

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН
«ОВ» 2014

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Володин Николай Николаевич — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

- Панкратьева Людмила Леонидовна — канд. мед. наук, зав. отделением лечения и реабилитации пациентов раннего возраста онкологического и гематологического профиля ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

Диагностика и лечение гемолитической болезни новорожденных

МКБ-10: рубрикой P55

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Нозологическая группа. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

МКБ 10 P 55

Определение

ГБН – изоиммунная гемолитическая анемия, возникающая в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным Аг, при этом Аг локализуется на эритроцитах плода, а АТ на них вырабатываются в организме матери.

Основная информация

Гемолитическая болезнь в Российской Федерации диагностируется у 0,6% новорожденных. Несмотря на то, что этиология, патогенез, и особенности клинической картины заболевания досконально изучены в практике резко, но еще имеют случаи выявления грозного осложнения – билирубиновой энцефалопатии – ядерной желтухи. Повышенное внимание врачей, наблюдающих беременную с Rh – фактором крови, с 0(I) группой крови при наличии в анамнезе факторов риска развития ГБН, а также, контроль за показателями гемоглобина, эритроцитов, непрямого билирубина крови в динамике наблюдения за новорожденным с клиническими признаками анемии и гипербилирулинемии позволит выбрать оптимальную тактику ведения ребенка в неонатальном периоде.

Этиология

Возникновение конфликта возможно, если мать Аг-отрицательна, а плод Аг-положителен. При несовместимости по резус-фактору мать резус-отрицательна, а плод резус-положительный. При групповой несовместимости у матери преимущественно 0(I) и группа крови у плода -AII или, реже, B III.

Возможно развитие гемолитической болезни по редким факторам крови.

Патогенез

К попаданию Аг-положительных эритроцитов плода в кровотоки Аг-отрицательной матери предрасполагают предшествующие аборт, выкидыши, внематочная беременность, роды. При этом организм матери вырабатывает антирезусные или групповые антитела. Если АТ относятся к IgG, они трансплацентарно переходят в кровотоки плода, происходит связывание с АГ-

положительными эритроцитами плода, вызывая их гемолиз. В результате гемолиза развивается анемия плода и как следствие различной степени тяжести гипоксия, вызывающая глубокие метаболические нарушения. В зависимости от характера метаболических сдвигов развивается желтушная, анемическая или отечная форма болезни.

Клинические проявления

Отечная форма. Наиболее тяжелая форма ГБН. При рождении у ребенка выражен общий отечный синдром (анасарка, асцит, гидроперикард и т.п.), бледность кожи и видимых слизистых, гепато и спленомегалия, гемодинамические нарушения. Желтуха либо отсутствует, либо слабо выражена. Возможны геморрагии на коже, развитие ДВС-синдрома.

Желтушная форма. Наиболее часто встречающаяся форма.

Характерны – раннее – при рождении или в первые часы жизни появление желтухи, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, умеренное увеличение печени и селезенки.

По степени тяжести выделяют три варианта:

1 степень – легкое течение: желтуха появляется в конце 1-х суток печень +2,0-2,5 см, селезенка 0,5-1,0 см. Билирубин пуповинной крови не >50 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина не >5 мкмоль/л.

2 степень среднетяжелое течение: желтуха заметна при рождении или появляется в первые часы жизни, печень +2,5-3,0 см, селезенка 1,0-1,5 см. Билирубин пуповинной крови >55 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина 6-10 мкмоль/л.

Тяжелое течение – желтуха интенсивная уже при рождении печень более +3,0 см, селезенка более + 3 см, общая пастозность, возможно наличие геморрагий.

Анемическая форма ГБН

Наименее распространенная форма и наиболее легкая форма заболевания.

При рождении бледность кожных покровов, вялость, плохое сосание, приглушенность тонов сердца, систолический шум, печень +2,0-3,0 см, селезенка 1,0-3,0 см.

Лабораторная диагностика

- Группа крови и резус фактор крови матери и ребенка
- Прямая проба Кумбса
- Определение титра АТ
- Биохимия крови:
 - Билирубин – непрямая гипербилирубинемия, почасовой прирост билирубина более 5,0 мкмоль/л
 - Белок – гипопропротеинемия, гипоальбуминемия (Общий альбумин)
- Общий анализ крови:
 - Гемоглобин < 150 г/л
 - Эритроциты < $4,5 \times 10^{12}$ л
 - Гематокрит < 0,4
 - Ретикулоциты – повышены
 - Нормобласты – повышены

Тактика лечения ГБН

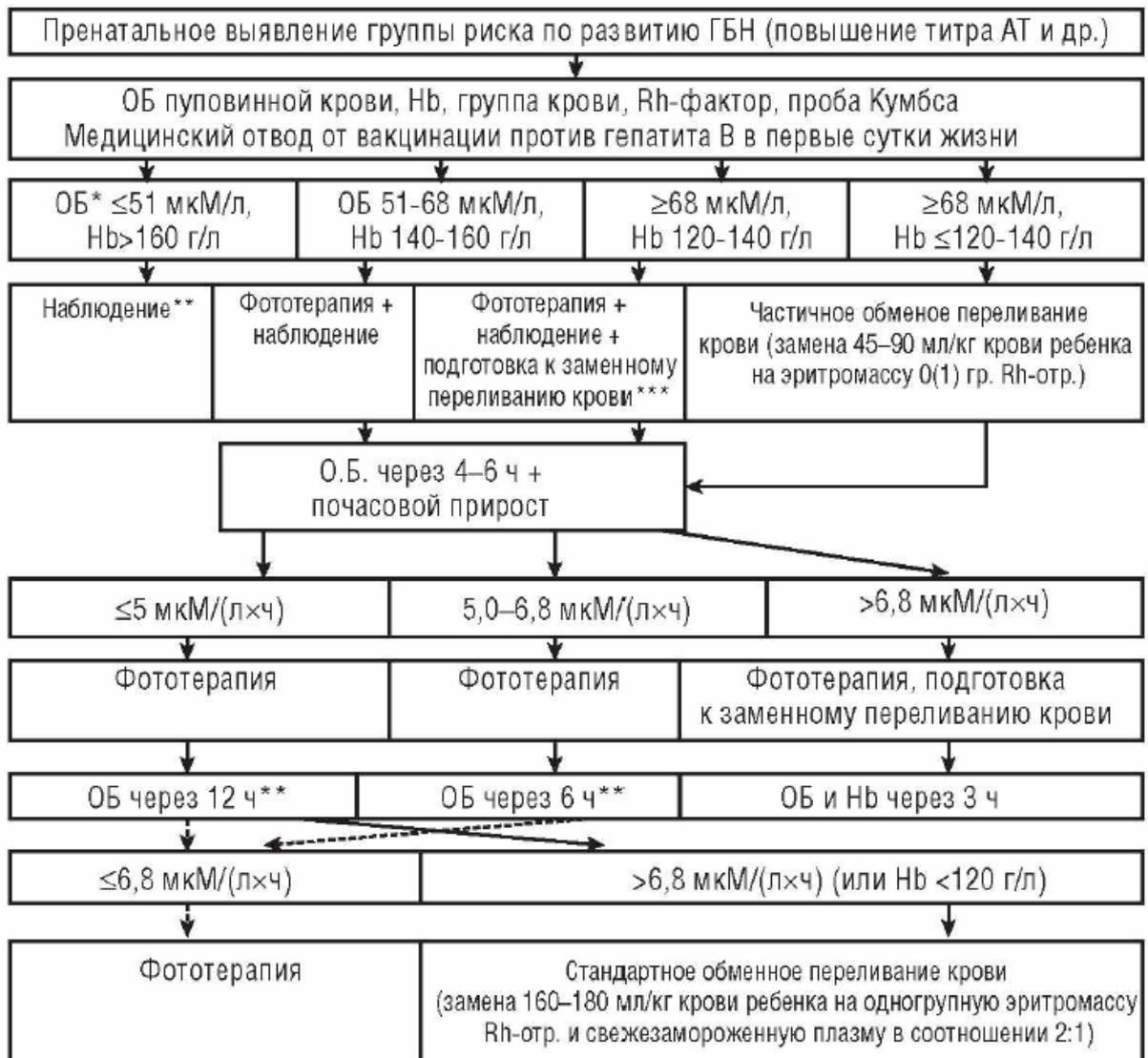
Лечебные мероприятия направлены на предупреждение чрезмерного (патологического) нарастания гипербилирубинемии, коррекции анемии, и метаболических нарушений лежащих в основе развития нарушений функции органов и систем. (Особый контроль за состоянием нервной системы).

Вопрос о грудном вскармливании решается индивидуально, учитывая тяжесть анемии, общее состояние ребенка и матери.

Адекватное выпаивание ребенка с целью профилактики обезвоживания, усиливающее гипербилирубинемияю.

Тактика ведения детей с гемолитической болезнью новорожденных в течении первых суток после рождения зависит от результатов первичного лабораторного обследования динамического наблюдения (табл.1).

Табл. 1. Тактика ведения новорожденных детей с высоким риском развития ГБН в первые сутки жизни.



*ОБ – общий билирубин, тактика ведения зависит от величины почасового прироста билирубина.

**При появлении желтухи в течение первых 24 ч. Жизни проводят неотложное исследование данных показателей.

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

В последующем решения о комплексе лечебных мероприятий принимается по результатам определения о. билирубина в сыворотке крови и его почасового прироста (табл.2).

Таблица 2. Показания к фототерапии и заменному переливанию крови у новорожденных 24-168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела (г)	Фототерапия (о.билирубин мкмоль/л)	Заменное переливание крови (о.билирубин мкмоль/л)
< 1500	* 85 - 140	* 220-275
1501 - 1999	* 140 – 200	* 275 – 300
2000 – 2499	* 190 – 240	* 300 – 340
> 2500	* 255 - 295	* 340 - 375

* Минимальные значения билирубина, при которых начинается терапия в случаях наличия факторов риска билирубиновой энцефалопатии (БЭ)

Факторы, повышающие риск БЭ

- Гемолитическая анемия
- Оценка по шкале Апгар на 5 минуте ≤ 4 балла
 - Нарушение кислорода ≤ 4 мм р. ст. в течение 1 часа и более
 - рН капиллярной крови $\leq 7,1$ в течение часа
 - сывороточный альбумин ≤ 25 г/л
 - неврологические знаки (угнетение)

При изолированном резус-конфликте используют резус-отрицательную одногруппную с кровью ребенка эритроцитарную массу и плазму, но возможно использование плазмы АВ (IV) группы крови.

При изолированном групповом конфликте используют эритроцитарную массу 0(I) группы, совпадающую по резус фактору с эритроцитами ребенка, и одногруппную или АВ (IV) плазму. Общий объем составляет 160 – 180 мл/кг массы соотношение 2:1.

Пр равной вероятности резус-несовместимости и конфликта по системе АВО, для заменного переливания кров используют резус-отрицательную эритроцитарную массу 0(I) группы крови и одногруппную или АВ (IV) плазму.

При ГБН с показателем по редким факторам крови используют донорскую кровь, не имеющую «конфликтного» фактора.

При тяжелой анемии, обусловленной ГБН (уровень гемоглобина венозной крови менее 120 г/л) проводят раннее заменное переливание крови.

При уровне гемоглобина выше 120 г/л вопрос о коррекции анемии решается на основании динамического наблюдения за больным.

После выписки ребенка наблюдают педиатр, невропатолог, ежемесячно проводят исследование гемограммы.

Вопрос о профилактических прививках решается после 6 месяцев жизни ребенка.

Прогноз

При отечной форме наименее благоприятный.

При желтушной форме благоприятный при условии четкого выполнения всех диагностических и лечебных мероприятий, направленных на предупреждение нарастания концентрации билирубина выше допустимого уровня после которого возможно поражение ядер мозга и развитии билирубиновой энцефалопатии.

Анемическая форма как правило протекает благоприятно.

Литература.

1. Liumbino G.M., D'alessandro A., Rea F., Piccinini V. et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal foetal anti Rh (D) alloimmunisation // Blood Transfus. — 2010. — Vol. 8. — P. 8—16.
2. Roberts I. A. The changing face of haemolytic disease of the newborn // Early Hum. Dev. - 2008. - Vol. 84. - P. 515-523.
3. Poole J., Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine // Trans. Med. Rev. — 2007. — Vol. 21. — P. 58—71.
4. Chavez G.F., Mulinare J., Edmonds T.D. Epidemiology of Rh haemolytic disease of the newborn in the United States // JAMA. — 1991. — Vol. 265. — P. 3270-3274.

5. Thakral B., Agrawal S.K., Dhawan H.K. et al. First report from India of haemolytic disease of the newborn by anti c and anti E in Rh (D) positive mothers // *Haematology*. - 2007. - Vol. 12. - P. 377-380.
6. Wu K.H., Chu S.L., Chang J.G. et al. Haemolytic disease of the newborn due to maternal irregular antibodies in the Chinese population in Taiwan // *Transfus. Med.* - 2003. - Vol. 13. - P. 311-314.
7. Onesimo R., Rizzo D., Ruggiero A., Valentini P. Intravenous immunoglobulin therapy for anti-E hemolytic disease of the newborn // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2010. - Vol. 23. - P. 1059-1061.
8. Basu S., Kaur R., Kaur G., Jain S. Severe hemolytic disease of newborn due to non Rh D antibody // *Indian J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 78. — P. 366—367.
9. Prasad M.R., ICrugh D., Rossi K.Q., O'Shaughnessy R.W. Anti D in Rh positive pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195. — P. 1158—1162.
10. Jeon H., Calhoun B., Pothiawala M. et al. Significant ABO haemolytic disease of the newborn in a group B infant with a group A2 mother // *Immunohematology*. — 2000. - Vol. 16. - P. 105-108.
11. Toy P.T, Reid M.E>, Papenfus T. et al. Prevalence of ABO maternal-infant incompatibility in Asians, Blacks, Hispanics and Caucasians // *Vox Sang.* — 1988. - Vol. 54. - P. 181-183.
12. Marwaha N., Dhawan H.K., Thakral B. et al. Severe ABO hemolytic disease of the newborn with a positive direct antiglobulin test // *Indian J. Pathol. Microbiol.* - 2009. - Vol. 52. - P. 292.
13. Goraya J., Basu S., Sodhi P., Mehta S. Unusually severe ABO haemolytic disease of the newborn // *Indian J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 68. — P. 285-286.
14. Koelewijn J.M., Vrijkotte T.G., deHaas M. et al. Risk factors for the presence of non rhesus D red cell antibodies in pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2009. - Vol. 116. - P. 655-664.
15. Komstad L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti D in pregnancy — frequency and clinical significance // *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.* - 1983. - Vol. 62. - P. 431-436.

16. Reid M.E., Chandrasekaran V., Sausais L. et al. Disappearance of antibodies to Cromer blood group system antigens during mid pregnancy // *Vox Sang.* — 1996.- Vol. 71.-P. 48-50.
17. Kennedy M.S. Perinatal Issues in transfusion practice // *American Association of Blood Banks Technical Manual*. 16 th ed. — Bethesda: American Association of Blood Banks; 2008. — P. 626.
18. Pollock J.M., Bowman J.M. Anti-Rh (D) subclasses and severity of Rh haemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* — 1990. — Vol. 59. — P. 176-179.
19. Voak D., Mitchel R., Bowell P. et al. Guidelines for Blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy // *Transfus. Med.* — 1996. — Vol. 6. — P. 71—74.
20. Guidelines for blood grouping and antibody screening in the antenatal and perinatal setting. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. 3 rded. — Mar 2007.
21. Poole G. Evaluation of six systems for the detection of red cell antibodies. Medical Devices Agency Report. — HMSO, 1996.
22. Judd W. J. Practice guidelines for prenatal and perinatal immunohematology, revisited // *Transfusion.* — 2001. — Vol. 41. — P. 1445-1452.
23. National Institute for clinical excellence. (NICE 2002) Pregnancy-routine anti D prophylaxis for pregnant women // Technical appraisal No 41 Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx=31679> [last accessed on Jul 2002].
24. Kennedy M.S., Krugh D. Hemolytic disease of the newborn and fetus // *Modern Blood Banking and Transfusion Practices*. 5 th ed. /Ed D.M. Harmening. — New Delhi: Jaypee Brothers, 2008. - P. 383-395.
25. Walker R.H. Relevance in the selection of serologic tests for the obstetric patient // *Hemolytic Disease of the Newborn* / Ed. G. Garratty. — Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1984. — P. 173.
26. Kennedy M.S. Perinatal Issues in Transfusion Practice In *American Association of Blood Banks Technical Manual*. 16 th ed. American Association of Blood Banks. — Bethesda, 2008. — 633 p.
27. Miquel BL, Cavelier B., Bonneau J.C., Rouger P. Fetomaternal erythrocyte incompatibilities: from immunohematologic surveillance of pregnant women to haemolytic disease of the newborn (article in French) // *Transfus. Clin. Biol.* — 2005.- Vol. 12.-P. 45-55.

28. Moise K.J. Fetal anemia due to non Rhesus D red cell antibodies // *Semin. Fetal Neonatal Med.* - 2008. - Vol. 13. - P. 207-214.
29. Koelewijn J.M., Vrijkotte T.G., vander Schoot C.E. et al. Effect of screening of red cell antibodies, other than anti D to detect hemolytic disease of the foetus and newborn: a population study in the Netherlands // *Transfusion.* — 2008. — Vol. 48.-P. 941-952.
30. Filbey D., Hanson U., Wesstrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome in the newborn: a 12 year study in central Sweden//*Acta Obstet. Gynaecol. Scand.* — 1995. — Vol. 74. — P. 687—692.
31. Eiu K.L., Ti N., Ti B.J. et al. Clinical significance of anti D Ig G screening and titer detection in 286 Rh D negative pregnant women // *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi.*-2009.-Vol. 11.-P. 185-187.
32. Mollison P.L., Engelfret C.P., Contreras M. Hemolytic disease of the fetus and the newborn // *Blood Transfusion in Clinical Medicine.* 11 th ed. / Eds P.T. Mollison, C.P. Engelfret, M. Contreras. — Oxford: Blackwell Science, 2005. — 508 p.
33. Thompsons,, EggingtonJ., DoddA. et al. Tate developing red cell antibodies in pregnancy//*Transfus. Med.* — 2003. — Vol. 13. — P. 8-9.
34. Lucas G.N. Neonatal jaundice due to ABO incompatibility in Sri Lanka // *Indian J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 63. — P. 381-384.
35. Haque K.M., Rahman M. An unusual case of ABO-hemolytic disease of the newborn// *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* — 2000. — Vol. 26. — P. 61—64.
36. Miqdad A.M., Abdelbasit O.B., Shaheed M.M. et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn // *J. Matem. Fetal Neonatal Med.* — 2004. — Vol. 16. - P. 163-166.
37. Nasser F, Mamouri G.A., Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of the newborn // *Saudi Med. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1827-1830.
38. Anwar M., Ali N., Khattak M.F. et al. A case of comprehensive antenatal screening for blood group antibodies // *J. Pak. Med. Assoc.* — 1999. — Vol. 49. — P. 246-248.
39. Kim W.D., Lee Y.H. A fatal case of severe hemolytic diseases of the newborn associated with anti Jkb//*J. Korean Med. Sci.* —2008. — Vol. 21. — P. 151-154.

40. Gao X.Y., Huang H., Li L.D. Hemolytic diseases of neonates due to anti M: report of one case and review of 21 cases // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2009. — Vol. 47. - P. 648-652.
41. Lee S.M., Im S.J., Park S.j], et al. A case of severe hemolytic disease of the newborn due to anti D₁ antibody // *Korean J. Lab. Med.* — 2007. — Vol. 27. — P. 373-376.