

Качан Г.Л., Качан С.Э.

Гипербилирубинемия у новорожденных

**БелМАПО, РДМО
Солигорск, 2006 год**

ЖЕЛТУХИ

**группа заболеваний, при которых
основным симптомом является
желтое прокрашивание кожи и
слизистых в результате
избыточного накопления
билирубина**

ВИДИМЫЙ СПЕКТР ЖЕЛТУХИ

(уровень билирубина в крови превышает норму в два раза):

- у взрослых: 34 мкмоль/л
- у доношенных: 85 мкмоль/л
- у недоношенных: 120 мкмоль/л

Визуальная оценка степени желтухи не позволяет сделать достоверное заключение об уровне билирубина

ФРАКЦИИ БИЛИРУБИНА:

- **Неконъюгированный, непрямой, свободный, несвязанный**
- **Конъюгированный, прямой, связанный**

БИЛИРУБИН ОБРАЗУЕТСЯ ИЗ:

- **гемоглобина эритроцитов:
75-85%**
- **неэритроцитарного гема
(миоглобин, цитохромы):
15-25%**

**Высвобождающийся при
распаде ЭР гемоглобин
связывается с плазменными
белками: гаптоглобином,
альбумином, гем-
гемопексином**

гемоксигеназа

Гем $\xrightarrow{\text{гемоксигеназа}}$ вердоглобин $\xrightarrow{-\text{Fe}}$ биливердин



1 грамм Нв = 35 мг билирубина

Клиническое значение имеет изомер непрямого билирубина IX-a (Z-Z изомер):

- Плохо растворим в воде**
- Обладает тропностью к липидам (фосфолипидам), что объясняет его токсичность**
- Не выводится из печени без конъюгации**
- Не выводится почками**

Непрямой билирубин в сосудистом русле связывается с альбумином.

Эта структура не покидает кровотока ввиду своих больших размеров. Билирубин в связи с альбумином менее токсичен, не проникает в мозг.

1 молекула альбумина связывает 2 молекулы билирубина, т.е. 1г альбумина связывает 14, 4 мкмоль билирубина

СПОСОБНОСТЬ АЛЬБУМИНА СВЯЗЫВАТЬ БИЛИРУБИН ЗАВИСИТ ОТ:

- **pH крови (ацидоз резко ухудшает связывание с альбумином)**
- **Наличия конкурентных за связь с альбумином веществ (лазикс, серд. гликозиды, антибиотики, эстрогены, свободные жирные кислоты...)**
- **Температуры тела (гипотермия увеличивает риск развития ядерной желтухи)**

НЕПРЯМОЙ БИЛИРУБИН:

- **захватывается гепатоцитами из сосудистого русла**
- **освобождается от альбумина**
- **транспортируется внутрь клетки**
- **превращается в прямой билирубин (при конъюгации)**

КОНЪЮГАЦИЯ БИЛИРУБИНА:

- **Происходит внутри эндоплазматического ретикулума гепатоцита путем его глюкуронизации**
- **Для этой цели необходима глюкуроновая кислота (образуется из глюкозы) и глюкуронилтрансфераза**
- **В результате присоединяется одна молекула глюкуроновой кислоты - билирубинмоноглюкуронид (БМГ), затем - вторая молекула (БДГ)**

ПРЯМОЙ БИЛИРУБИН:

- **Растворим в воде, поэтому менее токсичен**
- **Фильтруется почками (при избыточном накоплении окрашивает мочу в цвет «пива»)**

ВЫДЕЛЕНИЕ ПРЯМОГО БИЛИРУБИНА В ЖЕЛЧНЫЕ КАПИЛЛЯРЫ:

- **Конечный этап пигментного обмена в гепатоцитах**
- **Это активный секреторный процесс (концентрация прямого билирубина в желчи в 1000 раз выше, чем в плазме)**

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ БИЛИРУБИНА ПРОИСХОДИТ В КИШЕЧНИКЕ

- **Под влиянием кишечной флоры прямой билирубин превращается в уробилиноген**
- **Часть уробилиногена всасывается в кровь и через систему воротной вены поступает в печень, где разрушается**
- **Основное количество уробилиногена поступает в толстый кишечник, где превращается в стеркобилиноген**

- **Большая часть стеркобилиногена окисляется в стеркобилин, который и обеспечивает окраску кала**
- **Другая часть стеркобилиногена всасывается в кровь и по системе геморроидальных вен поступает в большой круг кровообращения, в почках окисляется до стеркобилина и выводится с мочой, обуславливая ее цвет**

- **В кишечнике у новорожденного содержится β -глюкуронидаза, которая отщепляет от прямого билирубина глюкуроновую кислоту и превращает его в непрямой билирубин, который способен всасываться в кишечнике и повторно поступать в кровоток**
- **У новорожденных и детей первых месяцев жизни стеркобилиноген не образуется и прямой билирубин выделяется с калом в неизмененном виде, определяя его золотистый цвет**

**Таким образом, в норме
уробилиногена и уробилина в
моче нет**

N общего билирубина в крови:

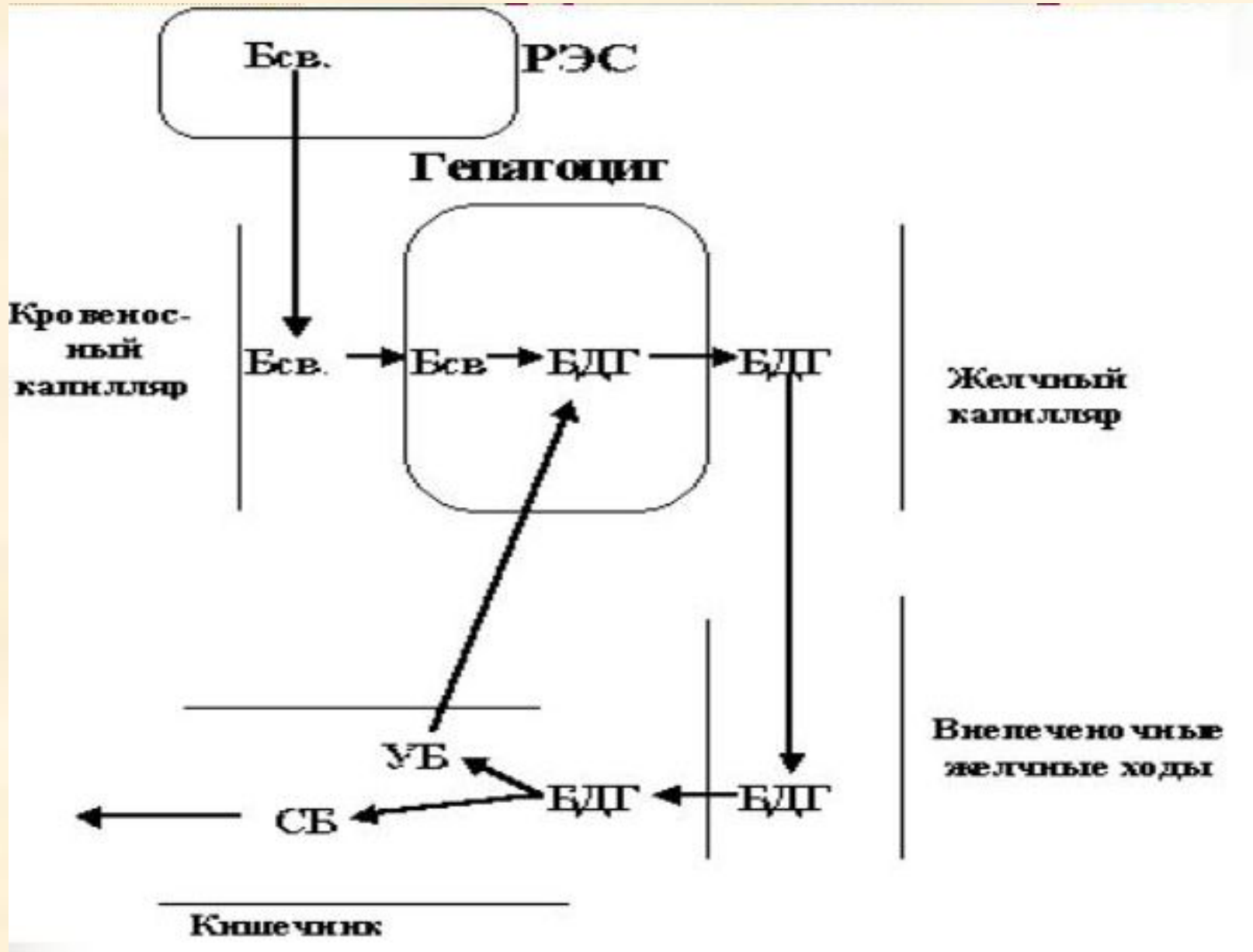
8,55-20,52 мкмоль/л

(75% - непрямой билирубин)

**Уровень пуповинного
билирубина:**

не более 50 мкмоль/л

Обмен билирубина в норме



При обнаружении желтухи необходимо решить задачи:

- **Определить «истинность» желтухи**
- **Определить тип желтухи:**
 - **конъюгированная**
 - **неконъюгированная**
 - **Верифицировать этиологию желтухи**

«ИКТЕРИЧНОСТЬ» ≠ «ЖЕЛТУХА»

При «псевдожелтухе» (избыточное поступление в организм пигментов каротина, хинкарина):

- Никогда не окрашиваются слизистые, желтуха вначале проявляется пигментацией склер, затем - кожи**
- Не изменяется окраска кала и мочи**
- Отсутствуют патологические лабораторные сдвиги (гипербилирубинемия)**

**Перед постановкой диагноза
необходимо определить
преобладающий тип
билирубина:
**конъюгированный или
неконъюгированный****

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НЕКОНЪЮГИРОВАННЫЙ БИЛИРУБИН:

Повышенная продукция билирубина:

- **Наследственные гемолитические анемии**
- **Приобретенные гемолитические анемии (ГБН)**
- **Секвестрация крови - кровоизлияния**
- **Полицитемия**
- **Лекарственный гемолиз (викасол, с/амиды, окситоцин, пенициллин)**
- **Повышенная энтерогепатическая циркуляция билирубина (пилоростеноз, кишечная непроходимость)**

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НЕКОНЪЮГИРОВАННЫЙ БИЛИРУБИН:

Пониженный клиренс билирубина:

- **Транзиторная желтуха новорожденных**
- **Дефект захвата билирубина гепатоцитами (болезнь Жильбера)**
- **Дефект конъюгации билирубина (синдром Криглера-Наджара, Люцей-Дрисколла)**
- **Дефект экскреции билирубина из гепатоцита (синдром Дубина-Джонса, Ротора)**
- **Симптоматический при галактоземии, фруктоземии)**

Пониженный клиренс билирубина:

- **Дефицит гормонов (гипотиреоз)**
- **Избыток гормонов (желтуха материнского молока)**
- **Инфекционные гепатиты**
- **Токсические гепатиты (сепсис, отравления, лекарственные)**
- **Полное парентеральное питание**

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО КОНЪЮГИРОВАННЫЙ (ПРЯМОЙ) БИЛИРУБИН:

Обструктивные желтухи:

- **Атрезия желчных ходов, стеноз общего желчного протока или его киста**
- **Симптоматические холестазаы (муковисцидоз, дефицит α 1-антитрипсина)**
- **Синдром сгущения желчи**
- **Транзиторный холестаз в структуре токсического гепатита при сепсисе**

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛТУХ

Вид желтухи	Тип гипербилирубинемии	Патогенез желтухи
Надпеченочная	Неконъюгированная фракция	Повышенное образование билирубина из-за гемолиза эритроцитов
Печеночная (печеночно-клеточная)	Неконъюгированная/конъюгированная фракции	Повреждение гепатоцитов и/или окклюзия внутрипеченочных протоков вследствие гепатита
Подпеченочная	Конъюгированная фракция	Нарушение оттока желчи по внепеченочным желчным протокам

Дифференциальная диагностика желтух

	Норма	Гемолит. желтуха	Паренх. желтуха	Обтурац. желтуха
Цвет стула (стеркобилин)	+ окрашен	++ окрашен	+/- ахоличен	- ахоличен
Билирубин прям. в моче	норма	норма	↑↑	↑↑↑
Билирубин непр. в моче	-	-	-	-
Уробилиноген в моче	-	↑↑	↑	-
Билирубин прям. в крови	норма	норма или ↑	↑↑	↑↑↑
Билирубин непр. в крови	норма	↑↑↑	↑	норма или ↑

Причины развития желтухи у новорожденных:

Надпеченочные	Внутрипеченочные	Подпеченочные
<ul style="list-style-type: none">• Rh- и ABO-конфликт• Гематомы• Внутриполостные кровотечения• Полицитемия• Наследственные гемолитические анемии: мембранопатии ферментопатии гемоглобинопатии	<ul style="list-style-type: none">• Бактериальный сепсис• ЦМВ, краснуха, герпес, токсоплазмоз• Гепатит• Гипо-/атиреоз• Галактоземия, непереносимость фруктозы• Синдром Криглера-Наджара	<ul style="list-style-type: none">• Холестаз• Синдром сгущения желчи• Атрезия желчных ходов

Диагностика:

- анамнез (семейный анамнез, рвота, потеря массы тела, цвет стула).
- клиническое обследование (признаки сепсиса, дыхательные расстройства, гепатоспленомегалия, гематомы).
- фракции билирубина (прямой и непрямой), общий белок, альбумины.
- группа крови и Rh-фактор матери и ребенка, прямая и непрямая проба Кумбса.
- красная и белая кровь, микроскопия мазка – морфология ЭР, ретикулоциты при подозрении на гемолиз.
- С-РБ и посев крови на стерильность, ВУИ.
- при затянувшейся желтухе (свыше 14 дней): ТЗ, Т4, и TSH; альфа1-антитрипсин; галактоземия?, постпеченочные причины?

Транзиторное повышение концентрации билирубина отмечается практически у всех новорожденных в первые 3-4 дня жизни

Причины транзиторного повышения концентрации билирубина в крови после рождения:

- **Повышенная скорость образования (физиологическая полицитемия, низкая продолжительность жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, катаболическая направленность обмена)**
- **Снижение способности печени по выведению билирубина**
- **Повышение рециркуляции непрямого билирубина из кишечника в кровь**

Клинические критерии физиологической желтухи

- **Появляется спустя 36-48 часов после рождения**
- **Нарастает в течение первых 3-4 дней жизни**
- **Начинает угасать с конца первой недели жизни**
- **Исчезает на 2-3 неделе жизни**
- **Оранжевый оттенок кожи, обычный цвет кала и мочи**
- **Общее состояние ребенка не нарушено**
- **Не увеличены размеры печени и селезенки**

Лабораторные критерии физиологической желтухи

- Концентрация билирубина в пуповинной крови менее 51 мкмоль/л
- Почасовой прирост в первые сутки менее 5,1 мкмоль/л
- Гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты - норма
- Максимальная концентрация билирубина на 3-4 сутки у доношенных не превышает 256 мкмоль/л, а у недоношенных - 171 мкмоль/л
- Прямая фракция билирубина не более 10%

Любые отклонения от «нормального течения» физиологической желтухи: более раннее (до 24-36 часов жизни) появление или более позднее (после 3-4 суток) нарастание, длительное сохранение (более 3-х недель), «волнообразное» течение, наличие бледности кожных покровов или зеленоватого оттенка, ухудшение общего состояния ребенка на фоне прогрессирующего нарастания желтухи, темный цвет мочи или обесцвеченный стул, увеличение концентрации общего билирубина в крови (более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных), относительное увеличение прямой фракции билирубина должны рассматриваться как признаки патологии.

Чаще всего причиной гемолиза в раннем неонатальном периоде является несовместимость крови матери и ребенка по эритроцитарным антигенам.

Желтуха и анемия, обусловленные этой причиной, обозначаются термином «гемолитическая болезнь новорожденного» (ГБН):

- ГБН по Rh-фактору,**
- ГБН по ABO-системе,**
- ГБН по редким факторам**

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ГЕМОЛИЗА:

- **аномалии эритроцитов**
- **лекарственные препараты**
- **инфекции**

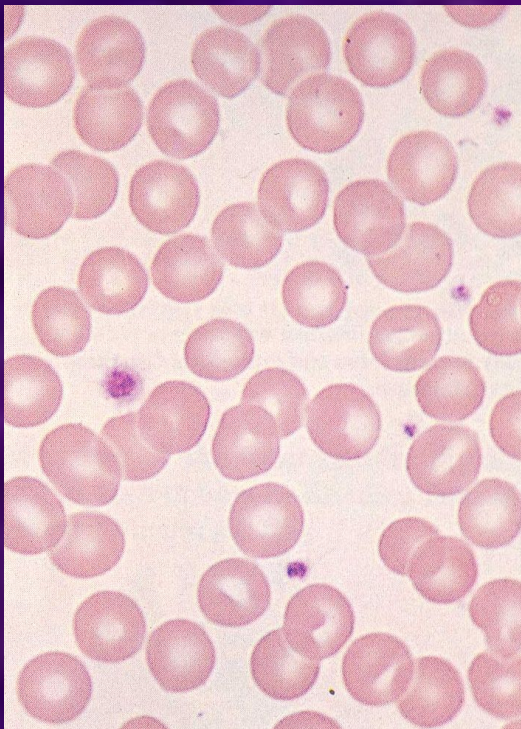
Критерии диагностики ГБН

- Rh(-) кровь у матери и Rh(+) у ребенка
- 0(I) группа крови у матери и A(II) или B(III) у ребенка
- Несовместимость по редким факторам
- Положительная прямая проба Кумбса
- Желтуха появляется в первые 24 часа после рождения; нарастает в течение первых 3-5 дней жизни; кожные покровы имеют лимонный оттенок (желтуха на бледном фоне)

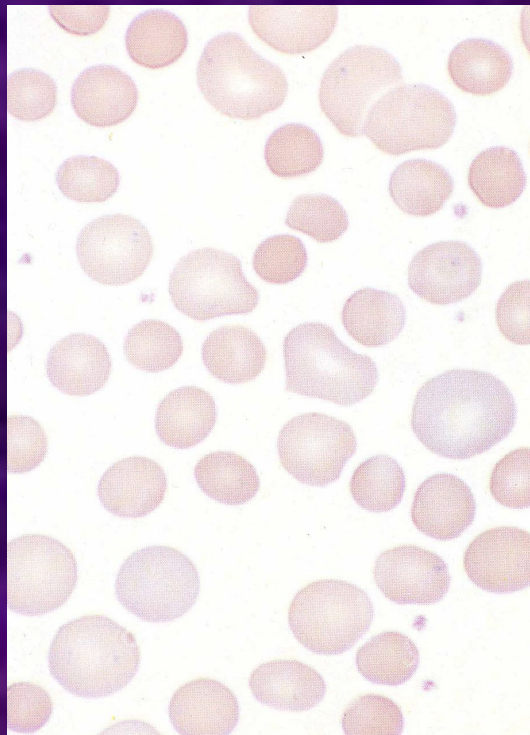
- **Увеличение размеров печени и селезенки**
- **Концентрация билирубина и гемоглобина в пуповинной крови зависят от формы и тяжести заболевания**
- **Почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни выше 5,1 мкмоль/л/час, максимальная концентрация общего билирубина более 256 мкмоль/л у доношенных и свыше 171 мкмоль/л у недоношенных;**
- **Относительная доля прямой фракции - менее 20%;**
- **Снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и повышение количества ретикулоцитов в клинических анализах крови в течение 1-й недели жизни**

Для наследственных гемолитических анемий характерно отсроченное (после 24 часов жизни) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков, а также изменение **формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови, нарушение их осмотической стойкости (наследственный микросфероцитоз).**

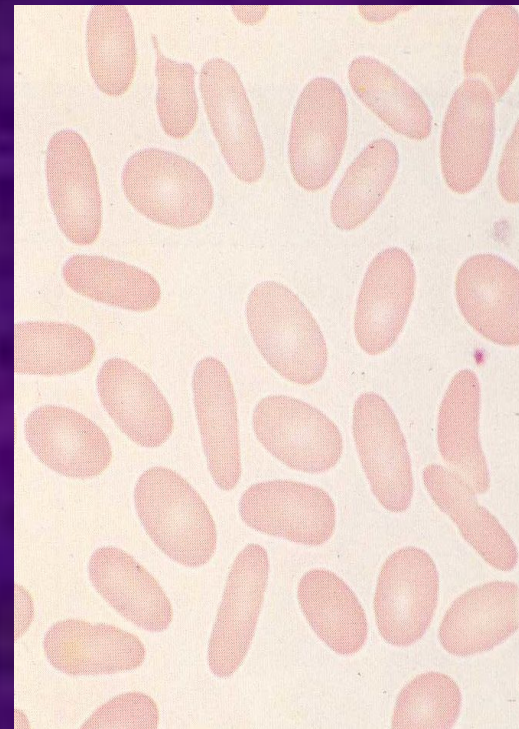
Нормальные эритроциты



Микросфероциты



Овалоциты



**Имеются лишь три метода
лечения гипербилирубинемии
новорожденных,
эффективность которых
ДОКАЗАНА:**

- **Фототерапия**
- **Заменное переливание крови**
- **Применение внутривенного
иммуноглобулина**

Показания к терапии:

**В первые 12 час. жизни
немедленное ЗПК:**

- **уровень пуповинного билирубина более 100 мкмоль/л**
- **гемоглобин пуповинной крови менее 120 г/л**
- **почасовой прирост билирубина свыше 8,5 мкмоль/л в час за 4-6 часов**

Показания к терапии:

Позже 12-24 часа жизни:

- Показанием для назначения терапии служит абсолютный уровень билирубина независимо от возраста ребенка.
- Необходимо помнить, что желтуха может быть обусловлена основным заболеванием (инфекция) — поиск причины
- Симптомы ядерной желтухи являются облигатным показанием для проведения ОЗПК независимо от уровня билирубина

Показания к фототерапии у недоношенных

- **при достижении уровня билирубина, равного 10% от массы тела (в граммах) + 50 мкмоль/л**
- **дети с массой тела менее 1000г: фототерапия при уровне билирубина выше 150 мкмоль/л**
- **при повышенном риске развития ядерной желтухи граница фототерапии снижается на 50 мкмоль/л**

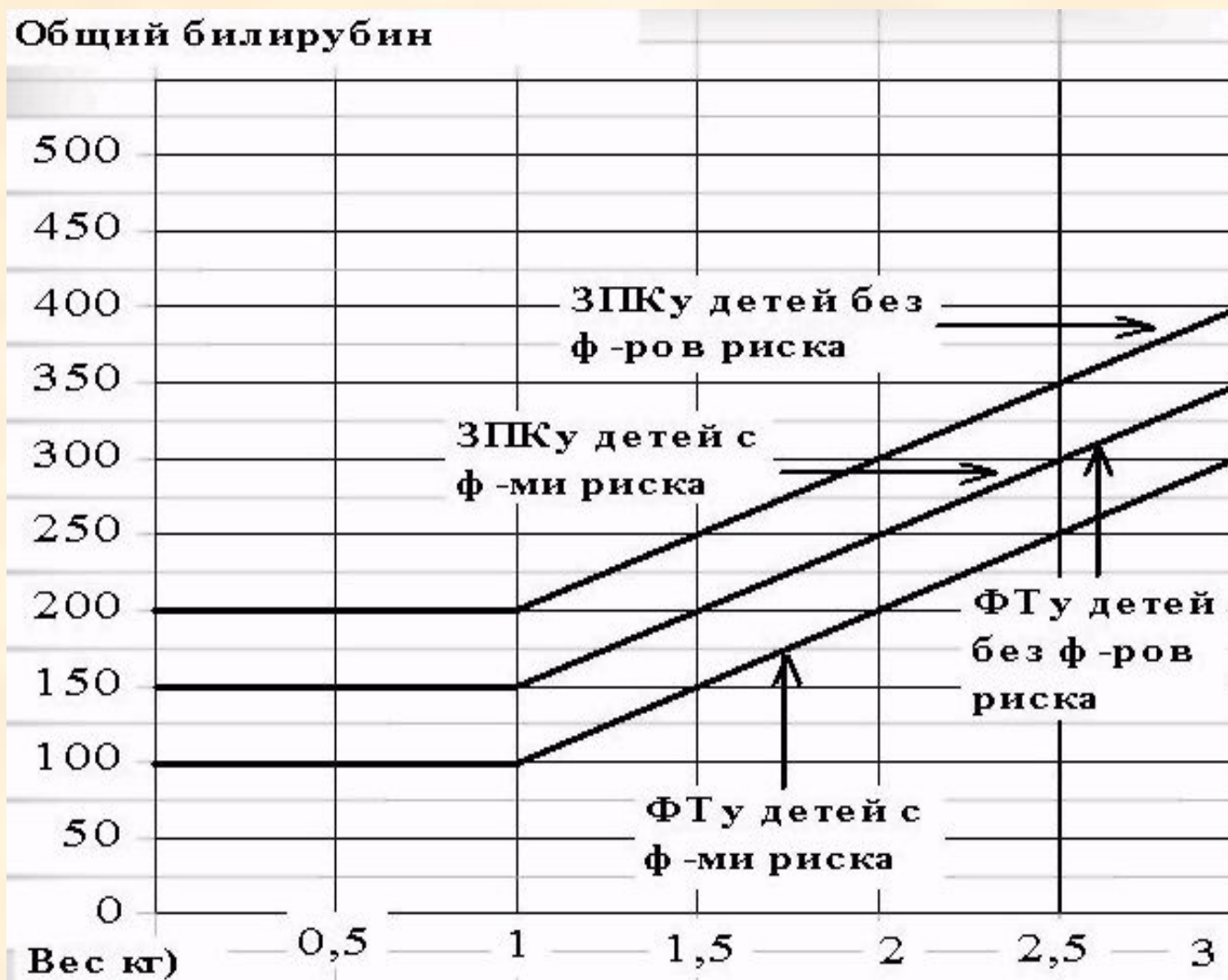
Факторы риска развития ядерной желтухи:

- **незрелость**
- **гемолиз**
- **манифестная форма сепсиса**
- **приступы апное**
- **гипоксия**
- **гипопротеинемия**
- **гипогликемия**
- **гипотермия**
- **некоторые медикаменты (дигоксин, диазепам, фуросемид)**

Показания к фототерапии у недоношенных

- **Необходимо воздерживаться от проведения ФТ при холестатической желтухе (прямой билирубин > 20%): опасность развития синдрома «бронзового ребенка»**
- **Не проводить фототерапию при билирубине ниже 100 мкмоль/л - эффект отсутствует**
- **Граница ЗПК: граница фототерапии + 50 мкмоль/л**

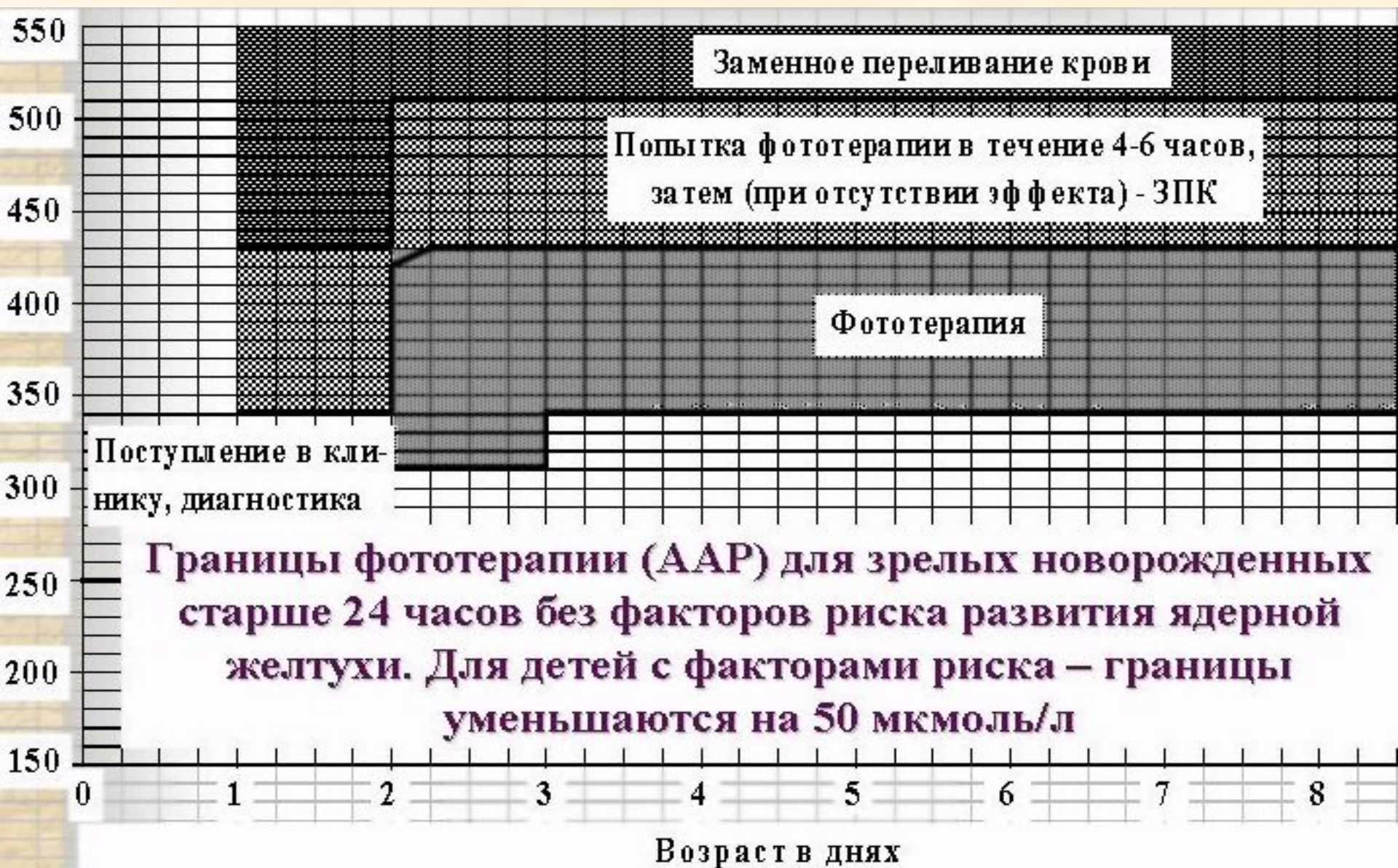
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ СТАРШЕ 24 ЧАСОВ (Versmold H., 2002)



ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ

- **если в первые 48 часов жизни уровень билирубина достигает 260 мкмоль/л, то необходимо подумать о наличии у ребенка какого-либо заболевания и обследовать его**
- **на 3 день жизни ФТ проводится при уровне билирубина 310 мкмоль/л и выше, с 4-го дня жизни - свыше 340 мкмоль/л**
- **если, несмотря на проводимую ФТ в течение 4-6 часов, общий билирубин свыше 430 мкмоль/л, то проводится ЗПК**
- **если уровень общего билирубина выше 510 мкмоль/л, то ЗПК проводится в любом случае**

Границы ФТ и ЗПК для доношенных детей



ФОТОТЕРАПИЯ

- расстояние от лампы до ребенка должно быть минимальным
- необходимо облучать максимально большую поверхность тела
- инкубатор накрыть пеленкой – отражение
- контроль уровня билирубина - через 4 часа после начала ФТ, при критических значениях билирубина контроль проводится и во время фототерапии
- во время проведения фототерапии объем вводимой жидкости увеличить на 1 мл/кг/час, глаза надежно закрыть повязкой
- ФТ продолжать непрерывно в зависимости от уровня билирубина в течение 4-6-(8) часов

Цель фототерапии -
предотвратить операцию
заменного переливания крови

**Побочные эффекты
фототерапии:**

- повышенная потеря жидкости
- учащенный и разжиженный стул
- перегрев
- синдром «бронзового ребенка»

Эффективная фототерапия

**снижение уровня билирубина
на 17-34 мкмоль/л через 4-6
часов**

ОСЛОЖНЕНИЯ ОЗПК

- **Тромбоцитопения**
- **Тромбоз воротной вены**
- **Язвенно-некротический энтероколит**
- **Инфекции**
- **Нарушения электролитного обмена**

- **ААР рекомендует введение иммуноглобулина у детей с ГБН, если уровень билирубина нарастает и на 30-50 мкмоль/л ниже уровня ЗПК. Доза: 0,5-1 г/кг в течение 2 часов. При необходимости – повторное введение через 12 часов**
- **Инфузия альбумина в дозе 1 г/кг в течение 1-4 часов до ОЗПК позволяет повысить эффективность операции на 20-30%**

Неэффективные и потенциально опасные методы лечения непрямой гипербилирубинемии, которые следует исключить из клинической практики:

- **Излишне частое использование инфузионной терапии**
- **Назначение фенобарбитала**
- **Использование «гепатопротекторов»**
- **Назначение дополнительного питья детям, находящимся на грудном вскармливании, не имеющим патологической потери массы и не получающим фототерапии**

- **Эффективность активированного угля показана только в эксперименте на мышах. Эффективность препарата у детей не исследовалась**
- **У крыс фенобарбитал угнетает оксидативный метаболизм билирубина в нервных клетках, что может увеличивать его нейротоксичность**

Благодарим за внимание

