

Е. Н. Альферович¹, Л. В. Грак¹, Н. В. Кокорина², Е. А. Саржевская³

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова
Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

³УЗ «б-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА

В статье приведен анализ частоты встречаемости ГБН, вида конфликта, особенности течения заболевания у новорожденных, возможности диагностики и лечения. В ходе исследования установлено, что частота встречаемости ГБН по АВо более чем в 2 раза превышает частоту встречаемости ГБН по резус-фактору. Факторами риска развития ГБН по системе АВо являются неблагоприятные воздействия окружающей среды на материнский организм: перенесенные вирусные и бактериальные инфекции, дисбактериоз, вакцинации, образ питания матери.

➤ **Ключевые слова:** гемолитическая болезнь плода и новорожденного, резус-иммунизация, АВо-иммунизация.

Введение

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) является одним из тяжелых заболеваний у новорожденных, которое представляет серьезную опасность для жизни и развития ребенка. Может послужить причиной детской инвалидизации (билирубиновой энцефалопатии, задержке психомоторного развития, нейросенсорной тугоухости, детского церебрального паралича, задержке психического и речевого развития) [3].

По данным статистики за период 2008–2010 гг. в Республике Беларусь сохраняется высокий уровень заболеваемости новорожденных гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунологической несовместимостью по системе резус и АВо: 4,9–4,7 на 1000 новорожденных, родившихся живыми. Среди недоношенных заболеваемость ГБН за десятилетний период возросла в нашей стране более чем в 2 раза: 0,47–1,1 на 1000 новорожденных, родившихся живыми [5]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости ГБН составил 0,55% [1].

После повсеместного внедрения в практику отечественного анти-Rho(D)-иммуноглобулина в городских родильных домах все реже неонатологи стали встречать тяжелые варианты течения ГБН. Однако по ряду причин, там, где не проводилась профилактика анти-Rho(D)-иммуноглобулиновой сывороткой тяжелые формы резус конфликта имеют место.

В последние годы все чаще встречается гемолитическая болезнь новорожденных вследствие несовместимости группы крови матери и плода по антигенам групп крови АВо, что, по мнению ряда авторов, связана с аллегризацией организма матери. Несовместимы по антигенам групп крови АВо около 15% беременностей [2, 4]. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к аллегризации населения под действием различных внешних факторов, к которым относятся продукты животного и растительного происхождения, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, а также вакцинация. Известно, что в состав вакцин входит А-антиген, который, в свою очередь, вызывает сенсibilизацию организма матери и, как следствие, несовместимость групп крови матери и плода.

Цель нашей работы – проанализировать частоту встречаемости, вид конфликта, формы и степень тяжести, особенности течения на современном этапе, а также возможности диагностики и лечения ГБН.

Результаты и их обсуждение

Данная работа проведена на базе отделения для новорожденных УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. За период 2010–2014 годов для анализа взято 50 историй развития новорожденных, больных гемолитической болезнью. Заболеваемость ГБН, обусловленной иммунологической несовместимостью по системе резус и АВо, за этот промежуток составила 4,93 на 1000 новорожденных, родившихся живыми. Все случаи ГБН были разделены по виду конфликта: 15 детей родились с ГБН, иммунологической несовместимостью по резус-фактору и 35 детей с ГБН, иммунологической несовместимостью по системе АВо (табл. 1).

Таблица 1

Клинические формы и степень тяжести ГБН

Вид конфликта	Желтушная форма, тяжелое течение, число случаев	Желтушная форма, средней степени тяжести, число случаев	Итого
Резус конфликт	7	8	15
АВо конфликт	4	31	35

Все случаи резус иммунизации в зависимости от степени тяжести и клинической формы были разделены на 2 группы: у 7 детей диагностирована тяжелая желтушная форма, 8 детей имели желтушную форму средней степени тяжести. Анализируя анамнез и факторы риска реализации конфликта, получены следующие данные: средний возраст женщин на момент родов составил 34 года [27, 39], повторные беременности имели 14 женщин. Паритет беременностей и родов представлен таким образом: беременность I роды I – 1 случай, беременность II роды I – 1 случай, беременность II роды II – 3 случая, беременность III роды II – 4 случая, беременность IV роды II – 3 случая и беременность V роды III – 3 случая. В анамнезе у женщин с повторными беременностями отмечены самопроизвольные выкидыши (3 случая) и неразвивающиеся беременности (3 случая). Соматическая патология представлена такими заболеваниями как хронический тонзиллит у 5 женщин и хронический гастрит у 3 женщин. Течение настоящей беременности на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, нарушения маточно-плацентарного кровотока было у 6 женщин. Таким образом, отягощенный акушерский анамнез, несостоятельность маточно-плацентарного барьера, выявленная соматическая и острая инфекционная патология явились факторами высокого риска возникновения иммунизации.

Все женщины имели резус отрицательную принадлежность группы крови по D-антигену. Титр антирезус антител определялся с помощью антиглобулиновой сыворотки (непрямая реакция Кумбса) и составил в 8 случаях от 1:128 до 1:256, в 4 случаях от 1:256 до 1:512, в 3 случаях 1:2048 до 1:4096 (в норме – отсутствует). Данные титры свидетельствуют о высокой вероятности иммунизации женщин, что в дальнейшем подтвердилось рождением детей с гемолитической болезнью новорожденных средней и тяжелой степени тяжести.

Во всех случаях беременности закончились родоразрешением с помощью операции кесарева сечения. При этом в 14% случаев роды были преждевременными. Все дети родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 7–9 баллов, массой тела 2862±150 г, длиной тела 49±3 см. Детям с момента рождения определялась группа крови и резус-фактор, уровень пуповинного билирубина. Все дети имели резус положительную группу крови (по D-антигену). Первые клинические признаки развития ГБН появились у 8 детей через 6 часов после рождения в виде желтушности кожных покровов с последующим ее нарастанием, общей вялости, срыгиваний, мышечной дистонии; у остальных – в течение первых суток. Критериями степени тяжести ГБН послужили вышеперечисленные клинические признаки, уровень пуповинного билирубина (пуп. Вi), уровень гемоглобина (Hb), почасовой прирост билирубина, количество ретикулоцитов (Rt) и клиническая картина (табл. 2).

Таблица 2

Лабораторные показатели, используемые для постановки диагноза ГБН, иммунизация по системе Резус, [Медиана]

Пуп. Вi, мкмоль/л	Почасовой прирост Вi, мкмоль/л/час	Hb, г/л	Rt, %
106 [51; 117]	11,8 [6,4; 12]	171 [147; 211]	9,6 [6,9; 14,9]

Диагноз ГБН во всех случаях подтвердился резко положительной прямой пробой Кумбса. Лечение проводилось согласно тяжести состояния ребенка. В 7 случаях детям в течение первых суток жизни проведена операция заменного переливания крови (ОЗПК) в 3-х кратном объеме циркулиру-

ющей крови с использованием одногруппной с ребенком резус отрицательной донорской крови. Показателями качества выполненной ОЗПК служит снижение в крови общего билирубина в конце операции. Основные лабораторные данные до и после ОЗПК представлены в табл. 3. В комплекс лечения включено введение иммуноглобулина внутривенного человеческого, расширенная инфузионная терапия и фототерапия.

Таблица 3

Лабораторные показатели до ОЗПК, после ОЗПК и в динамике на 3 сутки, [Медиана]

Сроки обследования	Общий В _i , мкмоль/л	Эр.×10 ¹² /л	Нб, г/л
До ОЗПК	192 [147; 238]	3,95 [3,84; 4,06]	151,5 [147; 156]
После ОЗПК	132,5 [112; 153]	5,34 [4,6; 6,09]	174,5 [156; 183]
На 3 сутки	201,4 [175; 257]	4,7 [4,3; 5,8]	165 [160; 183]

В результате проведенного ОЗПК отмечалось значительное снижение уровня билирубина в крови (табл. 3). Учитывая, что после ОЗПК гемолиз продолжается, у новорожденных отмечалось повторное повышение общего билирубина на 3 сутки до 201,4 мкмоль/л, что в данный период времени не являлось токсичным для организма.

Остальным 8 детям проводилось консервативное лечение, включающее инфузионную терапию кристаллоидами, введение иммуноглобулина внутривенного человеческого (октагам, биовен) по схеме 800 мг/кг в сутки в течение 3 суток, фототерапия в непрерывном режиме. На 3-е сутки проведен контроль лечения с определением уровня общего В_i = 231,4 мкмоль/л [185; 247], Нб = 165 г/л [156; 173]. Все дети на 3-4 сутки жизни были переведены для дальнейшего лечения в РНПЦ «Мать и дитя».

Таким образом, анализируемые нами случаи ГБН изоиммунологической несовместимости по системе резус протекали типично с тяжелым течением, своевременной диагностикой и лечением.

Наибольший интерес представляют случаи реализации ГБН вследствие изоиммунологической несовместимости по системе АВ₀. Все исследуемые истории были разделены в зависимости от степени тяжести на 2 группы: первая группа – 31 ребенок с заболеванием легкой и средней степени тяжести, вторая группа – 4 ребенка с тяжелым течением ГБН. Возраст женщин первой и второй групп достоверно не отличался и составил соответственно 32 года [20; 43] и 28 лет [21; 34]. Паритет беременностей и родов представлен в табл. 4.

Таблица 4

Паритет беременностей и родов при ГБН, изоиммунологической несовместимости по системе АВ₀

Группа 1, n = 31, абс. ч.		Группа 2, n = 4, абс. ч.	
Беременность I роды I	12	Беременность I роды I	2
Беременность II роды I	2	Беременность II роды I	1
Беременность II роды II	13	Беременность III роды II	1
Беременность III роды III	2	—	—
Беременность IV роды III	2	—	—

У 12 женщин настоящая беременность была первой, остальные имели предыдущие беременности в анамнезе. Таким образом, подтверждается, что данный вид конфликта не зависит от наличия сенсибилизации связанной с беременностью.

В первой группе у женщин, имеющих повторные беременности в анамнезе, отмечены самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, мед. аборт. Во второй группе у всех обследованных женщин выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Соматическая патология в первой группе у 6 женщин представлена носительством цитомегаловируса, вируса папилломы человека; у 5 женщин очагами хронической инфекции в виде тонзиллита и пиелонефрита; у 1-ой – вирусного гепатита В; у 2-х – артериальной гипертензией. Во второй группе соматическая патология представлена так же носительством цитомегаловируса, вируса папилломы человека в первом случае, во втором – хроническим пиелонефритом, остальные 2 женщины не имели хронических заболеваний.

Настоящая беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, внутриматочной гипоксии и нарушений маточно-плацентарного кровотока у 14,3% женщин, угрозы прерывания беременности – у 20,0%, кольпита – 31,4%, ОРВИ – у 25,7%, гестационного гипотиреоза – у 6,5%. У 2,1% женщин первой группы беременность протекала без осложнений.

Во второй группе у всех женщин беременность протекала с осложнениями: у трех женщин на фоне кольпита, у одной из них ОРВИ в третьем триместре беременности, одной женщине с 36 недель

беременности выставлен диагноз хронической фетоплацентарной недостаточности и внутриматочной гипоксии плода.

Таким образом, установлено, что при конфликте по системе АВо сенсibilизация женщин с О (I) группой крови под воздействием предыдущей беременности не является определяющим фактором. Скорее всего, сенсibilизация организма женщины происходит в процессе жизни под действие факторов внешней среды, таких как пищевая аллергия, перенесенные вирусные и бактериальные инфекции, вакцинация. В частности А-антиген, входящий в состав вакцин, приводит к появлению гиперимунных анти-А и анти-В иммуноглобулинов класса G (антител) у матери, которые агрессивны по отношению к плоду [5].

Все дети, как в первой, так и во второй группе родились от срочных родов через естественные родовые пути. Удовлетворительное состояние при рождении отмечено у 65,7% детей, остальные родились в состоянии средней степени тяжести, обусловленной постгипоксическим синдромом и нарушением функции ЦНС. Масса тела при рождении колебалась от 2990 г до 4440 г, в среднем составила 3490 г. Оценку по шкале Апгар 8–9 баллов имели 52,5% детей, 8–8 баллов – 37,5% и 10% родились в умеренной асфиксии с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. Учитывая группу риска по развитию ГБН по АВо системе, всем детям в родзале определялась группа крови и уровень пуповинного билирубина. В первой группе 67,7% детей имели А (II) группу крови, 32,3% – В (III) группу крови. Во второй группе все дети имели А (II) группу крови. Наши данные еще раз подтверждают агрессивность А-антигена, который в большинстве случаев вызывал конфликт по групповой несовместимости со среднетяжелым и тяжелым течением.

В первой группе все новорожденные дети имели ГБН, желтушную форму, средней или легкой степени тяжести. Клиническая картина в виде иктеричности кожных покровов, появившаяся впервые 5 часов жизни, отмечена у 19,4% детей, уровень общего билирубина у них составил 167,8 мкмоль/л; у 51,6% иктеричность появилась к 12 часу жизни у 51,6%, уровень общего билирубина составил 155,4 мкмоль/л; у 29% иктеричность появилась к концу первых суток, уровень общего билирубина составил 195,5 мкмоль/л. Диагноз ГБН, изоиммунологической несовместимости по системе АВо подтверждался лабораторными критериями: уровнем пуповинного билирубина, почасовым приростом билирубина, уровнем гемоглобина и количеством эритроцитов и ретикулоцитов, а так же их динамикой. Полученные данные представлены в табл. 5. В настоящее время не применяются серологические методы диагностики, свидетельствующие о наличии антител к групповым антигенам крови ребенка. Диагноз выставляется на основании факторов риска, несовместимости групп крови матери и ребенка, лабораторных показателей, свидетельствующих о гемолизе и клинической картине заболевания.

Таблица 5

Лабораторные показатели, используемые для постановки диагноза ГБН, изоиммунизация по системе АВо, [Медиана]

Показатели	Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 4
пуп. Вi, мкмоль/л	58 [28,7; 100,7]	107,9 [89; 154,7]
почасовой прирост Вi, мкмоль/л/час	6,2 [3,2; 11,7]	11,1 [7,5; 13,7]
эр. $\times 10^{12}$ /л	4,5 [3,5; 5,4]	3,8 [3,2; 4,3]
Нb, г/л	166 [124; 211]	149 [121; 164]
Rt, %	10,1 [7,2; 16,2]	14,8 [10,7; 17,6]

Во вторую группу вошли 4 новорожденных с тяжелым течением ГБН, родившихся в умеренной асфиксии. Клинические проявления гемолитической болезни отмечены у них в первые 3 часа после рождения в виде желтушно-анемического и гепато-лиенального синдромов, угнетения ЦНС. Пуповинный билирубин колебался от 89 мкмоль/л до 154,7 мкмоль/л. Почасовой прирост составлял от 7,5 до 13,7 мкмоль/л/час. Выявлено снижение количества эритроцитов, гемоглобина. Учитывая тяжесть состояния, выраженность клинического синдрома, резкие изменения лабораторных показателей, всем 4 детям было проведено однократно ОЗПК в первые 12 часов жизни. Для ОЗПК использовалась эритроцитарная масса О(I) группы крови резус принадлежности ребенка и плазма группы крови ребенка в соотношении 2:1. В дальнейшем в течение 2-3 дней проводилось стандартное консервативное лечение с использованием фототерапии, инфузионной терапии, внутривенного введения иммуноглобулина.

В первой группе всем детям проводилось консервативное лечение в виде инфузионной терапии, фототерапии, 4 пациентам с первых суток жизни вводили иммуноглобулин внутривенный человеческий (октагам, биовен) по схеме 800 мг/кг ежедневно в течение 3 суток. Контроль эффективности лечения проводился с помощью лабораторных показателей (табл. 6).

Лабораторные показатели до начала лечения и на фоне лечения, [Медиана]

Показатели	Группа 1, n = 31		Группа 2, n = 4	
	До лечения	После лечения на 4 сутки	До ОЗПК	После ОЗПК
общий Вi, мкмоль/л	173 [85,1; 226,4]	175,5 [130; 250]	189 [170; 215]	110 [60; 167]
эр.×10 ¹² /л	4,5 [3,5; 5,4]	4,3 [3,8; 4,9]	3,84 [3,2; 4,3]	5,87 [5,7; 6,0]
Нь, г/л	166 [124; 211]	154 [117; 180]	149 [121; 164]	189 [175; 201]

Практически половина детей (45,2%) с диагнозом ГБН, изоиммунологической несовместимости по системе АВо, желтушная форма средней степени тяжести были переведены для лечения на второй этап в РНПЦ «Мать и дитя», однако 54,8% детей с ГБН, желтушной формой легкой степени тяжести после проведенного лечения к концу раннего неонатального периода были выписаны домой. Все 4 ребенка с ГБН, изоиммунологической несовместимостью по системе АВо, желтушной формой, тяжелой степени в стабильном состоянии были переведены для дальнейшего лечения в РНПЦ «Мать и дитя».

Выводы

1. Частота встречаемости ГБН по АВо больше чем в 2 раза превышает частоту встречаемости ГБН по резус-фактору.

2. Факторами, способствующими сенсibilизации Rh-отрицательных беременных женщин в подавляющем большинстве случаев, явились предшествующая беременность.

3. ГБН по резус-фактору протекает типично в желтушно-анемической форме, у 53% детей с тяжелым течением, в остальных случаях – имело место течение средней степени тяжести.

4. ГБН в результате групповой несовместимости почти в половине случаев развивается при первой беременности, что подтверждает возможность сенсibilизации под действием факторов внешней среды.

5. Факторами риска развития ГБН по системе АВо является образ питания матери (употребление большого количества белков животного происхождения), перенесенные вирусные и бактериальные инфекции, дисбактериоз, вакцинации.

6. У обследованных детей с ГБН по АВо системе в 88,6% случаев имело место средне-тяжелое и легкое течение, и только у 11,4% детей, родившихся в умеренной асфиксии отмечено тяжелое течение заболевания, потребовавшее оперативного лечения.

Список литературы

1. Касько, Л. П., Козлякова, О. В. Лабораторная диагностика иммунологической несовместимости по различным антигенам у беременных женщин при умеренном и высоком риске развития гемолитической болезни плода // АРС МЕДИКА. – 2012. – № 7. – С. 23–27.

2. Шишко, Г. А., Артюшевская, М. В. Изосерологическая несовместимость между матерью и плодом по системе резус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 162–171.

3. Белуга, М. В. диагностика и внутриутробная коррекция анемии при гемолитической болезни плода // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 37–40.

4. Гольдинберг, Б. М., Климович, О. В. Доклиническая диагностика гемолитической болезни новорожденных по системе АВо изосерологическими методами // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 499–501.

5. Секреты перинатологии / под ред. Р. Полин. – 2011. – С. 218–225.