

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

P 55.0 Резус – изоиммунизация плода и новорожденного

P 55.1 АВО - изоиммунизация плода и новорожденного

P 55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного

P 55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная

P 56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью.

P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией

P56.9 Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью

P 57 Ядерная желтуха

P 57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией

P 57.8 Другие уточненные формы ядерной желтухи

P 57.9 Ядерная желтуха неуточненная.

4. Сокращения, используемые в протоколе:

Аг – антиген

Ат – антитело

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Ht – гематокрит

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного

Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа

ГГТ – гаммаглутамилтрансфераза

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Жкт – желудочно-кишечный тракт
Ig – иммуноглобулин
КТГ – кардиотокография плода
НБ – непрямо́й билирубин
ОБС – общий билирубин сыворотки
ОЗПК – операция заменого переливания крови
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОПН – отделение патологии новорожденных
ПБ – прямо́й билирубин
СЗП – свежзамороженная плазма
ТКБ – транскутанная билирубин метрия
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭМ – эритроцитарная масса

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: новорожденные

7. Пользователи протокола: неонатологии, анестезиологи-реаниматологи (детский), гематологи, трансфузиологии, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств

Классы рекомендаций

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс II а – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс II б – польза-эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и, в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательства эффективности:

A – результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B - результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

C – общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

8. Определение:

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 на них вырабатываются в организме матери. [1,2]

9. Клиническая классификация:

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

- несовместимость по системе АВО;
- 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 желтухи в желтушной форме:

- легкая;
- средняя тяжесть;
- тяжелую степень.

По наличию осложнений:

- билирубиновая энцефалопатия: острое поражение центральной нервной системы;
- ядерная желтуха: необратимое хроническое поражение центральной нервной системы;
- синдром сгущения желчи;
- геморрагический синдром.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации* (плановая, экстренная):**

- экстренная госпитализация новорожденного с ГБН из родовспомогательных организаций 1-2-го уровней в ОПН родовспомогательных организаций 3-го уровня
- плановая госпитализация беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови, с группой крови *O (I) первая Rh (+)* резус-положительной, с отягощенным трансфузионным и прививочным анамнезом в родовспомогательную организацию 3-го уровня.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

В антенатальном периоде определить группу крови и резус-фактор у всех беременных женщин, а также наличие отягощенного трансфузионного и прививочного анамнеза.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне беременной женщине:

- определение титра антител;

- УЗИ – измерение объема плаценты;
- измерение количества околоплодных вод;
- оценка КТГ плода в сроке беременности 34 недели.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

У беременной женщины:

- определение уровня титра антител в крови;
- КТГ плода;
- доплерография средней мозговой артерии плода;
- оптическая плотность билирубина околоплодных вод, полученных при амниоцентезе.

При рождении новорожденного:

- у новорожденного от матери с резус-отрицательной принадлежностью в пуповинной крови определить группу и резус-принадлежность;
- у новорожденного от матери с резус-отрицательной принадлежностью в пуповинной крови определить прямую пробу Кумбса;
- у новорожденного, родившегося от матери с группой крови О (1) резус-положительной, определить в пуповинной крови группу крови;
- у новорожденного, родившегося от матери с группой крови О (1) резус-положительной, определить в пуповинной крови пробу Кумбса;
- определить уровень общего билирубина в пуповинной крови;
- определить фракции (прямой и непрямой) билирубина;
- ОАК (6 компонентов и ретикулоциты, сфероциты);
- при проведении ОЗПК – кровь на совместимость;
- транскутанное определение уровня билирубина в динамике.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- биохимический анализ крови (сахар, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза);
- общий анализ мочи;
- нейросонография;
- УЗИ брюшной полости;
- кровь на ИФА (на наличие инфекции);
- кровь на ПЦР (на наличие инфекции);
- коагулограмма;
- при повторной ОЗПК – кровь на непрямую пробу Кумбса.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- оценка желтухи по шкале Крамера;
- оценка неврологического статуса.

12. Диагностические критерии (описание достоверных признаков заболевания в зависимости от степени тяжести процесса):

12.1 Жалобы и анамнез :

- резус- принадлежность и группа крови матери;
- инфекции во время беременности и родов;
- наследственные заболевания (дефицит ГбФДГ, гипотиреоз, другие редкие заболевания);
- наличие желтухи у родителей;
- наличие желтухи у предыдущего ребенка;
- вес и гестационный возраст ребенка при рождении;
- вскармливание ребенка (недостаточное вскармливание и/или рвота).

12.2 Физикальное обследование:

Отечная форма ГБН. Общий отечный синдром (анасарка, асцит, гидроперикард), выраженная бледность кожи и слизистых, гепатомегалия и спленомегалия, желтуха отсутствует или слабо выражена. Возможен геморрагический синдром, развитие ДВС синдрома.

Желтушная форма ГБН. При рождении могут быть желтушно прокрашены околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка. Характерно раннее развитие желтухи, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, увеличение печени и селезенки.

Анемическая форма ГБН. На фоне бледности кожных покровов отмечают вялость, плохое сосание, тахикардию, увеличение размеров печени и селезенки, возможны приглушенность тонов сердца, систолический шум.

Осложнения ГБН. Ядерная желтуха – билирубиновая интоксикация- вялость, снижение аппетита, срыгивания, патологическое зевание, мышечная гипотония, исчезновение 2 фазы рефлекса Моро, далее возникает клиника энцефалопатии – опистотонус, «мозговой» крик, выбухание большого родничка, судороги, патологическая глазодвигательная симптоматика – симптом «заходящего солнца», нистагм. Синдром сгущения желчи – желтуха приобретает зеленоватый оттенок, печень увеличена, насыщенный цвет мочи.

12.3 Лабораторное исследование:

Биохимический анализ крови:

- гипербилирубинемия за счет повышения непрямой фракции;
- гипопроteinемия и гипоальбуминемия;
- АЛТ и АСТ – активность ферментов умеренно повышены;
- холестеринемия;
- ГГТ, ЩФ - повышение;
- с гипербилирубинемией, которая продолжается больше 3 недель - тест на галактоземию;

Общий анализ крови:

- анемия;
- ретикулоцитоз, нормобластоз, лейкоцитоз, тромбоцитопения;

Определение резус принадлежности:

- у матери-отрицательная, у ребенка – положительная.
- группа крови при АВО сенсбилизации - матери преимущественно 0 (первая), ребенка – преимущественно - А (вторая) или В (третья).
- определение титра антител – антирезус – есть.
- прямая реакция Кумбса – резус конфликт – положительная, АВО – конфликт - отрицательный.

Бактериологическое исследование крови: высев патологической флоры (при сепсисе).

12.4 Инструментальные исследования:

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация – инфекционист (детский), для исключения гепатита инфекционного генеза;
- консультация – хирурга (детский), для исключения врожденной патологии желчных ходов и желудочно-кишечного тракта (пороков развития);
- консультация невропатолога с целью раннего выявления поражения центральной нервной системы;
- консультация генетика для исключения гипербилирубинемии наследственного характера.

12.6 Дифференциальная диагностика:

Дифференциальная диагностика ГБН проводится с гемолитическими анемиями врожденного генеза, для которых характерно:

- нарушение морфологии эритроцитов - сфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз;
- дефицит ферментов эритроцитов – Г-6-ФДГ, глутатион редуктазы, глутатион пероксидазы, пируваткиназы;
- аномалия синтеза гемоглобина – α - талассемия.

13. Цель лечения:

- лечение гипербилирубинемии;
- коррекция анемии;
- предупреждения развития осложнений, связанных с ними.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение

- грудное вскармливание;
- фототерапия

Показания для фототерапии и заменого переливания крови у доношенного новорожденного:

- если желтуха появилась впервые 24 часа после рождения, или она является «опасной» – необходимо начать фототерапию немедленно и рассмотреть вопрос о показаниях к проведению заменного переливания крови;
- при наличии факторов риска решение о начале фототерапии должно приниматься на основе более низкого уровня общего билирубина сыворотки крови (ОБС).

Показания для начала фототерапии у недоношенного ребенка такие же, как и для новорожденных с гемолитической болезнью:

- фототерапию проводят с использованием инкубатора или в теплой кроватке;
- глаза ребенка должны быть защищены светонепроницаемой повязкой;
- контролируйте температуру тела ребенка и температуру воздуха под лампой каждые 3 часа. Поддерживайте температуру тела на уровне 36,6-37,5°C.;
- взвешивайте ребенка как минимум один раз в день;
- при фототерапии стул ребенка может быть жидким и иметь желтый цвет. Это нормально и не требует лечения;
- если ребенок во время фототерапии получает сцеженное грудное молоко или внутривенное введение растворов, рекомендуется увеличить объем молока/растворов до 10% от общей суточной потребности;
- определять уровень ОБС каждые 12 часов (ТКБ);
- фототерапия у новорожденного прекращается при снижении концентрации билирубина в сыворотке крови, в течение 24-36 часов, ниже значений, ставших основанием для начала фототерапии и отсутствия факторов риска.

14.2 Медикаментозное лечение:

- внутривенные иммуноглобулины;
- резус отрицательная эритроцитарная масса;
- свежезамороженная **плазма крови**.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводится.

перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

– перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):.

14.2.2 медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств, имеющих 100% вероятность применения:

внутривенное введение иммуноглобулинов:

- по схеме -1 г/кг каждые 4 часа или 500 мг/кг каждые 2 часа или 800 мг/кг ежедневно в течение 3 дней.

Перечень дополнительных лекарственных средств менее 100% вероятности применения:

- ЭМ;

- СЗП;
- препарат железа;
- 10% раствор декстрозы.

14.2.3 медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.3 Другие виды лечения

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

- препараты железа.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

- респираторная при дыхательных расстройствах (респираторный ацидоз).

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.4 Хирургическое лечение.

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: ОЗПК.

Показания для ОЗПК:

- в случае неэффективности фототерапии рекомендуется заменное переливание крови;
- в случае появления клинических симптомов острой билирубиновой энцефалопатии (мышечный гипертонус, опистотонус, лихорадка, «мозговой» крик) заменное переливание крови проводится независимо от уровня билирубина;
- при ГБН, вызванной изолированным резус-конфликтом используется Rh-отрицательная одноклассовая с кровью ребенка ЭМ и СЗП по возможности АВ (IV) группы крови в соотношении ЭМ к СЗП - 2:1;
- при ГБН, вызванной изолированным групповым конфликтом, используется ЭМ первой (I) группы, совпадающая с резус-принадлежностью эритроцитов ребенка и одноклассовая или АВ (IV) группы СЗП в соотношении 2:1;
- при несовместимости крови матери и крови ребенка по редким факторам необходимо использовать кровь от индивидуально подобранных доноров;

При ГБН используют только свежеприготовленную ЭМ (срок хранения не более 72 часов);

ОЗПК проводится в асептических условиях в отделении интенсивной терапии или операционной;

Во время операции должен быть обеспечен мониторный контроль за частотой сердцебиений, дыхания, артериальным давлением, насыщением гемоглобина кислородом, температурой тела. Перед началом операции пациенту вводится

назогастральный зонд;

Переливание производят через пупочную вену с помощью поливинилового катетера (№ 6, 8, 10). Глубина введения катетера зависит от массы тела пациента (не более 7 см.).

Расчет объема для ОЗПК.

$V_{\text{общий}} = m \times \text{ОЦК} \times 2$, где V - объем, m - масса тела в кг,
ОЦК – для недоношенных – 100-110 мл/кг, для доношенных – 80-90 мл/кг.

Пример: ребенок массой тела 3 кг.

- Общий объем ($V_{\text{общ.}}$) = $3 \times 85 \times 2 = 510$ мл.
- Абсолютный объем эритроцитов ($V_{\text{абс.}}$), необходимый для получения
- Ht 50% $V_{\text{общий}}: 2 = 510: 2 = 255$ мл.
- Фактический объем ЭМ ($V_{\text{эр. массы}} = V_{\text{абс.}}: 0,7$ (примерный Ht эритроцитов) = $255: 0,7 = 364$ мл.
- Фактический объем СЗП = $V_{\text{общ.}} - V_{\text{эр. Массы}} = 510 - 364 = 146$ мл.

Вначале через катетер выпускают 10 мл крови, которую используют для определения концентрации билирубина. Затем вводят такой же объем донорской крови со скоростью 3-4 мл/мин.

Введение и выведение крови чередуются объемом 20 мл у доношенных и 10 мл у недоношенных детей.

Объем одной эксфузии-инфузии не должен превышать 5-10% ОЦК.

Общая продолжительность операции составляет около 2-х часов.

После операции провести ОАМ и через два часа по окончании трансфузии определить концентрацию глюкозы в крови.

Об эффективности проведенной ОЗПК свидетельствует более, чем двукратное снижение концентрации билирубина в конце операции.

14.5 Профилактические мероприятия

Для предупреждения резус-сенсibilизации при последующих беременностях, женщинам с резус-отрицательным фактором крови, родивших резус-положительного ребенка, в первые 72 часа после родов, вводят антирезус D-иммуноглобулин.

14.6 Дальнейшее ведение:

- неонатальный уход (см. протокол «Уход за здоровым новорожденным»);
- исключительно грудное вскармливание;
- медицинский отвод от профилактических прививок на 1 месяц.

После выписки:

- наблюдение участкового педиатра, врача общей практики;
- каждый месяц контроль ОАК;
- в 6 месяцев детям после ОЗПК – кровь на ВИЧ;
- вопрос о профилактических прививках решают после 6 месяцев жизни

ребенка.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация уровня билирубина крови;
- отсутствие билирубинового поражения мозга у ребенка.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Павловец Лариса Павловна – Главный врач ГКП на ПХВ «Городская детская больница №1» Управление здравоохранения города Астаны, главный внештатный неонатолог города Астаны.

2. Макалкина Лариса Геннадьевна – Исполняющая обязанности заведующей кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии АО «Медицинский университет Астана»

17. Указание на отсутствие конфликтов интересов: нет

18. Рецензенты:

Джаксалыкова Куляш Каликановна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», заведующая кафедрой интернатуры по педиатрии

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы (необходимы ссылки валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола):

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. 2004.
2. A guide for essential practice. World Health organization, Geneva 2006
3. Bhutan V, Gourley G, Adler S, Kreamer B, Dallin C, Johnson L. Non-invasive Measurement of Total Bilirubin in a Multiracial Predischarge Newborn Population to Assess the Risk of Severe Hyperbilirubinemia. J. Pediatrics (106) 2000, NO 2.
4. David E. Hertz. Care of the Newborn: A Handbook for Primary Care. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 60-72
5. Essential Newborn Care and Breastfeeding: Training Module. WHO Euro, Copenhagen, 2002.
6. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation), Canadian Pediatric Society, 2007.7.
7. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000:511-28.
8. Jaundice in the Healthy Term Newborn. British Columbia Reproductive Care Program

Newborn Guideline 4. April 2002 (Revised).

9. Сидельников В.М., Антонов А.Г. «Гемолитическая болезнь плода и новорожденного». М., Издательство «ТриадаХ», 2004 Г.- 192с.

10. Неонатология: национальное руководство/под ред. Н.Н.Володина- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 848с.- (Серия «Национальные руководства».)