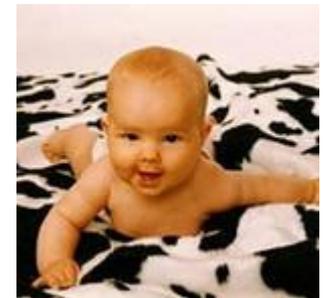
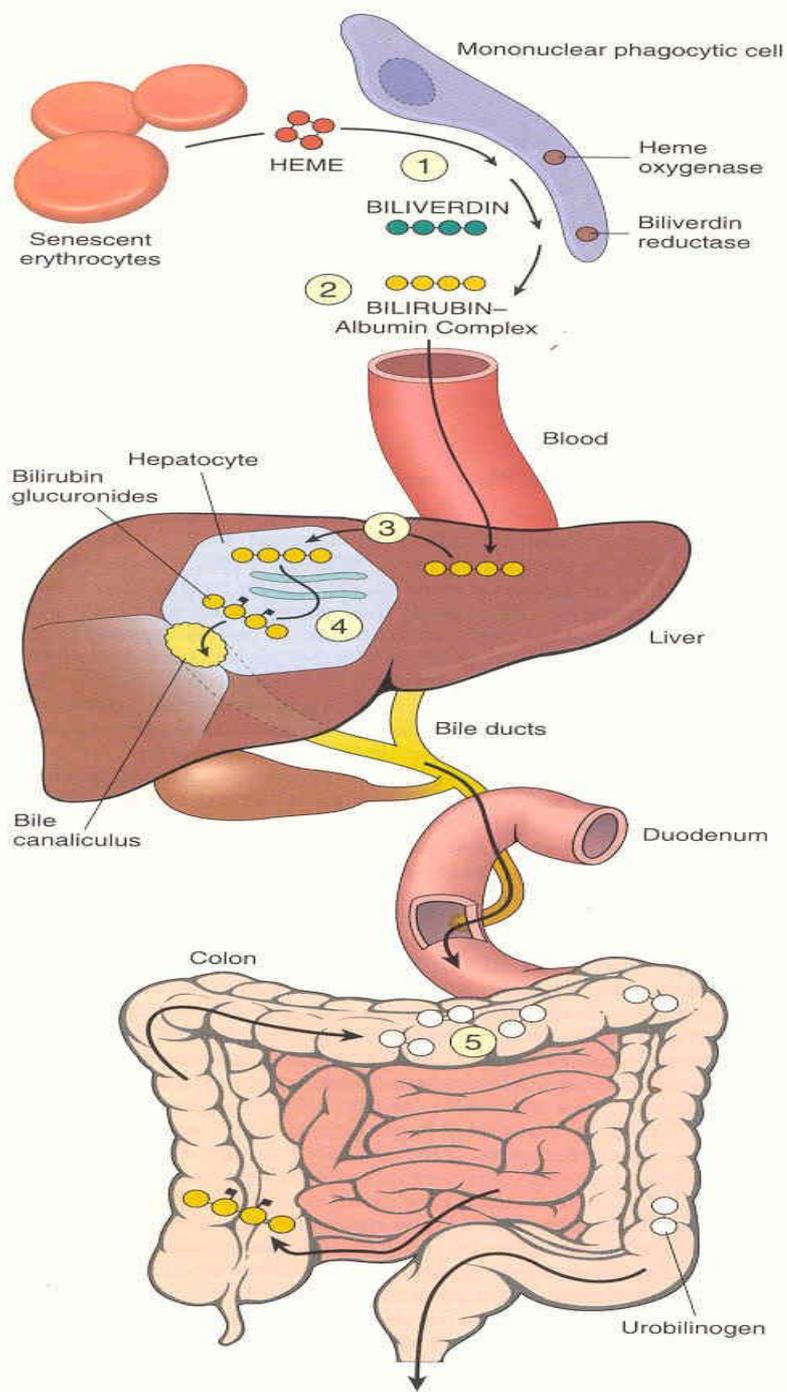




К ПАТОГЕНЕЗУ ЖЕЛТУХ НОВОРОЖДЕННЫХ

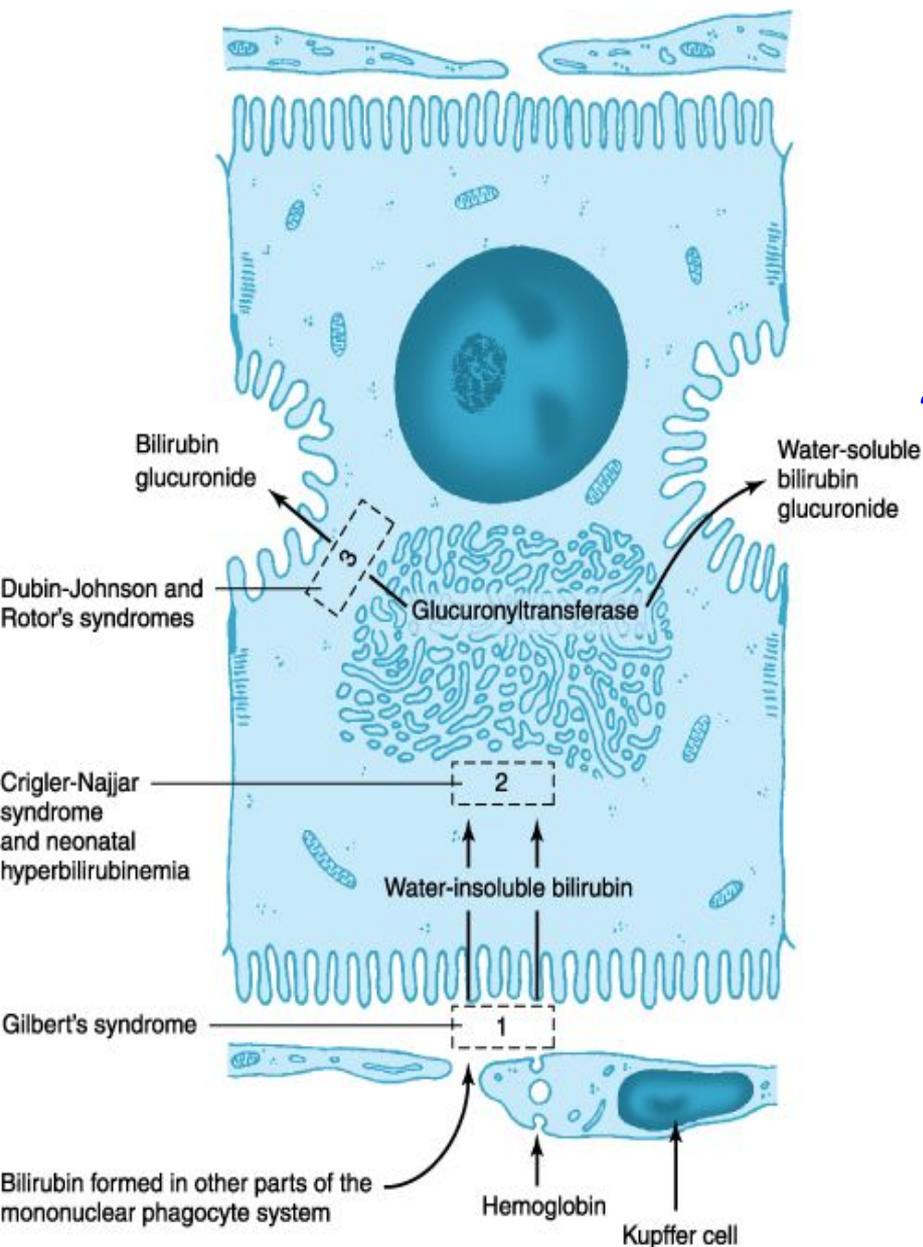
**Доцент кафедры
патофизиологии КазНМУ им.
С.Д. Асфендиярова
Рыспекова Н.Н.**



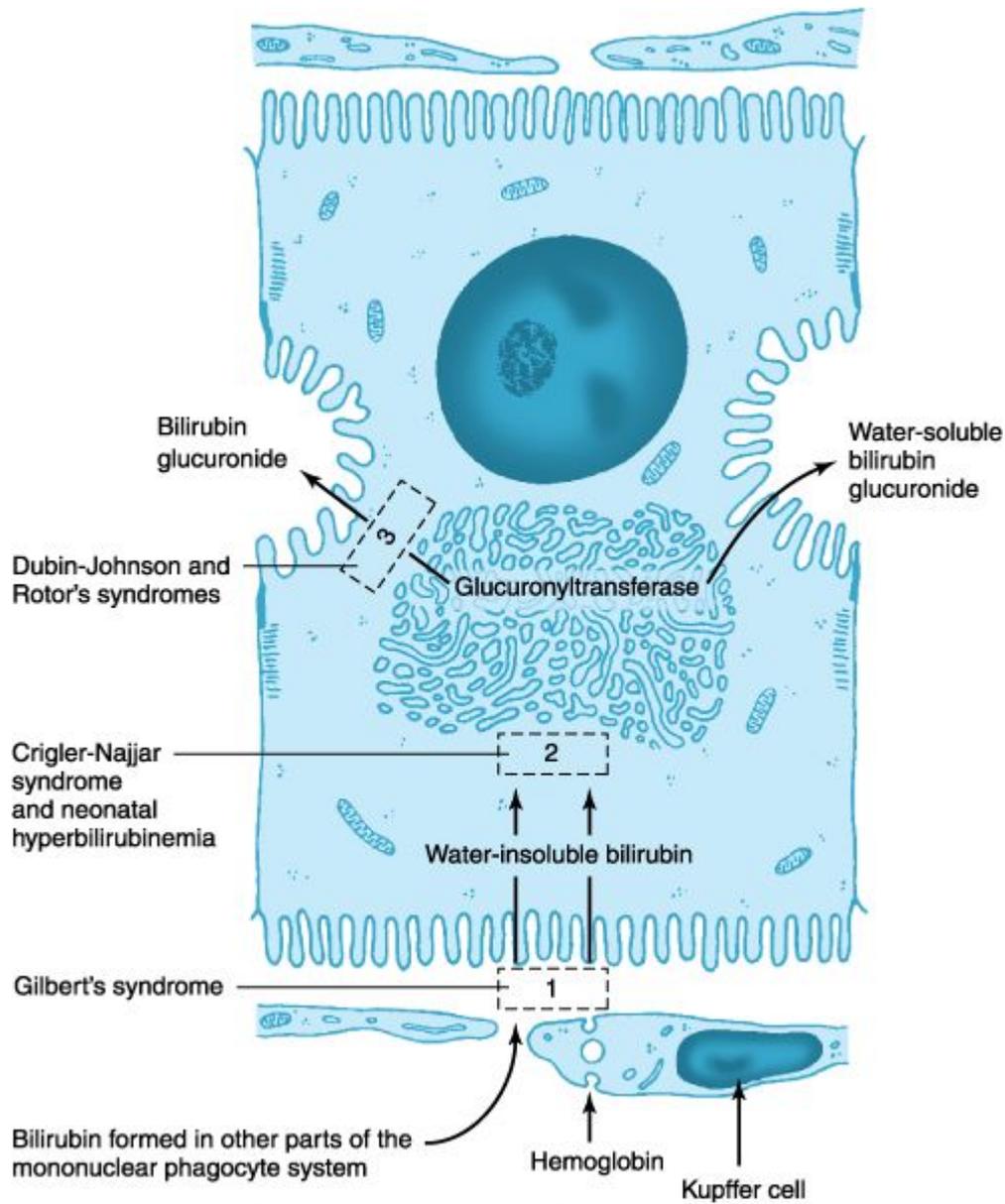


**СИМПТОМОКОМПЛЕКС,
характеризующийся
желтым окрашиванием
кожи и слизистых
оболочек,
обусловленный
накоплением в тканях
и крови билирубина.
Билирубин образуется
из гемоглобина.
При распаде 1 г
гемоглобина
образуется 34 мг
билирубина.**

Перемещение билирубина из крови в желчь



- 1. Захват билирубина гепатоцитами. (простая и облегченная диффузия)**
- 2. В гепатоците билирубин связывается с глутатион-S-трансферазами, называемыми лигандинами (Y протеины) и Z-**



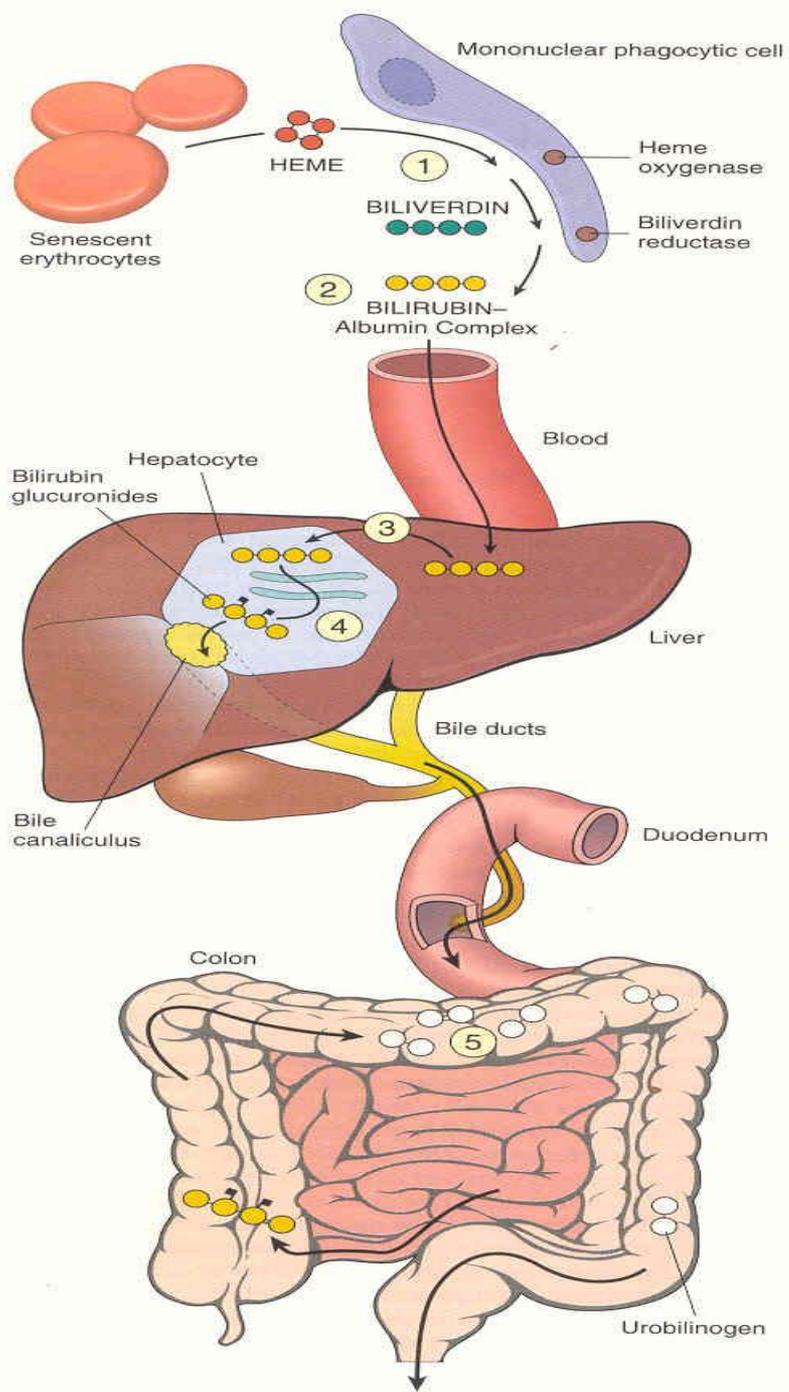
Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

**3. Конъюгация с
глюкуроной
кислотой.**

**4. Экскреция в
желчные капилляры.**

**Моно- и
диглюкорониды
билирубина
транспортируются
через канальцевую
мембрану. Этот
процесс
энергозависим и
требует участия**

белка MRP2 (multidrug



Нормальный уровень билирубина в пуповинной крови 26-34 мкмоль/л
На 3-5 день в среднем – 103-107 мкмоль/л
У взрослых желтуха появляется при уровне билирубина более 25 мкмоль/л,
у доношенных новорожденных – 85 мкмоль/л,
у недоношенных – 105 - 120 мкмоль/л.

Частота желтух у новорождённых

Желтуха в течение первой недели жизни встречается у 60-70% детей, но уровень билирубина в сыворотке крови превышает 205–221 мкмоль/л лишь у 4,5–6,2% доношенных новорожденных

Пик уровня билирубина в сыворотке крови при физиологической желтухе приходится на 3–5-й дни жизни.

Билирубин – антиоксидант и способен предотвращать избыточное перекисное окисление липидов, поэтому **НЕЗНАЧИТЕЛЬНАЯ** гипербилирубинемия в условиях оксидантного стресса играет положительную роль

Транзиторная (физиологическая) желтуха новорождённых

В патогенезе гипербилирубинемии, которая развивается у 100% здоровых детей после рождения имеет значение:

1. Повышенное образование (в 2–3 раза больше, чем у взрослых) вследствие:

- ✓ **более короткой продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином (70–90 дней)**
- ✓ **высокого образования из неэритроцитарных источников гема (миоглобин, цитохромы и др.),**
- ✓ **выраженного неэффективного эритропоэза**

Транзиторная (физиологическая) желтуха новорождённых

2. пониженная функциональная способность печени вследствие:

- ✓ низкой активности лигандина и Z-протеина, обеспечивающих захват билирубина
- ✓ Гормоны беременных угнетают активность глюкуронилтрансферазы, что приводит к сниженной конъюгации билирубина
- ✓ узкие желчные капилляры и их малое количество приводят к снижению экскреторной функция печени

Транзиторная (физиологическая) желтуха новорождённых

3. повышенное поступление НБ из кишечника вследствие:

- ✓ повышенной (по сравнению со взрослыми) энтеро-гепатогенной циркуляции билирубина (причем, часть билирубина из кишечника избегает ее за счет открытого Аранциева протока)
- ✓ высокой активности β -глюкуронидазы кишечной стенки
- ✓ стерильности кишечника.

Для транзиторной гипербилирубинемии новорожденных характерно:

- ✓ появление желтухи в возрасте более 36 ч жизни.
- ✓ Почасовой прирост билирубина не должен превышать 3,4 мкмоль/л ч (85,5 мкмоль в сутки).
- ✓ Наибольшая интенсивность желтушного прокрашивания кожи приходится на 3–5-е сутки, при этом максимальный уровень билирубина не поднимается выше 204 мкмоль/л.
- ✓ прогрессирующее снижение уровня билирубина и интенсивности желтухи после 4 суток и угасание ее к 8–10-м суткам.

Патологические желтухи

- имеются при рождении или появляются в первые сутки либо на второй неделе жизни
- сочетаются с признаками гемолиза (анемия, ретикулоцитоз, нормобластоз), бледностью, гепато-спленомегалией
- длятся более 1 нед. у доношенных и 2 нед. – у недоношенных детей
- Темп нарастания неконъюгированного билирубина составляет $>3,4$ мкмоль/л/ч или >85 мкмоль/л/сут.
- уровень НБ в сыворотке пуповинной крови – >60 мкмоль/л или 85 мкмоль/л – в первые 12 ч жизни, максимальные величины НБ превышают 221 мкмоль/л

Классификация желтух

(по Н.П. Шабалову, 2004)

□ по патогенезу:

- вследствие повышенного образования билирубина (*надпеченочные, гемолитические*)
- вследствие пониженного клиренса билирубина (*печеночные*)
- обструктивно-механические (*подпеченочные*);
- *смешанного генеза*

□ по лабораторным данным:

- гипербилирубинемии с преобладанием неконъюгированного билирубина
- гипербилирубинемии с преобладанием конъюгированного билирубина

□ По происхождению:

- наследственные

Причины приобретенных желтух вследствие повышенного образования билирубина являются:

- Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) - заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови плода и матери по эритроцитарным антигенам. Известно 14 основных эритроцитарных групповых систем, объединяющих более 100 антигенов. Наиболее частой причиной ГБН является несовместимость плода и матери по резус или АВ0-антигенам.
- Кровоизлияния
- Полицитемия
- Лекарственный гемолиз (окситоцин матери, витамин К в больших дозах)

Причины приобретенных желтух вследствие повышенного образования билирубина являются:

- **Повышенная энтеро-гепатогенная циркуляция билирубина (пилоростеноз, непроходимость кишечника и др.**
- **Витамин Е-дефицитная анемия**
- **Иммунопатологические болезни матери: аутоиммунная гемолитическая анемия, красная волчанка**
- **Врожденные инфекции (герпес, краснуха, токсоплазмоз, сифилис, листериоз, цитомегаловирусная инфекция), неонатальный сепсис**

Причины наследственных желтух вследствие повышенного образования билирубина являются:

- **Эритромебранопатии (микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, эллиптоцитоз)**
- **Эритроэнзимопатии (дефицит в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др. ферментов энергообразования)**
- **Гемоглобинопатии (качественные и количественные дефекты цепей глобина)**

Для гемолитических желтух характерно:

- желтуха на бледном фоне (лимонная желтуха)
- увеличение печени и селезенки
- повышение в сыворотке крови уровня непрямого билирубина
- разная степень тяжести анемии с ретикулоцитозом.
- тяжесть состояния ребенка обусловлена не только билирубиновой интоксикацией, но и выраженностью анемии (тканевая и гемическая гипоксия).

Причины приобретенных желтух вследствие пониженного клиренса билирубина (печеночные желтухи)

«Конъюгационные желтухи».

- Дефициты гормонов (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или их избыток (желтуха материнского молока)**

Желтуха от материнского молока встречается 1 на 50 - 200 новорожденных (0,5 -2%), находящихся на грудном вскармливании.

Длительность желтухи составляет от 3 до 6 недель.

Диагностическим тестом является отмена грудного вскармливания на 2–3 сутки, на фоне чего желтуха начинает быстро разрешаться

Желтуха материнского молока

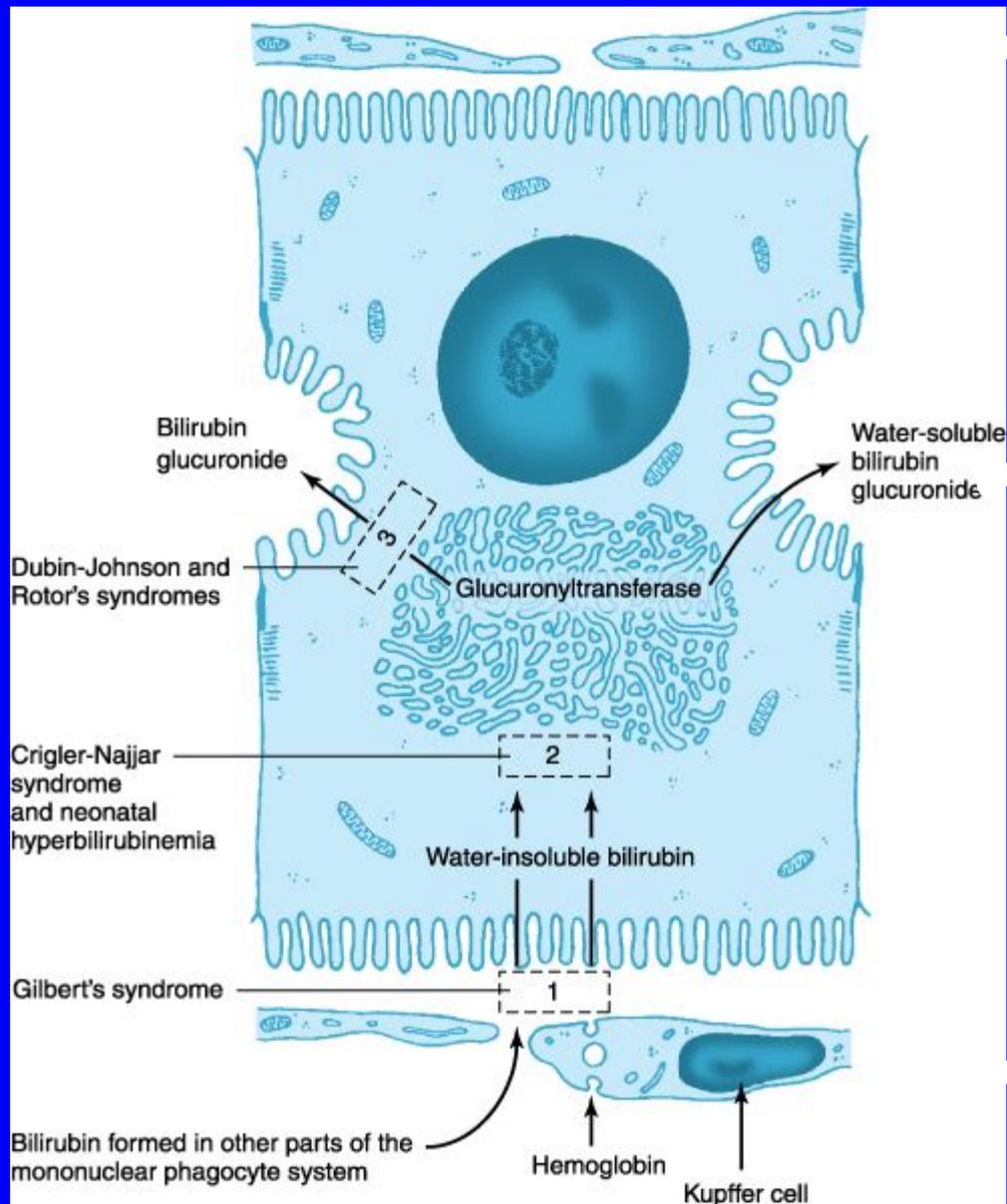
Патогенез:

- низкая конъюгация билирубина, вследствие тормозящего влияния прегнандиола, который содержится в избыточном количестве в крови некоторых женщин в послеродовом периоде**
- высокая активность липопротеидлипазы высокое содержание СЖК и высокая активность бета-глюкуронидазы**
- нарушение состава микрофлоры кишечника новорожденных, что приводит к сниженной экскреции билирубина**
(содержание *Bifidobacterium* в грудном молоке матерей и кале новорожденных с диагностированной желтухой от материнского молока значительно ниже, чем у здоровых)

*Причины приобретенных желтух
вследствие пониженного клиренса
билирубина*

- Энергетическая и водная депривация (желтуха грудного вскармливания)
- Инфекционные гепатиты
- Токсические гепатиты (сепсис, отравления, лекарственные)

Причины наследственных желтух вследствие пониженного клиренса билирубина



Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильбера)

Дефекты конъюгации билирубина (синдромы Криглера–Наджара I и II типа, Люцей–Дрисколла)

Дефекты экскреции билирубина из

**Для желтух вследствие нарушения
конъюгации билирубина
характерно:**

- Гипербилирубинемия с преобладанием непрямого билирубина
- Невысокий почасовой прирост билирубина
- Более позднее начало желтухи – с 3-4 суток жизни
- Отсутствие признаков гемолиза
- Отсутствие спленомегалии
- Длительное течение
- Нормальная окраска мочи
- Нормальная окраска кала

Избыток неконъюгированного билирубина

(ЧБ)



**повреждает аксоны, мембраны нейронов,
активность аденилатциклазы, АТФ-азы,**

**активность цитохром С оксидазы в
МИТОХОНДРИЯХ МОЗГА**



развитие тяжелой тканевой гипоксии



**транзиторная неврологическая
дисфункция, острая билирубиновая
энцефалопатия ядерная желтуха.**

Мозг новорожденного более чувствителен к токсическому действию НБ вследствие:

- **отсутствия в нем лигандина**
- **очень низкой активности билирубин-оксигеназной системы, окисляющей НБ и делающей его нетоксичным.**
- **нервная ткань новорожденного содержит большое количество ганглиозидов и сфингомиелина, к которым НБ имеет большое сродство.**

Нейротоксичность непрямого билирубина повышается при:

- **повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (гиперосмолярность, в том числе вследствие гипергликемии, ацидоз, кровоизлияния в мозг и его оболочки, судороги, нейроинфекции, эндотоксинемия)**
- **у недоношенных детей, при тяжелой асфиксии, гипотермии, голодании, тяжелой гипогликемии и анемии (у недоношенных новорожденных энцефалопатия развивается при вдвое меньшей концентрации билирубина в крови, чем у рожденных в срок)**
- **гипоальбуминемии и снижении способности альбумина связывать НБ**

Принципы патогенетической терапии гипербилирубинемии

- **Фототерапия (превращение водонерастворимого неконъюгированного билирубина в водорастворимую форму и выведение его с калом и мочой).**
- **Применение индукторов микросомальных ферментов печени, повышающих содержание лигандин в клетках печени и активность глюкуронилтрансферазы.**
- **Применение энтеросорбентов (смекта, полифепан, энтеросгель, холестирамин и др.) прерывающих печеночно-кишечную циркуляцию билирубина.**
- **Заменное переливание крови проводится при неэффективности консервативных методов терапии, прогрессирующем нарастании уровня**



Благодарю за