

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» апреля 2020 года
Протокол №92

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
P55	Гемолитическая болезнь плода и новорожденного
P55.0	Резус – изоиммунизация плода и новорожденного
P55.1	ABO изоиммунизация плода и новорожденного
P55.8	Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного
P55.9	Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная
P56	Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью
P56.0	Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией
P56.9	Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью
P57	Ядерная желтуха
P57.0	Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией
P57.8	Другие уточненные формы ядерной желтухи
P57.9	Ядерная желтуха неуточненная

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 год (пересмотр 2019 г.)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
Ht	–	гематокрит
ГБН	–	гемолитическая болезнь новорожденного
Г6ФДГ	–	глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Ig	–	иммуноглобулин
НБ	–	непрямой билирубин
ОБС	–	общий билирубин сыворотки
ОЗПК	–	операция заменного переливания крови
ОЦК	–	объем циркулирующей крови

ОПН	–	отделение патологии новорожденных
СЗП	–	свежезамороженная плазма
ТКБ	–	транскутанная билирубин метрия
ФТ	–	фототерапия
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭМ	–	эритроцитарная масса

1.4. Пользователи протокола: неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, гематологи, трансфузиологии, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

1.5. Категория пациентов: новорожденные.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском системных ошибок
A+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок 1- Мета-анализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок B++ 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
B+	Исследования типа случай-контроль или Когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
C	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
D	Мнение эксперта

1.7. Определение: Гемолитическая болезнь плода и новорожденного – изоиммунная гемолитическая анемия, возникающая в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, при этом антигены локализуются на эритроцитах плода, а антитела на них вырабатываются в организме матери [1,2].

1.8. Классификация:

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

-В зависимости от вида иммунологической несовместимости эритроцитов матери и плода, являющегося причиной ГБН:

- несовместимость по резус-фактору;
 - несовместимость по системе АВО (групповая несовместимость);
 - несовместимость по редким факторам крови.
- По ведущим клиническим проявлениям:
- отечная (гемолитическая анемия с водянкой) форма;
 - желтушная (гемолитическая анемия с желтухой) форма;
 - анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки) форма;

- По степени тяжести:

- легкая ГБН;
- среднетяжелая ГБН (заболевание средней тяжести);
- тяжелая ГБН.

- 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.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы: нет.

Анамнез:

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

Физикальное обследование:

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

- при рождении выявляются желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка;
- отмечается наличие распространенных отеков, включающих анasarку, асцит, гидроперикард;
- выраженная бледность кожи и видимых слизистых;
- гепатомегалия и спленомегалия.
- низкая оценка по шкале Апгар;
- тяжелые дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточности;
- развитие ДВС-синдрома и шока.

Желтушная форма ГБН:

- при рождении могут быть желтушно прокрашены околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка;
- характерно раннее развитие желтухи;
- бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- увеличение печени и селезенки.

Анемическая форма ГБН:

- бледность кожных покровов, вялость, плохое сосание;
- тахикардия;

- увеличение размеров печени и селезенки;
- приглушенность тонов сердца, систолический шум.

Комментарии. При ГБН по системе АВ0 отечная форма практически не встречается, и, как правило, заболевание протекает более легко, чем ГБН по резус-фактору.

Осложнения ГБН:

Билирубиновая энцефалопатия – 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:

- 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.

Синдром сгущения желчи – 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, увеличение интенсивности окраски мочи.

Лабораторные исследования:

- Если кровь матери характеризуется отрицательным резус-фактором, новорожденному рекомендуется обязательно проводить определение группы крови и резус-фактора, прямой пробы Кумбса в крови из пуповины (УД – В).

- Если кровь матери 0 (I) и резус-положительная, то рекомендуется определение группы крови новорожденного и прямой пробы Кумбса в крови из пуповины. (УД – С).
- Серологические тесты (титр АТ, прямая и непрямая реакция Кумбса). Определение прямой пробы Кумбса для диагностики ГБН по системе
- Следует помнить, что выраженность реакции Кумбса не коррелирует с тяжестью желтухи! (УД – D).
- Всем новорожденным с подозрением на развитие ГБН показано исследование гемоглобина и общего билирубина в крови. (УД – А).
- Если желтуха появилась впервые 24 ч, необходимо неотложное исследование уровня общего билирубина. (УД – А).
- Уровень билирубина интерпретируется с учетом ГВ и постнатального возраста ребенка (приложение) (УД – С).

Биохимический анализ крови:

- гипербилирубинемия за счет повышения непрямой фракции;
- гипопроteinемия и гипоальбуминемия;
- АЛТ и АСТ – активность ферментов повышено;
- холестеринемия;
- ЩФ - повышение;

Общий анализ крови:

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

Определение резус принадлежности:

- у матери - отрицательная, у ребенка – положительная группа крови.
- при АВО сенсibilизации – у матери преимущественно 0 (первая), ребенка – преимущественно - А (вторая) или В (третья);
- прямая реакция Кумбса – резус конфликт – положительная;
- АВО – конфликт - отрицательный;

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

Инструментальные исследования:

При с ГБН рекомендуются:

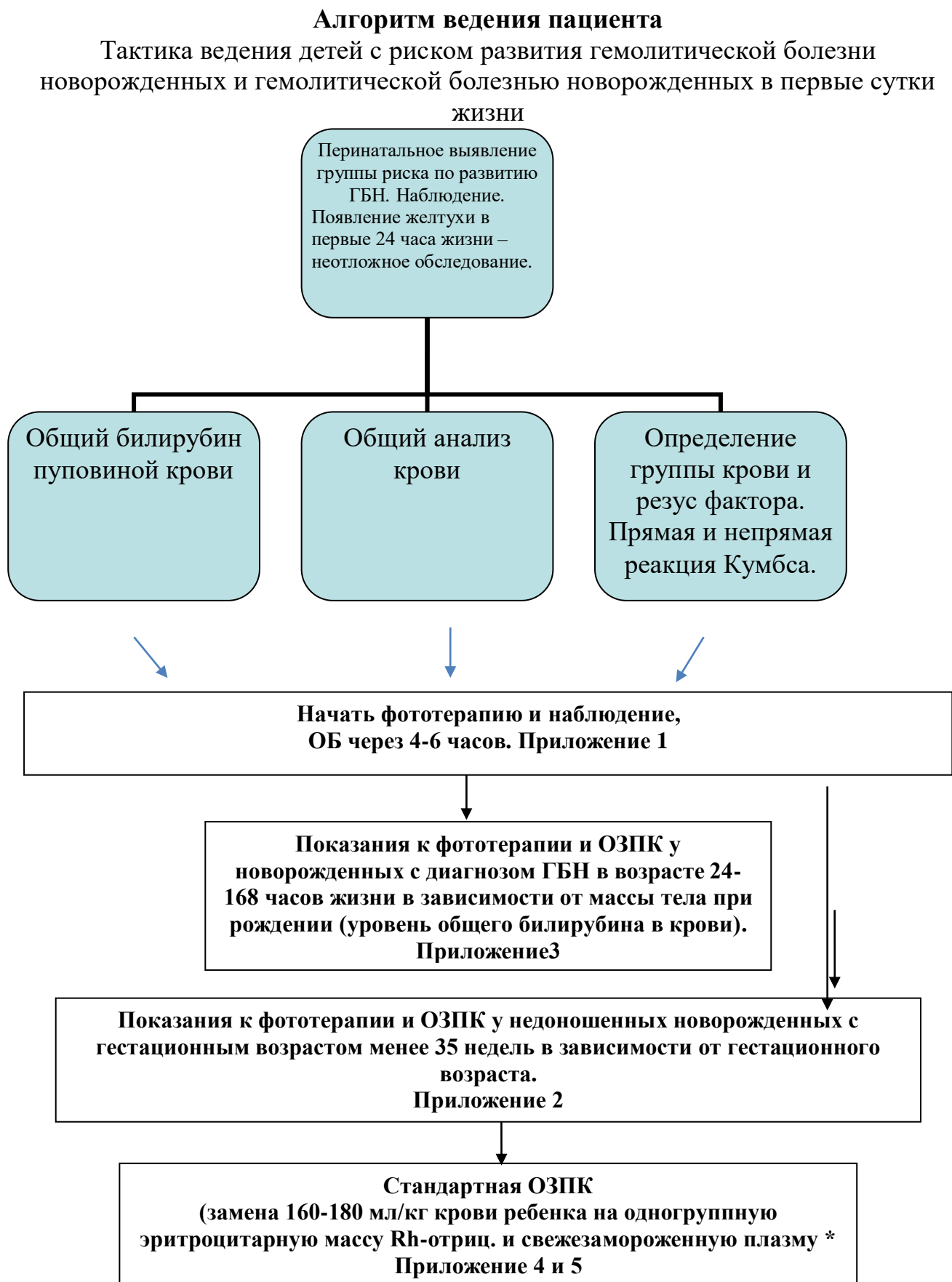
- Не инвазивный метод оценки состояния плода у матерей с резус - иммунизацией является доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода.
 - Ультразвуковое исследование брюшной полости;
 - Нейросонография (НСГ).
- (УД – D).

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация инфекциониста – для исключения гепатита инфекционного генеза;
- консультация хирурга – для исключения врожденной патологии желчных ходов и желудочно-кишечного тракта (пороков развития);

- консультация генетика — для исключения гипербилирубинемии наследственного характера.

2.2 Диагностический алгоритм (схема):



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Синдром Криглера—Найяра	наследуемая негемолитическая желтуха с повышением уровня НБ вследствие врожденной недостаточности глюкуронилтрансферазы.	интенсивная желтуха с 15–50-кратным превышением нормального уровня НБ сыворотки крови,	Подтверждается молекулярно-генетическими методами.
не иммунная водянка плода	хромосомные нарушения (синдром Дауна, синдром Тернера), врожденные патологии сердечно-сосудистой системы, нарушения структуры сердца,	Скопление жидкости во всех полостях организма (особенно в брюшной, плевральной, а также в полостях головного мозга, сердца).	Не иммунная водянка плода (NIHF) — это патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением жидкости в серозных полостях и мягких тканях плода, не связанное с несовместимостью по группе крови или резус-фактором матери.
TORCH-инфекция	Отягощенный анамнез	Интенсивная желтуха, с землистым колоритом, увеличена печень, моча темная, стул светлый. Фетальный гепатит	Бактериологический посев крови

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: плановая госпитализация беременной с резус-отрицательной принадлежностью крови, с группой крови O (I) первая Rh (+) резус-положительной, с отягощенным трансфузионным и прививочным анамнезом в родовспомогательную организацию 3-го уровня;

4.2 Показания для экстренной госпитализации: экстренная госпитализация новорожденного с ГБН из родовспомогательных организаций 1-2-го уровней в ОПН родовспомогательных организаций 3-го уровня.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- лабораторными критериями для выбора консервативной или оперативной тактики лечения с первых часов жизни ребенка являются гестационный возраст и уровень билирубина (Смотрите приложение 1-4);
- клиническими критериями для выбора оперативной тактики является проявление симптомов билирубиновой энцефалопатии и при неэффективности проводимой непрерывной фототерапии;
- ведение новорожденных, у которых была выполнена внутриутробная трансфузия крови, осуществляется по общим правилам и принципам лечения ГБН.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы): нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- грудное вскармливание;
- фототерапия (фототерапия превращает неконъюгированный билирубин в коже в водорастворимый изомер, который менее нейротоксичен и выводится с мочой);

NB! Показания для фототерапии и заменого переливания крови у доношенного и недоношенного новорожденного смотрите приложение 1-4.

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

Особенности проведения фототерапии при ГБН

- лампы для фототерапии в качестве источника света используют специальные флуоресцентные голубые лампы (классическая фототерапия), длина волны света- 460-490 нм;
- для фототерапии используются специальные для лечения гипербилирубинемии новорожденных лампы;

- тщательно следуйте инструкции для достижения максимального эффекта от фототерапии;
- помещайте лампу близко к ребенку, насколько это возможно и меняйте лампу каждые 2000 часов.
- если используется один источник фототерапии, то рекомендуется менять положение ребенка для облучения живота и спины каждые 2-4 часа;
- у детей с риском ОЗПК, рекомендуется интенсивная фототерапия - одновременно сверху, сбоку и снизу с помощью нескольких источников или с помощью специального устройства с встроенными несколькими лампами;
- поверхность тела ребенка на фоне фототерапии должна быть максимально открыта.
- глаза должны быть защищены светонепроницаемым материалом; при защите глаз следует отдавать предпочтение специальным очкам;
- продолжительность фототерапии – рекомендована длительная;
- при проведении фототерапии контролируется температура тела ребенка (поддерживайте температуру тела на уровне 36,6-37,5°C), адекватность питания, динамика массы тела, регулярность мочеиспускания/диурез;
- грудное вскармливание на фоне фототерапии должно быть продолжено;
- фототерапия проводится до и после операции заменного переливания крови; а также, при наличии технических возможностей, - во время процедуры);
- определять уровень ОБС каждые 12 часов (ТКБ);
- фототерапия у новорожденного прекращается при снижении концентрации билирубина в сыворотке крови, в течение 24-36 часов, ниже значений, ставших основанием для начала фототерапии и отсутствия факторов риска;

5.3 Медикаментозное лечение:

- Внутривенные для человека иммуноглобулины.
С целью предупреждения ОЗПК (блокирование гемолиза) новорожденным с ГБН по любому из факторов крови, несмотря на проводимую фототерапию, целесообразно назначать иммуноглобулины для человека внутривенного введения (Уровень доказательности А).

Препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения новорожденным с ГБН вводятся по следующей схеме:

- 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.
- также требует обязательного оформления добровольного информированного согласия законного представителя пациента, в котором подробно разъясняются особенности применения такой терапии.
- Трансфузия эритроцитарной массы показана:
 - при ранней анемии (до 7 дней);
 - при поздней анемии.

Показания к гемотрансфузии определяются клиническими рекомендациями по лечению анемии с учетом возраста; гемотрансфузия проводится в соответствии с правилами подбора компонентов крови у детей с ГБН

Перечень основных лекарственных средств, имеющих 100% вероятность применения:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Способ применения	Уровень доказательности
Внутривенные иммуноглобулины для человека	Иммуноглобулин человека (для внутривенного введения)	в/в введение	С

Перечень дополнительных лекарственных средств менее 100% вероятности применения:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Способ применения	Уровень доказательности
резус отрицательная эритроцитарная масса	резус отрицательная эритроцитарная масса	в/в введение	С
свежезамороженная плазма крови	свежезамороженная плазма крови	в/в введение	С

5.4 Хирургическое лечение:

Операция заменного переливания крови

- Показания к ОЗПК определяются в соответствии приложениями 1–2.
- В случае появления клинических симптомов острой БЭ заменное переливание крови проводится независимо от уровня билирубина.
- Наиболее эффективное удаление билирубина из крови достигается при замене крови пациента компонентами крови донора (эритроцитарная масса и плазма) в объеме двух ОЦК (УД – А).

ОЗПК в первую очередь направлена на удаление свободного (непрямого) билирубина.

Цель операции - предотвратить развитие тяжелого повреждения головного мозга (развитие ядерной желтухи), при неэффективности консервативной терапии.

Подготовка и проведение операции:

- обязательно получение от родителей информированного согласия на проведение ОЗПК.
- манипуляцию выполняют в палате/отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ПИТН/ОРИТН) в асептических условиях в отделении интенсивной терапии или операционной.
- 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.;

- ОЗПК проводит бригада, состоящая, как минимум, из двух человек: врача и детской медицинской сестры;
- дети не должны получать энтеральное питание в течение последних 2 часов до предполагаемого начала операции;
- непосредственно перед операцией в желудок должен быть введен постоянный зонд, через который необходимо периодически удалять содержимое желудка;
- операция выполняется при строгом выполнении правил асептики и антисептики;
- в течение всего процесса подготовки к ОЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций (частота сердечных сокращений, частота дыхания, сатурация кислорода, артериальное давление, температура тела);
- 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.

Расчет объема для ОЗПК.

$V_{\text{общий}} = m \times \text{ОЦК} \times 2$, где V - объем, m - масса тела в кг,

ОЦК – для недоношенных – 100-110 мл/кг, для доношенных – 80-90 мл/кг.

Пример: ребенок массой тела 3 кг.

— общий объем ($V_{\text{общ.}}$) = $3 \times 85 \times 2 = 510$ мл.

— абсолютный объем эритроцитов ($V_{\text{абс.}}$), необходимый для получения Нт 50% $V_{\text{общий}}$: $2 = 510 : 2 = 255$ мл.

— фактический объем ЭМ ($V_{\text{эр. массы}}$) = $V_{\text{абс.}} : 0,7$ (примерный Нт эритроцитов) = $255 : 0,7 = 364$ мл.

— фактический объем СЗП = $V_{\text{общ.}} - V_{\text{эр. Массы}} = 510 - 364 = 146$ мл.

— соотношение эритроцитарной массы/взвеси и свежезамороженной плазмы составляет 2:1.

Подбор компонентов донорской крови в зависимости от специфичности аллоантител осуществляется следующим образом:

- при гемолитической болезни новорожденных, вызванной алло иммунизацией к антигену D системы резус, используются одногруппные резус-отрицательные эритроцит содержащие компоненты и одногруппная резус-отрицательная свежезамороженная плазма;
- при несовместимости по антигенам системы АВ0 переливаются отмытые эритроциты или эритроцитная взвесь и свежезамороженная плазма, согласно Приложению 5, соответствующие резус-принадлежности и фенотипу ребенка;
- при одновременной несовместимости по антигенам систем АВ0 и резус переливают отмытые эритроциты или эритроцитную взвесь 0 (I) группы резус-отрицательные и свежезамороженную плазму АВ (IV) резус-отрицательную;

- при гемолитической болезни новорожденных, вызванной алло иммунизацией к другим редким антигенам эритроцитов, осуществляется индивидуальный подбор донорской крови.

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

Порядок проведения ОЗПК:

- уложить ребенка под источник лучистого тепла;
- зафиксировать конечности ребенка путем надежного пеленания, кожа живота остается открытой;

- установить пупочный катетер 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 36-37,0С;

- 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, предварительно разведенного 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.

- О безусловной эффективности ОЗПК свидетельствует более чем 2-х кратное

- снижение билирубина к концу операции.

В послеоперационном периоде:

- продолжить мониторинг;

- энтеральное питание начинать не ранее, чем через 3-4 часа после ОЗПК;

- продолжить фототерапию;

- 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;
- 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 2-60С в холодильном оборудовании.

На фоне ОЗПК возможно развитие осложнений:

- со стороны сердечнососудистой системы – аритмия, объемная перегрузка, застойная сердечная недостаточность, остановка кровообращения;
- гематологические – нейтропения, тромбоцитопения, реакция «трансплантат против хозяина»;
- инфекционные – бактериальные и вирусные инфекции;
- метаболические – ацидоз, гипокальциемия, гипогликемия, гиперкалиемия, гипернатриемия;
- сосудистые – эмболии, тромбозы, некротизирующий энтероколит, портальная гипертензия, перфорация сосудов пуповины.
- системная гипотермия.

Учитывая тяжелую анемию и гемическую гипоксию тканей и органов ребенка с отечной формой ГБН, сразу после первичной стабилизации в родильном зале необходимо осторожно провести частичное заменное переливание крови, избегая перегрузки кровообращения в условиях сердечной недостаточности (гипоксическое повреждение миокарда).

Частичное заменное переливание осуществляется с заменой 45-90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем эритроцитарной массы 0 (I) резус-отрицательной группы. Исходный уровень гемоглобина при этом у ребенка может не учитываться.

Технология проведения аналогична вышеописанной ОЗПК, только выведенный объем крови замещается исключительно эритроцитарной массой. 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.

Стабилизация состояния и интенсивная терапия при отечной форме ГБН.

После рождения ребенка немедленно (в течение 5-10 сек) пережимают пуповину в целях предупреждения развития гиперволемии. 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.

Торако - и лапароцентез

Неэффективность ИВЛ на фоне выраженной анасарки у детей с отечной формой ГБН является показанием для проведения Торако - и лапароцентеза с целью

дренирования полостей и улучшения респираторной функции. При этом избегают избыточного и быстрого удаления асцитической жидкости из-за опасности системной гипотензии.

5.5 Дальнейшее ведение:

- неонатальный уход;
- исключительно грудное вскармливание;
- медицинский отвод от профилактических прививок (по состоянию);

После выписки:

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

Диспансерное наблюдение:

- Наблюдение участкового врача-педиатра.
- В связи с высокой частотой развития поздней анемии, которая может потребовать трансфузии эритроцитов, после выписки из стационара рекомендуется проводить контроль за гемоглобином 1 раз в 2–4 нед (по показаниям чаще) в течение первых 3 мес жизни.
- Вопрос о профилактических прививках решают индивидуально с учетом противопоказаний, имеющих в инструкциях к вакцинам.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

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

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Жубанышева Карлыгаш Биржановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;
- 2) Байгазиева Гульжан Жолдасхановна – доцент кафедры детских болезней АО «Национальный медицинский университет»;
- 3) Майкупова Рыскуль Абильхаимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;
- 4) Ералиева Бибихан Абдалиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

6.2 Указание на отсутствие конфликтов интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Качурина Дилара Радиковна – доктор медицинских наук, руководитель отдела неонатологии и неонатальной хирургии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Неонатология Национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.Н.Володина - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. - 848 с.
3. Шабалов Н.П. Неонатология / Н.П.Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп., в 2 томах. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 1504 с.
4. Рооз Р., Генцель-Боровичеши О., Прокитте Г. Неонатология: практические рекомендации / Р.Рооз. — М.: Мед. лит. — 2011. — 568 с.
5. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs // 7th edition; Medical Publishing Division. — 2013. — 1113 p.
6. Feldman A.G, Sokol R.J. Neonatal Cholestasis. Neoreviews. 2013 Feb 1;14(2). doi: 10.1542/neo.14-2-e63.
7. 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.
8. Gleason C.A., Devaskar S.U. Avery's diseases of the newborn // 9th Ed. Elsevier Saunders. — 2011. — 1520 p.
9. Hansen A.R., Eichenwald E.C. Stark A.R. and Martin C.R. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. 8th ed. Wolters Kluwer., 2016 - 1124p.
10. Ree I.M.C., Smits-Wintjens V. E. H. J., van der Bom J.G., van Klink J.M.M., Oepkes D., Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. Expert Review of Hematology. Published online: 05 Jun 2017. DOI:10.1080/17474086.2017.1331124
11. Sinha S., Miall L., Jardine L. Essential neonatal medicine. - 5th ed/ Wiley-blackwell. 2012. - 388.
12. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты Неонатологии и перинатологии. пер.с англ. под общей ред. Н.Н.Володина. Москва: Бином, 2011. - 622 с.
13. Alarcon P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems 2nd Edition // Cambridge University Press. — 2013.
14. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2017. Савельева Г.М., Адамян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., с соавт. - 16 с.
15. American Academy of Pediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. 2004.
16. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation), Canadian Pediatric Society, 2007.7.

Приложение 1

Показания к фототерапии и ОЗПК у новорожденных в зависимости от гестационного возраста и уровня общего билирубина в крови.

С практической точки зрения любой ребенок с показателями уровня билирубина выше этих значений нуждается в терапии. (*World Health Organization. Pocket Book Of Hospital Care for Children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. Second edition. Geneva 2013*).

возраст	фототерапия		ОЗПК	
	Здоровый новорожденный ≥ 35 ГВ	Недоношенный новорожденный <35 ГВ или факторы риска	Здоровый новорожденный ≥ 35 ГВ	Недоношенный новорожденный <35 ГВ или факторы риска
1 день	Любая видимая желтуха		260 мкмоль/л (15 мг/дл)	220 мкмоль/л (10 мг/дл)
2 день	260 мкмоль/л (15 мг/дл)	170 мкмоль/л (10 мг/дл)	425 мкмоль/л (25 мг/дл)	260 мкмоль/л (15 мг/дл)
день ≥ 3	310 мкмоль/л (18 мг/дл)	250 мкмоль/л (15 мг/дл)	425 мкмоль/л (25 мг/дл)	340 мкмоль/л (20 мг/дл)

Приложение 2

Показания к фототерапии и ОЗПК у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 35 недель в зависимости от гестационного возраста (уровень общего билирубина в крови). *Maisels et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatology 2012; 32,660-664.*

Гестационный возраст на момент появления желтухи (в неделях)*	Фототерапия**	Переливание крови**
<28 0/7	5 - 6 мг/дл	11-14 мг/дл
28 0/7- 29 6/7	6 - 8 мг/дл	12-14 мг/дл
30 0/7- 31 6/7	8 - 10 мг/дл	13-16 мг/дл
32 0/7- 33 6/7	10 - 12 мг/дл	15 -18 мг/дл
34 0/7- 34 6/7	12 - 14 мг/дл	17-19 мг/дл

* - использовать постконцептуальный возраст для фототерапии (например, для ребенка с гестационным возрастом 29 0/7 недель и возрастом 7 дней применять значения билирубина для постконцептуального возраста 30 0/7 недель).

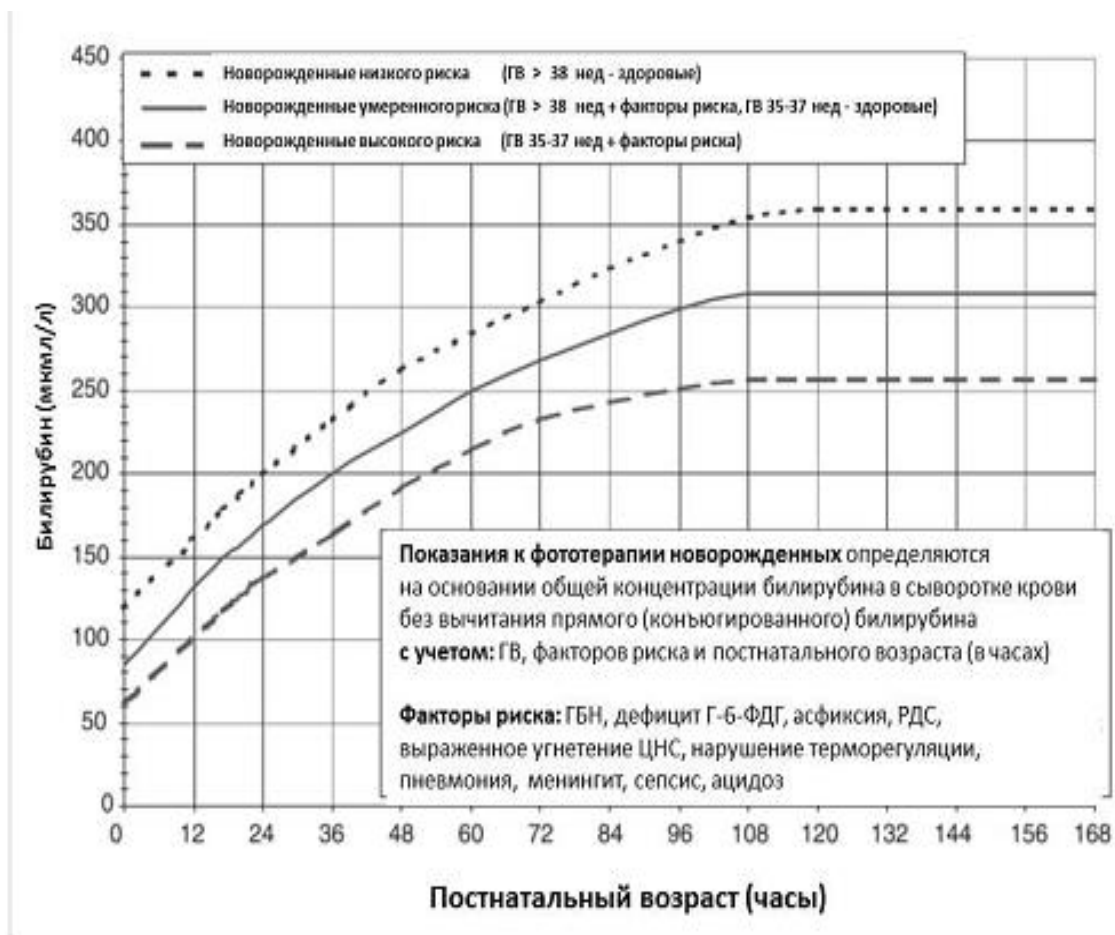
** - использовать меньшие значения билирубина у детей с ГБН.

***- при наличии факторов риска необходимо использовать самое низкое пороговое значение. Факторы риска для недоношенных детей: асфиксия, ацидоз, гипоксия, гипотермия, гипоальбуминемия, менингит, внутрижелудочковое кровоизлияние, гемолиз, гипогликемия

Приложение 3

Показания к проведению фототерапии доношенных и недоношенных детей (гестационный возраст 35-37 недель) в раннем неонатальном периоде.

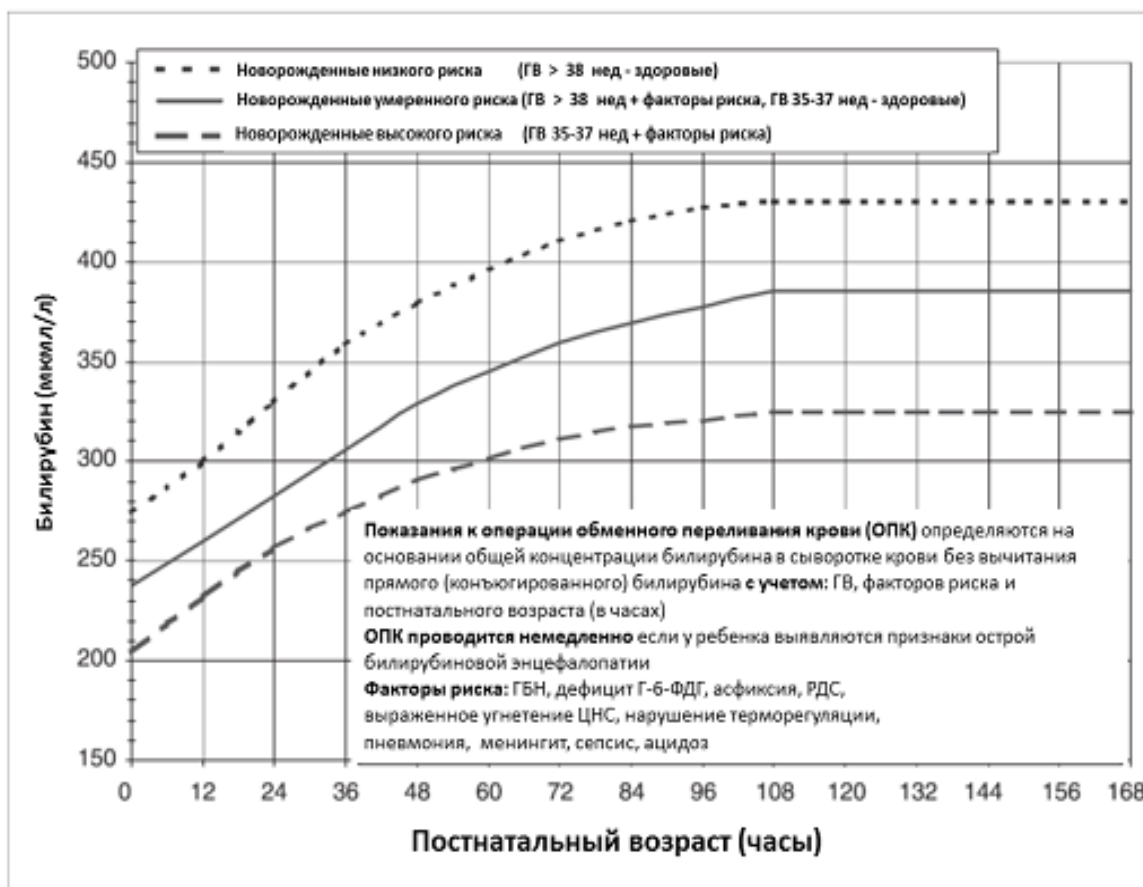
American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. 2004



Приложение 4

Показания к проведению ОЗПК доношенных и поздних недоношенных детей (гестационный возраст 35-37 недель) в раннем неонатальном периоде.

American Academy of Pediatrics. Clinical practical Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. 2004 (Page 315)



*- Рекомендованный уровень билирубина для заменного переливания крови в значительной степени обусловлен задачей поддержания уровней билирубина ниже уровней, при которых, по сообщениям, развивалась ядерная желтуха. При наличии признаков острой билирубиновой энцефалопатии (мышечный гипертонус, опистотонус, жар, резкий плач) следует срочно начинать переливание крови, независимо от показателей уровня билирубина.

Приложение 5

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	0(I)	A(II)	0(I)	A(II) AB(IV)
2	0(I)	B(III)	0(I)	B(III) AB(IV)
3	A(II)	B(III)	0(I)	B(III) AB(IV)
4	B(III)	A(II)	0(I)	A(II) AB(IV)
5	A(II)	AB(IV)	A(II) 0(I)	AB(IV)
6	B(III)	AB(IV)	B(III) 0(I)	AB(IV)