

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Современные методы
диагностики и лечения

Гемолитическая болезнь (эритроblastоз) —
изоиммунная гемолитическая анемия,
возникающая в случаях несовместимости
крови матери и плода по эритроцитарным
антигенам, при этом антигены локализуются
на эритроцитах плода, а антитела на них
вырабатываются в организме матери
(Неонатология, национальное руководство,
2007).



Регламентирующие документы

- Национальное руководство
- Методическое письмо МЗ РФ
«Гемолитическая болезнь плода у
беременных с резус-сенсibilизацией.
Диагностика, лечение, профилактика»
от 15.12.2011
- Протокол лечения гемолитической
болезни новорожденных

Регламентирующие документы

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И
НОВОРОЖДЕННОГО

В.М. СИДЕЛЬНИКОВА
А.Г. АНТОНОВ

«ТРИАДА-Х»

Эритроцитарные антигены системы крови человека

- - система ABO
- - система резус-фактора
- - система Келл
- - система Даффи
- - система MNSs (всего 29 антигенов)
- - система Pp
- - система Лютеран
- - система Льюис

Эритроцитарные антигены

Высокий	Низкий	Очень низкий	Отсутствует
D (система Резус)	e (система Резус)	S (система MNSs)	Le ^a (система Льюис)
K (система Келл)	Ce (система Резус)	U (система Келл)	Le ^b (система Льюис)
C (система Резус)	Kp ^a (система Келл)	M (система MNSs)	P (система P)
E (система Резус)	Kp ^b (система Келл)	Fy ^b (система Даффи)	
Fy ^a (система Даффи)	CE (система Резус)	N (система MNSs)	
	k (система Келл)	Do ^a (система Домброк)	
	s (система MNSs)	Co ^a (система Колтон)	
		Di ^a (система Диего)	
		Di ^b (система Диего)	
		Lu ^a (система Лютеран)	
		Yt ^a (система Картрайт)	
		Jk ^a (система Кидд)	

**Из всех клинических
форм гемолитической
болезни наиболее часто
встречается и наиболее
тяжело протекает
гемолитическая болезнь
по резус-фактору**

Антирезус-антитела

- - естественные антитела отсутствуют
- - «полные» антитела IgM, не проходят через плацентарный барьер
- - «неполные» антитела (блокирующие и агглютинирующие) IgG, проходят через плацентарный барьер
- - «скрытые» антитела относятся к «неполным», находящимся в сыворотке в высокой концентрации, которая препятствует их определению, встречаются у 5% резус-сенсibilизированных лиц

Частота резус-сенсibilизации

- - у 1 из 10-25 резус-отрицательных женщин
- - у 37,5% - при переливании крови без учета резус-совместимости
- - у 10% - после предыдущих родов
- - у 13,6% - после искусственного прерывания беременности
- - у 7% - после самопроизвольного выкидыша
- - у 32% - причина сенсibilизации не установлена

Акушерские осложнения, способствующие развитию резус- сенсibilизации

- 1 триместр (внематочная беременность, самопроизвольный выкидыш, мед. аборт) при условии, если эти осложнения возникли при сроке беременности 7-8 нед.
- 2 триместр (спонтанные и индуцированные прерывания беременности, генетический амниоцентез)
- 3 триместр (преждевременные роды, амниоцентез, отслойка плаценты, токсикоз 2 половины беременности, предлежание плаценты, многоплодная беременность, наружный поворот плода, травма)

Трансплацентарный переход эритроцитов от плода к матери:

- - акушерские щипцы 33,7%
- - кесарево сечение 52,5%
- - ручное отделение плаценты 40,4%
- - преэклампсия 32,7%
- - дородовые кровотечения 30%
- - сенсibilизация зависит от величины трансплацентарного кровотечения: 0,25 мл – 9,4%, 0,25мл-3мл – 20%, > 3 мл – 50%

Влияние АВО-несовместимости на развитие резус-сенсibilизации

- - «клональное» соревнование за антиген
- - антитела системы АВО разрушают несовместимые клетки в местах ретикулоэндотелиальной системы, где нет иммунокомпетентных клеток

Патогенез гемолитической болезни

Попадая в кровоток плода, защитные антитела матери атакуют эритроциты плода

Эритроциты плода разрушаются

Из разрушенных эритроцитов выделяется вещество – билирубин

Билирубин оказывает токсическое действие на органы и ткани плода, особенно на его нервную систему

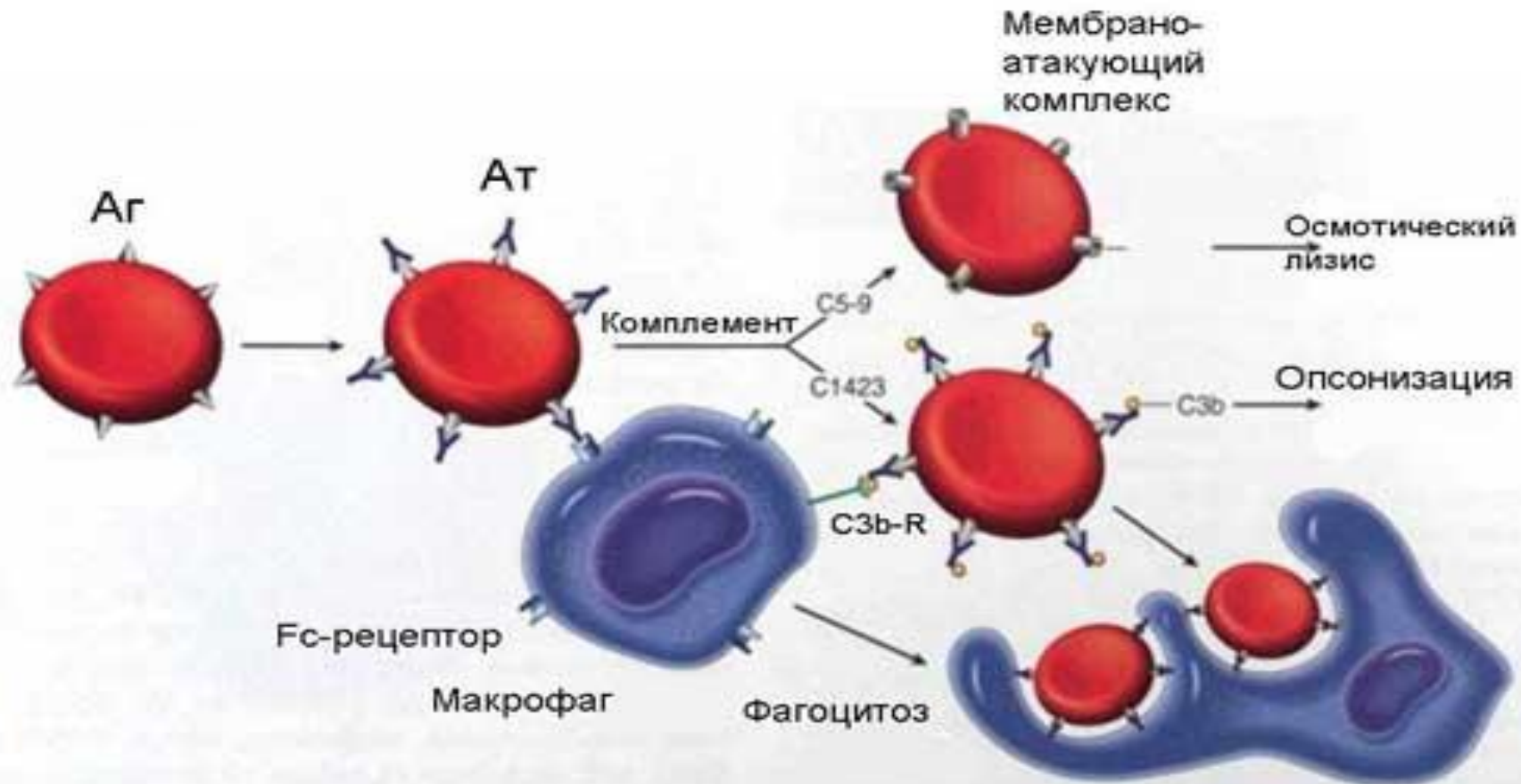
Увеличиваются в размерах селезенка и печень плода, участвующие в утилизации разрушенных эритроцитов

Развивается анемия (малокровие) у плода

Кислородное голодание плода

Гемолитическая болезнь плода

Патогенез гемолитической болезни



Классификация гемолитической болезни

В зависимости от вида конфликта:

- несовместимость по резус-фактору
- несовместимость по АВО-системе
- несовместимость по редким факторам (система Келл, Даффи, Лютеран, Льюис Рр).

Клинические формы заболевания:

- отечная (анемия с водянкой)
- желтушная (анемия с желтухой)
- анемическая (анемия без водянки и желтухи).

По степени тяжести желтухи: легкая, средней тяжести и тяжелая.

По наличию осложнений: осложненная (ядерная желтуха, синдром сгущения желчи, геморрагический синдром, поражение почек и пр.) и неосложненная формы.

Критерии тяжести гемолитической болезни

Анемия (содержание Hb в крови пуповины, г/л)	≥ 150	149 - 100	≤ 100
Желтуха (содержание билирубина в крови пуповины, мкмоль/л)	$\leq 85,5$	85,6 – 136,8	$\geq 136,9$
Отечный синдром	пастозность	пастозность и асцит	универсальн ый отек

Эпидемиология

- В России гемолитическая болезнь (ГБ) диагностируется у 0,25%-0,7% новорожденных и составляет 16% всех конфликтных беременностей. Ряд авторов называет частоту ГБ 5-6%.
- Частота ГБ при резус-несовместимости – 2-3 случая на 1000 новорожденных, при АВО-несовместимости – 5-6 случаев на 1000 новорожденных.

Ведение беременных с резус-сенсibilизацией:

- Исследование крови на наличие резус-антител с 8-12 недель и определение их титра 1 раз в месяц на протяжении беременности
- При отягощенном анамнезе и титре антител 1:16 и выше направление на консультацию в специализированные центры в 22-23 нед. (для решения вопроса о проведении инвазивных процедур)
- Остальные беременные направляются в стационары 3 уровня при сроке 32-33 нед.

Аntenатальная диагностика ГБ плода

- **Акушерский анамнез:**
переливание крови без учета совместимости, самопроизвольные выкидыши в поздние сроки, гибель плода или рождение ребенка с ГБ при предыдущей беременности – прогностически неблагоприятны с точки зрения высокого риска поражения плода при данной беременности.

Аntenатальная диагностика ГБ плода

- Для прогноза ГБ по резус-фактору имеет значение генотип крови отца.

Вероятность возникновения ГБ в 4 раза больше при гомозиготном типе крови отца.

В современных условиях эти данные используются при:

- проведении преимплантационной диагностики резус-положительного или резус-отрицательного типа крови эмбриона в рамках программы ЭКО;
- проведении антенатальной профилактики резус-сенсibilизации у неиммунизированных женщин иммуноглобулином анти-резус.

Аntenатальная диагностика ГБ плода

- Вопрос о связи титра антител у матери с тяжестью ГБ – предмет дискуссии.
- Критический уровень титра антител – 1:16 (Сидельникова В.М., Антонов А.Г., 2004), с колебаниями значений от 1:2 до 1:32.
- Неблагоприятным для развития ГБ является «скачущий» тип изменения титра антител.
- Величина титра антител может быть использована для диагностики ГБ только в комплексе с другими тестами. Важность этого метода диагностики - в выявлении сенсibilизированных женщин и определении тактики их обследования и лечения.

Аntenатальная диагностика ГБ плода

- Метод определения цитотоксичности антител (степени их активности вызывать гемолиз) – ADCC. При уровне ADCC менее 50 (менее 30) нет необходимости проводить инвазивные тесты для оценки состояния плода.

По результатам мультилабораторного исследования (1991) ADCC тест является лучшим неинвазивным тестом в оценке тяжести ГБ. Ложно-положительные результаты можно исключить, используя дополнительно метод определения резус-фактора по плодовой ДНК в материнской крови.

Ультразвуковая эхография

- увеличение толщины (объема) плаценты
- увеличение размеров (объема) печени
- снижение ЧДД плода
- увеличение размеров живота плода
- симптом двойного контура головки плода
- снижение биофизического профиля плода
- многоводие
- признаки гидроперикарда
- патологическое положение плода – поза Будды

Сроки проведения УЗИ: 20-22 нед., 24-26 нед., 30-32 нед., 34-36 нед. и перед родами.

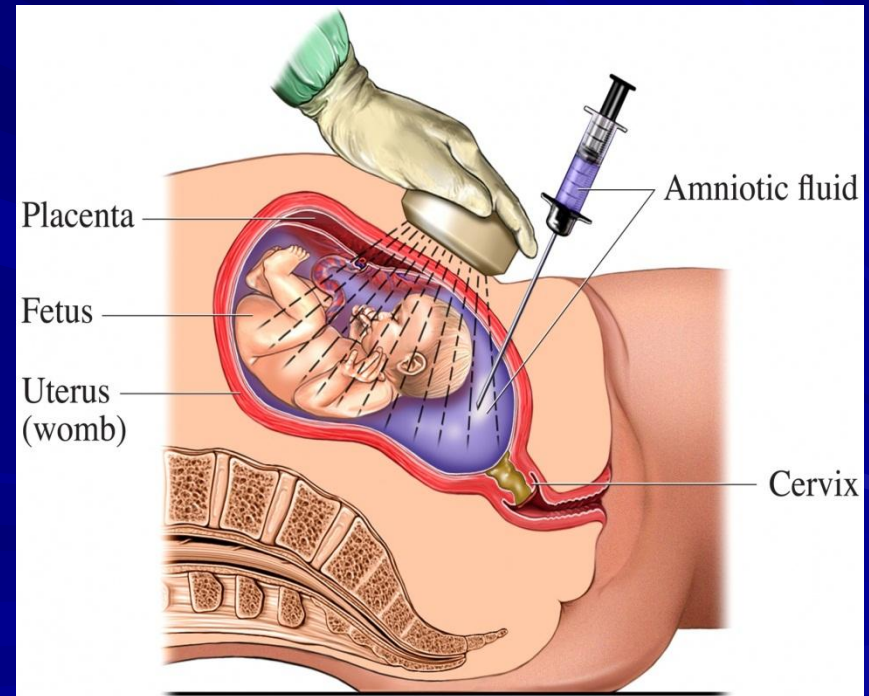
Допплерометрия

- Нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод при иммуноконфликтной беременности не имеют специфических особенностей, а свидетельствуют об ухудшении состояния плода и существенно влияют на дальнейшую тактику ведения беременности.
- Наибольшую диагностическую ценность имеет оценка кровотока в средней мозговой артерии плода (повышается при анемии), и именно она является решающей в тактике перехода от неинвазивных методов диагностики ГБ к инвазивным.

Исследование околоплодных вод

- Показания к проведению амниоцентеза:
 1. Высокий титр антител 1:16 и более или его нарастание при отсутствии отягощенного анамнеза.
 2. Наличие антител независимо от их титра при наличии отягощенного анамнеза.
 3. Данные неинвазивных методов исследования, свидетельствующие о наличии у плода среднетяжелой или тяжелой ГБ.

Техника проведения амниоцентеза:
трансабдоминально
или трансцервикально.



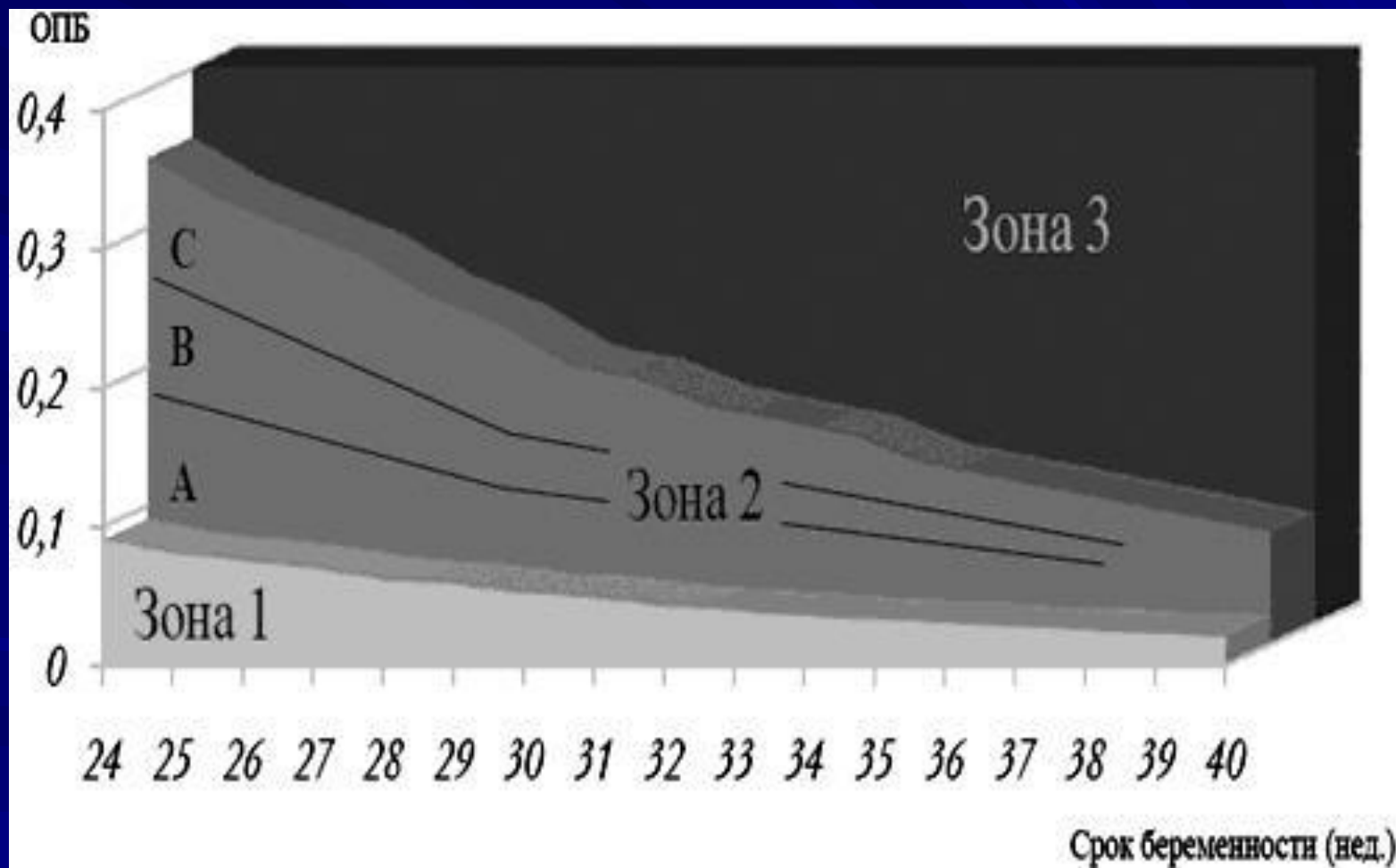
Проведение амниоцентеза

- Сроки: определяются появлением признаков ГБ при неинвазивных тестах, но обычно после 24 нед. бер.
- Возможные осложнения: повышение тонуса матки, отслойка плаценты, кровотечение, излитие околоплодных вод, начало родовой деятельности, развитие воспаления.
- Противопоказания к операции: угроза преждевременных родов, лихорадочное состояние матери, наличие очагов инфекции на коже живота, врожденные аномалии матки, большие миоматозные узлы, плацента по передней стенке матки.

Оценка оптической плотности билирубина

ОПБ (отн.ед.)	Характеристика кривой	Степень тяжести ГБ
0,1-0,15	нормальная	Отсутствует
0,16-0,22	1+патологич	Легкая
0,23-0,34	2+патологич	Средняя
0,35-0,7	3+патологич	Тяжелая
Более 0,7	4+патологич	Гибель плода

Модифицированная шкала ЛИЛИ



Биохимический анализ околоплодных вод

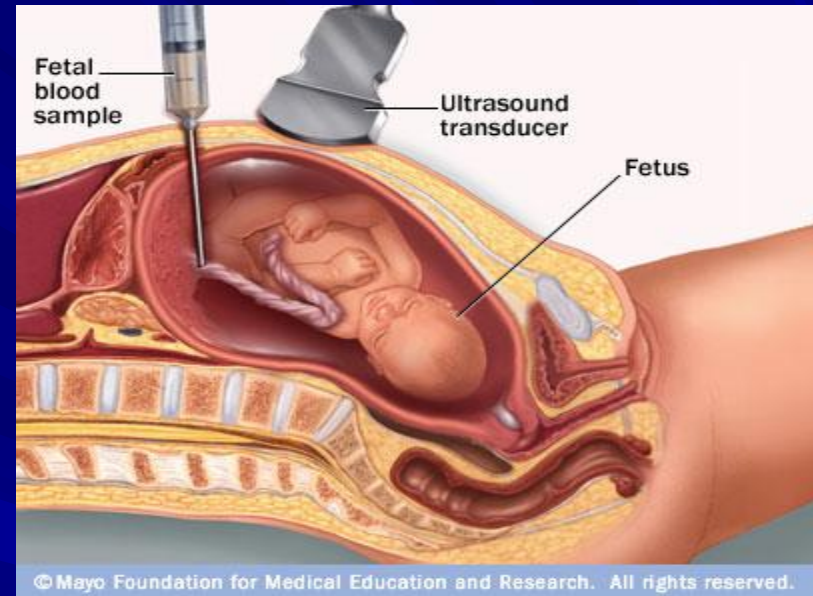
- Определение уровня белка – важный тест для оценки тяжести ГБ.
- Определение уровня глюкозы.
- Определение уровня креатинина.
- Определение КОС.
- Определение содержания эстриола.

Кордоцентез — внутриматочная пункция сосудов пуповины под УЗ контролем.

- Уровень гемоглобина
- Уровень гематокрита
- Уровень билирубина
- Непрямая проба

Кумбса

- Группа крови и резус-фактор
- Кариотип плода и др. иммунологические и биохимические показатели



Осложнения при кордоцентезе

- Смерть плода (0,8 – 4,3%)
- Кровотечение из места пункции сосуда (40%)
- Образование гематом пуповины в месте пункции (17%)
- Увеличение титра антител за счет плодово-материнской трансфузии (16 - 65%)
- Инфицирование плода (1%)
- Преждевременные роды (5 – 8%)

Лечение ГБ плода

- Цели лечения:
 - коррекция анемии у плода
 - предупреждение массивного гемолиза
 - сохранение беременности до достижения плодом жизнеспособности

Неинвазивные методы терапии

- Десенсибилизирующая терапия антигенами
- Плазмаферез
- Введение иммуноглобулина
- Лимфоцитоиммунотерапия
- Профилактика плацентарной недостаточности

Плазмаферез

- удаление антител из кровяного русла

- **Эффекты:** детоксикация, реокоррекция, иммунокоррекция, повышение чувствительности к медикаментам
- **Противопоказания:** органические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, анемия менее 100 г/л, гипопроотеинемия менее 55 г/л, гипокоагуляция, иммунодефицитные состояния, аллергические реакции на используемые препараты
- **Осложнения:** коллаптоидные состояния, аллергические реакции, анемия и стенокардия, электролитные нарушения

Введение иммуноглобулина

- **Механизмы действия:**
 - ингибирование продукции собственных антител при избытке вводимого ИГ
 - соревнование за макрофаги или Fc-рецепторы клеток мишеней и блокада Fc-связанных антител при плацентарном транспорте
- **Положения против введения ИГ:**
 - дорогостоящий препарат
 - возможность передачи инфекции
 - осложнения при введении
 - незначительное улучшение исхода для плода

Инвазивные методы лечения ГБ плода

- Метод выбора терапии тяжелых форм ГБ – внутрисосудистое переливание крови плоду.
- Показания: снижение гематокрита менее 25%, гемоглобина менее 80 г/л (или снижение этих показателей более чем на 15% от нормы для данного гестационного возраста)
- Объем эритроцитарной массы (мл) = (срок беременности в нед. – 20) x 10
- Начальная скорость 2 мл/мин, затем увеличивают до 10 мл/мин

Ведение родов при иммуноконфликтной беременности

- При наличии ГБП необходимо досрочное родоразрешение
- Оптимально срок родоразрешения, приближенный к доношенному; при тяжести заболевания – родоразрешение в более ранние сроки
- Метод родоразрешения зависит от состояния плода, срока беременности, паритета и готовности родовых путей

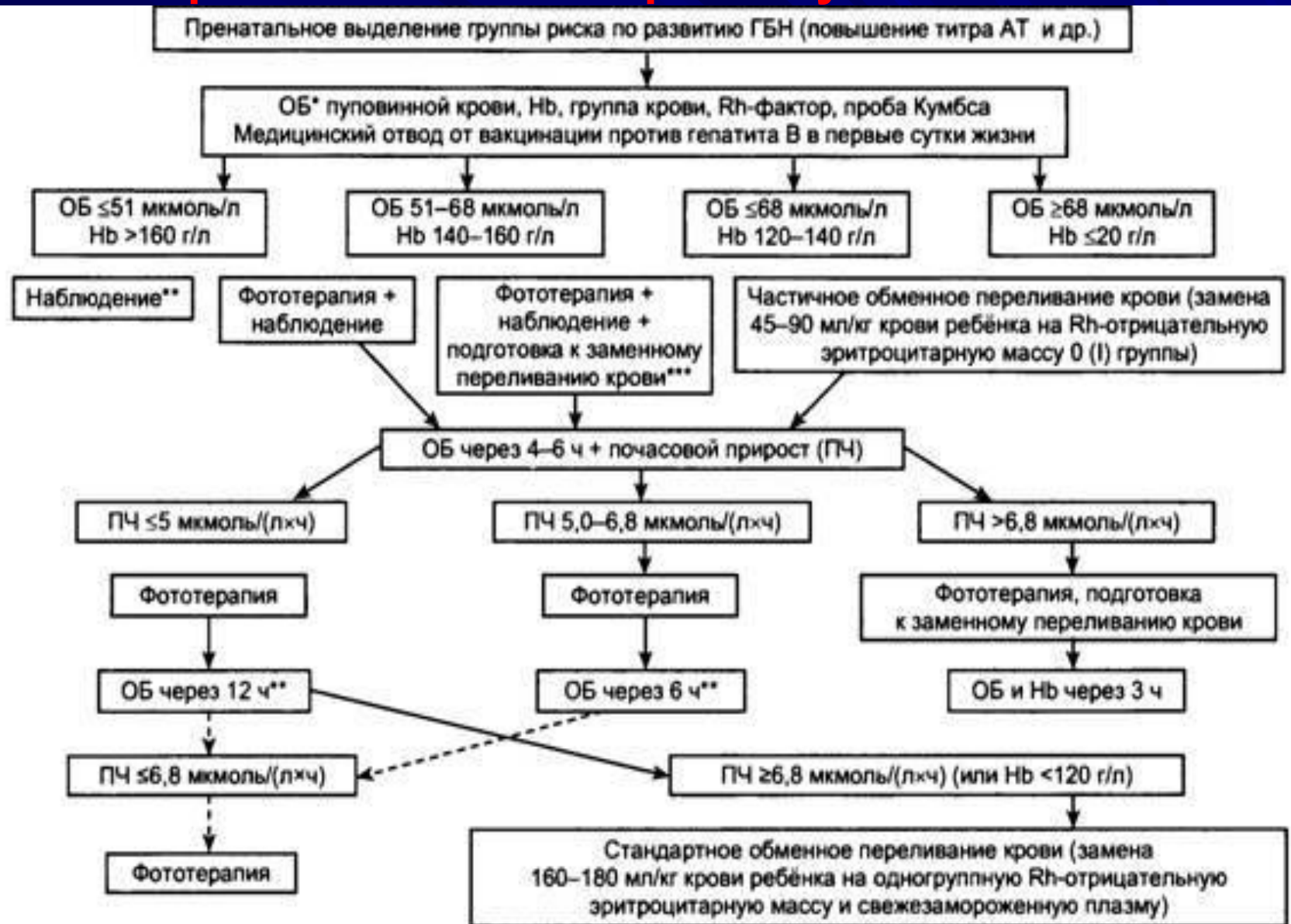
Обследование новорожденных при подозрении на ГБ

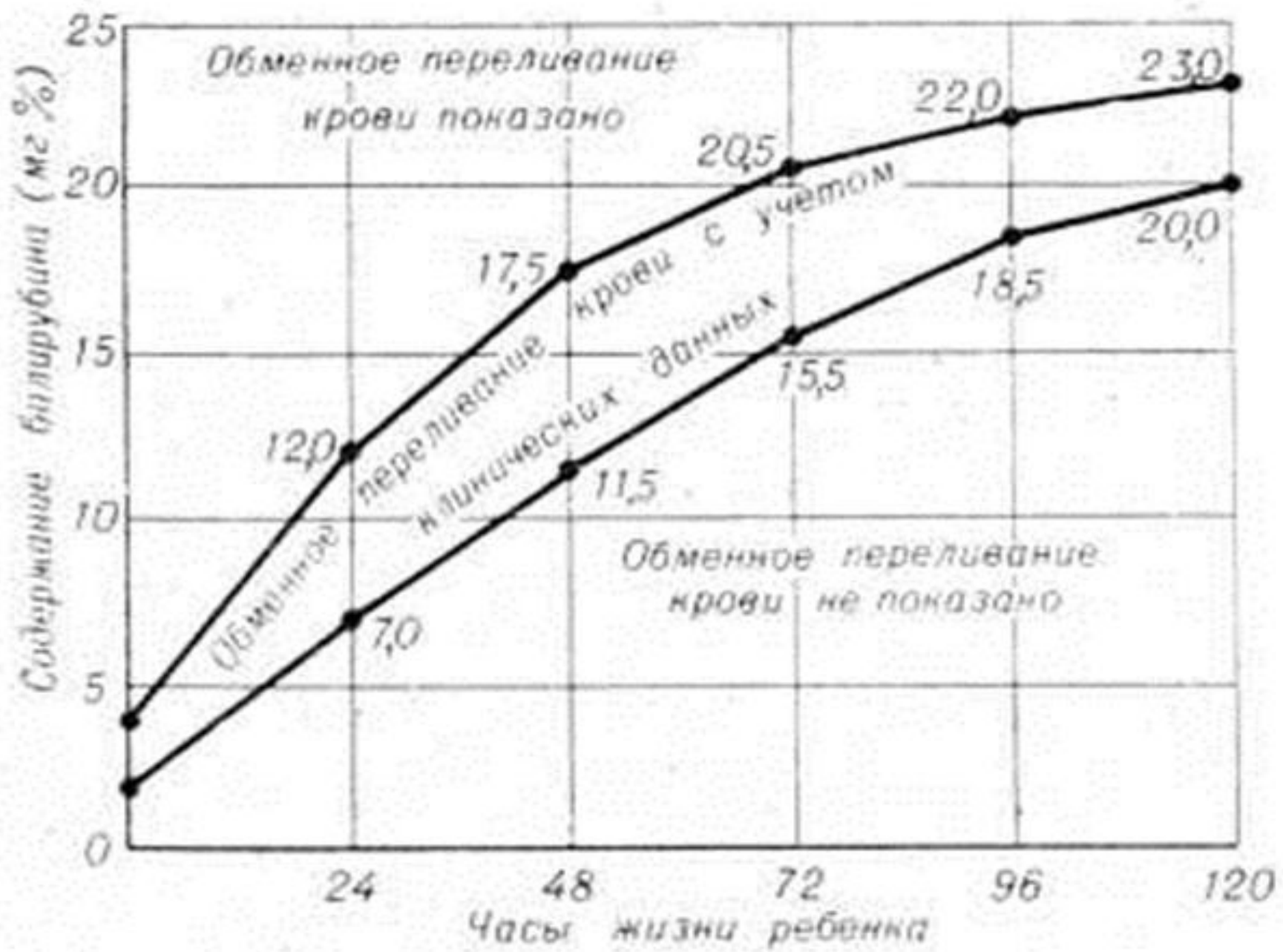
- Группа крови и резус – принадлежность
- Биохимический анализ крови (билирубин общий, прямой, непрямой; белок общий и альбумин; АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холестерин)
- Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, ЦП, ретикулоциты, нормобласты, лейкоциты, тромбоциты)
- Прямая реакция Кумбса

Лечение ГБН

- **Цели лечения:**
 - лечение гипербилирубинемии, коррекция анемии и посиндромная терапия, направленная на восстановление функций различных органов и систем
- **Методы лечения:**
 - заменное (или частичное обменное переливание крови)
 - фототерапия
 - внутривенное введение стандартных иммуноглобулинов

Тактика ведения новорожденных с высоким риском развития ГБН в первые сутки жизни





Тактика врача при гипербилирубинемии

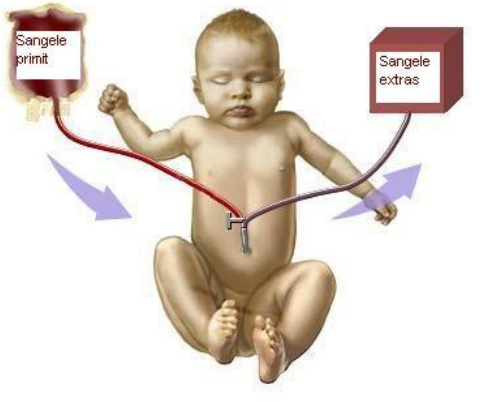


Показания к фототерапии и ЗПК у
новорожденных 1-7 суток жизни.

Масса тела, г	Фототерапия, мкмоль/л	ЗПК, мкмоль/л
Менее 1500	85-140	220-275
1500-1999	140-200	275-300
2000-2500	190-240	300-340
Более 2500	255-295	340-375

Факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии

- - гемолитическая анемия
- - оценка по шкале Апгар на 1 мин. 4 балла и менее
- - напряжение кислорода в крови 40 мм.рт.ст. и менее в течение 1 часа и более
- - рН капиллярной крови 7,1 и и менее в течение 1 часа и более
- - ректальная температура 35 и менее
- - концентрация сывороточного альбумина 25 г/л и менее
- - ухудшение неврологического статуса на фоне гипербилирубинемии
- - генерализованное инфекционное заболевание или менингит



Операция заменного (частичного обменного) переливания крови

- Показана:
 - при отечной форме (коррекция тяжелой анемии)
 - при неэффективности фототерапии для лечения желтушной формы
- Компоненты крови:
 - резус-конфликт: одногруппная резус-отрицательная эритромаасса и плазма
 - АВО-конфликт: эритроцитарная масса O (I) группы, совпадающая по резус-фактору с ребенком и одногруппная или АВ (IV) плазма

Операция заменного (частичного обменного) переливания крови

- Объем:

- масса (кг) x ОЦК x 2

ОЦК для недоношенных 100-110 мл/кг, для доношенных – 80-100 мл/кг

- частичное обменное переливание – 45-90 мл/кг

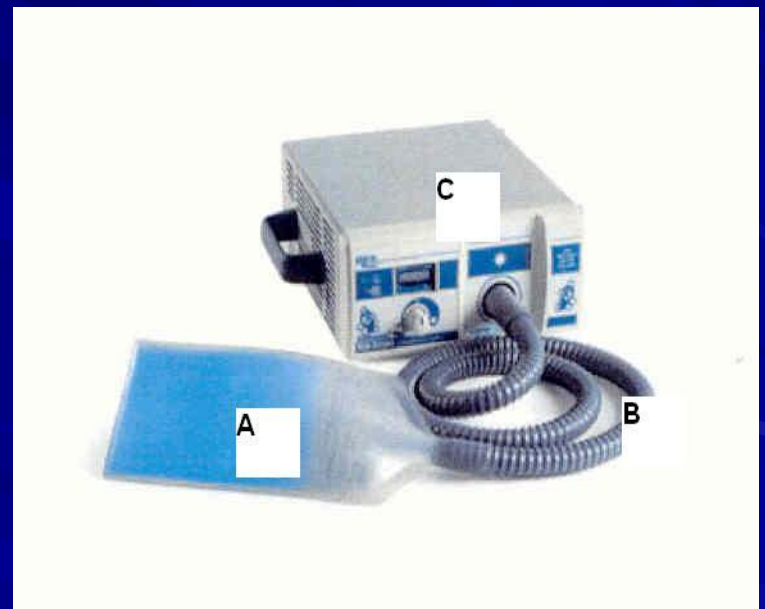
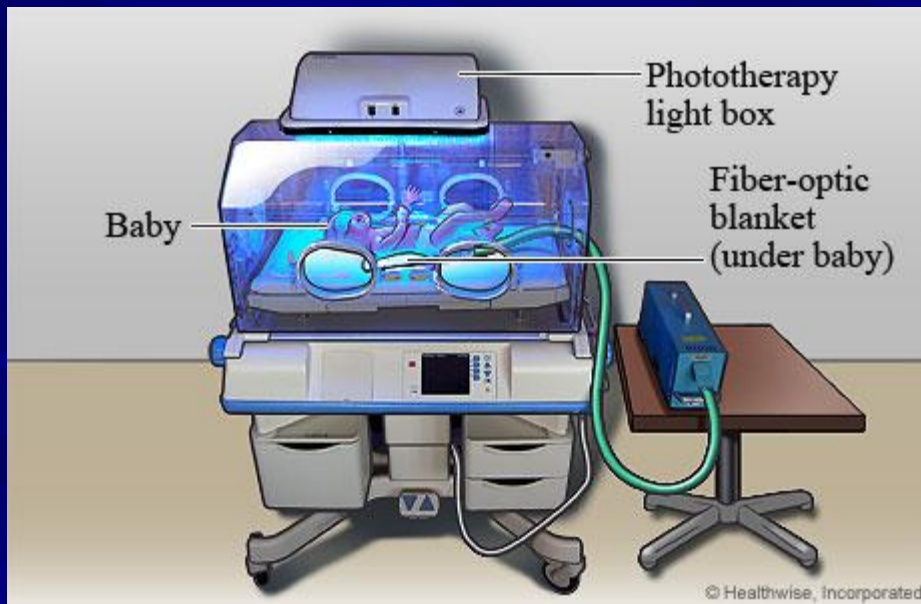


Операция заменного (частичного обменного) переливания крови

- Осложнения:
 - сердечные (аритмия, объемная перегрузка, остановка сердца)
 - сосудистые (тромбоэмболия, воздушная эмболия)
 - коагуляционные (тромбоз, передозировка гепарина, тромбоцитопения)
 - электролитные
 - инфекционные
 - другие (механическое разрушение донорских эритроцитов, некротический энтероколит, гипотермия, гипогликемия)

Фототерапия

- Ранняя интенсивная высокодозовая фототерапия в непрерывном режиме
- Оценка эффективности только по контролю уровня билирубина в крови!
- Снижение необходимости в проведении операции заменного переливания крови на 40%!



Введение иммуноглобулинов

- Механизм действия: блокада Fc-рецепторов
 - Стандартные иммуноглобулины
 - Схемы введения:
 - 1 г/кг каждые 4 часа
 - 500 мг/кг каждые 2 часа
 - 800 мг/кг ежедневно в течение 3 дней
- Более предпочтительно раннее введение иммуноглобулинов (в первые 2 часа жизни)

Дополнительные методы лечения

- Инфузионная терапия – при отсутствии возможности энтерального введения достаточного объема жидкости
- Использование сорбентов
- Использование противоанемических препаратов (раннее ЗПК при уровне гемоглобина менее 120 г/л, эпоэтин альфа 3 раза в неделю 200 МЕ/кг 2-3 нед., препараты железа 2 мг/кг)
- Посиндромная терапия

Удельный вес ГБ в структуре перинатальной смертности – 3,5% (от 2,6% до 7,1%)

Внутриутробная гибель от ГБ – 0,3 на 1000

Заболеваемость ГБН в МОНИИАГ в 2009 г составила 12,1‰ (2,4%), перинатальная смертность – 0

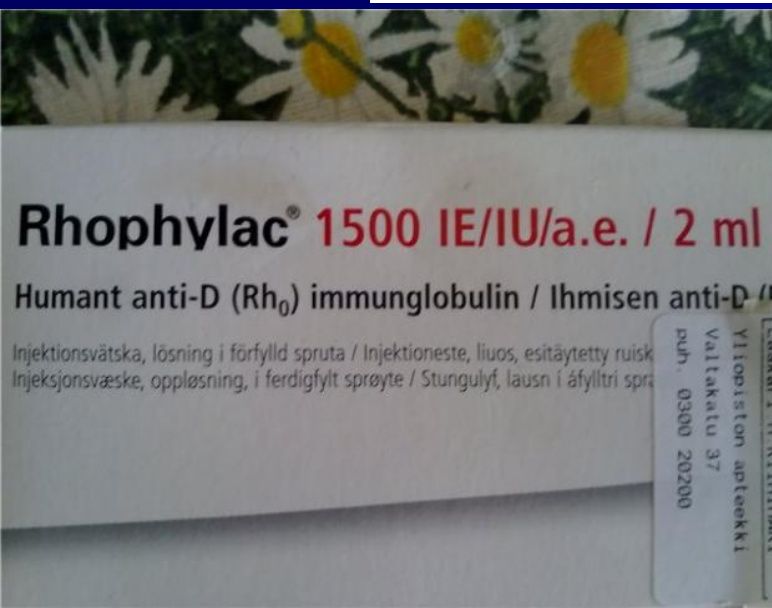
Последствия ГБ:

- отставание в физическом развитии – 4,9%
- патология ЦНС – 8%
- выше общая заболеваемость, неадекватные реакции на прививки, склонность к развитию аллергических реакций, хронические заболевания гепатобилиарной системы

Профилактика резус-сенсibilизации

- Переливание крови с учетом резус-принадлежности пациентки и донора!!!
- Сохранение первой беременности у женщины с резус-отрицательной кровью!

Специфическая профилактика резус-сенсбилизации



Требования к препаратам антирезусного иммуноглобулина

- - максимальная вирусная безопасность
- - жесткие стандарты пригодности плазмы
- - стандартизация препарата

Схемы иммунопрофилактики резус-сенсibilизации

- - при нормальном течении первой и последующей беременности, на 28 нед. 300 мкг (1500 МЕ) 1доза
- - родильнице не позднее 72 часов после родов 300 мкг (1500 МЕ) 1доза
- - при спонтанном или искусственном аборте, при прерывании внематочной беременности на любом сроке 300 мкг (1500 МЕ) 1 доза
- - при угрозе прерывания на любом сроке беременности, после инвазивных вмешательств, при травме органов брюшной полости 300 мкг (1500 МЕ) 1доза
- - при попадании в кровотоки матери более 15 мл крови плода – увеличение дозы
- - не предназначены для использования у резус-сенсibilизированных женщин, не используются у новорожденных!

Аntenатальная профилактика

- Проводится у беременных с резус-отрицательной кровью без явлений сенсibilизации
- На 28 неделе гестации
- После инвазивных процедур (амниоцентеза, биопсии хориона, кордоцентеза, редукция одного из эмбрионов при многоплодии)
- При отслойке плаценты в любом сроке беременности
- При проведении серкляжа при ИЦН
- После травмы живота

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

