

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ В КАРАГАНДИНСКОМ РЕГИОНЕ

Медицинский университет Караганды (Караганда, Казахстан)

Целью работы был анализ частоты встречаемости, вид конфликта, особенности течения гемолитической болезни новорожденных на современном этапе. Проведен ретроспективный анализ историй болезни новорожденных детей, родившихся в 2019 г. в ТОО «Региональный акушерско-гинекологический центр» г. Караганды. Анализ показал, что удельный вес новорожденных с гемолитической болезнью за анализируемый промежуток составил 0,7%, показатель заболеваемости – 7 на 1 000 новорожденных, родившихся живыми. АВО-изоиммунизация больше чем в 10 раз превышала резус-изоиммунизацию у новорожденных. Своевременная диагностика и лечение способствовало благоприятному прогнозу и отсутствию осложнений. Однако проведение своевременных профилактических мероприятий беременным женщинам предупреждает рождение новорожденных детей с гемолитической болезнью.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь, новорожденные, профилактика

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) – заболевание, характеризующееся гемолизом эритроцитов плода и угнетением гемопоэза в результате проникновения антител матери через плацентарный барьер и участия их в реакции «антиген – антитело».

Несмотря на значительные достижения перинатальной медицины, проблема гемолитической болезни плода и новорожденного на фоне иммуноконфликтной беременности в нашей стране не может считаться до конца решенной [1, 5]. Гемолитическая болезнь плода диагностируется приблизительно у 0,6% новорожденных, при этом частота развития резус-изоиммунизации за последние годы еще не получила существенной тенденции к снижению [7, 8, 9].

Значимое снижение перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни плода невозможно без организации мер по своевременной и всеобщей профилактике резус-изоиммунизации во время беременности и в ранний послеродовой период на популяционном уровне. Показано, что внедрение в практику методов профилактики за 20 лет в Великобритании позволило снизить частоту резус-изоиммунизации почти в 30 раз – с 46 до 1,6 случаев на 100 000 родов [6, 11].

Более того, успехи в развитии молекулярно-генетических технологий в настоящее время сделали возможным неинвазивное определение резус-генотипа плода уже в конце первого триместра беременности путем пренатального тестирования свободной ДНК плода в образцах крови матери с чувствительностью и специфичностью 98-100%. Возмож-

ность неинвазивного определения Rh-генотипа плода у резус-отрицательных беременных позволяет снизить затраты на ведение беременности, избежать многократного скринингового определения резус-антител, и обеспечить профилактическое применение антирезусной иммунопрофилактики только при резус-положительном генотипе плода. При отсутствии возможности определения резус-генотипа плода беременность должна быть проведена, как беременность резус-положительным плодом.

У резус-изоиммунизированных женщин определение резус-D гена плода позволяет избежать ненужных инвазивных диагностических и лечебных процедур при отрицательной резус-принадлежности крови плода. В случаях положительной резус-принадлежности плода метод дает возможность на ранних сроках оценить риск развития гемолитической болезни плода, своевременно начать проведение диагностических мероприятий.

Достижения преимплантационной генетической диагностики в программе ЭКО при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору (RhD+ \ RhD-) позволяют семьям, пережившим гибель плодов или новорожденных от гемолитической болезни плода, осуществить селективный отбор и перенос в полость матки эмбрионов с гомозиготным резус-отрицательным генотипом, что предотвращает возможность развития у них гемолитической болезни.

Важно отметить, что для системы здравоохранения затраты на осуществление профилактики резус-изоиммунизации существенно меньше по сравнению с затратами на лечение гемолитической болезни плода и новорожденного [2, 4, 10].

ГБН является одним из тяжелых заболеваний у новорожденных и 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).

После повсеместного внедрения в практику отечественного анти-Rho(D)-иммуноглобулина в городских родильных домах все реже неонатологи стали встречать тяжелые варианты течения ГБН.

Кроме медицинского, гемолитическая болезнь имеет и социальный аспект. Неоднократная потеря ребенка и связанные с этим психологические и моральные страдания родителей зачастую вызывают распад семьи. Недостаточная информированность врачей, с одной стороны, и низкий уровень финансирования, с другой, обуславливают отсутствие обязательной иммунопрофилактики, что в свою очередь приводит к серьезным социальным последствиям [4].

Цель работы – проанализировать частоту встречаемости, вид конфликта, особенности течения ГБН в Карагандинском регионе на современном этапе, а также возможности современной диагностики и лечения ГБН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни новорожденных, родившихся в 2019 г. в ТОО «Региональный акушерско-гинекологический центр» г. Караганды, являющийся учреждением 2 уровня по оказанию акушерской и неонатальной помощи согласно регионализации МЗ РК.

Основную группу составили 22 новорожденных ребенка с ГБН, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных. Всем детям было выполнено клиничко-лабораторное обследование и лечение, согласно протоколу диагностики и лечения ГБН, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Казахстан [3]. Новорожденным было показано исследование общего и биохимического методов, ультразвуковое исследование брюшной полости и нейросонография при наличии показаний.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых новорожденных, родившихся в физиологическом отделении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За данный период исследования в родильном отделении родились 3 109 детей,

из них с ГБН – 22 детей (0,7%). Заболеваемость ГБН, обусловленной изоиммунологической несовместимостью по системе резус и АВО, за этот промежуток составила 7 на 1 000 новорожденных, родившихся живыми.

Все случаи ГБН были разделены по виду конфликта: 2 (9%) детей родились с изоиммунологической несовместимостью по резус-фактору и 20 (91%) детей – с изоиммунологической несовместимостью по системе АВО.

Определение резус-сенсibilизации устанавливали, если у матери была отрицательная, у ребенка – положительная группа крови. При АВО сенсibilизации – у матери была преимущественно 0 (первая), у ребенка – преимущественно А (вторая) группа крови, прямая реакция Кумбса при резус-конфликте была положительной; при АВО-конфликте – отрицательной.

У матерей новорожденных с резус-конфликтом отсутствовал титр антител во время беременности и были удовлетворительными результаты ультразвукового обследования.

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

Преимущественно диагностировали желтушную форму ГБН, для которой при рождении характерно было желтушное прокрашивание околоплодных вод, оболочек пуповины, первородной смазки, а также раннее развитие желтухи на первые или 2 сут после рождения, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, гепатоспленомегалия (рис. 1, 2).

В результате исследования у младенцев основной группы были выявлены следующие синдромы: желтушность кожных покровов и слизистых оболочек у 100% новорожденных, гепатоспленомегалия у 50% и анемия у 25% новорожденных (рис. 1).

В общем анализе крови новорожденных преимущественно выявляли анемию и ретикулоцитоз. В биохимическом анализе крови диагностировали гипербилирубинемия за счет повышения непрямой фракции, гипопропротеинемия и гипоальбуминемия, повышение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестеринемия, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ). Уровень билирубина интерпретировался с учетом

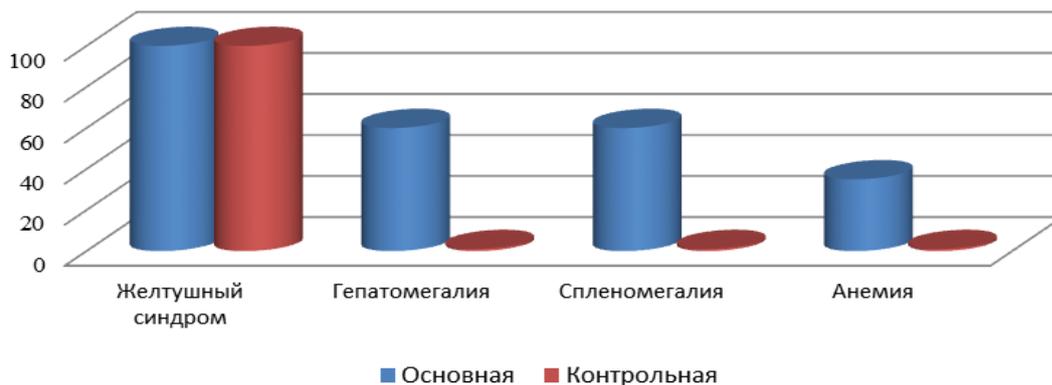


Рисунок 1 – Клинические синдромы поражения новорожденных с ГБН

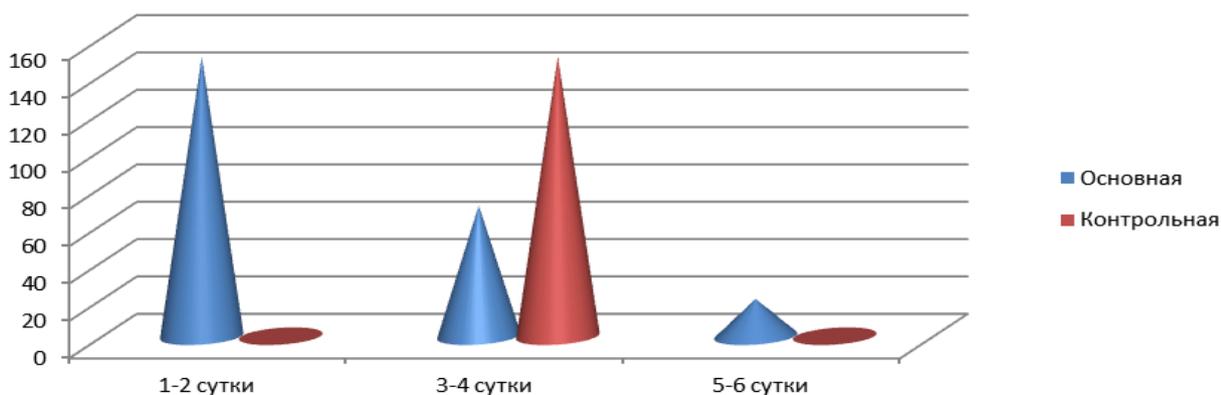


Рисунок 2 – Динамика появления желтушного синдрома у новорожденных с ГБН

гестационного возраста и постнатального возраста ребенка.

В первые сутки жизни из-за почасового прироста уровня билирубина от 6,1 до 9,9 мкмоль/л (рис. 3), кожные покровы новорожденного были иктеричные до 4-5 зон по шкале Крамера у 70% (рис. 2).

Лабораторными критериями для выбора консервативной или оперативной тактики лечения с первых часов жизни

ребенка являются гестационный возраст и уровень билирубина. ГБН по резус-фактору протекала типично в желтушно-анемической форме, у 4,5% детей – с тяжелым течением, потребовавшим оперативного лечения. У обследованных детей с ГБО по ABO-системе в 88,6% случаев имело место средне-тяжелое течение, у 11,4% детей – легкое течение, операции заменного переливания крови в этих случаях не потребовалось.

Количество билирубина

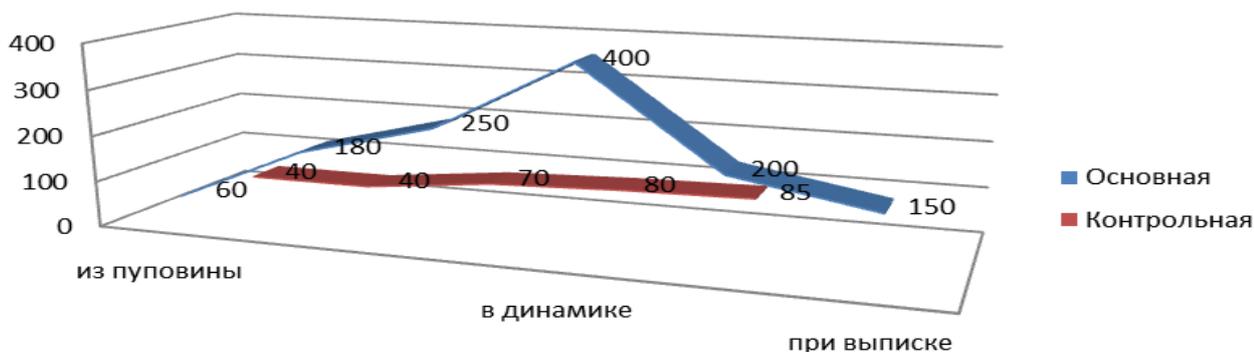


Рисунок 3 – Динамика уровня билирубина у новорожденных с ГБН

Немедикаментозное лечение включало в себя неонатальный уход, грудное вскармливание и фототерапию (фототерапия превращает неконъюгированный билирубин в коже в водорастворимый изомер, который менее нейротоксичен и выводится с мочой).

Особенностями проведения фототерапии при ГБН было применение специальных флуоресцентных голубых ламп (классическая фототерапия) с длиной волны света 460-490 нм, при этом помещали лампу на расстояние 30 см к ребенку, лампу меняли каждые 2 000 часов, если использовался один источник фототерапии, то меняли положение ребенка для облучения живота и спины каждые 2-4 ч.

У детей с риском операции заменного переливания крови проводили интенсивную фототерапию, т. е. одновременно сверху, сбоку и снизу с помощью нескольких источников или с помощью специального устройства с встроенными несколькими лампами, поверхность тела ребенка на фоне фототерапии была максимально открыта, глаза были защищены светонепроницаемым материалом. При защите глаз следует отдавать предпочтение специальным очкам. Продолжительность фототерапии была длительная, фототерапия у новорожденного прекращалась при снижении концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 24-36 ч ниже значений, ставших основанием для начала фототерапии и отсутствия факторов риска. При фототерапии контролировали температуру тела ребенка (поддерживали температуру тела на уровне 36,6-37,5° С), адекватность питания, динамику массы тела, регулярность мочеиспускания, диурез. Грудное вскармливание на фоне фототерапии было продолжено, определяли уровень общего билирубина крови каждые 12 ч.

При медикаментозном лечении с целью предупреждения операции заменного переливания крови (блокирование гемолиза) новорожденным с ГБН по любому из факторов крови, несмотря на фототерапию, целесообразно было назначать иммуноглобулины для человека внутривенного введения. Введение иммуноглобулина при ГБН возможно в течение первых 3 суток жизни. Эта процедура требует обязательного оформления добровольного информированного согласия законного представителя пациента, в котором подробно разъясняются особенности применения такой терапии.

После выписки было рекомендовано наблюдение врача общей практики, каждый месяц контроль общего анализа крови (ОАК), в

6 мес. детям после операции заменного переливания крови обязательным был анализ крови на ВИЧ, вопрос о профилактических прививках решать индивидуально.

Диспансерное наблюдение включало в себя наблюдение участкового врача-педиатра, в связи с высокой частотой развития поздней анемии, которая может потребовать трансфузии эритроцитов, после выписки из стационара рекомендовали проводить контроль за гемоглобином 1 раз в 2-4 нед. (по показаниям чаще) в течение первых 3 мес. жизни, вопрос о профилактических прививках решать индивидуально с учетом противопоказаний, имеющихся в инструкциях к вакцинам.

Индикаторами эффективности лечения были нормализация уровня билирубина в крови и отсутствие билирубинового поражения мозга у ребенка, осложнений после не прямой гипербилирубинемии у пациентов не было выявлено.

Важным профилактическим моментом с целью минимизации последующих осложнений новорожденных является то, что женщины с резус-отрицательной принадлежностью крови должны быть проинформированы о необходимости сохранения первой беременности, высоком риске изоиммунизации при выполнении аборт и обязательном проведении профилактики резус-изоиммунизации путем введения анти-резус-иммуноглобулина после родов, выкидышей, абортов и внематочной беременности.

При планировании беременности женщина должна быть информирована о резус- и групповой принадлежности крови отца ее будущего ребенка. Все не иммунизированные беременные с резус-отрицательной принадлежностью крови должны быть осведомлены о необходимости профилактического введения анти-Rh₀ (D) иммуноглобулина после диагностических инвазивных процедур, в 28 недель беременности и после родов.

Резус-изоиммунизированные женщины при анамнезе, отягощенном гибелью плодов/ новорожденных от гемолитической болезни, должны быть проинформированы о возможности подбора и селективного переноса эмбрионов с резус-отрицательным генотипом в программах предимплантационной диагностики в циклах ЭКО.

Таким образом, анализ заболеваемости новорожденных с гемолитической болезнью показал, что ее удельный вес за анализируемый промежуток составил 0,7%, распространенность была 7 на 1 000 новорож-

денных, родившихся живыми. Установлено, что АВО-изоиммунизация больше чем в 10 раз превышала резус-изоиммунизацию у новорожденных. Своевременная диагностика и лечение согласно протоколу лечения гемолитической болезни новорожденного способствовали благоприятному прогнозу и отсутствию осложнений. Однако проведение своевременных профилактических мероприятий беременным женщинам предупреждает рождение новорожденных детей с гемолитической болезнью.

ЛИТЕРАТУРА

1 Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика: Методическое письмо Минздравсоцразвития /Г. М. Савельева, М. А. Курцер, О. Б. Панина и др. – М., 2012. – 18 с.

2 Избранные клинические рекомендации по неонатологии /Под ред. Е. Н. Байбариной, Д. Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 322 с.

3 Клинический протокол диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного //Протоколы диагностики и лечения заболеваний МЗ РК (Приказ №764 от 28.12.2007).

4 Кобзарь Н. Н. Проблема гемолитической болезни плода и новорожденного в Казахстане //Medicine. – 2014. – №11. – С. 56-58.

5 Конопляников А. Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных /А. Г. Конопляников, Н. Г. Павлова //Акушерство. Национальное руководство. – М., 2015. – С. 324-334.

6 An emergency medicine approach to neonatal hyperbilirubinemia /J. E. Colletti, S. Kothari, F. Kothori et al. //Emerg. Med. Clin. North Am. – 2017. – V. 25 (4). – P. 1117-1135.

7 Crowther C. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization /C. Crowther, P. Middleton, R. McBain //Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – V. 2. – P. 134-137.

8 Delaney M. Hemolytic disease of fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn /M. Delaney, D. S. Matthews //Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programme. – 2015. – V. 5 (I). – P. 146-151.

9 Harkness U. F. Prevention and management of RhD isoimmunization /U. F. Harkness, J. A. Spinnato //Clin. Perinatol. – 2004. – V. 31(4). – P. 721-742.

10 Nandyal R. R. Hemolytic disease of the newborn //J. Hematol. Thrombo Dis. – 2015. – V. 3. – P. 203-205.

11 Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease /I. M. C. Ree, V. E. H. J. Smits-Wintjens, J. G. van der Bom et al. //Expert. Rev. Hematol. – 2017. – V. 10. – P. 607-616.

REFERENCES

1 Gemoliticheskaja bolezn' ploda u beremennyh s rezus-sensibilizaciej. Diagnostika, lechenie, profilaktika: Metodicheskoe pis'mo Minzdravsocrazvitija /G. M. Savel'eva, M. A. Kurcer, O. B. Panina i dr. – M., 2012. – 18 s.

2 Izbrannye klinicheskie rekomendacii po neonatologii /Pod red. E. N. Bajbarinoj, D. N. Degtjareva. – M.: GJeOTAR-Media, 2016. – 322 s.

3 Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija gemoliticheskoi boleznii ploda i novorozhdennogo //Protokoly diagnostiki i lechenija zabojevanij MZ RK (Prikaz №764 ot 28.12.2007).

4 Kobzar' N. N. Problema gemoliticheskoi boleznii ploda i novorozhdennogo v Kazahstane //Medicine. – 2014. – №11. – S. 56-58.

5 Konopljannikov A. G. Izoserologicheskaja nesovmestimost' krovi materi i ploda. Gemoliticheskaja bolezn' ploda i novorozhdennyh /A. G. Konopljannikov, N. G. Pavlova //Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. – M., 2015. – S. 324-334.

6 An emergency medicine approach to neonatal hyperbilirubinemia /J. E. Colletti, S. Kothari, F. Kothori et al. //Emerg. Med. Clin. North Am. – 2017. – V. 25 (4). – P. 1117-1135.

7 Crowther C. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization /C. Crowther, P. Middleton, R. McBain //Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – V. 2. – P. 134-137.

8 Delaney M. Hemolytic disease of fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn /M. Delaney, D. S. Matthews //Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programme. – 2015. – V. 5 (I). – P. 146-151.

9 Harkness U. F. Prevention and management of RhD isoimmunization /U. F. Harkness, J. A. Spinnato //Clin. Perinatol. – 2004. – V. 31 (4). – P. 721-742.

10 Nandyal R. R. Hemolytic disease of the newborn //J. Hematol. Thrombo Dis. – 2015. – V. 3. – P. 203-205.

11 Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease /I. M. C. Ree, V. E. H. J. Smits-Wintjens, J. G. van der Bom et al. //Expert. Rev. Hematol. – 2017. – V. 10. – P. 607-616.

Поступила 19.01.2021 г.

F. H. Ibragimova, O. S. Baitureyev, G. N. Ramankul, L. A. Itkulova, S. T. Kizatova
MODERN ASPECTS OF THE COURSE OF HEMOLYTIC DISEASES OF NEWBORNS IN KARAGANDA REGION
Karaganda medical university (Karaganda, Republic of Kazakhstan)

The aim of our work was to analyze the frequency of occurrence, type of conflict, and features of the course of hemolytic disease of newborns at the present stage. We conducted a retrospective analysis of the medical histories of newborns born in 2019 in the LLP «RGC» of Karaganda. The analysis showed that the proportion of newborns with hemolytic disease for the analyzed period was 0.7%, the incidence rate was 7 per 1000 newborns born alive. ABO-isoimmunization was more than 10 times higher than Rh-isoimmunization in newborns. Timely diagnosis and treatment contributed to a favorable prognosis and the absence of complications. However, carrying out timely preventive measures for pregnant women prevents the birth of newborns with hemolytic disease.

Key words: hemolytic disease, newborns, prevention

Ф. Х. Ибрагимова, О. С. Байтүреев, Г. Н. Раманқұл, Л. А. Айтқулова, С. Т. Кизатова
ГЕМОЛИТИКАЛЫҚ АҒЫМНЫҢ ҚАЗІРГІ АСПЕКТІЛЕРІ ҚАРАҒАНДЫ ӨҢІРІНДЕГІ ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕР
АУРУЛАРЫ
Қарағанды медицина университеті (Қарағанды, Қазақстан Республикасы)

Біздің жұмысымыздың мақсаты қазіргі кезеңдегі жаңа туылған нәрестелердің пайда болу жиілігін, қақтығыс түрін, гемолитикалық аурудың даму ерекшеліктерін талдау болды. Біз 2019 жылы Қарағанды қаласындағы «РАГЦ» ЖШС-де туылған нәрестелердің ауру тарихына ретроспективті талдау жүргіздік. Жүргізілген талдау гемолитикалық ауруы бар жаңа туған нәрестелердің салыстырмалы салмағы талданып отырған кезеңде 0,7% - ды құрағанын, сырқаттанушылық көрсеткіші тірі туған 1000 жаңа туған нәрестеге 7-ді құрағанын көрсетті. АВО-изоиммунизация, жаңа туған нәрестелердегі резус-изоиммунизациядан 10 есе көп. Уақытылы диагноз қою және емдеу қолайлы болжамға және асқынулардың болмауына ықпал етті. Алайда, жүкті әйелдерге уақтылы алдын-алу шаралары гемолитикалық ауруы бар жаңа туған нәрестелердің дүниеге келуіне жол бермейді.

Кілт сөздер: гемолитикалық ауру, жаңа туылған нәрестелер, алдын-алу