

Желтухи новорожденных. Гемолитическая болезнь новорожденных.

Доцент кафедры детских болезней № 2,
к.м.н. Прокопцева Н.Л.

Цель лекции

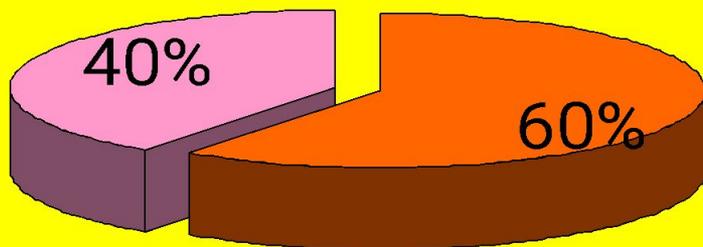
- Осветить особенности клиники и патогенеза основных неонатальных желтух,
- Привести доказательные критерии и факторы риска билирубиновой энцефалопатии,
- Ознакомить с терапевтической тактикой отдельных неонатальных желтух.

План лекции

- Этапы обмена билирубина.
- Особенности обмена билирубина в перинатальном периоде.
- Понятие о физиологической и патологических желтухах.
- Классификация неонатальных желтух.
- Этиология, патогенез, клиника отдельных неонатальных желтух.
- Этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика ГБН.

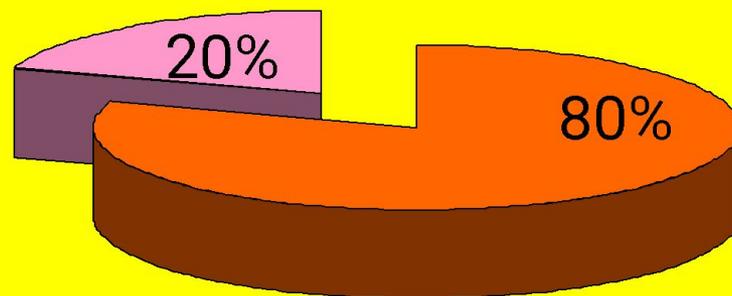
Актуальность проблемы

доношенные
 новорожденные



■ желтуха
■ нет желтухи

недоношенные
 новорожденные



■ желтуха
■ нет желтухи

- высокая частота встречаемости неонатальных желтух;
- в ряде случаев неонатальные желтухи требуют срочных лечебных мероприятий (билирубин - нейротоксический яд, может вызывать билирубиновую энцефалопатию).

Этапы обмена билирубина



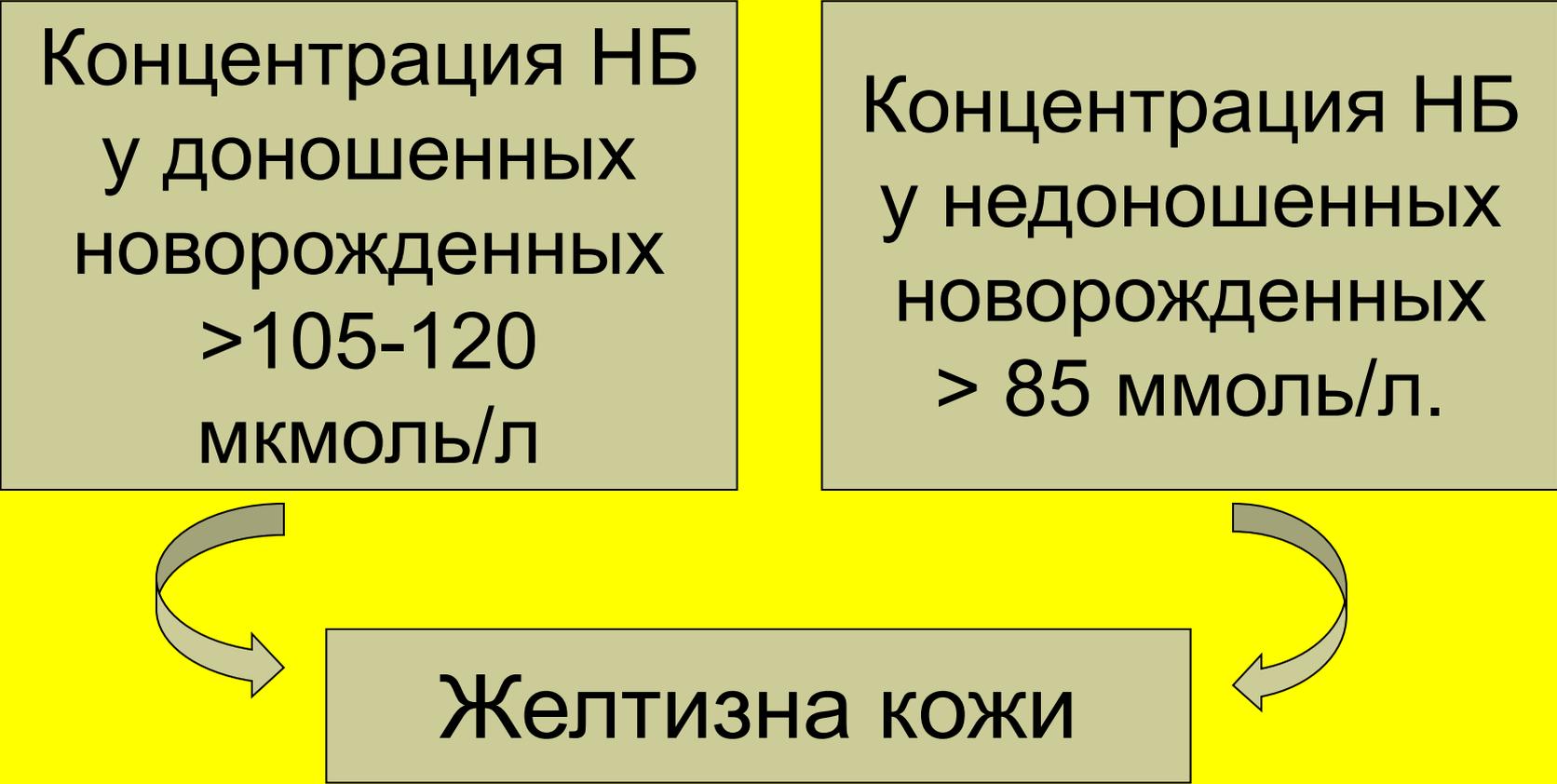
Особенности обмена билирубина в перинатальном периоде

- Скорость образования билирубина у новорожденного в 2,5 раза больше, чем у детей старше первого месяца жизни.
- Ферментная система печени плода тормозится гормонами матери. После рождения ребенка, тормозное влияние гормонов матери на его печень прекращается, активность печеночной глюкуронилтрансферазной системы нарастает в течение 3-5 дней.
- Узость желчных капилляров и уменьшенное их количество по сравнению со старшими детьми (возможен холестаз).
- В кишечнике в первые дни жизни: дефицит кишечной флоры, приводит к задержке образования стеркобилина.

Гипербилирубинемия – у 100% новорожденных
Желтуха – у 60-70% новорожденных

Концентрация НБ
у доношенных
новорожденных
>105-120
мкмоль/л

Концентрация НБ
у недоношенных
новорожденных
> 85 ммоль/л.



Желтизна кожи

Физиологическая (транзиторная) желтуха

- Увеличение уровня билирубина идет за счет его непрямой фракции,
- желтизна кожи появляется на 2-3 сутки, достигает максимума на 3-5 сутки.
- Нормальной считают концентрацию билирубина в пуповинной крови, равной 26-34 мкмоль/л.
- Скорость нарастания уровня билирубина в первые дни жизни здорового новорожденного составляет 1,7-2,6 мкмоль/л/час.
- При физиологической желтухе состояние ребенка остается удовлетворительным.

Отличия патологических гипербилирубинемий от физиологической желтухи

- проявление желтухи при рождении, появление ее в первые сутки или на 2-й неделе жизни;
- волнообразное течение;
- длительность > недели у доношенных и > 2 недель у недоношенных;
- наличие бледности кожных покровов, их зеленоватого оттенка или гепатоспленомегалии,
- ухудшение общего состояния ребенка на фоне прогрессирующего нарастания желтухи,
- темный цвет мочи или обесцвеченный стул,
- снижение уровня гемоглобина, высокий ретикулоцитоз, избыток сфероцитов, наличие ядерных эритроидных форм,
- темп прироста НБ более 3,4 мкмоль/л в час или 85 мкмоль/л/сут;
- уровень НБ в сыворотке пуповинной крови более 60 мкмоль/л,
- увеличение концентрации общего билирубина в крови в первые 12 часов жизни более 85 мкмоль/л, на 2-е сутки жизни – более 171 мкмоль/л, в любые сутки жизни более 221 мкмоль/л,
- увеличение прямой фракции билирубина в крови более 25 мкмоль/л.

Классификация желтух по патогенезу:

- **гемолитические желтухи** - возникающие в результате повышенной продукции билирубина за счет гемолиза эритроцитов,
- **конъюгационные желтухи** - обусловленные пониженной конъюгацией билирубина в гепатоцитах,
- **механические желтухи** - вызванные нарушением экскреции билирубина в кишечник,
- **печеночные желтухи** - желтухи смешанного генеза с нарушением конъюгации и экскреции билирубина.

Гемолитические желтухи

- ГБН,
- Наследственные гемолитические анемии (эритроцитарные мембранопатии, эритроцитарные энзимодефициты, гемоглобинопатии),
- Лекарственный гемолиз,
- Повышенный распад эритроцитов в местах кровоизлияний, при полицитемии, синдроме заглоченной крови.

Общим для всех этих желтух является непрямая гипербилирубинемия.

Конъюгационные желтухи

- Семейные гипербилирубинемии (болезнь Жильбера, синдромы Криглера-Найяра, Люцея -Дрискола) – нарушается конъюгация билирубина из-за врожденной недостаточности ферментных систем печени
- Желтухи грудного вскармливания - тормозится активность глюкуронилтрансферазы получаемыми из молока матери метаболитами типа прегнандиола.
- Симптоматические желтухи при гипотиреозе, диабетической фетопатии, пилоростенозе и др. возникают из-за транзиторной неспособности печени к связыванию билирубина вследствие гипогликемии

Признаки конъюгационных желтух:

- появление обычно не ранее 24 часов после рождения,
- оранжевый оттенок кожных покровов,
- отсутствие анемии, спленомегалии,
- повышение общего билирубина крови за счет непрямой фракции, относительная доля прямой фракции менее 10%,
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов.

Механические желтухи

- Атрезии вне- и внутрипеченочных желчных ходов.
- Симптоматические холестазаы при наследственных болезнях (муковисцидозе, дефиците α -1-антитрипсина, болезни Ниманна-Пика и др.).
- Транзиторный неонатальный холестаз.
- Стеноз общего желчного протока или его киста.
- Желчные камни, желчные пробки общего желчного протока.
- Сдавление желчных ходов опухолями и другими образованиями.

Клинические особенности механических желтух:

- Желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком,
- Увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки,
- Темная моча, обесцвеченный стул,
- Высокий уровень ПБ (более 15-20% от общего уровня билирубина крови),
- Повышение маркеров холестаза (холестерина, бета-ЛП, желчных кислот (ЖК), гама-глутаминтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфотазы (ЩФ).
- Отсроченное, умеренное повышение АЛТ, АСТ,
- Отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, ПТИ > 80%),
- При длительности холестаза более 1,5-2 недель – последствия нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (плохая прибавка массы, нейро-мышечные расстройства, кровотечения).

Печеночные желтухи

- Инфекционные гепатиты - являются обычно одним из проявлений генерализованной инфекции (вирусы гепатита В, С, редко А, ЦМВ, вирус краснухи, бактерии (листерии, возбудители сифилиса, туберкулеза)),
- Токсические гепатиты могут возникнуть при отравлении некоторыми лекарственными препаратами (эритромицин, линкомицин, клавулановая кислота, ампициллин, гентамицин, цефалоспорины 1 поколения, тиенам, лазикс, антиконвульсанты, нейрорептики).
- Метаболические причины поражения печени (при галактоземии, фруктоземии, тирозинемии, неонатальном гемохроматозе, митохондриальных болезнях и др.)

Клинические особенности печеночных желтух:

- Раннее появление желтухи и волнообразный характер желтухи,
- Увеличение печени и селезенки,
- Раннее появление геморрагического синдрома
- Непостоянный характер ахолии стула,
- Темно-желтая моча,
- Биохимический синдром холестаза (повышение прямой фракции билирубина $> 20\%$, ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-ЛП, желчных кислот).
- Выраженное повышение АЛТ и АСТ (отношение АЛТ/АСТ > 1).
- Нарушение синтетической функции печени (снижение концентрации альбумина, фибриногена, ПТИ $\ll 80\%$)
- Визуализация желчного пузыря при УЗИ.

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) —

- заболевание обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови плода и крови матери по эритроцитарным антигенам.



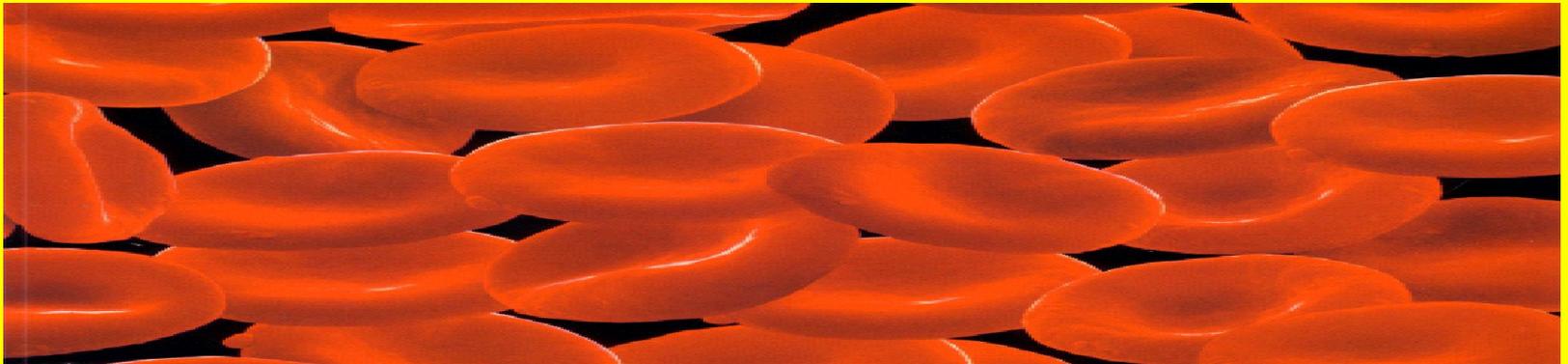
**Заболеваемость
ГБН – 0,6%**

**Смертность
от ГБН – 2,6%**

Антигенная система резус

состоит из 6 основных антигенов:

C	-	c
E	-	e
D	-	d



Резус конфликт возникает в случае беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом

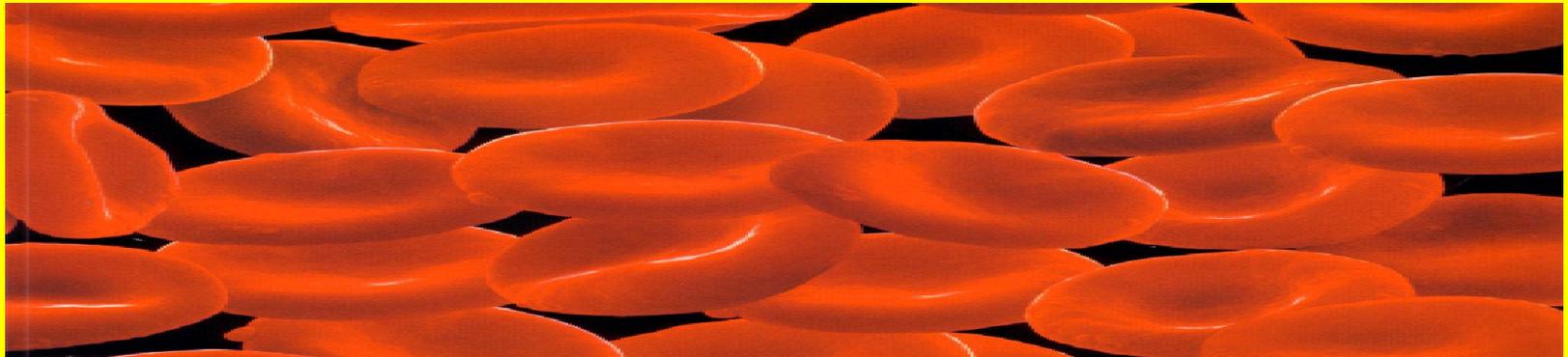
Несовместимость по антигенной системе АВ0

Мать

- I группа 0 (α, β)
- II группа A (β)
- III группа B (α)
- IV группа АВ (0)

Ребенок

- I группа 0 (α, β)
- II группа A (β)
- III группа B (α)
- IV группа АВ (0)



Патогенез ГБН

проникновение в кровотоки матери эритроцитов плода, содержащих антиген, отсутствующий у матери

синтез соответствующих антител в организме матери

проникновение антител через плаценту к плоду

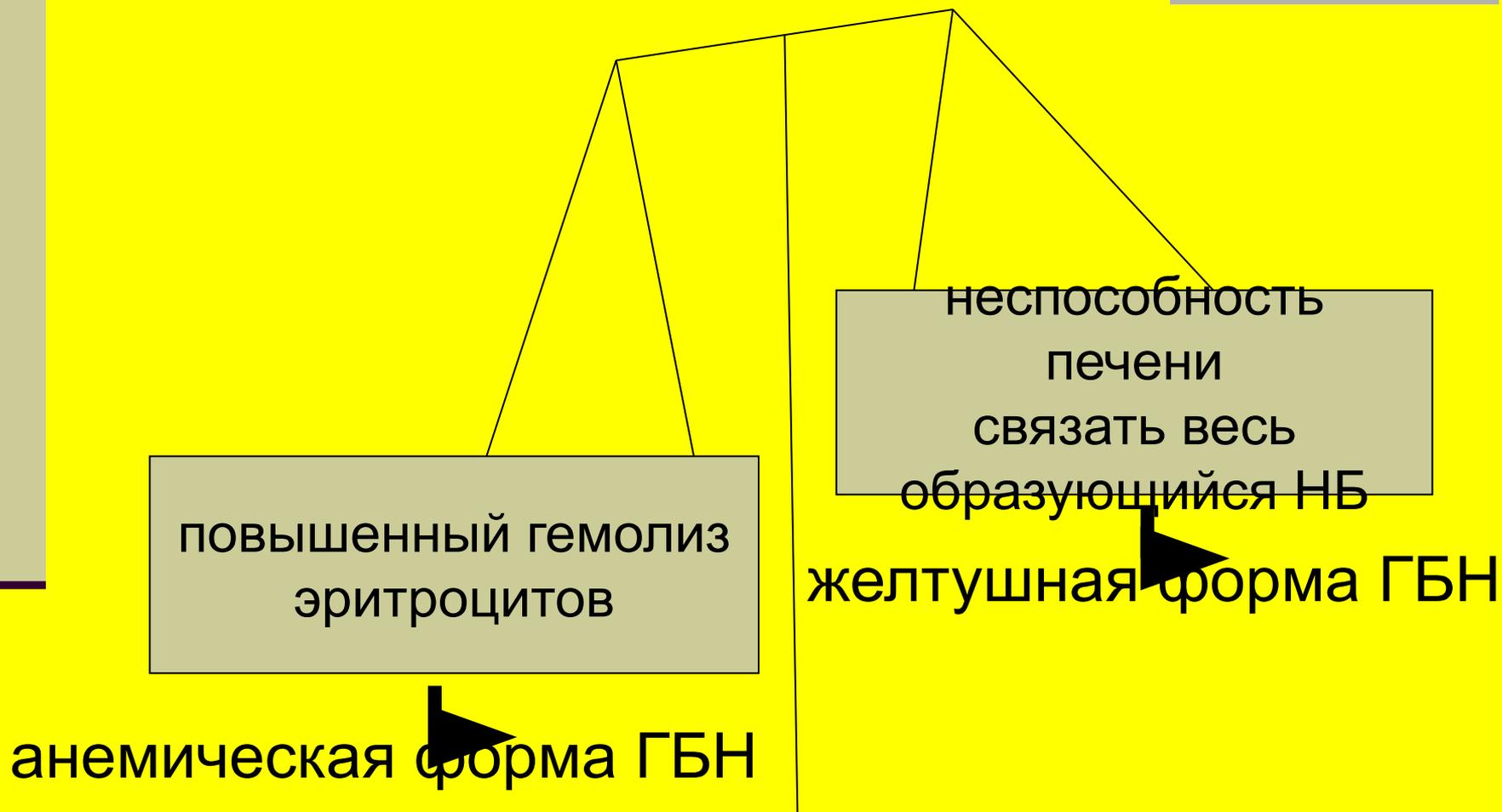
агглютинация эритроцитов плода

разрушение эритроцитов с выделением в кровотоки свободного гемоглобина и образование из него НБ

изменение под влиянием НБ процессов клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования и транспорт некоторых электролитов

нарушение нормальной жизнедеятельности клеток и их некроз

Основные звенья патогенеза ГБН



Фазы течения ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии) :

- **Доминирование признаков билирубиновой интоксикации** (первые 2 дня жизни) – угнетение ЦНС, снижение спонтанной двигательной активности, мышечная гипотония, ослабление сосательного рефлекса, появление апноэ, приступы асфиксии.
- **Появление классических признаков ядерной желтухи** (середина первой недели жизни) – гипертонус, повышение t° , запрокидывание головы назад, напряжение затылочных мышц, опистотонус, пронзительный «мозговой» крик, с-м «заходящего солнца», спазм взора. В тяжелых случаях - брадикардия, брадипноэ.
- **Период ложного благополучия** и исчезновения спастичности (начиная со второй недели жизни).
- **Период формирования неврологических осложнений** (начинается в конце периода новорожденности): параличи, парезы, задержка психического развития, дефект слуха, глазодвигательные и вестибулярные расстройства, формирование ДЦП.

Классификация ГБН

- **вид конфликта** (резус -, АВ0-, другие антигенные системы);
- **клиническая форма** (внутриутробная смерть плода с мацерацией, отечная, желтушная, анемическая);
- **степень тяжести** при желтушной и анемической формах (легкая, средней тяжести и тяжелая);
- **осложнения** (билирубиновая энцефалопатия - ядерная желтуха, другие неврологические расстройства; геморрагический или отечный синдром, поражения печени, сердца, почек, надпочечников, синдром «сгущения желчи», обменные нарушения - гипогликемия и др.);
- **сопутствующие заболевания и фоновые состояния** (недоношенность, ВУИ, асфиксия и др.).

Легкое течение ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечебные мероприятия
Некоторая бледность кожи, незначительная пастозность подкожно-жировой клетчатки.	Уровень гемоглобина в пуповинной крови в первые часы жизни не ниже 140 г/л, уровень НБ в пуповинной крови – менее 68 мкмоль/л.	При отсутствии каких либо осложнений, требуется лишь фототерапия.

Среднетяжелое течение ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечебные мероприятия
<p>Отчетливая бледность кожи, пастозность подкожножировой клетчатки, увеличение печени и селезенки. Желтуха в первые 5 ч жизни при Rh-конфликте или в первые 11 ч жизни при АВ0-конфликте. Нет билирубиновой интоксикации мозга</p>	<p>Концентрация гемоглобина в пуповинной крови – от 100 до 140 г/л, НБ - от 68 до 85 мкмоль/л.</p>	<p>Необходимо раннее заменное переливание крови в сочетании с интенсивной фототерапией</p>

Тяжелое течение ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели	Лечебные мероприятия
Резкая бледность кожных покровов или желтуха при рождении, генерализованные отеки, наличие симптомов билирубинового поражения мозга.	Гемоглобин в пуповинной крови менее 100 г/л, НБ более 85 мкмоль/л.	Необходимо более 2 заменных переливаний крови.

Отечная форма ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели
<p>Выраженная бледность, отечность тканей, гепатоспленомегалия, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца, расстройства дыхания, геморрагический синдром, желтуха обычно отсутствует.</p>	<p>Эр < $1,5 \cdot 10^{12}$/л, Нб < 100 г/л, нормобластоз, эритробластоз, ретикулоцитоз - до 150‰, тромбоцитопения. Лейкоцитоз с появлением миэлобластов и миэлоцитов. Гипопротеинемия (белок < 40-45 г/л). Повышение в пуповинной крови уровня как НБ, так и ПБ.</p>

Желтушная форма ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели
<p>Оттенок желтухи от шафранного до бронзового, затем – лимонного.</p> <p>Окрашивание слизистых и склер. Гепатоспленомегалия. Билирубиновая интоксикация – вялость, плохой аппетит, отказ от груди, снижение рефлексов, билирубиновая энцефалопатия.</p>	<p>Разной степени выраженности анемия, псевдолейкоцитоз за счет увеличения количества ядро-содержащих клеток эритроидного ряда (нормобластов, эритробластов), нередко тромбоцитопения, реже – лейкомоидная реакция, ретикулоцитоз (> 50 ‰).</p>

Анемическая форма ГБН

Клинические проявления	Лабораторные показатели
<p>Бледность, вялость, плохое сосание, недостаточная прибавка массы тела, гепатоспленомегалия.</p> <p>При анемической форме заболевания резко усиливается гемолиз, что может спровоцировать развитие ДВС-синдрома.</p>	<p>Анемия разной степени выраженности, нормобластоз, ретикулоцитоз, при АВ0-конфликте – сфероцитоз. Уровень билирубина обычно нормальный или умеренно повышенный за счет непрямой фракции.</p>

Течение и прогноз ГБН



Аntenатальная диагностика резус-ГБН

У всех женщин с R(-)-кровью за время беременности не менее 3 раз исследуют наличие и уровень антирезусных антител:

- при постановке на учет в женскую консультацию,
- в 18-20 недель беременности
- перед родами.

Более оптимально в III триместре беременности производить исследования каждые 4 недели.

Если титр резус-антител $\geq 1:16 - 1:32$, то в 26-28 недель проводят амниоцентез, определяют содержание в околоплодных водах билирубиноподобных веществ и решают вопрос о необходимости внутриутробного ЗПК.

Постнатальная диагностика ГБН

- Сбор анамнеза
- Оценка клинической картины
- Лабораторные исследования, включающие:
 - Определение группы крови и Rh-принадлежности матери и ребенка. У всех детей Rh(-)- матерей в пуповинной крови определяют данные показатели, а также уровень билирубина,
 - Анализ периферической крови ребенка с подсчетом количества ретикулоцитов
 - Динамическое определение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка.
 - Иммунологические исследования: определение титра антител в крови и молоке матери, пробу Кумбса, пробу на индивидуальную совместимость эритроцитов ребенка и сыворотки матери.

План динамического лабораторного обследования ребенка с ГБН

- определение уровня гликемии (не менее 4 раз в сутки в первые 3-4 дня жизни),
- определение уровня НБ (не реже 2-3 раз в сутки до момента начала его снижения),
- определение уровня плазменного гемоглобина (в первые сутки и далее по показаниям),
- Определение кол-ва тромбоцитов, активности трансаминаз (хотя бы однократно) и др. исследования в зависимости от особенностей клинической картины.

Абсолютные показания к ОЗПК у доношенных новорожденных детей

- гипербилирубинемия выше 342 мкмоль/л,
- темп нарастания билирубина выше 6,8 мкмоль/л в час
- и уровень его в пуповинной крови выше 68 мкмоль/л.



Максимальные уровни общего билирубина в сыворотке крови (в мкмоль/л), являющиеся показанием для ЗПК

Масса тела при рождении (г)	Осложнения отсутствуют	Осложнения или сопутствующая патология
Менее 1250	222	171
1250-1499	257	222
1500-1999	291	257
2000-2499	308	291
2500 и более	342	308

Выбор препаратов крови для ЗПК

Общее количество препаратов крови = 2 ОЦК

ОЦК доношенного новорожденного = 80-85 мл * масса тела (кг)
недоношенного новорожден-го = 85-90 мл * масса тела (кг)

При резус-конфликте для ЗПК используются:

- однокруппная резус-отрицательная эритромаасса
- однокруппная плазма

При несовместимости по АВО-системе:

- эритроцитная масса 0(I) группы и резус-фактора соответствующего ребенку
- плазма IV группы

При одновременной несовместимости по резус- и АВО-антигенам:

- эритромаасса 0(I) группы резус-отрицательная
- плазма IV группы

Цели консервативной терапии при ГБН



- снижение образования билирубина,
- ускорение метаболизма и выведения НБ,
- снижение токсичности НБ.

Уменьшение образования билирубина

- **Стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения (в/в медленно (в течение 2 часов) в дозе 0,5-1,0 г/кг в первые часы после рождения.**
- **При необходимости повторное введение осуществляется через 12 часов от предыдущего.**

Ускорение метаболизма и выведения билирубина из организма

- **Очистительная клизма** – сразу после рождения или, не позднее первых 12 часов жизни.
- **Энтеросорбенты** – активированный уголь (0,5 г/ кг в сутки), энтеросгель (1-1,5 г/кг в сутки) и др.
- **Желчегонные препараты** (5% р-р магния сульфата или сорбита).
- **Фенобарбитал** (в первый день внутрь дают нагрузочную дозу – 20 мг/кг, разделенную на 3 приема, со вторых суток - поддерживающую дозу – 3,5-4 мг/кг/сут.

Показания к фототерапии при ГБН (концентрация билирубина в крови)

- у доношенных новорожденных - 205 мкмоль/л и более
- у недоношенным новорожденных – 171 мкмоль/л и более
- у детей с очень низкой массой при рождении (менее 1250 г) -100-150 мкмоль/л

Состав инфузионной терапии при ГБН

На каждые 100 мл 5% раствора глюкозы добавляют:

- 1 мл 10% раствора глюконата кальция,
- 13 мл 0,9% раствора хлорида натрия,
- 1 мл 7% раствора хлорида калия.

Скорость вливания 10-12 мл/час.

Профилактика ГБН

- Каждую девочку необходимо рассматривать как будущую мать и проводить гемотрансфузию только по жизненным показаниям.
- Объяснять женщинам вред аборта в плане сенсбилизации организма.
- Всем женщинам, имеющим Rh-отрицательную кровь, в течение 24-72 часов после родов или медаборта следует ввести анти-D-глобулин (250-300 мкг).

Список литературы

- Неонатология : Учебное пособие : В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. 2. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. С. 111 - 165.
- «Актуальные вопросы патологии у новорожденных детей» (учебное пособие для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов). П/р Авдеевой Р.А., Красноярск, 2002 г. С. 62-80.
- Неонатальные желтухи (Усовершенствованные медицинские технологии)ю – М. – 2006. – 24 с.

Спасибо за внимание!

