

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Доцент кафедры госпитальной
педиатрии, к.м.н. Роголёва Т.Е.

Особенности билирубинового обмена

Повышенное образование билирубина

- короткая продолжительность жизни эритроцитов
- неэффективный эритропоэз
- образование билирубина из неэритроцитарных источников (миоглобин, печеночный цитохром и др.)

Особенности билирубинового обмена

Пониженная функциональная способность печени

- снижен захват непрямого билирубина гепатоцитами
- низкая активность глюкуронилтрансферазы
- низкая способность к экскреции билирубина из гепатоцита

Особенности билирубинового обмена

Повышенное поступление билирубина из
кишечника в кровь

- высокая активность β -глюкуронидазы в стенке кишечника
- функционирование венозного протока
- стерильность кишечника и слабая редукция желчных пигментов

Физиологическая желтуха

- Концентрация билирубина в пуповинной крови 26-34 мкмоль/л
- Желтуха появляется на 2-3 день жизни, нарастает в течение 1-2 суток, угасает к концу первой недели, исчезает к 10-14 дню жизни у доношенных, к 14-21 дню - у недоношенных
- Максимальная величина непрямого билирубина не выше 256 мкмоль/л у доношенных, не более 170 мкмоль/л у недоношенных

Патологическая гипербилирубинемия

- Раннее (до 24 часов жизни) или позднее (на 2 неделе) появление, длительное сохранение (более 3-х недель), «волнообразное» течение желтухи
- Бледность кожных покровов или зеленоватый оттенок
- Ухудшение общего состояния ребенка
- 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)
- Увеличение прямой фракции билирубина

Причины патологической гипербилирубинемии

- Гиперпродукция билирубина за счет гемолиза эритроцитов - гемолитические желтухи
- Нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах – печеночные (конъюгационные) желтухи
- Сочетанное нарушение конъюгации и экскреции – печеночные желтухи
- Нарушение экскреции билирубина в кишечник – механические желтухи

Гемолитические желтухи

- Несовместимость крови матери и ребенка по Rh-фактору, по ABO-системе (ГБН)
- Аномалии мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия Минковского-Шоффара, дефицит фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы)
- Дефекты строения и синтеза гемоглобина (альфа и бета-таласемии)
- Некоторые лекарственные препараты (высокие дозы викасола)
- Инфекционные заболевания
- Кровоизлияния (ВЧК, кефалогематома), полицитемия

Гемолитические желтухи

- Билирубин повышен за счёт непрямого, затянувшаяся желтуха
- Увеличена селезёнка
- Анемия гипохромная
- Ретикулоцитоз
- Альбумины, АСТ, АЛТ – в норме
- Моча светлая, с несколько повышенным уровнем уробилина, желчных пигментов нет
- Кал окрашен

Наследственные гемолитические желтухи

- Отсроченное (после 24 часов жизни) появление вышеперечисленных клинических и лабораторных признаков
- Изменение формы и размеров эритроцитов при морфологическом исследовании мазка крови
- Нарушение осмотической стойкости в динамике

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН)

Причина - иммунологический конфликт
вследствие несовместимости плода и
матери по эритроцитарным антигенам

Резус (-) мать и резус (+) плод или I группа
крови у матери, II или III - у ребенка

Этиология ГБН

Система «резус» состоит из 6 основных АГ, синтез которых определяют 3 пары генов (Cc, Dd, Ee)

Резус (+) эритроциты содержат D фактор, а резус (–) его не имеют, хотя в них практически всегда присутствуют другие антигены системы «резус»

- D–антиген появляется у эмбриона на 5-6 неделе, возможна сенсibilизация даже при абортах на ранних сроках
- Фетальные эритроциты обнаруживаются в кровотоке матери на 16-18 неделе беременности
- Наибольшее количество эритроцитов плода попадает к матери в интранатальном периоде

Патогенез ГБН

- Резус (+) фактор запускает иммунный ответ
- Сначала В-лимфоцитами синтезируется Ig M, которые через плаценту не проходит, а затем Ig G
- Процесс длительный и ребенок от первой беременности рождается без ГБН

Патогенез ГБН

- У матери сохраняются Т-лимфоциты памяти
- При повторной беременности АТ матери попадают в кровь плода
- Гемолиз эритроцитов
- Повышение уровня непрямого билирубина
- Тканевая гипоксия

Классификация ГБН

- Вид конфликта (система резус, АВО, редкие факторы)

Клинические формы:

- внутриутробная смерть плода с мацерацией
- отёчная
- желтушная
- анемическая
- Степень тяжести при желтушной и анемической форме (лёгкая, средней тяжести, тяжёлая)

Осложнения:

- билирубиновая энцефалопатия;
- геморрагический синдром;
- синдром «сгущение желчи»;
- обменные нарушения;
- поражения печени, сердца и т.д.

Гемолитическая болезнь

- Клинические критерии (желтушная форма):
- Желтуха появляется в первые 24 часа после рождения (обычно – первые 12 часов)
- Кожные покровы имеют лимонный оттенок
- Общее состояние ребенка зависит от степени гипербилирубинемии (от удовлетворительного до тяжелого)
- Увеличение размеров печени и селезенки
- Обычно - нормальная окраска кала и мочи

Гемолитическая болезнь

Лабораторные критерии (желтушная форма):

- Повышен билирубин в пуповинной крови
- Концентрация общего билирубина на 3 сутки в крови: > 256 мкмоль/л у доношенных, > 171 мкмоль/л у недоношенных
- Общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции
- Снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов
- Повышение ретикулоцитов
- (+) проба Кумбса

Степени тяжести ГБН

- Легкая форма. Снижением гемоглобина в пуповинной крови (не ниже 140 г/л), повышением билирубина в пуповинной крови (до 68 мкмоль/л)
- Среднетяжелая форма. Снижением гемоглобина пуповинной крови менее 140 г/л, повышением билирубина более 68 мкмоль/л, пастозность подкожно-жировой клетчатки, увеличение печени и селезенки
- Тяжелая форма. Снижение гемоглобина (менее 100 г/л), повышение билирубина в пуповинной крови (более 85 мкмоль/л), генерализованные отеки, гепатоспленомегалия

Отёчная форма

- В анамнезе у матери выкидыш, мертворождение, повторные аборты.
- На УЗИ характерно положение плода – поза Будды
- Резко увеличена масса плаценты из-за отёка (до 1/3 от массы плода или даже равна ей)
- Беременность осложняется тяжёлым гестозом, преэклампсией, эклампсией

Отёчная форма

- При рождении – резкая бледность кожи
- Асцит, анасарка, общий отёк
- Резко увеличен живот (бочкообразный)
- Гепатоспленомегалия
- Нарушение гемодинамики, дыхательная недостаточность
- Геморрагический синдром
- Олигурия

Анемическая форма

- Анемия в конце 1- на 2 неделе жизни с ретикулоцитозом
- Бледность кожи, вялое сосание, плохая прибавка в весе
- Может быть гепатоспленомегалия
- Одышка и тахикардия
- Уровень билирубина - N или немного повышен

Билирубиновая энцефалопатия

- Прогрессивное повышение концентрации НБ в крови в ряде случаев сопровождается его проникновением через ГЭБ и накоплением в нейронах головного мозга (преимущественно в его подкорковых образованиях, в первую очередь - ядрах мозга)
- Билирубин в клетках блокирует дыхательные ферменты митохондрий, тормозит реакции с участием аденилатциклазы и К-На-АТФ-азы, нарушает функциональное состояние мембраны клетки и приводит к гибели нейронов

Билирубиновая энцефалопатия

- Билирубиновая интоксикация
- Классические признаки ядерной желтухи
- Фаза ложного благополучия
- Период формирования неврологических осложнений

Мозг чувствителен к НБ:

- снижено содержание лигандинна – специфического белка, связывающего НБ в цитоплазме
- очень низкая активность билирубиноксигеназной системы, окисляющей НБ и делающей его нетоксичным
- большее содержание ганглиозидов и сфингомиелина, имеющего повышенное сродство к НБ
- повышенная проницаемость капилляров мозга и сниженная способность очищения ликвора от билирубина

Факторы риска нейротоксичности непрямого билирубина:

Повышенная проницаемость ГЭБ:

- гиперосмолярность плазмы (гипергликемия, введение гиперосмолярных растворов)
- ацидоз, нейроинфекции
- ВЧК, судороги, артериальная гипертензия

Повышенная чувствительность нейронов к токсическому действию НБ:

- недоношенность
- тяжёлая асфиксия
- гипотермия
- гипогликемия
- анемия

Факторы риска нейротоксичности НБ:

Сниженная способность альбумина прочно связывать НБ:

- недоношенность
- гипоальбуминемия
- ацидоз
- инфекции
- конкуренция за альбумин (лекарственные препараты)

Диагностика ГБН

- Определение титра А/т у беременной
- При уровне 1:16 – 1:32 и более – показано в 26-28 недель амниоцентез и определение билирубиноподобных веществ в околоплодных водах
- Группа крови и Rh фактор
- О/а крови с подсчётом ретикулоцитов
- Концентрация билирубина
- Проба Кумбса

Современные принципы профилактики и лечения

- Оптимальные условия для адаптации ребенка
- Адекватное вскармливание
- Обеспечение достаточным количеством жидкости, профилактика метаболических нарушений
- Стандартные ИГВВ – 0,5 – 1 гр/кг. (средние 800 мг/кг)- конкурирует с анти -Д-сенсibilизированными эритроцитами, предотвращают гемолиз, блокирует макрофагальную систему
- Очистительная клизма– в первые 2 часа

Современные принципы профилактики и лечения

- Фототерапия
- В основе лежит способность молекул билирубина под воздействием световой энергии изменять химическую структуру
- Используются люминисцентные лампы синего света, «матрасики» и «фотоодеяла»

Фототерапия

- ребенок помещается в кувез или кроватку с подогревом полностью обнаженным
- глаза ребенка и половые органы должны быть защищены
- каждые 1-2 часа фототерапии менять положение ребенка
- каждые 2 часа измерять температуру тела ребенка



03.03.2009



03.03.2009



Побочные эффекты ФТ

- Возрастают неощутимые потери воды
- Диарея с зелёным стулом
- Транзиторная сыпь на коже
- Синдром угнетения ЦНС
- Синдром «бронзового» ребёнка
- Тромбоцитопения у недоношенных
- Функционирующий артериальный проток у недоношенных детей
- Транзиторный дефицит витамина В2

Операция ЗПК

Показания

- Билирубин пуповинной крови более 68 мкмоль/л
- Почасовой прирост билирубина более 6,8 мколь/л
- Уровень билирубина более 340 мколь/л
- Отёчная форма ГБН

Операция ЗПК проводится с заменой 2 - х объемов циркулирующей крови ребенка (160-180 мл/кг)

Операция ЗПК

- При резус - конфликте используется одногруппная резус – отрицательная эритромаасса и одногруппная плазма в соотношении 2:1
- При несовместимости по групповым факторам используется эритроцитарная масса 0(1) группы соответственно резус-принадлежности ребенка и плазма IV группы в соотношении 2:1
- При несовместимости и по резус-фактору и по группе крови используется эритромаасса 0(1) группы резус - отрицательная и плазма группы IV в соотношении 2:1

Лечение синдрома холестаза

- Урсофальк – урсодезоксихолевая кислота-желчегонный препарат – 10–20 мг/кг/сутки
- Ферменты – креон – 1 тыс. ЕД/кг/сутки
- Физиотерапия – электрофорез с сернокислой магнезией

Конъюгационные желтухи

- Недоношенные
- Диабетическая фетопатия
- Наследственные заболевания: семейная транзиторная гипербилирубинемия Ариаса-Люцея-Дрискола, синдром Криглера - Наджара, синдром Жильбера

Конъюгационные желтухи

Клинические критерии:

- Появляются обычно не ранее 24 часов после рождения
- Продолжают нарастать после 4-х суток жизни
- Не угасают до конца 3-й недели жизни
- Кожные покровы имеют оранжевый оттенок
- Общее состояние ребенка обычно удовлетворительное, при выраженной гипербилирубинемии может ухудшаться
- Нет увеличения размеров печени и селезенки
- Обычная окраска кала и мочи

Конъюгационные желтухи

Лабораторные критерии:

- Концентрация билирубина в пуповинной крови не повышена
- Максимальная концентрация общего билирубина на 3 – 4 сутки в крови > 256 мкмоль/л у доношенных и > 171 мкмоль/л у недоношенных
- Общий билирубин крови повышается за счет непрямой фракции
- Относительная доля прямой фракции составляет менее 10%
- Нормальные значения гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в клинических анализах крови

Желтуха Кригглера – Наджара

- Наследственная энзимопатия, обусловленная дефицитом ГТФ
- Желтуха появляется в первые дни жизни, неуклонно нарастает, гипербилирубинемия очень высокая, за счёт НБ, развивается ядерная желтуха
- Состояние очень тяжёлое, дети часто погибают в младенческом возрасте
- Усиленного гемолиза эритроцитов нет, функциональные пробы печени – норма

Печеночные желтухи

- Желтуха Дубина-Джонсона, Ротора
- Избыток гормонов (желтуха от материнского молока)
- Инфекционные поражения печени
- Токсические поражения печени
- Полное парентеральное питание
- Гипотиреоз, галактоземия

Желтуха от материнского молока

- Возможные причины: избыток прегнандиола в молоке матери, который снижает активность глюкоронилтрансферазы в печени ребёнка
- Желтуха выражена
- Общее состояние не нарушено
- Признаков гемолиза нет
- Печень, селезёнка не увеличены

Инфекционные поражения печени (гепатиты)

- Раннее появление и волнообразный характер желтухи
- Ухудшение общего состояния
- Увеличение печени и селезенки
- Геморрагический синдром
- Непостоянная ахолия стула, темно-желтая моча
- Повышение прямой фракции билирубина $> 20\%$
- Повышение ЩФ, холестерина, желчных кислот, АЛТ, АСТ
- Нарушение синтетической функции печени (снижение концентраций альбумина, фибриногена)

Механические желтухи

- Атрезия внепеченочных желчных протоков
- Кисты, сдавление общего желчного протока опухолями и другими объемными образованиями
- Гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков
- Муковисцидоз
- Хромосомные заболевания - трисомии 13,18,21 пар хромосом

Механические желтухи

- Желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком
- Увеличение и уплотнение печени, реже - селезенки
- Темная моча, обесцвеченный стул
- Высокий уровень прямого билирубина, повышение холестерина, ЩФ, желчных кислот
- Умеренное повышение АЛТ, АСТ
- Отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальное содержание альбумина, фибриногена)
- При длительности холестаза более 1,5-2 недель нарушение всасывания в ЖКТ жиров и жирорастворимых витаминов: плохая прибавки массы, кровотечения из ЖКТ

Спасибо за внимание !

