

# MODERN ISSUES OF HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS. RISK FACTORS AND CLINICAL OPTIONS

Abdullaeva G. D.<sup>1</sup> 

1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

## Annotation

The review article, based on modern domestic and foreign literature, analyzes the issues of hemolytic disease of newborns from the perspective of identifying risk factors and clinical course. The issues of classification are covered in detail depending on the type of serological conflict, the predominance of the main clinical syndrome, the degree of severity, timing of occurrence, period, damage to organs and systems, and the accompanying unfavorable background. Among a number of risk factors for the development of complications in GDN are prematurity, severe asphyxia, hypoglycemia, hypoalbuminemia, and dyselectrolythemia. In all of the listed pathogenetic processes of the formation of clinical variants and complications of GDN, changes in the metabolic status are also involved in a certain way, and among these changes, hypoalbuminemia, hypoglycemia, and dyselectrolythemia are again distinguished, which characterizes the characteristics of the body's resistance, in particular, the special reactivity of the central nervous system is distinguished

**Key words:** Hemolytic disease of newborns, risk factors, dyselectrolythemia

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН; Р 55) – заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом (изоиммунизация) вследствие несовместимости плода и матери по эритроцитарным антигенам: системы «резус», АВО или более редким факторам[1,2].

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) – патологическое состояние новорожденного, сопровождающееся массивным распадом эритроцитов, является одной из основных причин развития желтухи у новорожденных. Гемолиз происходит из-за иммунологического конфликта матери и плода в результате несовместимости крови матери и плода по группе крови или резус-фактору. В результате компоненты крови плода становятся для матери чужеродными агентами (антигенами), и в ответ на них вырабатываются антитела. Антитела проникают через гематоплацентарный барьер, атакуя компоненты крови плода, в результате чего уже в первые часы после рождения у ребенка начинается массивный внутрисосудистый гемолиз эритроцитов[3,4].

Первое описание в литературе датируется 1609 годом (Франция). В 1932 году Луис Даймонд и Кеннет Блэкфэн показали, что *hydrops fetalis*, *icterus gravis* и тяжелая анемия новорожденных являются проявлениями одного заболевания, связанного с гемолизом эритроцитов и названного ими *erythroblastosis fetalis* (неонатальный эритроblastоз). В 1941 году Филлип Левин обнаружил, что причиной этого синдрома выступает резус-несовместимость родителей[4].

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) (МКБ-10 – Р55) – иммуноанемическая 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[5–7].

Наиболее полной считают клиническую классификацию ГБН с учетом вида серологического конфликта, преобладания основного клинического синдрома, степени тяжести, сроков возникновения, периода, поражения органов и систем, сопутствующего неблагоприятного фона. Клиническая классификация ГБН:

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 (гемолитическая анемия с водянкой) форма;
  - желтушная (гемолитическая анемия с желтухой) форма;
  - анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки) форма;
3. По степени тяжести:

OPEN ACCESS  
*IJSP*

## Correspondence

Abdullaeva G.D Andijan State medical Institute, Andijan, Uzbekistan

e-mail: [gulazzam90@gmail.com](mailto:gulazzam90@gmail.com)

Received: 07 December 2023

Revised: 14 December 2023

Accepted: 17 December 2023

Published: 31 December 2023

## Funding source for publication:

Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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

При этом анемическая форма ГБН (для которой не характерна патологическая желтуха и водянка) чаще всего соответствует легкой степени тяжести ГБН, отечная форма – тяжелой, а желтушная форма варьирует от легкой до тяжелой степени, в зависимости от степени выраженности гипербилирубинемии и анемии.

4. 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[8,9].

Коды по МКБ 10-го пересмотра

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P 55).

P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного.

P55.1 ABO-изоиммунизация плода и новорожденного.

P55.8 Другие формы ГБН.

P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная.

Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью(P56):

P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией.

Ядерная желтуха (P57):

P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией.

#### **Классификация**

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

- Несовместимость по системе ABO.

- Несовместимость эритроцитов матери и плода по резус фактору.

- Несовместимость по редким факторам крови.

По клиническим проявлениям выделяют формы заболевания

- Отечная (Гемолитическая анемия с водянкой).

- Желтушная (гемолитическая анемия с желтухой).

- Анемическая (гемолитическая анемия без желтухи и водянки).

По степени тяжести[7,10,11].

- Легкое течение диагностируется при наличии умеренно выраженных клинико-лабораторных или только лабораторных данных. В пуповинной крови определяется уровень гемоглобина более 140 г/л, билирубина – менее 68 мкмоль/л. Для лечения может требоваться лишь фототерапия (ФТ).

- При средней тяжести ГБН в пуповинной крови определяется уровень гемоглобина 100-140 г/л, билирубина – 68-85 мкмоль/л. Требуется интенсивная ФТ и часто операция заменного переливания крови (ОЗПК).

- Тяжелая степень соответствует отечной форме ГБН, тяжелой анемии – гемоглобин менее 100 г/л, или тяжелой гипербилирубинемии – более 85 мкмоль/л при рождении, может сопровождаться нарушением дыхания и сердечной деятельности, развитием БЭ.

Классификация по степени тяжести основано на обобщенных данных указанных источников литературы.

#### **По наличию осложнений:**

- Неосложненная

- С осложнениями:

\*БЭ (ядерная желтуха);

\*синдром холестаза;

\*другие состояния, требующие патогенетического лечения[5,10,12,13].

Ведется активная дискуссия по вопросам формы и тяжести ГБН главным образом, описаны 3 основные клинические формы гемолитической болезни новорожденных: отечная, анемическая и желтушная. Ю.В. Гулькевич, Э.Е. Штыцко выделили четвертую форму болезни - внутриутробную смерть с мацерацией.

Однако в клинической картине обычно наблюдается сочетанное проявление ГБ.

Л.С. Волкова выделяет 5 клинических форм: универсальный отек, отеч-

но-желтушную, отечно-желтушно-анемическую, желтушную и желтушно-анемическую формы гемолитической болезни. При данной классификации трудно определить степень тяжести гемолитической болезни.

В.М. Сидельникова и Р.З. Шпакова предложили определять тяжесть гемолитической болезни по совокупности 3 основных симптомов: отека, желтухи и анемии. Например, отечная форма I степени -- небольшая пастозность подкожной клетчатки; отечная форма II степени, когда пастозность сочетается с асцитом; отечная форма III степени -- универсальный отек плода -- анасарка.

При желтухе I степени -- содержание билирубина в пуповинной крови 3-4мг%; при II степени -- 5-9мг% и при III степени -- 10мг% и выше.

Анемия I степени, когда гемоглобина в крови -- до 90ед., II степени -- 90-70ед, III степени -- ниже 70ед.

Значительный гемолиз эритроцитов плода, как правило, приводит к развитию тяжелой формы ГБ, завершающейся антенатальной гибелью плода или смертью ребенка в первые часы жизни из-за сердечно-легочной недостаточности. Однако в большинстве случаев заболевание быстро развивается после рождения, чему способствует поступление большого количества антител в кровь ребенка при нарушении целостности сосудов плаценты, а также повышение конглютинационной активности крови ребенка.

Классификация гемолитической болезни новорожденных (ГБН; Р 55) предусматривает установление:

- 1) Вида конфликта (резус, АВО, редко встречающиеся факторы);
- 2) Клинической формы (внутриутробная смерть плода с мацерацией, отечная, желтушная, анемическая, желтушно-анемическая);
- 3) Степеней тяжести при желтушной и анемической формах (легкая, средней тяжести и тяжелая);
- 4) Осложнений: билирубиновой энцефалопатии- транзиторной неврологической дисфункции (билирубиновая интоксикация I степени), острой билирубиновой энцефалопатии (билирубиновая интоксикация II степени), ядерной желтухи, геморрагического или отечного синдрома, поражений печени, сердца, почек, надпочечников, синдрома "сгущения желчи", инфекционных процессов из-за иммунодефицита, обменных нарушений: гипогликемии и др.;
- 5) Сопутствующих заболеваний и фоновых состояний (недоношенность, внутриутробные инфекции, асфиксия и другие)[2, 14].

В представленной классификации заложен глубокий клинический смысл в прогнозе наблюдаемой патологии.

ГБН в России диагностируют у 0,6 % новорожденных[2].

Аллоиммунизация материнских эритроцитов является редкой патологией беременности[15].

Несмотря на предпринятые более 30 лет профилактические меры, наиболее распространенной иммунизацией является резус-иммунизация. Частота резус-иммунизации: 6 случаев на 1000 живорождений в США и около 750 случаев в год во Франции[16, 17].

Расчетная частота резус-иммунизации составляет 15-17% у жителей Европы/Северной Америки и 3-8% у жителей Африки и Индии. Резус-отрицательные в азиатских популяциях могут быть 0,1-0,3% населения[18].

Наибольшую опасность при ГБН представляет высокий уровень в крови неконъюгированного билирубина (НБ), обладающего липотропностью и способностью проникать в мозг, вызывая ядерную желтуху. Имеет значение концентрация НБ в крови; при его содержании 428-496 мкмоль/л ядерная желтуха возникает у 30 % детей, а при 518-684 мкмоль/л – у 70 %. Вместе с тем прямой корреляции между уровнем НБ в сыворотке крови и развитием ядерной желтухи нет, и огромное значение имеют факторы риска нейротоксичности НБ, в частности, это фоновые состояния[8, 19].

Есть точка зрения, что у недоношенных умеренная гипербилирубинемия обладает защитным эффектом, так как уменьшает вероятность свободнорадикальных поражений – ретинопатии[20]. Неконъюгированный билирубин (НБ) – мощный антиоксидант, что в условиях оксидантного стресса сразу после рождения (включения легочного дыхания с резким повышением напряжения кислорода в крови) выгодно организму[21].

К резус-конфликту приводит обычно предшествующая беременности сенси-

билизация резус-отрицательной матери к резус-D-антигену сенсibiliзирующими факторами, являются прежде всего предыдущие беременности (в том числе эктопические и закончившиеся абортми, а потому резус – ГБН, как правило, развивается у детей, родившихся не от первой беременности).

При АВО-конфликте этой закономерности не отмечено и АВО – ГБН может возникнуть уже при первой беременности, но при нарушении барьерных функций плаценты в связи с наличием у матери соматической патологии, гестоза, приведших к внутриутробной гипоксии плода. Считается что сенсibiliзация к АВ-антигенам может происходить и без гемотрансфузий и беременностей, а в повседневной жизни – с пищей, при некоторых инфекциях, профилактических прививках (например, дифтерийным анатоксином). Объяснить патогенез конфликта по АВО – системе антигенов сложнее, чем конфликт по резус-антигенам.

Не всегда имеется соответствие между титром резус-антител в крови беременной или ребенка и тяжестью ГБН. Причины этого лишь обсуждаются[2]. Как уже упоминалось, при резус-конфликте

имеет место предшествующая сенсibiliзация матери (аборты, рождение резус-положительного ребенка при предшествующей беременности, так как в родах всегда имеет место небольшая фетоматеринская трансфузия. Имеющие в анамнезе аборты 88% матерей родили детей с тяжелыми формами ГБН[2].

Несоответствие между титром резус-антител в крови беременной или ребенка и тяжестью ГБН (как в случае резус-, так и АВО – несовместимости) увеличивает риск недооценки прогноза осложнения при наблюдаемом патологическом процессе.

При АВО-несовместимости плода и матери ГБН может развиваться даже при первой беременности, так как ведущим патогенетическим моментом является нарушение плацентарного барьера вызванное различными причинами: гестозом, соматическими заболеваниями матери, инфекцией, гипоксией. При нарушении плацентарного барьера может привести к трансплацентарному транспорту Ig M к плоду.

Объяснить патогенез конфликта по АВО-системе сложнее, чем конфликта по резус-антигенам. Проще всего понять, почему не в каждом случае несовместимости по группе АВО возникает ГБН. Основным повреждающим фактором при ГБН является осложнение повышенного гемолиза – гипербилирубинемия с неконъюгированным билирубином. Избыточный гемолиз эритроцитов при ГБН происходит в макрофагах печени, селезенки, костного мозга, хотя при тяжелых формах гемолиз может быть и внутрисосудистым. Неполные антиэритроцитарные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G повреждают мембрану эритроцита, приводя к повышению её проницаемости и нарушению обмена веществ в эритроците.

Эти измененные под действием антител эритроциты активно захватываются макрофагами перечисленных органов и преждевременно гибнут. Образующееся большое количество НБ, поступающее в кровь, не может быть выведено печенью и развивается гипербилирубинемия. Если гемолиз не слишком интенсивен при небольшом количестве поступающих материнских антител, печень достаточно активно выводит НБ, то у ребенка в клинической картине ГБН доминирует анемия при отсутствии или минимальной выраженности желтухи.

Не только уровень НБ крови определяет риск поражения мозга. Молекулярные механизмы повреждения нейронов НБ до сих пор не уточнены окончательно. Считается, что этот процесс начинается с внедрения НБ в аксоны нервных клеток. Как показывают электрофизиологические исследования, у новорожденных с высоким уровнем НБ в крови возникают четкие признаки демиелинизации нервных волокон, снижение ЭЭГ - паттернов. Что касается самого нейрона, то считается, что под влиянием НБ нарушаются свойства наружной мембраны, - тормозится активность аденилатциклазы, АТФ-азы и в результате нарушается транспортный механизм мембран с накоплением в клетке натрия, воды и обеднением калия, тормозится активность окислительного фосфорилирования и так далее, то есть возникают нарушения всех видов обмена веществ в клетке с торможением синтеза энергетических субстратов, что и вызывает её отек, некроз и гибель.

Ранняя неонатальная гипогликемия наблюдается первые 6-12 часов жизни, группа риска: дети недоношенные, тяжелая ГБН, асфиксия.

Ведущий норвежский специалист по нейротоксичности билирубина, профессор Т.W.Hansen (2005) подчеркивает «не существует четкого понимания основных механизмов токсичности билирубина и доказано, что невозможно оценить билирубиновую нейротоксичность : неизвестно почему, толерантность к высокому уровню

билирубина у одних выше, чем у других, кроме принятия во внимание наличие факторов риска, у нас нет других способов выделять новорожденных с низкой толерантностью к гипербилирубинемии[22].

Среди факторов риска билирубиновой энцефалопатии, реализации нейротоксичности НБ выделяют:

1. Факторы, повышающие чувствительность нейронов к токсическому воздействию НБ – это недоношенность, тяжелая асфиксия, гипогликемия.

2. Факторы, снижающие способность альбумина прочно связывать НБ- это недоношенность, гипоальбуминемия, дисэлектролитемия[6,22].

От длительности внутриутробной сенсибилизации зависит глубина патогенетических нарушений в организме плода и новорожденного, в частности, глубокие нарушения обмена веществ.

Акцентируется внимание на отсутствие прямой корреляции между уровнем НБ в сыворотке крови и развитием ядерной желтухи и огромное значение имеют факторы риска нейротоксичности НБ. Существенную роль в формировании неврологических отклонений у детей с гипербилирубинемией играет метаболизм глюкозы[22,23].

Особое внимание придается патогенезу желтушную форму ГБН развивается, если гемолиз начинается незадолго до родов. В результате разрушения эритроцитов быстро и значительно повышается концентрация непрямого (неконъюгированного) билирубина, что приводит к следующим изменениям:

- накоплению непрямого билирубина в липидных субстанциях тканей, что обуславливает желтушное прокрашивание кожи и склер - желтуху, а также в результате накопления непрямого билирубина в ядрах основания мозга, что приводит к его поражению с развитием некроза нейронов, глиоза и формированию билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи);

- увеличению нагрузки на глюкуронилтрансферазу печени, что приводит к истощению этого фермента, синтез которого начинается в клетках печени только после рождения, и в результате поддерживается и усиливается гипербилирубинемия;

- повышению экскреции конъюгированного (прямого) билирубина, что может привести к нарушению экскреции жёлчи и развитию осложнения - холестаза.

Так же как и при отёчной форме, развивается гепатоспленомегалия

Клинические особенности желтушной формы ГБН:

- 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[8].

По степени выраженности желтухи различают три степени желтушной формы гемолитической болезни новорожденного:

- лёгкую: желтуха появляется к концу первых или к началу вторых суток жизни ребёнка, содержание билирубина в пуповинной крови не превышает 51 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина - до 4-5 мкмоль/л, увеличение печени и селезёнки умеренное - менее 2,5 и 1,0 см соответственно;

- среднетяжёлую: желтуха возникает сразу при рождении или в первые часы после рождения, количество билирубина в пуповинной крови превышает 68 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина - до 6-10 мкмоль/л, увеличение печени - до 2,5- 3,0 см и селезёнки до 1,0-1,5 см;

- тяжёлую: диагностируют по данным УЗИ плаценты, показателям оптической плотности билирубина околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, количеству гемоглобина и значению гематокрита крови, полученной при кордоцентезе.

При несвоевременно начатом или неадекватном лечении желтушная форма может сопровождаться развитием следующих осложнений.

Для оценки желтухи новорожденных используют шкалу Крамера: (рис. 1.1.)

1. степень - желтуха лица и шеи (при плохом освещении часто просматривается);

2. степень - желтушность, достигающая уровня пупка;

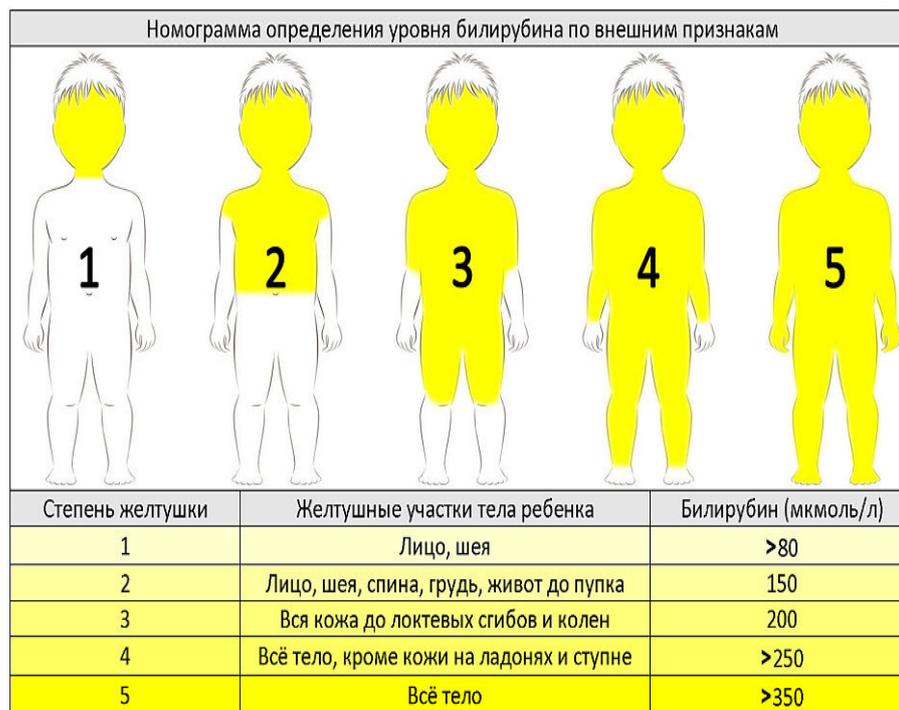
3. степень - от пупка до коленных суставов;

4. степень - ниже колен и в области верхних конечностей кроме ладоней;

5. степень - желтушность ладоней и стоп.

Соответственно степеням иктеричности, уровень желчных пигментов в крови от 53 мкмоль/л при 1 степени - до 400 мкмоль/л при 5 степени[18].

Рисунок 1.1



По степени выраженности желтухи выделяют три варианта:

- Лёгкая желтуха — появляется на 1-2-й день жизни ребёнка, содержание билирубина в пуповинной крови не превышает 51 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина до 4-5 мкмоль/л, увеличение печени и селезёнки умеренное — менее 2,5 и 1 см соответственно.

- Среднетяжёлая желтуха — заметна при рождении или в первые часы жизни, содержание билирубина в пуповинной крови превышает 68 мкмоль/л, почасовой прирост билирубина до 6-10 мкмоль/л, увеличение печени на 2,5-3,0 см и селезёнки на 1,0-1,5 см.

- Тяжёлая желтуха — диагностируют внутриутробно по данным УЗИ плода и плаценты, показателям оптической плотности билирубина околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, гематокриту и содержанию гемоглобина, полученным при кордоцентезе.

При несвоевременно начатом или неадекватном лечении желтушная форма ГБН может привести к следующим осложнениям:

- ядерная желтуха начинается как билирубиновая интоксикация (вялость, снижение аппетита, срыгивания, патологическое зевание, мышечная гипотония, исчезновение II фазы рефлекса Моро), а затем возникает билирубиновая энцефалопатия (вынужденное положение тела с опистотонусом, «мозговой» крик, выбухание большого родничка, исчезновение рефлекса Моро, судороги, патологическая глазодвигательная симптоматика — симптом «заходящего солнца», нистагм и др.);

- синдром сгущения желчи, когда желтуха приобретает зеленоватый оттенок, печень увеличивается в размерах по сравнению с предыдущим осмотром, увеличивается интенсивность окраски мочи[24].

Все перечисленные патогенетические процессы формирования клинических вариантов осложнений ГБН так или иначе указывают на определенную роль био-

химического компонента в клинической симптоматике.

Среди ряда факторов риска развития осложнений при ГБН выделяют недоношенность, тяжелую асфиксию, гипогликемию, гипоальбуминемию, дисэлектролитемию[2]. Во всех перечисленных патогенетических процессах формирования клинических вариантов и осложнений ГБН определенным образом задействованы и изменения метаболического статуса и среди этих изменений опять-таки выделяют гипоальбуминемию, гипогликемию, дисэлектролитемию, что характеризует особенности резистентности организма, в частности выделяют особенную реактивность ЦНС[25].

Классификация ГБН среди осложнений также предусматривает установление обменных нарушений. Причем, в первую очередь необходимо установить наличие метаболических нарушений и устранить их (особенно это касается гипогликемии, гипокальцемии, гипомагниемии и др)[19].

Минеральные вещества входят в состав клеток, участвующих в интермедиарном обмене веществ, поддерживают равновесие кислот и оснований, регулируют проницаемость клеточных мембран сосудистой стенки, стимулируют ферментативные процессы и т.д.[1].

В частности, магний принимает участие в регуляции освобождения многих нейромедиаторов, то есть в регуляции функционального состояния ЦНС. Большое значение имеет соотношение между катионами, в частности Ca/Mg (в норме около 3,5-3,8). Роль умеренных или средней выраженности дефицитов магния в патологии новорожденных не установлена, они не могут быть основным патогенетическим звеном тяжелой неонатальной патологии или причиной смерти, но могут предрасполагать или утяжелять разные патологические состояния – отсюда и важность раннего выявления и коррекции гипомагниемии. Гипомагниемия диагностируют при уровне Mg меньше 0,62 ммоль/л (Mg-0,74-1,15 ммоль/л).

Клинические проявления гипомагниемии наблюдают при уровне Mg ниже 0,5 ммоль/л: тремор, мышечное дрожание и мышечные подергивания, ригидность мышц, тонические судороги, остановка дыхания, брадикардия.

На ЭКГ у детей с гипомагниемией выявляют инверсию или сглаженность, уширение зубца Т, снижение интервалов S-T, P-R и Q-T.

Транзиторная неонатальная гипомагниемия с клиническими проявлениями или без клинических проявлений наблюдают у 1/3 или 1/2 детей с перинатальной патологией смешанного генеза.

Гипокальцемию. Неонатальную гипокальцемию диагностируют при уровне Ca в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л у доношенных и 1,75 ммоль/л у недоношенных новорожденных, ионизированный Ca менее 0,75-0,87 ммоль/л у доношенных, менее 0,62-0,75 ммоль/л у недоношенных новорожденных. Прямого соответствия между уровнями кальция в сыворотке крови и клинической симптоматикой нет.

Наиболее типичными симптомами гипокальцемии являются признаки гипервозбудимости, далее гиперестезия, тремор, чаще подбородка, мышечные подергивания, чаще пальцы, клонус стоп, пронзительный раздраженный крик, приступы апноэ, мышечная гипотония, тремор конечностей, тонические судороги, приступы одышки, цианоза, вздутие живота. На ЭКГ при гипокальцемии отмечают уширение интервала P-Q.

К типичным обменным нарушениям относят и гипогликемию, как часто встречающуюся у новорожденных с перинатальной патологией.

К середине 80-х годов большинство неонатологов[2] пришло к убеждению, что критерием неонатальной гипогликемии следует считать уровень глюкозы 2,2 ммоль/л и ниже в любые сроки после рождения[2].

У 80% детей ранняя неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно, а вторичная часто сочетается с гипокальциемией и гипомагниемией, и составляет 57% всех случаев неонатальной гипогликемии [2,26].

У новорожденных клиника гипогликемий – первыми чаще появляются глазные симптомы плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса, далее отмечают слабый, высокочастотный, не эмоциональный крик, бедность движения, срыгивания, исчезновение коммуникабельности, приступы цианоза, тахикардия и тахипное, тремор, бледность, потливость, вялость, анорексию, снижение мышечного тонуса или выраженную мышечную гипотонию, приступы нерегулярного дыхания и

апное, нестабильность температуры тела со склонностью к гипотермии, судороги. Примерно у половины новорожденных с выявленной лабораторной гипогликемией отсутствуют клинические проявления или клиника атипична, но есть риск ближайших или отдаленных психоневрологических расстройств.

Важно отметить, что при гипогликемии возможно поражение головного мозга, клинически малосимптомное или бессимптомное в неонатальном периоде. Это в катамнезе по данным ученых Финляндии (Койвисто М. и соавт.19) к неврологической симптоматике от 6 % до 50 % . Отсюда крайняя целесообразность планового мониторинга гликемии в первую неделю жизни у всех детей из группы высокого риска[6].

В то же время противоположно патологическим признакам поражения ЦНС при обменных нарушениях описан феномен jitteriness (англ. – нервность, пугливость, дрожание), который заключается в стойком треморе, постоянной амплитуды и частоты вокруг фиксированной оси, ассоциирующемся с повышенным мышечным тонусом и глубокими стойкими рефлексамии новорожденного[22].

Обмен кальция тесно связан с обменом фосфатов, причем динамика уровней фосфора в сыворотке крови иная, чем кальция. В пуповинной крови и у доношенных и у недоношенных детей средние величины фосфатемии больше (1,61 -1,84 ммоль/л), чем в крови матери (0,97 -1,29 ммоль/л) и к 2-3м суткам концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови нарастает у доношенных в среднем до 1,94-2,26 ммоль/л, а у недоношенных даже до 2,26-2,58 ммоль/л. Обусловлена указанная динамика уровня фосфора крови низкой экскрецией его с мочой при сниженной фильтрации и повышенной реабсорции фосфора[27]. Фосфор в свою очередь, играет существенную роль в миелинизации нервных волокон и гипофосфатемия имеет определенное место в усугублении неврологической симптоматики, что надо учитывать при дифференциальной диагностике неврологической симптоматики периода адаптации новорожденных.

Из вышеизложенного анализа возможной клинической симптоматики дисэлектролитемии и возможного наслоения на патологический процесс при ГБН, становится ясным, почему акцентируется внимание на необходимость установить наличие метаболических нарушений и устранить их, особенно это касается гипогликемии, гипокальцемии, гипомагниемии[28].

При сопоставлении с клиническими вариантами ГБН, следует отметить, что желтушная форма ГБН наиболее частый диагноз, у большинства новорожденных желтуха имеется уже при рождении (в родах), в первые 30 минут или в первую половину первых суток жизни. Билирубин не прямой, но внутриутробно трансформируется, и при рождении может доминировать (БДГ) прямой билирубин, причина не совсем ясна[2].

Чем раньше появилась желтуха, тем тяжелее течение ГБН, часто при тяжелых послеродовых формах на фоне внутриутробного инфицирования резус ГБН желтуха появляется в первые 6 часов жизни, а при средней тяжести и легких – во 2-й половине первых суток жизни. При АВО – ГБН желтуха появляется на 2-3 день жизни и даже позже интенсивность и оттенок желтухи постепенно меняются – вначале апельсиновый оттенок, потом бронзовый, затем лимонный и, наконец, цвет незрелого лимона. Характерны увеличение печени, селезенки, желтушное прокрашивание склер, слизистых оболочек. Нередко наблюдается пастозность живота. По мере повышения уровня НБ в крови дети становятся вялыми, адинамичными плохо сосут, у них снижаются физиологические рефлексы, появляются другие признаки билирубиновой интоксикации. И эти моменты нарастания неврологической симптоматики в сопоставлении с наличием дисэлектролитемии, особенно снижение уровней кальция, магния, гипогликемии создают необходимость оценки данных показателей как индикаторов предрасположения к определенным патологическим дисфункциям[2,26].

Для понимания токсичности НБ важны следующие факты:

- 1) Отсутствие прямой связи между уровнями билирубина в крови и тканях, концентрацией НБ в крови и развитием билирубиновой энцефалопатии;
- 2) Выявление зависимости между наличием у ребенка с гипербилирубинемией факторов высокого риска (рождение в тяжелой асфиксии; недоношенность с массой тела при рождении менее 1200г, тяжелый ацидоз с рН менее 7,15 в течение часа, в частности при респираторном дистрессе; гипотермия с ректальной температурой менее 35°C более 4 ч; несвоевременно откорректированные гипо-

протеинемия и гипогликемия, в частности обусловленная голоданием и развитием билирубиновой энцефалопатии);

3) Установление возможности комплекса альбумин – НБ как проникать в мозг, так и покидать его без каких-либо повреждений нейронов;

4) Выявление связи между увеличением риска развития билирубиновой энцефалопатии и факторами, повышающими проницаемость ГЭБ (гиперосмолярность гиперкапния, тяжелый, особенно смешанный, ацидоз, нейроинфекции, кровоизлияние в мозг и его оболочки) приводящими к чрезмерной активации перекисного окисления липидов [6, 16, 27, 29]. Билирубиновая энцефалопатия – клинически обычно её первые проявления диагностируют на 3-6 день жизни. Характерны 4 фазы течения билирубиновой энцефалопатии, но в практике у новорожденных, особенно у недоношенных, с диагностированной на секции ядерной желтухой клинически были классические её признаки. Все клинические симптомы первой фазы БЭ неспецифичны, а поэтому разрабатываются инструментальные подходы к диагностике, в частности предлагают изучать ответ мозгового ствола (ЭЭГ) на звук разных высот проводить аудиограмму, оценивать магнитно-резонансную томографию мозга.

В анализе крови разной степени выраженности анемия, псевдолейкоцитоз за счет увеличения количества нормобластов и эритробластов, тромбоцитопения, реже лейкомоидная реакция. Значительно повышено количество ретикулоцитов (более 5 %). Корреляционные связи между выраженностью гипербилирубинемии и анемии нет, что подчеркивает важную роль в генезе повышения уровня НБ нарушения функционального состояния печени. Хотя степень иктеричности кожи и отражает выраженность гипербилирубинемии, но не всегда.

Анемическую форму диагностируется у 10-20 % - больных с ГБН. Отмечается, что течение АВО – ГБН, как правило, более легкое, чем резус-ГБН; практически не встречается отечная форма, чаще бывает анемическая и легкой и средней тяжести желтушные формы. Однако при АВО – ГБН возможно развитие внутрисосудистого гемолиза с ДВС – синдромом, ядерной желтухи [13].

Отмечают, что гипогликемия является частым осложнением в раннем неонатальном периоде у детей с ГБН, более редко – отечный, геморрагический, кардиопатический синдромы и синдром сгушения желчи.

Углубленные исследования о выявлении факторов риска и механизма формирования патологического процесса вследствие несовместимости плода и матери по эритроцитарным антигенам : системы «резус» , АВО или более редким факторам с последующим иммунологическим конфликтом ( изоиммунизация), объективных ранних методах диагностики гемолитической болезни новорожденных по настоящее время окончательно не решены, нет комплексного изучения фоновых состояний, провоцирующих развитие осложнений даже при сравнительно невысоких показателях гипербилирубинемии в частности эти дисэлектролитемия и состояние незрелости, что послужило основанием для наших дальнейших исследований.

#### LIST OF REFERENCES

- [1] Volodina N.N., Degtyareva D.N., Kryuchko D.S. Clinical recommendations. Hemolytic disease of newborns. M:GEOTAR-Media 2019.
- [2] Korochanskaya S.P., Khvostova T.S. Biochemical features of metabolism in children. Textbook for university 2023.
- [3] Volodina N.N. Neonatology: National Guide. M: GEOTAR-Media 2013:896.
- [4] Venkataraman R, Yusuf K. Intravenous immunoglobulin in the management of a rare cause of hemolytic disease of the newborn: anti-SARA antibodies. J Neonatal Perinatal Med 2017;10:329–32.
- [5] Baibarina E.N., Degtyareva D.N. Selected clinical recommendations for neonatology. M: GEOTAR-Media 2016:237.
- [6] Delaney M., Matthews D. C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;20:146–51.
- [7] Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. Obstet Gynecol 2012;120:1132–9. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826d7dc1>.
- [8] Palchik A. B., Shabalov N. P. Toxic encephalopathies of newborns. 2nd ed, rev

And additional – M: MEDpress-inform 2012:176.

- [9] Shabalov N.P. Neonatology: Textbook: in 2 volumes. M: GEOTAR-Media 2013.
- [10] Volodin N. N., Degtyarev D. N., Kryuchko D. S. Neonatology. clinical recommendations. M: GOETAR-Media 2019.
- [11] Savelyeva G.M., Adamyan L.V., Kurtser M.A., Sichinava L.G. Rhesus sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines (protocol) 2017:16.
- [12] Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis. NeoReviews 2013;14. <https://doi.org/10.1542/neo.14-2-e63>.
- [13] Zipursky A., Butani V.K. Diagnosis and treatment of hemolytic disease of newborns. Clinical recommendations. M: GOETAR-Media 2015;386:651.
- [14] Savelyeva G. M, Sukhikh G. T, Serov V. N, Radzinsky V. E. Obstetrics: national guide 2015:1080.
- [15] Katz S. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:162–3. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31820a261e>.
- [16] Nandyal R. Hemolytic Disease of the Newborn. *J Hematol Thromboembolic Dis* 2015;03. <https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000203>.
- [17] Raguz MJ, Prce Z, Bjelanovic V, Bjelanovic I, Dzida S, Mabic M. 20 Years of Follow-up Alloimmunization and Hemolytic Disease in Newborn: Has Anything Changed in the Field Over the Years? *Klin Padiatr* 2020;232:314–20. <https://doi.org/10.1055/a-1248-2329>.
- [18] Palchik A.B, Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns. M MEDpress-inform 3rd ed, revised 2011:272.
- [19] Volodin N.N. Tactics for the management of full-term and premature newborns with indirect hyperbilirubinemia. Clinical recommendations 2017.
- [20] Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2012;32:660–4. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.71>.
- [21] Djumakulov F. Immunological changes in a fetus with hemolytic disease during rhesus-immunization of the mother. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine* 2020;7:1548–58.
- [22] Cruz-Leal Y. Prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn: what have we learned from animal models. *Current Opinion in Hematology* 2017;24:536–43.
- [23] Fasano R.M. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Seminars In Fetal & Neonatal Medicine* 2015.
- [24] Isakhanov M. A., Sharipova M. G., Manabaeva G. K. Prevention and non-invasive diagnosis of hemolytic disease of the fetus. *electronic scientific journal UNIVERSUM: medicine and pharmacology* 2019.
- [25] Vasilevsky I.V. Clinical pharmacology and pediatric practice. *Medical news* 2014:6–12.
- [26] Avrutskaya V.V., Gimbut V.S., Khloponin A.V., Orlov A.V. Modern principles of management of Rh-conflict pregnancy. *Problems of women's health* 2015;10:40–4.
- [27] Ivanova A.V., Zakharova S.Yu., Pestryaeva L.A. Features of erythrocyte morphology in children with hemolytic disease of newborns who have undergone intrauterine, intravascular blood transfusion. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016.
- [28] Volodin N.N. Hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnosis, treatment, prevention: textbook. Moscow: RNIMU im NI Pirogova 2020:92.
- [29] Haider M, Memon S, Tariq F, Fatima S, Hameed A. Rhesus Isoimmunization: Late-onset Hemolytic Disease of the Newborn Without Jaundice. *Cureus* 2020;12:e6559. <https://doi.org/10.7759/cureus.6559>.