.Z. et al. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in AB0 hemolytic disease of the newborn // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2004. Vol. 16. P. 163–166.

21. Louis D., More K., Oberoi S., Shah P.S. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2014. Vol. 99. F325–F331.

22. Keir A.K., Dunn M., Callum J. Should intravenous immunoglobulin be used in infants with isoimmune haemolytic disease due to AB0 incompatibility? // *J. Paediatr. Child Health.* 2013. Vol. 49. P. 1072–1078.

23. Smits-Wintjens V.E.H.J., Rath M.E.A., Lindenburg I.T.M. et al. Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease: incidence, risk factors and outcome // *Neonatology*. 2012. Vol. 101. P. 306–310.

24. Smits-Wintjens V.E.H.J., Walther F.J., Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2008. Vol. 13. P. 265–271.

25. Steiner L.A., Bizzarro M.J., Ehrenkranz R.A., Gallagher P.G. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 1. P. 27–32.

26. Nandyal R.R. Hemolytic disease of the newborn // *J. Hematol. Thromb. Dis.* 2015. Vol. 3. P. 203–205. doi: 10.4172/2329-8790.1000203.

27. Bhutani V.K., Maisels M.J., Stark A.R., Buonocore G.; Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants $\geq$ 35 weeks gestation // *Neonatology*. 2008. Vol. 94, N 1. P. 63–67. doi: 10.1159/000113463.

28. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

29. Савельева Г.М., Адамян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г. и др. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017. 16 с.

30. Maisels M.J., Bhutani V.K., Bogen D., Newman T.B. et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 weeks' gestation: an update with clarifications // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124, N 4. P. 1193–1198. doi: 10.1542/peds.2009-0329.

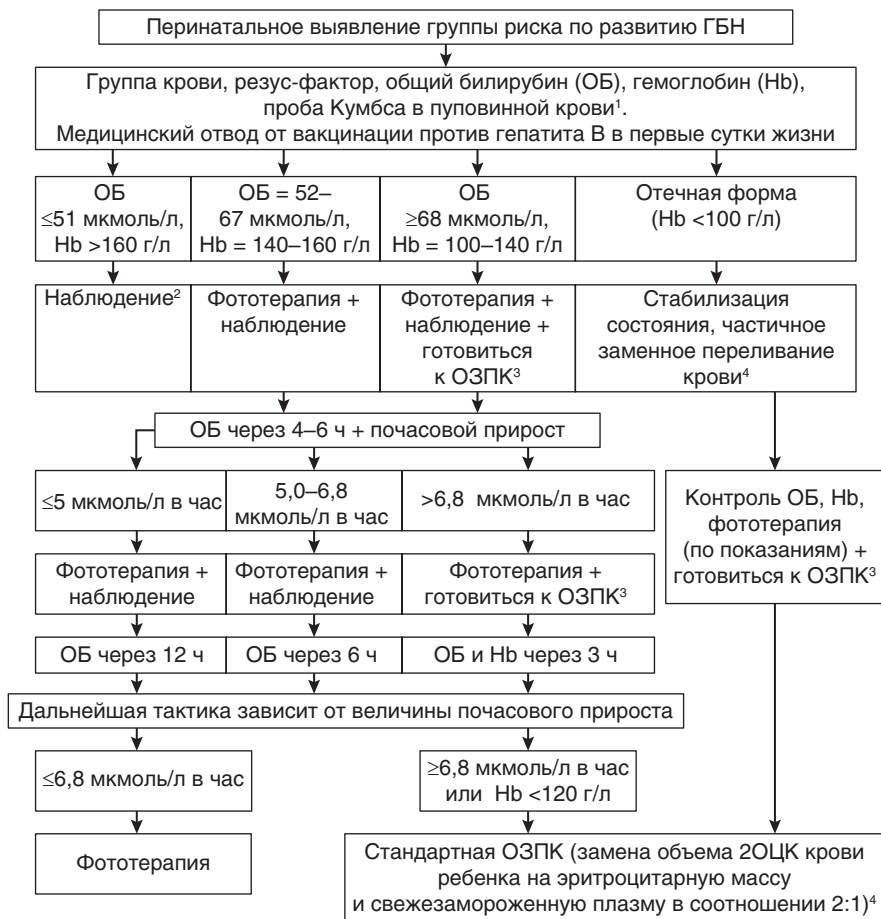
31. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, N 1. P. 297–316.

32. Bhat S., Singh K., Shastry S. // IJLM (The Internet Journal of Laboratory Medicine). 2009. Vol. 4, N 1 P. 1–4.
33. Schrader C.M., Billings A.N. False neonatal AB0 blood typing due to contamination of the cord blood // AMSRJ. 2015. Vol. 1, N 2. P. 157–162.
34. Liu L.T., Liang X.L., Han J.L., Li Q. et al. Quality control for AB0 blood group typing of neonatal umbilical cord blood // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2010. Vol. 18, N 3. P. 790–792.
35. Keir A., Agpalo M., Lieberman L., Callum J. How to use: the direct anti-globulin test in newborns // Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. 2015. Vol. 100, N 4. P. 196–203.
36. Kristinsdottir T., Kjartansson S., Hardardottir H., Jonsson T. et al. Positive Coomb's test in newborns; causes and clinical consequences Summary of cases diagnosed in the Blood Bank in the years 2005 to 2012 // Laeknabladid. 2016. Vol. 102, N 7–8. P. 326–331.
37. Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling // J. Paediatr. Child Health. 2005. Vol. 41, N 9–10. P. 504–507.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Алгоритмы ведения пациента

Тактика ведения детей с риском развития гемолитической болезни новорожденных и гемолитической болезнью новорожденных в первые сутки жизни



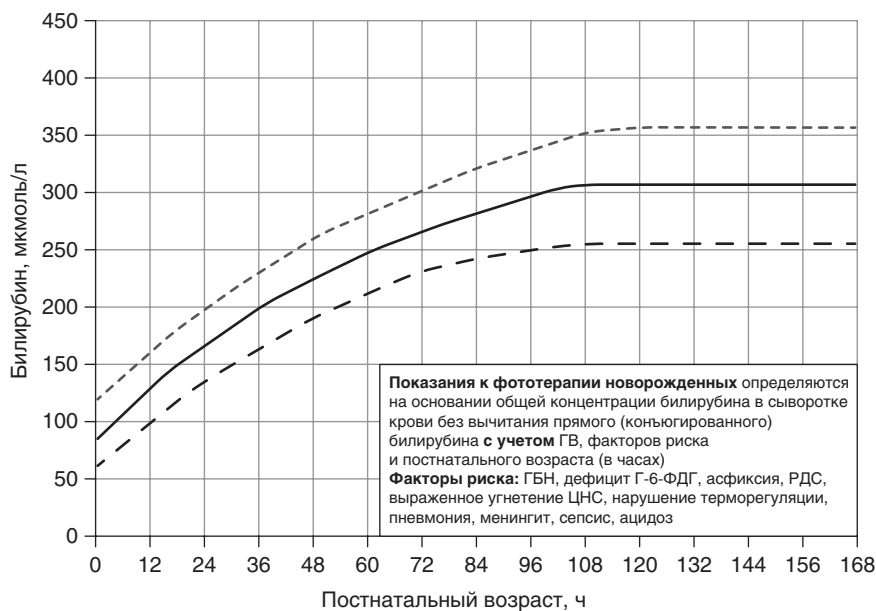
¹ Пояснения по особенностям проведения и интерпретации представлены в тексте клинического руководства.

² При появлении желтухи в течение первых 24 ч жизни — неотложное исследование общего билирубина, дальнейшая тактика ведения зависит от величины почасового прироста билирубина.

³ Заказать необходимые препараты крови (плазма + эритроцитарная масса), стабилизировать жизненно важные функции организма.

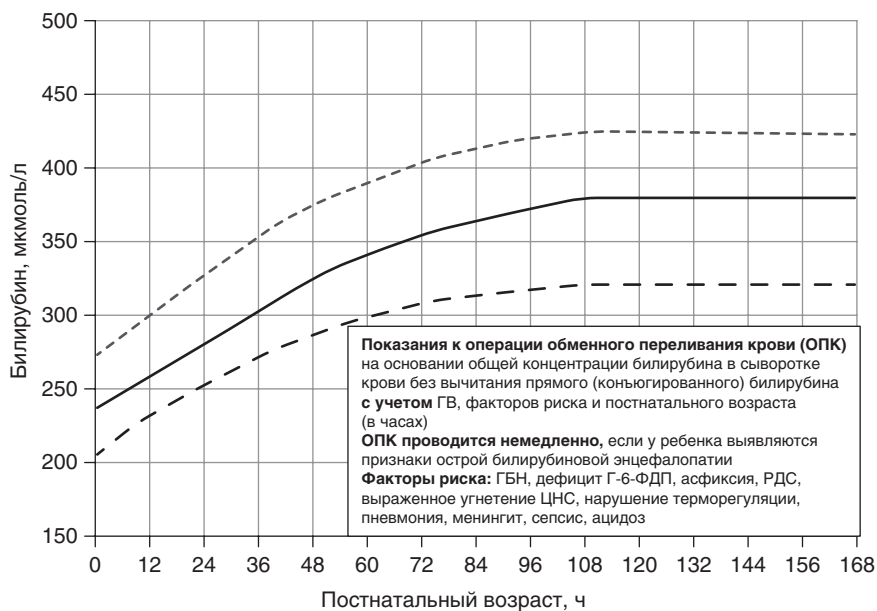
⁴ Подбор компонентов проводится в соответствии с Приказом Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов»

Приложение 2. Показания к фототерапии доношенных и поздних недоношенных детей (гестационный возраст 35–37 нед) в раннем неонатальном периоде [5, 9, 30]



- Новорожденные низкого риска (ГВ >38 нед – здоровые)
- Новорожденные умеренного риска (ГВ >38 нед + факторы риска, ГВ 35–37 нед – здоровые)
- - Новорожденные высокого риска (ГВ 35–37 нед + факторы риска)

Приложение 3. Показания к операции заменного переливания крови доношенных и поздних недоношенных детей (гестационный возраст 35–37 нед) в раннем неонатальном периоде [5, 9]



- Новорожденные низкого риска (ГВ >38 нед – здоровые)
- Новорожденные умеренного риска (ГВ >38 нед + факторы риска, ГВ 35–37 нед – здоровые)
- - Новорожденные высокого риска (ГВ 35–37 нед + факторы риска)

Приложение 4. Показания к фототерапии и операции заменного переливания крови у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 35 нед в зависимости от гестационного возраста (уровень общего билирубина в крови) [5, 9, 15]

Гестационный возраст, нед*	Начало фототерапии**	Операция заменного переливания крови**
<28 0/7	85–103 мкмоль/л	188–239 мкмоль/л
28 0/7–29 6/7	103–137 мкмоль/л	205–239 мкмоль/л
30 0/7–31 6/7	137–171 мкмоль/л	222–274 мкмоль/л
32 0/7–33 6/7	171–205 мкмоль/л	256–308 мкмоль/л
34 0/7–34 6/7	205–239 мкмоль/л	291–325 мкмоль/л

* Использовать ПКВ для ФТ (например, для ребенка с ГВ 29 0/7 нед и возрастом 7 дней применять значения билирубина для ПКВ 30 0/7 нед).

** Использовать меньшие значения билирубина у детей с ГБН.

Приложение 5. Таблица подбора донорской крови и/или ее компонентов для трансфузии (переливания) детям до 4 мес жизни при гемолитической болезни по системе ABO или подозрении на гемолитическую болезнь [17]

№	Мать	Ребенок	Переливаемая среда	
			эритроцитарная масса или взвесь	свежезамороженная плазма
1	O(I)	A(II)	O(I)	A(II), AB(IV)
2	O(I)	B(III)	O(I)	B(III), AB(IV)
3	A(II)	B(III)	O(I)	B(III), AB(IV)
4	B(III)	A(II)	O(I)	A(II), AB(IV)
5	A(II)	AB(IV)	A(II), O(I)	AB(IV)
6	B(III)	AB(IV)	B(III), O(I)	AB(IV)

Приложение 6. Пример расчета объема компонентов крови для операции заменного переливания крови

Масса тела ребенка — 3000 г.

■ Необходимый общий объем замещения:

$$V \text{ (мл)} = \text{масса тела (кг)} \times 85 \times 2 = 3 \times 85 \times 2 = 510 \text{ мл,}$$

где 85 — один ОЦК (мл/кг); 2 — два ОЦК.

■ Соотношение объема эритроцитарной массы к объему СЗП равно 2:1.

■ $510 \text{ мл} / 3 = 170 \text{ мл}$.

■ Фактический объем эритроцитарной массы = $170 \text{ мл} \times 2 = 340 \text{ мл}$.

■ Фактический объем СЗП = **170 мл**.