
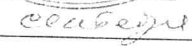




Согласовано	Утверждаю
<p>Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по неонатологии, профессор, д.м.н.</p> <p> Д.О.Иванов</p> <p>«01»  2015 г.</p>	<p>Председатель Совета Межрегиональной Ассоциации неонатологов, профессор, д.м.н.</p> <p> Т.Н.Дегтярев</p> <p>«24»  2015 г.</p>

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Клинические рекомендации

Москва 2015

## Коллектив авторов

Антонов Альберт Григорьевич	ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник, д.м.н., профессор
Дегтярев Дмитрий Николаевич	ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России по ЦФО
Дегтярева Анна Владимировна	ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая научно-консультативным педиатрическим отделением, д.м.н.
Карпов Николай Юрьевич	ГБУЗ Ярославской области «Тутаевская ЦРБ», заведующий акушерским отделением
Карпова Анна Львовна	ГБОУ ВПО, Ярославский государственный медицинский университет, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом ОВП ИПДО, к.м.н.
Нароган Марина Викторовна	ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, д.м.н.
Сенькевич Ольга Александровна	ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, д.м.н., профессор
Сон Евдокия Даниловна	МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, общей гигиены и биоэтики, главный внештатный неонатолог Минздрава РС (Я)

## Рецензенты:

Афонин Александр Алексеевич -заместитель директора ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

Чаша Татьяна Валентиновна - Заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова" Минздрава России, главный внештатный неонатолог Департамента здравоохранения Ивановской области, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации

## Содержание

	стр.
Список сокращений	4
1. Методология	5
2. Определение и ключевые звенья патогенеза ГБН	7
3. Классификация	9
4. Клиническая картина	10
5. Осложнения ГБН	12
6. Диагностика	14
7. Лечение	17
7.1. Общие принципы и алгоритм лечения ГБН в первые 24 часа	17
7.2. Тактика лечения отечной формы ГБН	20
7.3. Консервативная терапия	22
7.4. Оперативное лечение: ОЗПК	24
7.5. Неэффективные и потенциально опасные методы лечения ГБН	29
8. Профилактика	30
9. Критерии выписки ребенка с ГБН из стационара	30
10. Прогноз	31
11. Список литературы	33
12. Приложения	36

## Список сокращений

АГ	- антиген
АД	- артериальное давление
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АТ	- антитело
БЭ	- билирубиновая энцефалопатия
ГБН	- гемолитическая болезнь новорожденных
ГГТ	- гамма-глутамилтранспептидаза
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
КОС	- кислотно-щелочное состояние
МКБ	- международная классификация болезней -10
ОБ	- общий билирубин
ОЗПК	- операция заменного переливания крови
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПИТН	- палата реанимации и интенсивной терапии новорожденных
СЗП	- свежезамороженная плазма
ФТ	- фототерапия
ЧД	- частота дыхания
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЩФ	- щелочная фосфатаза
Нб	- гемоглобин
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин M



## 1. Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 25 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
  - Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)
- Рейтинговая схема для оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### Уровни доказательности

1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований. Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2-	Качественные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания

	отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**  
консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций**

A	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или Доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Методы валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;

- Внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Получены комментарии со стороны врачей неонатологов из нескольких регионов первого и второго этапов выхаживания новорожденных детей (гг. Москва, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Казань) в отношении доступности, доходчивости и возможности применения рекомендаций в повседневной практике.

Все комментарии, полученные от экспертов, анализировались председателем и членами рабочей группы, вносились изменения с учетом рекомендаций.

### **Консультация и экспертная оценка**

Предварительная версия была размещена для обсуждения на сайте <http://neonatology.pro>, для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### **Основные рекомендации**

Степень обоснованности рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

## **2. Определение и ключевые звенья патогенеза ГБН**

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) (МКБ-10 – P55) — изоиммунная гемолитическая анемия, возникающая в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам (АГ),



при этом АГ локализуются на эритроцитах плода, а антитела (АТ) к ним вырабатываются в организме матери [1, 7, 14, 15].

В России в 2013 году ГБН была диагностирована у 0,83% новорожденных.

Возникновение иммунологического конфликта возможно, если на эритроцитах плода присутствуют антигены, отсутствующие на мембранах клеток у матери. Так, иммунологической предпосылкой для развития ГБН является наличие резус-положительного плода у резус-отрицательной беременной. При иммунологическом конфликте вследствие групповой несовместимости у матери в большинстве случаев определяется О (I) группа крови, а у плода А (II) или (реже) В (III). Более редко ГБН развивается из-за несовпадения плода и беременной по другим групповым (Дафф, Келл, Кидд, Льюис, MNSs и т.д.) системам крови.

К попаданию эритроцитов плода в кровотоки матери и возникновению иммунологического конфликта в случаях антигенной несовместимости по факторам крови предрасполагает предшествовавшая изосенсибилизация, вследствие абортов, выкидышей, внематочной беременности, родов, при которых иммунная система матери вырабатывает антитела к эритроцитарным антигенам. Если АТ относятся к иммуноглобулинам класса G (к подклассам IgG1, IgG3, IgG4) - они беспрепятственно проникают через плаценту. С увеличением их концентрации в крови повышается вероятность развития гемолитической болезни плода и новорожденного. Антитела подкласса IgG2 обладают ограниченной способностью трансплацентарного транспорта, антитела класса IgM, к которым относятся в том числе  $\alpha$ - и  $\beta$ -агглютинины, не проникают через плаценту.

Реализация ГБН по резус-фактору, как правило, происходит обычно при повторных беременностях, а развитие ГБН в результате конфликта по групповым факторам крови возможно уже при первой беременности. При наличии иммунологических предпосылок для реализации обоих вариантов ГБН чаще развивается по системе АВО. При этом возникновение гемолиза

вследствие попадания в кровь ребенка II группы материнских анти-А-антител встречается чаще, чем при попадании в кровь ребенка III группы анти-В-антител. Однако в последнем случае проникновение анти-В-антител приводит к более тяжелому гемолизу, нередко требующему заменного переливания крови [17]. Тяжесть состояния ребенка и риск развития ядерной желтухи при ГБН по АВО-системе менее выражены по сравнению с ГБН по резус-фактору. Это объясняется тем, что групповые антигены А и В экспрессируются многими клетками организма, а не только эритроцитами, что приводит к связыванию значительного количества антител в некроветворных тканях и препятствует их гемолитическому воздействию [17].

### 3. Классификация гемолитической болезни новорожденного

В отечественной и зарубежной литературе опубликовано несколько различных классификаций гемолитической болезни плода и новорожденного. Наиболее известные – классификации акад. Л.С. Персианинова и акад. Г.М. Савельевой.

Для формулировки окончательного клинического диагноза ГБН у новорожденного рекомендуется следующая классификация:

1. В зависимости от **вида** иммунологической несовместимости эритроцитов матери и плода, являющегося **причиной** ГБН, выделяют:
  - несовместимость по резус-фактору;
  - несовместимость по системе АВО (групповая несовместимость);
  - несовместимость по редким факторам крови.
2. По **ведущим клиническим проявлениям**:
  - отечная форма (гемолитическая анемия с водянкой);
  - желтушная форма (гемолитическая анемия с желтухой);
  - анемическая форма (гемолитическая анемия без желтухи и водянки).



Отечная форма ГБН представляет собой наиболее тяжелую форму ГБН. Анемическая форма ГБН (для которой не характерна патологическая желтуха и водянка) чаще всего соответствует легкой степени тяжести ГБН. Желтушная форма ГБН может различаться по степени выраженности желтухи - от легкой до тяжелой степени.

3. По наличию или отсутствию **осложнений выделяют:**

- осложненную форму (возможные осложнения: ядерная желтуха, синдром сгущения желчи, геморрагический синдром и другие состояния, требующие дополнительного патогенетического лечения);
- неосложненную форму.

В зависимости от причины ГБН, формы и наличия осложнений могут быть использованы следующие коды по МКБ-10:

P55 Гемолитическая болезнь плода и новорождённого.

P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорождённого.

P55.1 АВ0-изоиммунизация плода и новорождённого.

P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорождённого.

P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорождённого неуточнённая.

P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью.

P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.

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

P57 Ядерная желтуха.

P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.

P57.8 Другие уточнённые формы ядерной желтухи.

P57.9 Ядерная желтуха неуточнённая.

#### **4. Клиническая картина**

**1. Отечная форма ГБН** - наиболее тяжелая форма, для которой с первых минут жизни ребенка характерны следующие признаки:

- в момент извлечения часто выявляются желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка;
- отмечается наличие распространенных отеков, включающих анасарку, асцит, гидроперикард (соответствие отечному синдрому II-III степени);
- выраженная бледность кожи и видимых слизистых; в части случаев - слабовыраженная желтуха;
- гепатомегалия и спленомегалия.

Большинство детей имеют низкую оценку по шкале Апгар, в связи с наличием тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности большинству из них требует проведение комплекса первичных реанимационных мероприятий в родильном зале. Данная форма часто осложняется развитием ДВС-синдрома и шока.

Без раннего начала адекватной интенсивной терапии, включающей раннее проведение частичного обменного переливания крови, нарастание полиорганной недостаточности быстро приводит к смерти новорожденного.

В последние годы, в связи с широким внедрением в практическое акушерство при раннем выявлении гемолитической болезни плода внутриутробных гемотрансфузий, частота встречаемости отечной формы ГБН несколько уменьшилась.

## **2. Желтушная форма ГБН – выявляется наиболее часто:**

- общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии;
- крайне редко при рождении отмечаются желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка;
- у части детей при первичном осмотре выявляется умеренно выраженный гепатолиенальный синдром, в то время как у других увеличение пальпаторных размеров печени и селезенки выявляется спустя 6-12 часов после рождения;

- во всех случаях характерно раннее развитие желтухи (от момента рождения до 24 часов жизни);
- бледность кожи и видимых слизистых оболочек при рождении умеренная, но в ряде случаев быстро нарастает после рождения;
- степень увеличения печени и селезенки, выявляемая в динамике наблюдения, как правило, коррелирует со степенью снижения концентрации гемоглобина в крови и почасовым приростом билирубина в первые сутки жизни.

Классификация желтушной формы ГБН по степени тяжести представлена в таблице 3 .

Таблица 3

Классификация степени тяжести желтушной формы ГБН

Степень тяжести	Начало желтухи	Билирубин в пуповинной крови	Почасовой прирост билирубина
Легкая	1-2 сутки	< 51 мкмоль/л	до 4-5 мкмоль/л
Средняя	первые часы	> 68 мкмоль/л	6-10 мкмоль/л
Тяжелая	внутриутробно	> 68 мкмоль/л	

**3. Анемическая форма ГБН** - наименее распространенная и наиболее легкая форма заболевания:

- бледность кожных покровов;
- вялость, плохое сосание;
- тахикардия;
- приглушенность тонов сердца;
- систолический шум;
- увеличение печени и селезенки, как правило, при рождении отсутствует; гепатолиенальный синдром выявляется в динамике наблюдения; степень выраженности - умеренная.

## 5. Осложнения ГБН

**1. Билирубиновая энцефалопатия (БЭ) (МКБ-10 – P57)** – поражение нервной системы, возникающее вследствие повреждения



неконъюгированным билирубином нейронов, составляющих ядра головного мозга. Как правило, развивается в период с 4-х по 7-10 сутки жизни, исторически выделяют 4 фазы течения БЭ:

- 1 фаза — билирубиновая интоксикация. Появляется в первые часы заболевания, длительность 1-2 дня. Нарастает интоксикация, вялость, срыгивания, рвота, приступы апноэ. Снижение мышечного тонуса и аппетита, отказ от пищи, бедность движений и эмоциональной окраски крика (монотонный крик), неполная выраженность рефлекса Моро (первая его фаза), патологическое зевание, «блуждающий взгляд», автоматические жевательные движения губами. При оказании немедленной помощи (ОЗПК) возникшие изменения обратимы.
- 2 фаза — спастическая. Начало - 3-4 сутки жизни/заболевания. Появление классических признаков ядерной желтухи - поза «легавой собаки» (вынужденное положение тела с опистотонусом, «негнущимися» конечностями и сжатыми в кулак кистями), запрокидывание головы, ригидность затылочных мышц, гипертонус мышц, гиперестезии, судорог, периодическое возбуждение и резкий «мозговой» крик, выбухание большого родничка; исчезают рефлекс Моро и видимая реакция на сильный звук, сосательный рефлекс; апноэ, брадикардия, глазодвигательная симптоматика (нистагм, симптом Грефе, симптом заходящего солнца). Эта фаза занимает от нескольких дней до нескольких недель. Поражение ЦНС носит необратимый характер.
- 3 фаза — мнимого благополучия. Продолжается от нескольких дней до нескольких недель. Развивается на 2-3 месяце жизни. Снижается интенсивность спастики, резко уменьшается желтуха.
- 4 фаза — период формирования клинической картины неврологических осложнений (обычно 3-5 месяц жизни). Характерны грубые органические изменения ЦНС, спастические парезы и параличи, грубая глазодвигательная симптоматика, снижение слуха, отставание в развитии, гипоплазия зубной эмали молочных зубов [26].

**2. Синдром холестаза.** Может развиваться в любое время, чаще после проведения операции заменного переливания крови (ОЗПК). Желтуха приобретает зеленоватый оттенок, печень увеличивается в размерах по сравнению с предыдущим осмотром, увеличивается интенсивность окраски мочи [1, 7]. При этом отмечается повышение прямой фракции билирубина (более 20% от уровня общего) и других биохимических маркеров холестаза: ферментов ГГТ, ЩФ, холестерина. Может также развиваться синдром цитолиза (повышение АЛТ, АСТ).

## **6. Диагностика**

Диагноз ГБН по Rh-фактору может быть установлен уже в первые часы жизни ребенка на основании анамнеза (прирост титра анти-D антител у Rh(–) женщин время беременности, ультразвуковые признаки гемолитической болезни плода).

Всем женщинам с отрицательным резус-фактором во время беременности показано определение уровня иммунных АТ в крови в динамике (**Уровень доказательности D**) [11].

Одним из важных неинвазивных методов оценки состояния плода у матерей с резус-сенсibilизацией является доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода, поскольку имеет место прямая зависимость между пиком систолической скорости в средней мозговой артерии и степенью тяжести гемолитической болезни, причем в первую очередь в данном случае речь идет об уровне гематокрита плода.

Гемолитическая болезнь по АВ0-системе (ГБН по АВ0), как правило, не имеет специфических признаков в первые часы после рождения.

Если кровь матери характеризуется отрицательным резус-фактором или принадлежностью к О (I) группе, новорожденному обязательно проводится исследование концентрации общего билирубина в пуповинной крови и определение группы и резус-фактора крови (**Уровень доказательности B**) [11].



При подозрении на ГБН следует провести следующие лабораторные тесты [1, 7, 14,15, 26]:

1. Групповая и резус принадлежность крови матери и ребенка.

2. Общий анализ крови. Для ГБН характерны:

- анемия;
- увеличение ядерных форм эритроцитов (отражает активный эритропоэз, при проведении автоматического анализа крови нередко идентифицируются гемоанализатором как лимфоциты, что снижает диагностическую ценность данного показателя);
- ретикулоцитоз (может достигать 40%). Низкое количество ретикулоцитов может наблюдаться после проведения внутриутробного переливания крови и при аллоиммунизации по системе Келл (однако, также как и в случаях оценки количества эритробластов, при использовании гемоанализаторов требуется верификация путем визуальной оценки мазка периферической крови врачом-лаборантом);
- полихромазия;
- анизоцитоз;
- сфероцитоз (чаще выявляется при ГБН по системе ABO) и фрагментация клеток;
- может быть лейкоцитоз, повышение количества незрелых форм лейкоцитов, лейкопения и тромбоцитопения;

3. Биохимический анализ крови (общий билирубин и фракции, альбумин, уровень глюкозы; другие параметры (фракции билирубина, КОС, электролиты и др.) - по показаниям);

- для ГБН характерно повышение уровня общего билирубина за счет непрямой фракции;
- уровень альбумина  $<30$  г/л является фактором, повышающим риск токсического влияния билирубина;
- не характерно (кроме синдрома холестаза) повышение прямой фракции билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТ и щелочной фосфатазы.

#### 4. Серологические тесты:

- Реакция Кумбса.

Суть данного метода заключается в том, что антиглобулиновая сыворотка, содержащая антитела к иммуноглобулинам человека, при реакции с эритроцитами, сенсibilизированными неполными антителами, приводит к их агглютинации. В зависимости от того, фиксированы ли антитела на поверхности эритроцитов или находятся в свободном состоянии в плазме крови, применяется прямая или непрямая проба Кумбса.

В целях диагностики ГБН обычно применяется прямая проба Кумбса.

*Прямая проба Кумбса* становится положительной при наличии фиксированных антител на поверхности эритроцитов, что, как правило, наблюдается при ГБН по резус-фактору. Из-за небольшого количества фиксированных на эритроцитах антител, при ГБН по АВО чаще наблюдается слабо положительная прямая проба Кумбса в 1 сутки жизни, которая уже может стать негативной через 2-3 дня после рождения.

*Непрямая проба Кумбса* предназначена для выявления неполных антител, присутствующих в исследуемой сыворотке. Это более чувствительный тест для выявления материнских изоантител, чем прямая проба Кумбса. Непрямая проба Кумбса может применяться в индивидуальных случаях, когда причина гемолиза неясна.

Следует помнить, что выраженность реакции Кумбса не коррелирует с тяжестью желтухи! (**Уровень доказательности D**)

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями [1, 20,26];

- наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением морфологии эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз), дефицитом ферментов эритроцитов (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, глутатион редуктазы, глутатион пероксидазы, пируваткиназы), аномалиями синтеза гемоглобина ( $\alpha$ -талассемия);
- постгеморрагические анемии;

- неиммунная водянка плода;
- инфекции: цитомегаловирусная, парвовирус В19, сифилис, токсоплазмоз;
- обменные нарушения: дефицит галактоз-1-фосфат уридилтрансферазы (галактоземия), гипотиреоз, тирозинемия.

## 7. Лечение

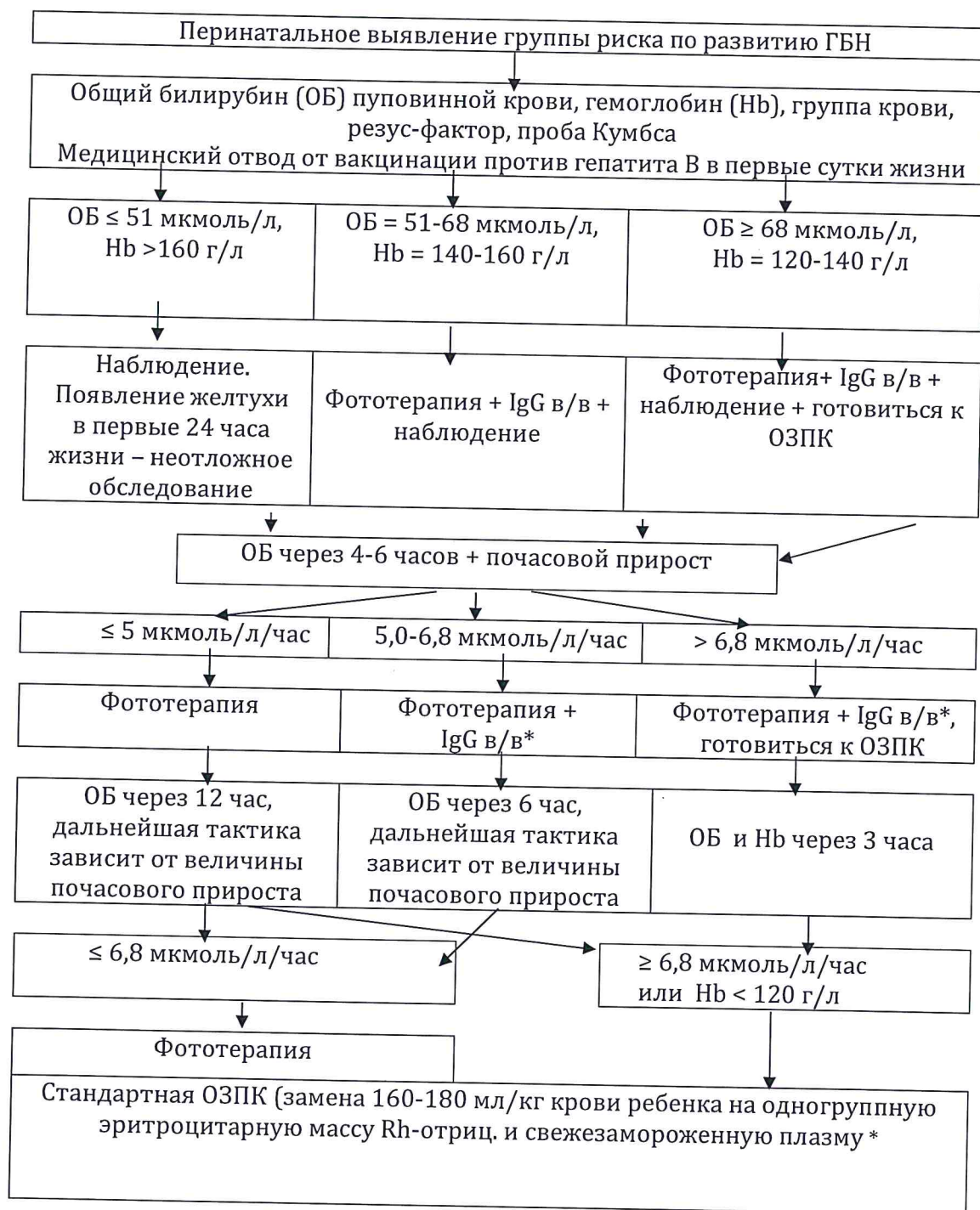
### 7.1. Общие принципы и алгоритм лечения ГБН в первые 24 часа

- Основанием для перевода ребенка с ГБН в палату или отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных является наличие показаний для проведения операции заменного переливания крови в любом возрасте в периоде новорожденности.
- Существуют два вида лечения ГБН: консервативное и оперативное. К консервативному лечению относятся внутривенное введение иммуноглобулина и фототерапия, к оперативному – ОЗПК.
- При ГБН показана максимально ранняя интенсивная (высокодозная) фототерапия в непрерывном режиме.
- С целью уменьшения интенсивности гемолиза и снижения необходимости ОЗПК в первые часы жизни может быть выполнено введение стандартного человеческого иммуноглобулина.
- ОЗПК показана: при отечной форме ГБН - с целью своевременной коррекции тяжелой анемии и предотвращения прогрессирующей гипербилирубинемии, при желтушной форме – при неэффективности фототерапии – с целью предотвращения развития билирубиновой энцефалопатии.
- Подготовка к ОЗПК при отечной форме ГБН должна быть проведена еще до рождения ребенка; операция должна быть начата в первые 20 минут после рождения ребенка. **Уровень доказательности С.** [2,3] Объем заменяемой крови и особенности ранней ОЗП описаны в разделе 7.2.
- Одним из главных лабораторных критериев выбора консервативной или оперативной тактики у детей с желтушной формой являются: исходный уровень гемоглобина в пуповинной крови, исходная концентрация и почасовой прирост общего билирубина (ОБ). При этом прямой



(конъюгированный) билирубин не должен вычитаться из общего уровня билирубина [21].

- Выбор в пользу консервативной терапии или ОЗПК осуществляется на основании алгоритма, представленного на Рис. 1.
- Для определения тактики ведения новорожденных детей с ГБН в период с 24 до 72 часов жизни Национальное руководство по неонатологии 2013 г предлагает использовать таблицу Maisels MJ [1, 18];– Таблица 4.
- При появлении клинических признаков, характерных для 1 и 2 фазы билирубиновой энцефалопатии у новорожденного ребенка с гипербилирубинемией, (при исключении других причин неврологических нарушений), проведение ОЗПК показано даже в том случае, если уровень общего билирубина в сыворотке крови ниже значений, представленных в таблице.
- Ведение новорожденных с ГБН, у которых была выполнена внутриутробная трансфузия крови, осуществляется по общим правилам и принципам лечения ГБН [10].
- Инфузионная терапия. Токсическим действием обладает непрямой жирорастворимый билирубин, поэтому его уровень не может быть снижен путем введения раствора глюкозы. Нет убедительных доказательств того, что увеличение вводимой жидкости влияет на концентрацию билирубина в сыворотке крови. Исключение составляют дети, у которых имеются признаки обезвоживания или гипогликемия [22].



\* - начать введение иммуноглобулина человеческого внутривенного, если ранее он не был назначен или от момента его последнего введения прошло более 12 часов.



**Рис. 1.** Алгоритм действий при наличии факторов риска и выявлении желтушной формы ГБН у новорожденных в первые 24 часа жизни

Таблица 4

**Показания к фототерапии и ОЗПК у новорожденных с диагнозом ГБН в возрасте 24-168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении (уровень общего билирубина в крови) [1,18]**

Масса тела при рождении в граммах	Фототерапия	ОЗПК
< 1500	85 мкмоль/л	220 мкмоль/л
1500 - 1999	140 мкмоль/л	275 мкмоль/л
2000-2500	190 мкмоль/л	300 мкмоль/л
> 2500	235 мкмоль/л	340 мкмоль/л

## 7.2. Тактика лечения отечной формы ГБН.

При отечной форме ГБН немедленно (в течение 5-10 сек) пережимают пуповину в целях предупреждения развития гиперволемии.

Дети с отечной формой ГБН при рождении имеют тяжелую анемию, респираторные и гемодинамические расстройства. Стабилизация состояния таких пациентов требует высокого уровня интенсивного ведения и координации неонатальной команды. Риск токсического воздействия билирубина сразу после рождения не является их проблемой.

Показана немедленная интубация и ИВЛ с положительным давлением на вдохе. У недоношенных детей рассматривается введение препаратов сурфактанта.

Неэффективная ИВЛ на фоне выраженной анасарки является показанием для проведения торако- и лапароцентеза с целью дренирования полостей и улучшения респираторной функции. При этом избегают избыточного удаления асцитической жидкости из-за опасности системной гипотензии. С целью профилактики геморрагических осложнений рекомендуется проведение гемостатической терапии (этамзилат, по жизненным показаниям - викасол). При пункции учитывают, что печень и селезенка увеличены.

Учитывая тяжелую анемию и гемическую гипоксию тканей и органов ребенка, сразу после первичной стабилизации необходимо осторожно провести частичное ЗПК, избегая перегрузки кровообращения в условиях сердечной недостаточности (гипоксическое повреждение миокарда).

Частичное ЗПК рекомендуется начать максимально в короткие сроки после рождения ребенка - не позднее 20 минут жизни. У наиболее тяжелых пациентов процедура проводится в родильном зале.

Частичное ЗПК осуществляется с заменой 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем эритроцитарной массы О (I) резус-отрицательной группы. Исходный уровень гемоглобина при этом у ребенка может не учитываться. Технология проведения аналогична нижеописанной операции ЗПК, только выведенный объем крови замещается **исключительно эритроцитарной массой**.

В дальнейшем продолжается посиндромная терапия, направленная на стабилизацию функции дыхания, показателей центральной гемодинамики, коррекцию основных метаболических нарушений (гипогликемии, гипокальциемии, гипонатриемии, гиперкалиемии, гипопротеинемии, ацидоза), улучшение функции почек, профилактику и лечение геморрагических осложнений. В обязательном порядке посиндромная терапия проводится на фоне непрерывной интенсивной (высокодозовой) терапии (D) (см. п. 7.3)

После стабилизации общего состояния ребенка, на которую может потребоваться от 1 до 12 часов, операция должна быть продолжена для замены крови ребенка на донорскую в объеме, эквивалентном 2ОЦК.

Если после проведения ОЗПК развивается выраженная анемия (уровень гемоглобина ниже 120 г/л), но при этом почасовой прирост и абсолютный уровень гипербилирубинемии не достигают критических значений, показана простая гемотрансфузия – переливание эритроцитарной массы.

Дальнейшая тактика строится на основании принципов, изложенных в пп. 7.3, 7.4

### **7.3. Консервативная терапия**

**1. Фототерапия (ФТ)** – наиболее эффективный метод консервативной терапии ГБН (**Уровень доказательности А**). Особенности проведения ФТ при ГБН:

- Возможно применение как стандартных ламп, так и фиброоптической и светодиодной ФТ, целесообразно комбинировать несколько методов ФТ;
- Источник света располагается на расстоянии 50 см над ребенком. Для усиления эффекта фототерапии лампа может быть приближена на расстояние 10-20 см от ребенка при постоянном наблюдении медицинского персонала и контроле температуры тела [11];
- Проведение фототерапии при ГБН (особенно у детей с риском ОЗПК) должно выполняться в непрерывном режиме;
- Поверхность тела ребенка на фоне ФТ должна быть максимально открыта. Подгузник может быть оставлен на месте;
- Глаза и половые органы должны быть защищены светонепроницаемым материалом;
- Суточный объем жидкости, который ребенок получает энтерально или парентерально, необходимо увеличить на 10-20% по сравнению с физиологической потребностью ребенка;
- Спустя 12 часов после окончания фототерапии необходимо выполнить контрольное исследование билирубина;



- Фототерапия проводится до, во время (при помощи фиброоптической системы) и после операции заменного переливания крови.

## 2. Внутривенные иммуноглобулины [7, 19, 22].

Высокие дозы стандартных иммуноглобулинов блокируют Fc-рецепторы клеток ретикуло-эндотелиальной системы и тем самым позволяют снизить гемолиз и, следовательно, уровень билирубина, что в свою очередь уменьшает число ОЗПК (**Уровень доказательности А**).

Препараты иммуноглобулина человеческого новорожденным с ГБН вводятся по следующей схеме:

- в первые часы жизни новорожденного внутривенно медленно (по возможности, в течение 2 часов), но с обязательным соблюдением требований инструкции к лекарственному препарату;
- доза - 0,5-1,0 г/кг (в среднем 0,8 г/кг)\*;
- повторное введение иммуноглобулина при необходимости осуществляется через 12 часов от предыдущего;
- введение иммуноглобулина при ГБН возможно в течение первых 3 суток жизни.

*\* - В случае назначения дозы иммуноглобулина, превышающей указанную в инструкции к препарату, необходимо как можно подробнее обосновать данное действие в истории болезни и оформить коллегиальное разрешение на проведение ребенку терапии «Off-label». Применение терапии «вне инструкции» («off-label») также требует обязательного оформления добровольного информированного согласия законного представителя пациента, в котором подробно разъясняются особенность применения такой терапии, возможные риски и побочные явления, а также разъясняется право отказаться от проведения терапии «off-label».*

- ## 3. Допаивание. Не рекомендуется детям на грудном вскармливании, возможно только в том случае, когда грудного молока недостаточно, чтобы увеличить суточный объем на 10-20%. Если состояние ребенка не позволяет увеличить объем жидкости энтерально, только тогда проводится инфузионная терапия (**Уровень доказательности А**) [11].

**4. Желчегонная терапия** показана в случае развития синдрома холестаза на фоне ГБН. Проводится только препаратом урсодезоксихолевой кислоты в виде суспензии из расчета 20-30 мг/кг/сут (**Уровень доказательности D**).

#### **7.4. Оперативное лечение: ОЗПК**

Операция заменного переливания крови (ОЗПК) в первую очередь направлена на удаление свободного (непрямого) билирубина, цель операции - предотвратить развитие ядерной желтухи при неэффективности консервативной терапии. Наиболее эффективное удаление билирубина из крови достигается при замене крови пациента на компоненты крови донора (эритроцитарная масса и плазма) в объеме 2-х ОЦК.

При наличии показаний к ОЗПК (см. п. 7.1) у детей с желтушной формой ГБН операция всегда проводится в стандартном (замена 2 ОЦК) объеме.

#### **Подготовка и проведение операции:**

1. Обязательно получение от родителей информированного согласия на проведение ОЗПК.
2. Манипуляцию выполняют в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ПИТН/ОРИТН) (в акушерских отделениях медицинских организаций I уровня оказания перинатальной помощи - в процедурном кабинете).
3. До начала операции у новорожденных в тяжелом состоянии стандартными методами интенсивной терапии должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия и т.д.
4. ОЗПК проводит бригада, состоящая, как минимум, из двух человек: врача (неонатолога/анестезиолога-реаниматолога/педиатра) и детской медицинской сестры.
5. Обязательно в истории болезни оформляется протокол ОЗПК (прил. 1).



6. Дети не должны получать энтеральное питание в течение последних 3 часов до предполагаемого начала операции.
7. Перед операцией необходимо сделать очистительную клизму.
8. Непосредственно перед операцией в желудок должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка.
9. Для оценки темпа диуреза и цвета мочи целесообразно поставить мочевого катетер.
10. Операция выполняется при строгом выполнении правил асептики и антисептики.
11. В течение всего процесса подготовки к ОЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, сатурация, АД, температура тела).
12. Донорская кровь и (или) ее компоненты при ОЗПК переливаются из расчета 160-180 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170-180 мл/кг для недоношенного (пример расчета объема замещения представлен в приложении 2).
13. Соотношение эритроцитарной массы/взвеси и свежезамороженной плазмы составляет 2:1.
14. Согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [6] при трансфузии (переливании) донорской крови и (или) эритроцитсодержащих компонентов новорожденным:
  - переливаются эритроцитсодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитная взвесь, эритроцитная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);
  - при подборе компонентов донорской крови для трансфузии (переливания) учитывается, что мать является нежелательным донором свежезамороженной плазмы для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов

новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитсодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту;

- наиболее предпочтительной является трансфузия негативного по цитомегаловирусу эритроцитсодержащего компонента;
- не допускается переливание вирус (патоген) инаktivированной свежемороженой плазмы
- для заменного переливания крови используются эритроцитсодержащие компоненты со сроком хранения не более 5 дней с момента заготовки компонента.
- подбор компонентов донорской крови в зависимости от специфичности аллоантител осуществляется следующим образом:
- при гемолитической болезни новорожденных, вызванной аллоиммунизацией к антигену D системы резус, используются одногруппные резус-отрицательные эритроцитсодержащие компоненты и одногруппная резус-отрицательная свежемороженная плазма;
- при несовместимости по антигенам системы ABO переливаются отмывые эритроциты или эритроцитная взвесь и свежемороженная плазма (приложение 3), соответствующие резус-принадлежности и фенотипу ребенка;
- при одновременной несовместимости по антигенам систем ABO и резус переливают отмывые эритроциты или эритроцитную взвесь O (I) группы резус-отрицательные и свежемороженную плазму AB (IV) резус-отрицательную;
- при гемолитической болезни новорожденных, вызванной аллоиммунизацией к другим редким антигенам эритроцитов, осуществляется индивидуальный подбор донорской крови [6].

### Порядок проведения ОЗПК:

- уложить ребенка под источник лучистого тепла;
- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;
- установить пупочный катетер с присоединенным к нему заранее тройником со строгим соблюдением правил асептики и антисептики и зафиксировать его;
- при наличии противопоказаний для катетеризации пупочной вены ОЗПК проводят через любую другую центральную вену;
- компоненты донорской крови предварительно необходимо согреть до температуры 36-37<sup>0</sup> С;
- первую порцию выводимой крови необходимо отобрать для биохимического исследования на уровень билирубина;
- далее последовательно проводят постепенное выведение крови ребенка и последующее восполнение выведенного объема;
- объем одного замещения (однократного выведения крови) и одного восполнения (однократного введения компонентов крови) не должен превышать 5 мл/кг под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек;
- скорость одного замещения – 3-4 мл/мин;
- на 2 шприца эритроцитарной массы вводится 1 шприц свежзамороженной плазмы;
- после каждых 100 мл замещающей среды (эритроцитарной массы и плазмы) ввести 1,0-2,0 мл 10% раствора глюконата кальция или 0,5 мл 10% раствора хлористого кальция, предварительно разведенных в 5,0 мл 5% глюкозы (только между шприцами с эритроцитарной массой!);
- перед окончанием операции осуществляется забор крови на билирубин;
- длительность операции – не менее 2 часов;



- в результате операции (с учетом крови, взятой на биохимическое исследование) суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка.

***NB! О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем 2-х кратное снижение билирубина к концу операции.***

**В послеоперационном периоде:**

- Продолжить мониторинг витальных функций;
- Энтеральное питание начинать не ранее, чем через 3-4 часа после ОЗПК;
- Продолжить фототерапию;
- Продолжить поддерживающую терапию;
- Удаление пупочного катетера сразу после операции не рекомендуется в связи с вероятностью повторного проведения ОЗПК;
- Контроль уровня билирубина выполняется через 12 часов после ОЗПК, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 24 часа до 7 суток жизни;
- Контроль гликемии через 1 час после ОЗПК, далее по показаниям;
- Согласно Приказу МЗ РФ N 183н после окончания трансфузии (переливания) донорской крови и (или) ее компонентов донорский контейнер с оставшейся донорской кровью и (или) ее компонентами (5 мл), а также пробирка с кровью реципиента, использованная для проведения проб на индивидуальную совместимость, подлежат обязательному сохранению в течение 48 часов при температуре 2-6<sup>0</sup> С в холодильном оборудовании [6].

На фоне ОЗПК возможно развитие **осложнений** [24, 25]:

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмия;
- объемная перегрузка;
- застойная сердечная недостаточность;
- остановка кровообращения.

2. Гематологические:

- передозировка гепарина;
  - нейтропения;
  - тромбоцитопения;
  - реакция «трансплантат против хозяина».
3. Инфекционные:
- бактериальные и вирусные инфекции.
4. Метаболические:
- ацидоз;
  - гипокальциемия;
  - гипогликемия;
  - гиперкалиемия;
  - гипернатриемия.
5. Сосудистые:
- эмболии;
  - тромбозы;
  - некротизирующий энтероколит;
  - портальная гипертензия;
  - перфорация сосудов пуповины.
6. Системные:
- гипотермия.

#### **7.5. Неэффективные и потенциально опасные методы лечения ГБН, которые следует исключить из клинической практики**

- **Введение раствора альбумина.** Доказательств того, что инфузия альбумина увеличивает долгосрочные исходы у детей с тяжелой гипербилирубинемией нет, поэтому его рутинное применение не рекомендуется [24].
- **Фенобарбитал** – эффект при ГБН не доказан, применение не допустимо [11].

- **Другие медикаментозные средства** («эссенциале», «ЛИВ-52» и другие «гепатопротекторы») – применение при ГБН не доказано [1] и не допустимо.

## **8. Профилактика**

Профилактика Rh-иммунизации после родов проводится Rh-отрицательным родильницам, не имеющим анти-резусных антител, родивших резус-положительного ребенка. Выполняется в первые 72 часа после родов путем введения 300 мкг анти-Д-иммуноглобулина [1, 7].

## **9. Критерии выписки ребенка с ГБН из стационара (GPPs)**

1. Выписка из акушерского стационара домой или перевод на второй этап выхаживания осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и Приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 года N 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [4, 5].
2. Выписка домой возможна только при легкой степени ГБН у доношенного новорожденного, после достижения устойчивого снижения концентрации билирубина в крови через 12 часов после окончания фототерапии и отсутствии клинико-лабораторных признаков анемии.
3. Во всех случаях ГБН, кроме указанных в п.2., показан перевод ребенка на второй этап выхаживания.
4. Критерии выписки ребенка с ГБН со второго этапа выхаживания домой:
  - удовлетворительное состояние ребенка;
  - отсутствуют показания для лечения гипербилирубинемии;



- маловероятным является возникновение показаний к гемотрансфузии в ближайший месяц после выписки из стационара.
5. После выписки из стационара в течение первых 3-4 месяцев жизни ребенку с ГБН рекомендуется проводить контроль гемоглобина, в среднем 1 раз в 2 недели (по показаниям - чаще).

**Примечание.** В периоде новорожденности вакцинация детей с ГБН против гепатита В и туберкулеза противопоказана.

#### **Пример формулировки клинического диагноза:**

- *Гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, отечная форма, осложненная синдромом сгущения желчи. ОЗПК 12.02.12 (P55.0).*
- *Гемолитическая болезнь новорожденного по системе АВО, желтушная форма, средней тяжести, неосложненная (P55.1).*

### **10. Прогноз [15, 26]**

- Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при отечной форме ГБН, смертность при которой достигает 30%.
- Более 90% детей с ГБН, своевременно получивших лечение, в том числе внутриутробную трансфузию крови, не имеют неврологических отклонений впоследствии. Развитие билирубиновой энцефалопатии определяет неблагоприятный неврологический исход.
- У пациентов, перенесших внутриутробную трансфузию крови по поводу ГБН, регистрируется повышение частоты нарушений слуха в 5-10 раз выше, чем в общей популяции.
- У детей с ГБН, в течение первого месяца жизни может развиваться тяжелая анемия, требующая трансфузии эритроцитов. Один из механизмов развития анемии заключается в угнетении эритропоэза вследствие переливания

эритроцитов, содержащих гемоглобин взрослого человека, что приводит к снижению уровня эритропоэтина.

## 11. Список цитируемой литературы

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
2. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного, Коноплянников А.Г. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва 2009
3. Отечная форма гемолитической болезни новорожденных (диагностика, лечение, отдаленные результаты), Чистозвонова Е.А. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва 2004
4. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
5. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 года N 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология».
6. Приказ Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
7. Шабалов Н.П. Неонатология / Н.П.Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп., в 2 томах. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 1504 с.
8. ABM Clinical protocol 22: Guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant equal to or greater than 35 weeks gestation // Breastfeeding medicine. — 2010. — Vol. 5. — N 2. — P. 87-93.
9. Alcock G.S., Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Altunyurt S., Okyay E., Saatli B., Canbahishov T., Demir N., Ozkan H. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops



- complicated by Rhesus hemolytic disease // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2012. — Vol. 117. — N 2. — P. 153-156.
11. Barrington K.J., Sankaran K. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee Abridged version // *Paediatr Child Health.* — 2007. — Vol. 12. — P. 1-12.
  12. Buonocore G., Bracci R., Weindling M. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Management, 2012
  13. Christensen RD, Henry E. Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 125. — N 1. — P. 120-125.
  14. Gleason C.A., Devaskar S.U. Avery's diseases of the newborn // 9<sup>th</sup> Ed. Elsevier Saunders. — 2011. — 1520 p.
  15. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs // 7<sup>th</sup> edition; Medical Publishing Division. — 2013. — 1113 p.
  16. Hudon L., Moise K.J.Jr., Hegemier S.E., et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease // *Am J Obstet Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — N 4. — P. 858-863.
  17. Kaplan M., Na'amad M., Kenan A., et al. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 123. — N 1. — e132-137.
  18. Maisels M.J., Watchko J.F. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Management/ Treatment of Hyperbilirubinemia- 2012- P 629
  19. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114. — P. 297-316.
  20. Mary Beth Ross, Pedro de Alarcon. Hemolytic Disease of Fetus and Newborn. NeoReviews Vol.14 No.2 February 2013
  21. Matthews D.C., Glader B. Erythrocyte disorders in infancy // In: Avery's diseases of the newborn. Ninth edition. Elsevier-Saunders. — 2012. — P. 1087-1092.
  22. Miqdad A.M., Abdelbasit O.B., Shaheed M.M., Seidahmed M.Z., Abomelha A.M., Arcala O.P. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant

- hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2004. — Vol. 16. — P. 163-166.
23. Moise K.J. Jr. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy // Obstet Gynecol. — 2008. — Vol. 112. — P. 164-176.
24. Smits-Wintjens V.E.H.J., Walther F.J., Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. — 2008. — Vol. 13. — P. 265-271.
25. Steiner L.A., Bizzarro M.J., Ehrenkranz R.A., Gallagher P.G. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120. — N 1. — P. 27-32.
26. Wagle S., Deshpande P.G., Itani O., Windle M.L., Clark D.A., Wagner C.I. Rosenkrantz T. Hemolytic Disease of Newborn. Updated: Sep 26, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/974349>
27. Oxford handbook of Neonatology Ed. Fox G., Hoque N., Watts T // Oxford, New York, Oxford University Press, 2010. - 523.

## 12. Приложения

Приложение 1

### ОПЕРАЦИЯ ЗАМЕННОГО ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ (ОЗПК)

ФИО ребенка \_\_\_\_\_ Дата рождения « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. № истории \_\_\_\_\_  
Дата выполнения процедуры « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. Врач \_\_\_\_\_ М/с \_\_\_\_\_  
Показания к проведению ОЗПК \_\_\_\_\_

*Согласие матери на проведение ОЗПК получено.*

#### Порядок проведения ОЗПК:

1. Венозный доступ – ПУПОЧНЫЙ КАТЕТЕР / Другой \_\_\_\_\_
2. Расчет объема ОЗПК :
  - Общий объем ОЗПК = 2 ОЦК (1 ОЦК = 80-90 мл/кг)Расчет для ребенка = (80-90 \* вес ребенка \* 2) Расчет = \_\_\_\_\_ мл \* \_\_\_\_\_ гр. \* 2 = \_\_\_\_\_ мл
3. Среда для проведения ОЗПК:
  - Для ОЗПК решено использовать эритроцитарную массу \_\_\_\_ ( ) группы, Rh ( ) \_\_\_\_\_ и свежзамороженную плазму \_\_\_\_\_ ( ) группы, Rh ( ) \_\_\_\_\_ в соотношении **2 : 1**, для ребенка взято количество эритроцитарной массы \_\_\_\_\_ мл, СЗП \_\_\_\_\_ мл
4. В \_\_\_\_\_ часов после проверки группы крови и резус-фактора больного и донора двумя сериями стандартных сывороток, после проведения пробы на совместимость крови донора и больного по группе АВО и резус-фактору, после проведения биологической пробы сделан вывод о том, что КРОВЬ СОВМЕСТИМА
5. Способ введения и выведения сред: внутривенно, дробно, медленно путем выведения \_\_\_\_\_ мл крови ребенка и выведения \_\_\_\_\_ мл эрмассы / СЗП
6. ОЗПК начато в \_\_\_\_\_ час \_\_\_\_\_ мин, закончено в \_\_\_\_\_ час \_\_\_\_\_ минут
7. Всего перелито:
  - Эритроцитарной массы \_\_\_\_\_ ( ), Rh ( ) \_\_\_\_\_ в количестве \_\_\_\_\_ мл  
№ флакона \_\_\_\_\_ дата изготовления « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. Донор \_\_\_\_\_
  - Эритроцитарной массы \_\_\_\_\_ ( ), Rh ( ) \_\_\_\_\_ в количестве \_\_\_\_\_ мл  
№ флакона \_\_\_\_\_ дата изготовления « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. Донор \_\_\_\_\_
  - Свежзамороженная плазма \_\_\_\_\_ ( ), Rh ( ) \_\_\_\_\_ в количестве \_\_\_\_\_ мл  
№ флакона \_\_\_\_\_ дата изготовления « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. Донор \_\_\_\_\_
8. Всего выведено крови ребенка \_\_\_\_\_ мл
9. Патологических реакций во время проведения ОЗПК не отмечено / отмечено \_\_\_\_\_
10. Поведение ребенка адекватное / с нарушениями \_\_\_\_\_
11. Цвет мочи обычный / измененный \_\_\_\_\_
12. Диурез после проведения ОЗПК \_\_\_\_\_ мл/кг/час

Подпись врача, проводившего ОЗПК \_\_\_\_\_

Подпись ассистента (врач, медсестра) \_\_\_\_\_



### Пример расчета объема компонентов крови для ОЗПК

- Масса тела ребенка – 3000 гр.
- Необходимый общий объем замещения:

$$V \text{ (мл)} = \text{масса тела (кг)} \times 85 \times 2 = 3 \times 85 \times 2 = \mathbf{510 \text{ мл}},$$

где 85 – одно ОЦК (мл/кг)

- Соотношение объема эритроцитарной массы к объему СЗП – 2 : 1
- $510 \text{ мл} : 3 = 170 \text{ мл}$
- Фактический объем эритроцитарной массы =  $170 \text{ мл} \times 2 = \mathbf{340 \text{ мл}}$
- Фактический объем свежзамороженной плазмы =  $\mathbf{170 \text{ мл}}$

**Таблица подбора донорской крови и (или) ее компонентов для трансфузии (переливания) детям до четырех месяцев жизни при гемолитической болезни по системе АВ0 или подозрении на гемолитическую болезнь**

№	Мать	Ребенок	Переливаемая среда	
			Эритроцитарная масса или взвесь	Свежезамороженная плазма
1	O(I)	A(II)	O(I)	A(II) AB(IV)
2	O(I)	B(III)	O(I)	B(III) AB(IV)
3	A(II)	B(III)	O(I)	B(III) AB(IV)
4	B(III)	A(II)	O(I)	A(II) AB(IV)
5	A(II)	AB(IV)	A(II) O(I)	AB(IV)
6	B(III)	AB(IV)	B(III) O(I)	AB(IV)